

V

Les bases immunologiques du paludisme maternel

Elie Mavoungou
Professeur d'Immunologie

Résumé

Des millions de femmes qui deviennent enceintes dans les régions où le paludisme est endémique ont un grand risque de contracter une infection par *Plasmodium* qui mettrait leur grossesse en péril. Les complications de cette infection sont considérables pour le bébé aussi bien que pour la future mère. En absence de toute autre cause, on pense que l'augmentation du risque de développer une infection palustre au cours de la grossesse serait liée à la suppression de l'immunité anti-paludisme qui pré-existait chez la femme avant la grossesse. Bien que ce concept soit plausible, la signification du grand risque du paludisme maternel et de ses conséquences chez les primipares comparées aux multipares suggère qu'il y aurait beaucoup plus que l'immunosuppression de la future mère au cours de la grossesse. Les mécanismes sous-tendant certaines particularités cliniques et épidémiologiques troublantes du paludisme au cours de la grossesse pourraient être liées aux différences existant entre les souches de populations parasitaires infectant les femmes enceintes. Ces différences seraient occasionnées par les propriétés de cyto-adhérence du placenta humain, la présence ou l'absence d'anticorps anti-adhésion acquis lors des précédentes grossesses pour les multipares, ou la production élevée de certaines cytokines pro-inflammatoires en réponse au parasitisme du placenta humain. L'infection du placenta par *P.falciparum* provoque un déplacement du profil cytokinique de Th2 vers Th1 qui serait préjudiciable à la grossesse. L'augmentation de la sensibilité au paludisme au cours de la première grossesse pourrait s'expliquer par l'absence d'anticorps anti-molécules d'adhésion chez les primigestes qui

sont exposées pour la première fois à différentes souches de sous population de parasite qui adhèrent exclusivement à la chondroïtine sulfate A et à l'acide hyaluronique dans le placenta. Dans ce chapitre, nous présentons l'épidémiologie du paludisme maternel et ses conséquences. Nous mettons en lumière les possibles bases immunologiques et moléculaires qui pourraient contribuer au développement paludisme pendant la grossesse, particulièrement chez les primipares. Ces facteurs pourraient constituer la base d'une future recherche et de la formulation d'un nouveau vaccin.

1. Introduction

Le paludisme, la plus importante maladie parasitaire connue de l'homme est endémique dans 103 pays où plus de 2000 millions de personnes sont exposées à l'infection [1]. On estime à environ à 300-500 millions de cas de paludisme chaque année qui aboutissent à 1-2 millions de mort, principalement les enfants de moins de 5 ans vivant en Afrique sub-Saharienne [2]. À côté des enfants, environ 24 millions de femmes qui deviennent enceintes chaque année dans les régions endémiques pour le paludisme ont un grand risque de subir l'infection par *P.falciparum* et ses complications [3, 4]. Dans certains pays africains du Sud du Sahara, endémiques pour le paludisme, presque la moitié de toutes les femmes primipares seront parasitémiques à leur première visite anténatale. Les complications de ces infections, pour la future mère et pour le bébé, sont considérables et constituent l'un des problèmes majeurs de santé publique en Afrique. Les raisons de l'augmentation de la sensibilité au paludisme au cours de la grossesse et des manifestations cliniques ne sont pas aussi claires qu'elles l'ont été rapportées antérieurement. L'opinion antérieure sur la question considérant que la grossesse diminue l'immunité préexistante [7-9], n'explique pas en effet la différence observée dans le paludisme maternel entre les primipares et les multipares. Les données actuellement disponibles suggèrent que plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans ce phénomène [10, 11]. Une très large revue bibliographique des données disponibles sur les bases immunologiques de l'épidémiologie et les conséquences du paludisme maternel est

réalisée dans le présent article afin de proposer quelques mesures thérapeutiques contre cette infection et des mesures de contrôle de cette population à haut risque.

2. Description clinique de la maladie

2-1/ Epidémiologie du paludisme au cours de la grossesse

Il y a quelques caractéristiques majeures de l'épidémiologie du paludisme maternel qui sont très importantes pour la prise de décision adéquate dans les stratégies de contrôle de cette maladie. La première caractéristique, dans toutes les régions endémiques pour le paludisme, est que, la fréquence et la sévérité de l'infection sont plus importantes chez la femme enceinte que chez la même femme avant la grossesse et chez ses homologues non enceintes [11, 12]. Dans leur analyse résultant d'une étude longitudinale de quatorze ans menée en Gambie, chez des femmes âgées de 15 à 45 ans, McGregor et Smith [11] ont trouvé une forte prévalence de la parasitémie chez les femmes enceintes comparées à celles non enceintes vivant dans une même région. La fréquence et la densité des infections palustres étaient plus élevées chez ces femmes enceintes que chez les mêmes femmes avant la grossesse [11, 12]. La seconde caractéristique est que, la sensibilité à l'infection et la sévérité des manifestations cliniques du paludisme sont déterminées par le niveau de l'immunité de la femme avant la grossesse, ce qui dépend largement de l'intensité et de la stabilité de la transmission du paludisme [6, 13, 14]. Ainsi, dans les régions où la transmission du paludisme est faible et/ou instable, le degré d'immunité acquise des femmes avant la grossesse semble être faible, rendant la future mère et le fœtus sensibles à la plupart des conséquences graves du paludisme. Dans de tels cadres, les femmes enceintes, quelle que soit leur parité, primipares ou multipares, sont sensibles au paludisme [15] et l'issue de la grossesse associée à l'infection par *P. falciparum* est dramatique [15, 16]. À l'inverse, dans les régions de forte endémicité pour le paludisme où la transmission est dite stable, les

femmes acquièrent une immunité protectrice (ou prémunition) significative et les effets du paludisme maternel sur la future mère et le fœtus sont paradoxalement moins graves.

Ces deux caractéristiques épidémiologiques importantes engendrent deux conséquences du paludisme dans différentes zones [1, 5, 17].

La parité est un autre facteur important qui détermine la sensibilité et la sévérité du paludisme au cours de la grossesse. On sait que la sensibilité à l'infection chez les femmes non immunes est identique quelle que soit leur parité, qu'elles aient un ou plusieurs enfants [14, 15, 18]. Toutefois, dans les régions où la transmission est élevée et où l'immunité acquise est censée être significative, les primipares sont beaucoup plus affectées que les multipares [18]. Une situation intermédiaire peut être observée dans les régions méso-endémiques où les secondigravides (les femmes qui ont leur deuxième grossesse) ont été trouvées souffrant des effets de l'infection comparables à ceux des primipares [19]. En outre, il a été rapporté que l'augmentation du risque causé par le paludisme varie au cours de la grossesse. La prévalence de l'infection et la densité parasitaire sont élevées pendant la première moitié de la grossesse et diminuent progressivement jusqu'à l'accouchement, tandis que pendant la période post-partum, les parasitémiées sont habituellement similaires aux niveaux trouvés pendant les périodes précédant la grossesse [6, 11].

2-2/ Les conséquences du paludisme maternel.

Le paludisme maternel menace l'issue de la grossesse en affectant à la fois la future mère et le fœtus [4, 8, 19]. Les conséquences liées au paludisme au cours de la grossesse varient de place en place en fonction de l'intensité de l'infection.

2-2-1) Les conséquences chez la future mère

Les conséquences du paludisme maternel chez la mère vont de l'anémie sévère de la grossesse [20] aux complications graves, tels le paludisme cérébral, l'œdème

pulmonaire ou l'insuffisance rénale [15, 18, 21]. Ces conséquences sont observées dans les régions à transmission instable [22], dans les régions mésoendémiques [15], et dans des régions à forte transmission [20, 23]. Dans une région endémique du Mozambique par exemple, 16% de mort maternelle pourraient être directement attribuées au paludisme, particulièrement chez des adolescentes primipares [24]. Cela indique que la fatalité de l'issue de la grossesse attendue dans les régions hypoendémiques est aussi observée dans les zones d'hyperendémicité.

2-2-2) Les conséquences fœtales et postnatales

Il y a une série de preuves témoignant des effets adverses du parasitisme du placenta. Ces conséquences sur le fœtus varient aussi en fonction du lieu et en fonction de l'endémicité du paludisme. Dans la région de Saïgon où la transmission du paludisme est instable [25], le paludisme est reconnu comme étant responsable de 14% de mort fœtale depuis une cinquantaine d'années. D'autres études réalisées dans des régions hypoendémiques ont associé le paludisme pendant la grossesse à une mauvaise issue tels que l'avortement, les mort-nés, la prématurité et les retards de croissance intra-utérine [11, 22, 26]. De même, une revue bibliographique d'études réalisées dans des régions où le paludisme est fortement endémique révèle que la population soumise aux risques du paludisme justifie le taux élevé de mort à la naissance [19], les retards de croissance intra-utérine et la prématurité [5, 8, 27, 28]. La prévalence de l'infection et les facteurs de risque dans la population ainsi que des risques associés à l'anémie fœtale, le faible poids à la naissance et la mortalité infantile sont considérables [20]. Dans les régions hyper endémiques et dans les régions hypo endémiques, l'activité et la sévérité des infections déterminent si l'issue sera la prématurité, le retard de la croissance intra-utérine ou les deux à la fois [1, 29]. L'infection dans le premier ou le second trimestre de la grossesse abouti communément au retard de la croissance intra-utérine alors que l'infection tardive sévère provoque plus la prématurité que le retard de croissance à l'accouchement [29]. Il y a un déficit d'information concernant les effets du paludisme pendant la grossesse et leurs impacts sur la morbidité et la mortalité infantile. La complexité de multiples associations entre les différents effets du paludisme au cours de

la grossesse et d'autres effets socio-économiques dans la plupart des pays en développement rend difficile une telle évaluation.

L'anémie maternelle par exemple, est un facteur de risque de mortalité périnatale [30, 31] et pourrait aussi influencer la morbidité et la mortalité infantile par la réduction du poids du bébé à la naissance [6]. Une association entre l'anémie maternelle et la probabilité de mort de l'enfant dans la première année de sa vie indépendamment du faible poids à la naissance et de la prématurité a été rapportée par Dolan et ses collaborateurs en 1994 [32]. Cela pourrait s'expliquer par une augmentation du risque de développer une anémie dans l'enfance, puisque plusieurs travaux ont permis de trouver une corrélation directe entre le taux d'hémoglobine sanguin maternel et celui du cordon ombilical [6, 33-35].

La conséquence périnatale du paludisme la mieux étudiée au cours de la grossesse est le poids à la naissance. Il est défavorablement affecté par, à la fois, la parasitémie périphérique et celle placentaire [8, 19, 36]. L'augmentation du risque d'avoir un faible poids à la naissance pourrait raisonnablement justifier des problèmes d'une naissance et d'une enfance associées aux conséquences du paludisme [16]. On estime qu'environ 6% de mort infantile dans les régions où sévit le paludisme seraient indirectement liées au paludisme maternel [23]. Par ailleurs, il y a une grande sensibilité au paludisme des enfants nés de mères ayant le placenta infecté par *P. falciparum*, comparés aux enfants témoins, nés de mères au placenta non infecté [37] dans certaines régions endémiques pour le paludisme.

3. L'immunité de la future mère au cours de la grossesse

Les mécanismes qui sont à la base de certaines caractéristiques cliniques et épidémiologiques du paludisme au cours de la grossesse font actuellement l'objet d'intenses recherches et de stratégies de contrôle. Plusieurs hypothèses immunologiques

ont été proposées pour expliquer l'augmentation du risque des femmes enceintes de contracter le paludisme.

Au cours de la grossesse, il se produit une immunosuppression physiologique médiée par les hormones et les protéines associées à la grossesse. Cette régulation est considérée par certains comme un ajustement nécessaire au maintien du fœtus qui est antigéniquement différent de la future mère [38-40] et serait de ce fait comme un corps étranger. L'état de dépression immunitaire générale affecte l'ensemble des mécanismes spécifiques (pour maintenir la grossesse) et non spécifiques, qui entraînent une augmentation du risque à plusieurs infections, dont le paludisme.

Toutefois, quelques observations réalisées dans des régions où la transmission du paludisme est stable vont à l'encontre de cette idée répandue de la perte pendant la grossesse, de l'immunité préalablement acquise par la femme [6, 11, 41, 42]. De plus, une immunodépression généralisée ne peut pas expliquer l'influence de la parité ou de l'âge gestationnel sur la fréquence et/ou la sévérité de l'infection palustre observée au cours de la grossesse [19, 20].

De récentes études conduites dans des régions endémiques pour le paludisme révèlent que les propriétés de cyto-adhérence des parasites infectant le placenta humain et les réponses immunitaires cellulaires et humorales de l'hôte expliqueraient, dans une certaine mesure, les caractéristiques épidémiologiques frappantes observées dans le paludisme maternel [42-44].

3-1/ Grossesse et réponse immunitaire humorale

Le taux sérique d'IgG à différents stades de la grossesse reflète à peine le degré de protection de la future mère. C'est ainsi par exemple que le taux d'infection du paludisme maternel est le plus faible durant le troisième trimestre de la grossesse [8], quand la moyenne des gamma immunoglobulines chute à son plus faible taux [45]. Ce

taux semble être un taux relatif plutôt qu'absolu comme le suggère les mécanismes telle l'hémodilution de la rétention des fluides qui ont lieu pendant la seconde moitié de la grossesse, ainsi que le transfert transplacentaire des IgG de la mère au fœtus [45, 46].

Il ne semble pas que la sensibilité au paludisme soit la conséquence de ce défaut de production d'immunoglobulines puisque les réponses humorales à la vaccination sont normales au cours de la grossesse [45]. En 1965, Billewicz et ses collaborateurs n'avaient pas pu prouver dans une étude réalisée en Gambie, que la dépression de la partie humorale de l'immunité contre le paludisme fût associée à la grossesse [47]. Cette observation était en accord avec l'étude de Logie et al. [45] au cours de laquelle une activité correcte des précipitines envers les antigènes de *P. falciparum* dans 98% d'échantillons maternels et 97% d'échantillons de leurs nouveaux nés était rapportée. Cette observation suggérait qu'au cours de la grossesse, les futures mères demeurent immunologiquement réactives aux stimuli occasionnés par la parasitémie des plasmodies. Des preuves plus récentes indiquent qu'il y aurait une association entre la production d'anticorps reconnaissant les antigènes exprimés à la surface des érythrocytes et la protection contre le paludisme maternel [42, 44].

3-1-1/ Les propriétés de cyto-adhérence des parasites infectant le placenta humain

Après plusieurs années d'exposition au paludisme, les femmes acquièrent, comme tout adulte vivant en zone d'endémie palustre, une semi immunité contre *P. falciparum* : La prémunition. Les femmes enceintes sont cependant la seule population adulte à être sensible à l'infection palustre, et cette sensibilité diminuerait au fur et à mesure de la progression de la grossesse [19]. En absence de preuve de l'existence d'autre(s) mécanisme(s) effecteur(s), les études ultérieures avaient attribué la sensibilité au paludisme de la femme enceinte à l'immunosuppression de la grossesse [8, 38]. Mais cette théorie n'explique pas entièrement l'épidémiologie de cette infection. De récentes observations [48, 49] semblent plutôt confirmer l'hypothèse de McGregor émise en 1984

selon laquelle la grossesse établirait à l'intérieur de l'hôte immun un organe extrêmement vascularisé qui protégerait le parasite de la lyse par les mécanismes effecteurs extra-utérins de [50].

Cette protection ne serait que temporaire parce que la présence du parasite dans le placenta induit une réponse immune, qui, malgré le fait qu'elle soit peu efficace lors de la première grossesse, augmenterait avec les grossesses suivantes et deviendrait protectrice. Le placenta est le site préférentiel de la séquestration des érythrocytes infectés par *P. falciparum*, et peut être parasité, alors que le sang de la circulation périphérique ne contiendrait pas de parasites [8]. Pendant plusieurs années, de nombreuses études ont permis de comprendre que les protéines exprimées à la surface des cellules endothéliales du système vasculaire favorisaient la fixation des érythrocytes parasités. Parmi les récepteurs identifiés, il y a la molécule intracellulaire d'adhésion aux cellules (ICAM-1) encore dénommée CD36, la molécule d'adhésion aux cellules vasculaires (VCAM-1), la sélectine E, la sélectine P, la chondroïtine sulfate A (CSA) et la thrombospondine [51-54]. L'adhésion des érythrocytes parasités dans les organes spécifiques et leur séquestration subséquente seraient responsables du développement du paludisme maternel et de sa pathologie [53]. L'affinité de la fixation au récepteur endothélial particulier pourrait être liée au profil de la maladie. Certains récepteurs tel le CD36 et les thrombospondines sont utilisés par tous les isolats parasitaires, mais certains récepteurs pourraient sélectivement fixer d'autres sous populations de parasites [54].

En 1995, deux études indépendantes ont montré que des populations sélectionnées d'érythrocytes parasités peuvent reconnaître et fixer la chaîne de certains CSA dans le placenta, certaines autres en étaient incapables [55, 56]. Quelque temps après cette observation l'on a découvert que le CSA et l'acide hyaluronique étaient des récepteurs de l'adhésion des érythrocytes infectés sur le placenta humain [51, 57]. Bien que le rôle de l'acide hyaluronique demeure inconnu à ce jour, le CSA reste le seul récepteur incontestable des érythrocytes infectés par *P. falciparum* sur le placenta humain [43, 58, 59]. La séquestration des érythrocytes infectés proviendrait des interactions adhésives

entre les protéines dérivées des parasites et exprimées à la surface des cellules endothéliales et des cellules du placenta [10, 60].

D'autres études ont montré qu'il existerait des conditions structurales nécessaires à l'inhibition ou à l'adhésion des érythrocytes infectés dans le placenta, notamment le pourcentage de disaccharides sulfatés et non sulfatés dans la composition moléculaire du CSA [59, 61]. Dans le syndrome du paludisme placentaire, le principal ligand du parasite et l'antigène exprimé à la surface des érythrocytes infectés, la protéine de *P. falciparum* de la membrane des érythrocytes (*PfEMP-1*) codée par une famille de multigène nommée *var*, est un variant clonal capable d'échapper aux réponses immunes spécifiques [9, 10]. Il a été montré que les domaines de *PfEMP-1*, appelés DBL- γ , de l'anglais Duffy binding-like, exprimés par les *P.falciparum* placentaires, ont une grande affinité pour le CSA [62]. Toutes les populations parasitaires qui infectent le placenta, expriment seulement un variant de *PfEMP-1*, chacun contenant un domaine de DBL- γ ayant la faculté de fixer le CSA. En outre, Khattab et ses collaborateurs ont montré qu'il existait une preuve de la conservation antigénique dans les séquences de DBL γ exprimées par différents types de parasites [62]. Ces données reflètent le processus de l'adhésion du parasite dans la pathogenèse de l'infection palustre du placenta. Ces études sur l'adhésion suggèrent que le paludisme maternel surviendrait lorsque le placenta sélectionne une population parasitaire qui se fixe au CSA. L'infection par cette population parasitaire ne se produit pas chez les hôtes non enceintes et cette population diffère des autres isolats de terrain par le fait qu'elle présente une modification des déterminants antigéniques lui permettant d'échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte [9]. En dépit de sa prémunition, son immunité acquise antérieurement, une femme devient sensible à l'infection palustre durant sa première grossesse lorsque les parasites fixant le CSA rencontrent le placenta. Avec la succession des grossesses, la femme développerait une immunité croissante contre cette sous population de parasites sélectifs et réduirait la fréquence et la sévérité du paludisme maternel [63].

3-2/La susceptibilité liée à la gravidité

3-2-1/ Premières hypothèses

À la suite de certaines observations, trois hypothèses furent énoncées pour tenter d'expliquer le mécanisme à la base de l'augmentation de la sensibilité de la femme enceinte au paludisme, et particulièrement les primigravides.

Ce fut d'abord McGrégor, en 1983 puis en 1984 qui émit l'hypothèse que le placenta et les circulations utéro-placentaires étaient immunologiquement naïfs du paludisme et, par conséquent, que le développement d'une réponse immune spécifique acquise dans la circulation utéro-placentaire serait requis [41, 50]. Des expositions répétées aux parasites au cours du développement de la première grossesse et des grossesses subséquentes feraient que les réponses locales deviennent de plus en plus efficaces. La deuxième hypothèse suggère que la dépression immune générale associée à la grossesse serait le résultat des modifications hormonales et que ces changements seraient plus prononcés chez les primigravides [64]. Cependant cela n'explique pas pourquoi les parasites se multiplient et se développent facilement beaucoup plus dans le placenta que dans d'autres organes. Finalement, d'autres auteurs pensent que la sensibilité de la femme enceinte au paludisme serait due au rôle des facteurs immunosuppresseurs synthétisés dans le placenta, relatif au sang périphérique, et qui confèreraient une tolérance au parasite [65], favorisant ainsi une augmentation du nombre de parasites dans le placenta. Puisque les taux d'œstrogènes diminuent avec le développement de la grossesse, à cause de la diminution des synthèses, leur effet supprimeur sur l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire devrait cependant baisser [65]. Ainsi, les réductions des taux de cortisol et d'œstrogène observées avec l'augmentation de la parité pourraient aussi expliquer la moindre sensibilité au paludisme notée chez les multipares en comparaison aux primipares.

3-2-2/ L'anticorps anti-adhésion

Une part de la réponse immunitaire spécifique de l'hôte aux érythrocytes parasités par *P. falciparum* fixés au placenta est la production d'un anticorps, dans le cas des anticorps anti-adhésion qui limitent l'adhésion et l'accumulation des érythrocytes parasités dans le placenta [42, 66]. Le fait que la fréquence et les effets dévastateurs du paludisme maternel se produisent principalement au cours des premières grossesses dans une région endémique [19], indique que l'immunité protectrice contre le paludisme maternel serait fonction de la parité [42]. Il devient de plus en plus évident que cette immunité protectrice acquise dépendrait d'anticorps reconnaissant spécialement des variants d'antigènes de parasite exprimés à la surface des érythrocytes parasités par *P. falciparum* [44, 66, 67]. Ainsi, ce serait seulement les parasites qui expriment les variants d'antigènes pour lesquels l'hôte ne possède pas le taux adéquat d'anticorps qui provoqueraient la maladie [44]. Ces données expliquent l'épidémiologie du paludisme maternel mieux que les modifications quantitatives ou qualitatives du système immunitaire cellulaire au cours de la grossesse. Par exemple, le plasma de multipares Kenyanes est capable d'inhiber l'adhésion des parasites placentaires au CSA alors que le plasma d'hommes ou celui de primipares n'en sont pas capables [63]. Des résultats similaires d'études réalisées en Afrique de l'Ouest révèlent que les anticorps plasmatiques de Ghanéennes au troisième trimestre de la grossesse peuvent inhiber et même inverser la fixation des parasites sélectifs de CSA au récepteur du CSA. En outre, le taux d'anticorps est fortement corrélé à cette capacité inhibitrice [42]. Mais le taux adéquat d'anticorps dépend du niveau d'endémicité de la zone d'infection [44, 66], de la parité [49, 63] et de l'âge gestationnel [42, 44].

Ainsi, l'action précoce de la réponse anticorps efficace chez les multipares et le retard dans la production d'anticorps chez les primipares semblent être impliqués dans la différence de susceptibilité au paludisme maternel dépendant de la gravité des femmes enceintes [49].

Toutes ces données suggèrent que la production d'anticorps anti-adhésion souche indépendante, dirigés contre les parasites qui se fixent au CSA est une réponse humorale acquise, qui pourrait être protectrice dans différentes régions géographiques et qui est associée à une prévalence de l'infection fortement réduite et à la densité de cette infection. De façon plus importante, les antigènes des variants de surface qui favorisent l'adhésion au CSA pourraient être une cible pour la recherche de vaccin contre l'infection palustre maternel. Toutefois une toute récente étude vient de battre en brèche l'hypothèse de l'existence de souches parasitaires ayant une affinité pour le récepteur CSA exprimé dans le placenta. L'équipe du Professeur Mats Whalgren vient de démontrer en effet que les érythrocytes parasités par *P.falciparum* isolés du placenta de femmes provenant de la Gambie, du Gabon, du Ghana, du Sénégal et du Soudan se lient aussi bien au CSA, à l'acide hyaluronique qu'aux immunoglobulines non spécifiques de type M (IgM) et de type G (IgG) [68].

3-3/ L'immunité cellulaire

3-3-1/ L'immunité cellulaire déprimée et le profil des cytokines

Au cours de la grossesse, il y a une dépression transitoire de l'immunité à médiation cellulaire [69]. Bien que le mécanisme à la base l'immunité cellulaire déprimée ne soit pas encore bien compris, les hormones de la grossesse en sont considérées comme partiellement responsables. En effet, le cortisol, le taux d'œstrogène et une glycoprotéine ont été trouvés *in vitro* comme étant responsables de la dépression des réponses cellulaires [64, 70, 71]. Toutefois, cette dépression de l'immunité transitoire est considérée comme un événement de tolérance immunologique qui permet à l'organisme des femmes, de tolérer l'implantation de l'allogreffe du fœtus dans leur utérus [72]. L'absence d'une forte immunité maternelle anti-fœtale à médiation cellulaire et une réponse immune hormonale ont conduit les chercheurs à suggérer que le système

immunitaire cellulaire dans une grossesse normale est transférée vers la réponse cellulaire helper de type II dite Th2-like [72, 73]. Les réponses immunes de type 1 caractérisées par une production de l'interféron gamma (IFN- γ), de l'IL-12 et du facteur de nécrose de tumeurs (TNF- α) sont vues comme une immunité anti-fœtale chez les rongeurs, alors que les réponses à médiation Th2 associées à la production d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13 maintiennent la grossesse [39].

Ce shift dans la balance du profil de cytokines supprimerait les réactivités de type Th1 en faveur de celles de Th2 au cours de la grossesse. Ce shift surviendrait aussi bien dans le placenta d'humain que dans celui des rongeurs [39, 40, 72]. Bien que ce changement immunologique pendant la grossesse soit utile au fœtus, les conséquences de cette faiblesse de l'immunité cellulaire, serait la susceptibilité à un nombre de maladies infectieuses causées par les pathogènes intracellulaires notamment les infections virales, le paludisme et d'autres infections parasitaires ayant des interactions entre elles au cours de la grossesse [73, 74].

3-3-2/ L'interaction entre VIH et P.falciparum au cours de la grossesse

Il y a une interaction potentielle entre le paludisme et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le paludisme pourrait accélérer la progression de l'infection à VIH vers le développement du sida [75], à l'inverse, l'infection à VIH réduirait l'immunité contre le paludisme, occasionnant des infections plus fréquentes et plus sévères [76]. Ces deux infections ont de sérieuses conséquences chez la femme enceinte, chez leurs fœtus et chez les enfants, dans les régions du sud du Sahara. Une étude menée au Malawi a montré que le taux de paludisme maternel est plus élevé chez les femmes séropositives au VIH comparées à celles séronégatives [77]. Cette association était très surprenante chez les multipares. Comparés aux enfants nés de mères VIH séronégatives, les nouveaux nés des mères VIH séropositives avaient des niveaux de parasitémiés dans le sang du cordon plus élevés dans l'étude menée au Malawi [77]. Une

étude antérieure dans le même pays suggère fortement que l'exposition au paludisme maternel et les infections maternelles au VIH augmenteraient la mortalité post-infantile indépendamment du risque associé à l'exposition de l'infection maternelle à VIH et au paludisme [75].

L'une des raisons majeures avancées pour expliquer la susceptibilité des femmes VIH séropositives au paludisme, est la dérégulation des cytokines provoquée par le VIH et le manque de réponse protectrice par l'IFN- γ [76]. En 1999, Moore et son équipe avaient initialement observé que la production élevée d'IFN- γ en tant qu'élément d'un réseau très régulé de cytokines était importante dans le contrôle de l'infection palustre maternel. La perte de la réponse IFN- γ notée chez les femmes enceintes VIH séropositives [76], spécialement après stimulation antigénique de *P. falciparum* pourrait détériorer leur capacité à contrôler l'infection palustre. En outre, la perte substantielle de la production par les cellules mononucléaires des inter villosités placentaires d'IL-12, mais pas d'IL-18, ou de la protéine-10 (IP-10) inductible par l'IFN- γ , était observée chez les femmes ayant une co-infection VIH et *P. falciparum* [78]. La conséquence de cette détérioration serait l'augmentation de la sensibilité au paludisme maternel et ses effets puisque l'IL-12 serait également impliquée en tant que régulateur potentiellement critique de la réponse IFN- γ spécifique des antigènes de *P. falciparum* chez les femmes enceintes infectées par le VIH, et chez celles ayant une co-infection VIH et *P. falciparum* [78].

4. Pathologie et conséquences du paludisme maternel : les bases immunologiques.

4-1/ Les caractéristiques pathologiques

Les parasites qui infectent le placenta sont communément observés dans les érythrocytes avec ou sans dépôt de pigment dans les espaces ou les régions intervillositaires. Les villos chorioniques du syncytiotrophoblaste du chorion et le stroma contiennent aussi communément des pigments de *P. falciparum*, l'hémozoïne [79-81].

Les changements décrits dans les microvillis parasités inclus entre autres phénomènes, la prolifération du cytotrophoblaste, la nécrose syncytiotrophoblastique focale, la perte des microvillis syncytiaux et l'épaississement irrégulier de la membrane trophoblastique [79, 81]. L'importance des villos des cellules trophoblastiques dans certains placentas très parasités et un degré variable de l'épaississement de la membrane basale trophoblastique de manière focalisée et diffuse ont été décrits [80]. D'autres anomalies observées dans les espaces intervillositaires étaient la présence de cellules mononuclées contenant des pigments, une accumulation et une nécrose de pigments intra syncytiaux, une augmentation du taux de C1q, C4, C3, C9, de fibrinogène et de plasmine. Ces changements pathologiques du placenta parasité pourraient réduire la surface du syncytium exposée au sang maternel, détériorant ainsi les échanges materno-fœtaux. De même, la considérable anomalie des espaces intervillositaires pourrait altérer la fonction nutritionnelle du placenta, et à partir de là augmenter la fréquence des retards de croissance intra-utérine observée au cours des grossesses compliquées par le paludisme maternel. La cause de la pathologie placentaire n'est pas claire mais l'on spécule sur le fait que les effets directs de l'infection à *P. falciparum* et le dépôt de pigments avec sa réaction immunologique résultante (augmentation du dépôt de complément et d'immunoglobuline) pourraient être responsables de la proéminence cytotrophoblastique et de la nécrose fibrinoïde [79]. Cela suggère que le parasite induirait la pathologie fœtale par l'intermédiaire d'autres médiateurs cellulaires. Des études ont montré que le paludisme maternel favorise la production de cytokines Th1, augmentant la concentration d'IFN- γ , d'IL-2 et de TNF- α dans le placenta. Au Kenya, Fried et ses collaborateurs ont démontré en 1998 que le placenta des femmes enceintes, particulièrement celui des primipares, des régions holoendémiques pour le paludisme, contiendrait de plus fortes concentrations de cytokines Th1 et de TNF- α , mais une moins

forte concentration d'IL-10 que le placenta des femmes enceintes des régions non exposées à l'infection par *P. falciparum* [63].

Ces cytokines pro-inflammatoires pourraient être toxiques pour l'embryon ou endommager le trophoblaste placentaire aussi bien chez l'homme que chez les rongeurs [40, 77].

4-2/ Les conséquences du paludisme maternel : les bases immunologiques

L'implication de la production de cytokines pro-inflammatoires dans le placenta humain en relation avec l'infection par *P.falciparum* a fait l'objet de récentes études. Les effets délétères de la production élevée de ces cytokines dans le trophoblaste du placenta et conséquemment sur le fœtus, ont été démontrés chez la souris et sont suspectés au cours de la grossesse humaine [40, 77].

4-2-1/ L'avortement

Dans les régions hypo endémiques, le paludisme maternel a été montré associé à l'avortement spontané [82]. Mais l'association directe entre le paludisme et la perte du fœtus humain n'a jamais été étudiée comme il le faudrait dans les régions endémiques pour le paludisme. Toutefois, de plus fortes concentration d'IFN- γ , d'IL-2 et de TNF- α , connues pour entraîner la perte du fœtus chez la souris [83], ont été observées chez les femmes Kenyanes enceintes ayant un placenta parasité [63], et l'augmentation du taux de ces cytokines (les cytokines Th1) a également été corrélée aux avortements spontanés récurrents chez les humains [84].

Il a été rapporté que les cytokines Th1, en particulier TNF- α et IFN- γ , sont toxiques pour l'embryon [84], causent la nécrose de l'embryon implanté et augmentent le risque de contraction utérine résultant à l'expulsion du fœtus [85]. De plus, l'IFN- γ pourrait agir indirectement via l'induction ou l'activation des cellules NK. Chez les

humains, il a été montré que le taux de cellules NK dans le sang périphérique des femmes non enceintes qui ont eu des avortements spontanés répétés pourrait être significativement augmenté comparé à celui des femmes considérées comme normales par rapport à ce phénomène [85]. Cela suggère que l'activité exagérée des cellules NK pourrait être impliquée dans l'expulsion prématurée du fœtus. De plus les avortements spontanés ont été associés à la faible expression de l'antigène HLA-G à la surface des cellules NK de certaines femmes enceintes.

4-2-2/ La mort des enfants à la naissance

Les hypothèses avancées pour expliquer l'avortement sont aussi valables pour la mort des enfants à la naissance. Certaines d'entre elles sont présentées dans le tableau 1. De plus, un effet inhibiteur des cellules Th1 pourrait être important aussi bien dans la grossesse humaine que celle des animaux. Il a été rapporté que l'IFN- γ inhibe la production d'IL-10 ainsi que la sécrétion de GM-CSF de l'épithélium utérin. Ces cytokines sont connues pour promouvoir la croissance et la différenciation du trophoblaste. Leur inhibition, pourrait par conséquent être délétère pour le trophoblaste et le fœtus [86].

4-2-3/ Le faible poids de naissance, le retard de croissance intra-utérine et la prématurité

Le faible poids de naissance associé au paludisme a des causes différentes en fonction des différents contextes épidémiologiques. Dans les régions holoendémiques, une infection précoce au cours de la grossesse est associée à un retard de croissance intra-utérine alors qu'elle est associée à l'accouchement avant terme dans la grossesse tardive [5]. Le tableau présenté ci-dessous illustre certains des mécanismes suggérés. Toutefois, plusieurs de ces observations et de ces hypothèses font l'objet de sujets de recherches supplémentaires. Des élévations significatives du taux de cytokines Th1 dans le placenta humain ont été positivement corrélées avec le retard de croissance intra-utérine et la

prématurité [65]. Par exemple, l'IFN- γ et le TNF- α étaient significativement plus élevées chez les primipares qui accouchent de bébé de faible poids à la naissance dans une région du Kenya endémique pour le paludisme [63]. Ces données sont en accord avec celles de l'étude de Moormann réalisée au Malawi en 1999 [88] pour laquelle une induction des cytokines Th1 était corrélée chez des primipares infectées par *P. falciparum* ayant un retard de croissance intra-utérine.

Tableau 1. Production de cytokine et issue de la grossesse : hypothèses des mécanismes sous-jacents

Issue de la Grossesse	Production de cytokines	Mécanismes sous-jacents	Références
Faible poids de naissance			
(1) RCIU	IFN- γ , TNF- α Paludisme maternel	Inhibition de GM-CSF \rightarrow croissance \downarrow	65
(2) Prématurité		Thrombose du sang fœtal ; contraction utérine. \downarrow Nutrition placentaire. Anémie maternelle	88
Mort né	\uparrow IL-2, TNF- α Leishmaniose de Rongeurs	IFN- γ \rightarrow cellules NK \uparrow Dommage placentaire Résorption fœtale Inhibition de GM-CSF	85
Avortement	\uparrow IL-2, TNF- α et IFN- γ (souris et homme) ; \uparrow Cellules NK.	Embryo-toxicité, contraction	82, 83, 84
Anémie Maternelle	\uparrow TNF- α (Paludisme maternel)	? Inhibition de l'érythropoïèse	89, 91
Grossesse Normale	Cytokines Th1 spécialement IL-10	\downarrow Rejection de cellules T du fœtus	40, 71

La production de cytokine et la possible issue associée à la grossesse. Les facteurs tels les infections intracellulaires e.g. paludisme maternel et/ou infection maternelle à VIH pourrait favoriser la réponse Th1 dans le placenta humain.

Cependant, dans une étude indépendante menée au Kenya par Moore et ses collaborateurs en 1999, il avait été observé que la production d'IFN- γ était plus élevée dans les cellules des multipares dont le placenta n'était pas infecté [77]. De plus, il y avait une détérioration de la production *in vitro* de ces cytokines par les cellules mononuclées des mères ayant un paludisme maternel [77, 78], suggérant que l'élévation du taux d'IFN- γ observée dans les régions endémiques était plutôt un facteur critique (protecteur) dans la réponse immune contre l'infection à *P. falciparum*.

4-2-4/ L'anémie maternelle

L'anémie maternelle est une conséquence majeure du paludisme maternel dans les régions endémiques pour le paludisme [89]. Fried et ses collaborateurs ont démontré une forte association entre l'anémie maternelle sévère et le TNF- α chez des primipares Kenyanes [63]. Bien que le(s) mécanisme(s) à la base de cette corrélation ne soit pas clair(s), le TNF- α est connu comme inhibant l'érythropoïèse chez la souris en supprimant la formation des érythroblastes induites par l'érythropoïétine [90]. Étant donné le rôle de l'érythropoïétine, la suppression de sa production par les trophoblastes humains, favoriserait l'anémie maternel [91, 92]. En effet, une augmentation similaire du taux de TNF- α chez les enfants ayant une forte densité parasitaire en comparaison à un groupe d'enfants témoins, était aussi observée dans des zones d'endémie palustre au Kenya [93].

5. Conclusion et perspectives.

Bien que d'autres facteurs encore inconnus pourraient être importants dans l'épidémiologie et les conséquences du paludisme maternel, les données accumulées à ce jour, suggèrent fortement que le processus immunologique joue un rôle considérable. Les femmes préalablement semi immunes deviennent plus sensibles à l'infection palustre durant la grossesse. La présence des récepteurs de CSA favoriserait l'adhésion de la séquestration des érythrocytes infectés par *P. falciparum* dans le placenta des primipares non protégées. Les anticorps anti-adhésion dirigés contre les parasites fixant le CSA sont associés à la protection contre le paludisme maternel, mais ces anticorps ne se développeraient qu'au cours des grossesses successives, ce qui expliquerait la sensibilité des primipares, qui en sont dépourvues, à l'infection. Il y a aussi les spéculations qui indiquent que le processus pro-inflammatoire déclenchés dans le placenta par *P. falciparum* modifient la réponse immune cellulaire locale et le profile des cytokines et pourrait par conséquent être délétère pour la survie du fœtus. Quels sont les acquis de la recherche dans ce domaine ? Plusieurs de ces données devraient être confirmées dans des études multicentriques qui se focaliseraient sur les méthodes d'évaluation des modifications de femmes enceintes avec un aperçu sur la prévision de l'issue et des stratégies de contrôle de l'infection maternelle.

De telles stratégies pourraient inclure :

- (i) la prédiction de l'issue de la grossesse basée sur la détection du taux de cytokine dans la circulation générale ou dans le fluide amniotique et des moyens possibles d'intervention ;
- (ii) l'évaluation de l'association entre l'anticorps anti-adhésion et l'issue fœtale, et finalement le développement de vaccin contre des sous populations parasitaires infectant le placenta humain.

Jusqu'à tant que ces nouveaux outils soient développés, les domaines prioritaires de contrôle de la grossesse devraient encore nécessiter une approche multidimensionnelle impliquant l'utilisation des médicaments, des moustiquaires imprégnés aux insecticides, ainsi que les traitements intermittents et précoces de l'infection au cours de la grossesse y compris la supplémentation en fer. La conséquence clinique de l'infection palustre chez

les enfants d'Afrique dépend de plusieurs facteurs. Dans notre tentative de comprendre la maladie, nous avons souvent adopté une vision réductionniste. L'étude compartimentalisée individuelle des composés du parasite et des facteurs humains en vue d'essayer d'identifier les facteurs ayant un grand impact sur les conséquences de la maladie. De tels facteurs pourraient être des cibles d'intervention pour le développement de nouveaux outils de lutte tels que les médicaments efficaces en attendant la mise en œuvre de vaccins.

Il serait judicieux d'aborder la question de manière plus globale, en intégrant les connaissances acquises au cours de ces vingt dernières années. Il est clair à présent que les conséquences cliniques du paludisme dépendent tout à la fois des facteurs liés aux parasites, des facteurs de l'hôte et des facteurs géographiques et socio-économiques. Il n'est pas vain de se rappeler que la quinine par exemple, a été un médicament efficace pour le traitement du paludisme pendant plus de trois siècles, jusque dans les années trente. Malheureusement, à partir de ces années, les populations prenaient de la quinine dès qu'ils pensaient avoir contracté le paludisme. La combinaison des infections répétées avec l'automédication non maîtrisée a conduit chez certains aux développements d'hémolyse intravasculaire massive aiguë et de l'hémoglobinurie. En outre, le développement de plus en plus rapide de la résistance des parasites aux antimalariques devra être traité à sa juste valeur. La réussite dans le développement et l'accomplissement de nouveaux outils dépendront des rapports entre les chercheurs. Les chercheurs des pays Africains où le paludisme est endémique et qui ont une meilleure compréhension des us et coutumes et qui sont plus expérimentés dans la communication avec les populations des régions endémiques devront jouer un rôle essentiel à cet effet. Les populations devront elles-mêmes être au centre de nouvelles stratégies notamment en terme de formation, d'information et d'éducation.

Références bibliographiques

1. Menendez C, Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahiga E, Font F, Alonso PL. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J. Infect. Dis.* 181:1741-1745, 2000.
2. Snow RN, Craig M, Deichmann U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull. WHO* 77:624-640, 1999.
3. Snow RW, Trape JF, Marsh K. The past, present and future of childhood malaria mortality in Africa. *Trends Parasitol.* 17:593-597, 2001.
4. McGregor IA, Wilson ME, Billewicz WZ. Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa: its incidence and relationship of stillbirth, birthweight, and placental weight. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 77:232-244, 1983.
5. Steketee RW, Wirima JJ, Hightower AW, Slutcher L, Heymann DL, Breman JG. The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 55:33-41.
6. Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Reviews. Parasitol. Today* 5:178-183, 1995.
7. Blacklock DB, Gordon RM. Malaria infection as it occurs in late pregnancy: its relationship to labour and early infancy. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 19:327-363, 1925.
8. Ibanesebhor SE, Okolo AA. Placental malaria and pregnancy outcome. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 37:247-252, 1992.
9. Sherf A, Pouvelle BO, Buffet PA, Gysin J. Molecular mechanisms of *Plasmodium falciparum* placental adhesion. *Cell. Microbiol.* 3 :125-131, 2001.
10. Beeson JG, Brown GV, Molyneux ME, Mhango C, Dzinjalama F, Rogerson SJ. *Plasmodium falciparum* isolates from infected pregnant women and children are associated with distinct adherence and antigenic properties. *J. Infect. Dis.* 180:464-472, 1999.
11. McGregor IA, Smith DA. A health, nutrition and parasitological survey in a rural village (Keneba) in west Kiang, The Gambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 46:403-427, 1952.
12. Gilles HM, Lawson JB, Sibelas M, Voller A, Alan N. Malaria and pregnancy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 33:517-525, 1984.
13. Singh N, Mehra RK, Srivastava N. Malaria and infancy in an area of intense malaria transmission in central India. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 95:19-29, 2001.
14. Luxemburger C, Ricci F, Nosten F, Raimond D, Bathet S, White NJ. The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 91:256-262, 1997.
15. Wickramasuriya GAN. Clinical features of malaria in pregnancy. In: *Malaria and Ankylostomiasis in the Pregnant Woman*. Oxford University Press, London, pp.5-90, 1937.
16. Luxemburger C, McGready R, Kham A, Morison L, Cho T, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ, Nosten F. Effect of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission. *Am. J. Epidemiol.* 154:465-495, 2001.
17. Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heyman DL, Breman JG. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-saharan Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 55:2-7, 1996.
18. Nosten F. Malaria during pregnancy in area of unstable endemicity. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85:421-429, 1991.
19. Okoko BJ, Ota MOC, Yamuah KL, Nkpanam NE, Idiong D, Banya WAS, Avieka A, Osinusi K. Influence of maternal malaria infection on foetal outcome in The Gambia: 20 years after Ian McGregor. *J. health Popul. Nutr.* 20:4-11, 2002.
20. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 64:28-35, 2001.
21. Wattkinson M, Rushton DI. Plasmodial pigmentation and outcome of pregnancy in West African mothers. *Br. Med. J.* 287:251-254, 1983.

22. Endeshaw Y. Malaria in pregnancy: clinical feature and outcome of treatment. *Ethiopian Med.* 29:103-108, 1991.
23. Guyatt HL, Snow RW. Malaria in pregnancy as an indirect cause of infant mortality in Sub-Saharan Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med.* 95:569-576, 2001.
24. Granja AC, Machungo F, Gomes A, Bergstrom S. Adolescent maternal mortality in Mozambique. *J. Adolesc. Health* 28:303-306, 2001.
25. Hung LV. Peludisme et grossesse a Saigon. *Rev. Paludisme Med. Trop.* 83 :75-112, 1951.
26. Kasumba IN, Nalunkuma AJ, Mujuzi G, Kitaka FS, Byaruhanga R, Okong P, Egwang TG. Low birthweight associated with maternal anaemia and *Plasmodium falciparum* infection during pregnancy, in a periurban/urban area of low endemicity in Uganda. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 94:7-13, 2000.
27. Verhoff FH, Brabin BJ, van Buuren S, Chimsuku L, Kazembe P, Wit JM, Broadhead RL. An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi. *Eur. J. Clin. Nutr.* 55:682-687, 2001.
28. Shulman CE, Marshall T, Dorman EK, Bulman JN, Cutts F, Peshu N, Marsh K. Malaria in pregnancy: adverse effects on haemoglobin levels and birthweight in primigravidae and multigravidae. *Trop. Med. Int. Health* 6:770-778, 2001.
29. Sullivan AD, Nyirenda T, Cullinan T, Taylor T, Harlow SD, James SA, Meshnick SR. Malaria infection during pregnancy: intrauterine growth retardation and preterm delivery in Malawi. *J. Infect. Dis.* 179:1580-1583, 1999.
30. Zucker JR, Lacnité EM, Ruebush TK, Hightower AW, Adugesi JE, Campbell CC. Anaemia, blood transfusion practice age in Western Kenya. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 88:173-176, 1994.
31. Khan MM. Effect of maternal anaemia on foetal parameters. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad* 13:38-41, 2001.
32. Dolan G, Kuile F, Jacoutot V, White NJ, Luxemburge C, Malankiri L, Chongsuphajasiddhi L, Nosten F. Bednet for the prevention of malaria and anaemia in pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 87:621-626, 1994.
33. Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SB, Moody JB, Harrison C, Spencer A, Bunari O. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria. Reports on clinical malaria in Papua New Guinea. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 80:603-612, 1986.
34. Fleming FA. Anaemia in pregnancy in tropical Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 8:441-448, 1989.
35. Brabin BJ. Foetal anaemia in malarious areas: its causes and significance. *Ann. Trop. Paediatr.* 12:303-312, 1992.
36. Rogerson SJ, Beeson JG. The placenta in malaria: mechanisms of infection disease and foetal morbidity. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 93:S35-S42, 1999.
37. Le Hersan JY, Cot M, Personne P, Fievet N, Dubois B, Beyene M, Boudin C, Deloron P. Maternal placental infection with *Plasmodium falciparum* malaria morbidity during first 2 year of life. *Am. J. Epidemiol.* 146:826-831, 1997.
38. Bray RS, Anderson MJ. *Plasmodium falciparum* malaria and pregnancy. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 73:427-431, 1979.
39. Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Cleric M. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin. Exp. Immunol.* 106:127-133, 1996.
40. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol. Today* 18:478-482, 1997.
41. McGregor IA. Epidemiology malaria, anaemia and pregnancy. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 63:245-262, 1969.
42. Ricke CH, Staalsoe T, Koram K, Akanmori BD, Riley EM, Theander TG, Hviid L. 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 chondroitine sulfate A. *J. Immunol.* 165:3309-3316, 2000.
43. Beeson JG, Brown GV, Molyneux ME, Mhango C, Dzinjalama F, Rogerson SJ. *Plasmodium falciparum* isolates from infected pregnant women and children are

- associated with distinct adherence and antigenic properties. *J. Infect. Dis.* 180:464-472, 1999.
44. Staalsoe T, Megnekou R, Fievet N, Ricke CH, Zorning HD, Leke R, Taylor SW, Deloron P, Hviid L. Acquisition and decay of antibodies to pregnancy-associated variant antigens on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes that protect against placental parasitaemia. *J. Infect. Dis.* 184:618-626, 2001.
 45. Logie DE, McGregor IA, Rowe DS, Billewicz WZ. Plasma Ig concentration in mothers and newborn children in Africa and Europe with special reference to malaria studies in the Gambia, Nigeria and Switzerland. *Bull. WHO* 49:547-554, 1973.
 46. Okoko BJ, Wesumperuma HL, Ota MOC, Pinder M, Banya W, Gomez SF, McAdam KPJ, Hart CA. The influence of placental malaria infection and maternal hyper gamma globulinemia on transplacental transfer of antibodies and IgG subclasses in a rural West African population. *J. Infect. Dis.* 184:627-632, 2001.
 47. Billewicz WZ, William K, Voller A, McGregor IA. Immunofluorescence and the measurement of immune response to hyperendemic malaria. *Trans. R. Soc. Med. Hyg.* 59:395-414, 1965.
 48. Beeson JG, Reeder JC, Rogerson SJ, Brown GV. Parasite adhesion and immune evasion in placenta malaria. *Trends Parasitol.* 17:331-337, 2001.
 49. O'Neil-Dunne I, Achur RN, Agbor-Enoh ST, Valiyaveetil M, Nailk RS, Ockenhouse CF, Zhou A, Megnekou R, Leke R, Taylor DW, Gowder DC. Gravity-dependent production of productions that inhibit binding of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to placental chondroitin sulfate proteoglycan during pregnancy. *Infect. Immun.* 69:487-492, 2001.
 50. McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 33:517-525, 1984.
 51. Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 272:1502-1504, 1996.
 52. Chaiyaroj SC, Angkasekwinai P, Buranakiti A, Looareesuwan S, Rogerson SJ, Brown GV. Cytoadherence characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates from Thailand: evidence for chondroitin A as a cyto-adherence receptor. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 55:76-80.
 53. Gowder DC, Ockenhouse CF. Adherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin 4-phosphate. *Biosci. Rep.* 19:261-271, 1999.
 54. Newbold C, Warn P, Black G, Berendt A, Craig A, Snow B, Msobo M, Peshu N, Marsh K. Receptor-specific adhesion and clinical diseases in *Plasmodium falciparum*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 57:389-398, 1997.
 55. Rogerson SJ, Chanyanj SC, Ng K, Relder JC, Brown GV. Chondroitin sulfate A is a cell surface receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J. Exp. Med.* 182:15-20, 1995.
 56. Robert C, Pouvelle B, Meyer P, Muanza K, Fujioka H, Alkawa M, Sherf A, Gysin J. Chondroitin 4-sulfate (proteoglycan), a receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte on brain microvascular endothelial cells. *Res. Immunol.* 146:383-393, 1995.
 57. Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, Reeder JC, Chai W, Lawson AM, Molyneux ME, Brown GV. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat. Med.* 6:86-90, 2000.
 58. Fried M, Lauder RM, Duffy PE. *Plasmodium falciparum*: adhesion of placental isolates modulated by the sulfatation characteristics of the glycosaminoglycan receptor. *Exp. Parasitol.* 95:75-78, 2000.
 59. Alkhalil A, Achur RN, Valiyaveetil M, Ockenhouse CF, Gowder DC. Structural requirements for the adherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate proteoglycans of human placenta. *J. Biol. Chem.* 275:40357-40364, 2000.
 60. Pouvelle B, Buffet PA, Lepolard C, Scherf A, Gysin J. Cytoadhesion of *Plasmodium falciparum* ring-stage-infected erythrocytes. *Nat. Med.* 6:1264-1268, 2000.
 61. Chai W, Beeson JG, Lawson AM. The structural motif in chondroitin sulfate for adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes comprises disaccharide units of 4-O-

- sulfated and non-sulfated N-acetylgalactosamine linked to glucuronic acid. *J. Biol. Chem.* 277:22428-22446, 2002.
62. Khattab A, Kun J, Deloron P, Kremsner PG, Klinkert MQ. Variants of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein-1 expressed by different placental parasites are closely related and adhere to chondroitin sulfate A. *J. Infect. Dis.* 183:1165-1169, 2001.
 63. Fried M, Duffy PE. Maternal antibodies block malaria. *Nature* 395:851-852, 1998.
 64. Stimpson WH. Are pregnancy-associated serum proteins responsible for the inhibition of lymphocyte transformation by pregnancy serum. *Clin. Exp. Immunol.* 40:157-160, 1980.
 65. Rasheed FN, Bulmer JN, Dun DT, Menendez C, Jawla MFB, Jepton A, Jakobsen PH, Greenwood BM. Suppressed peripheral and placental blood lymphocyte-proliferative responses in first pregnancies: relevance to malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 48:154-160, 1993.
 66. Duffy PE, Fried M. Malaria during pregnancy: parasites, antibodies and chondroitin sulphate A. *Biochem. Soc. Trans.* 27:478-482, 1999.
 67. Fried M, Muga RO, Misore AO, Duffy PE. Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta: IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *J. Immunol.* 160:2523-2530, 1998.
 68. Rasti N, Namusoke F, Chene A, Chen Q, Staalsoe T, Klinkert MQ, Mirembe F, Kironde F, and Wahlgren M. Nonimmune immunoglobulin binding and multiple adhesion characterize *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes of placental origin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006 (in Press).
 69. May HO, Sexton MM. Clinical immunology of malaria. In: Krier JP. (Ed.), *Malaria III*. Academic Press, pp. 33-45, 1980.
 70. Brabin BJ. Malaria in pregnancy: current issues. *Africa Health* 19:19-20, 1997.
 71. Beer AE, Billingham RE. Maternal immunological recognition mechanism during pregnancy. In: Whellam J. (Ed.), *maternal Recognition of Pregnancy*. Ciba Foundation Symposium. 64:292-322, 1988.
 72. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in maternal-foetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon. *Immunol. Today* 14:353-358, 1993.
 73. Clerici M, Shearer GM. The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insight. *Immunol. Today* 15:575-580, 1994.
 74. Krishnan L, Guilbert LJ, Wegmann TG, Belsevic M, Mosmann TL. T-helper 1 response against *Leishmania major* in pregnant C57BL/6 mice increases implantation failure and foetal reabsorptions: correlation with increased IFN- γ and TNF and reduced IL-10 production by placental cells. *J. Immunol.* 156:653-662, 1996.
 75. Bloland PB, Wirima JJ, Steketee RW, Chilima B, Hightower A, Breman JG. Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi: evidence for increased mortality due to placental malaria infection. *AIDS* 9:721-726, 1995.
 76. Moore JM, Ayisi J, Nahlen BL, Misore A, Lal AA, Udhayakumar V. Immunity to placental malaria. II. Placental antigen-specific cytokine responses are impaired in human immunodeficiency virus-infected women. *J. Infect. Dis.* 182:960-964, 2000.
 77. Steketee RW, Wirima JJ, Bloland PB, Chilima B, Mermin JH, Chitsulo L, Breman JG. Impairment of a pregnant woman's acquired ability to limit *Plasmodium falciparum* by infection with human immunodeficiency virus type-1. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 55:42-49, 1996.
 78. Chaisavaneeyakorn S, Moore JM, Otieno J, Chaiyaroj SC, Perkins DJ, Shi YP, Nahlen BL, Lal AA, Udhayakumar V. Immunity to placental malaria. III. Impairment of interleukin (IL-12), not IL-18, and interferon-inducible protein-10 responses in the placental intervillous blood of human immunodeficiency virus/malaria-co-infected women. *J. Infect. Dis.* 185:127-131, 2002.
 79. Bulmer JN, Morrison L, Francis N, Greenwood BM. Placental malaria II. Semiquantitative investigation of the pathological features of the pathological features. *Histopathology* 22:219-223, 1993.

80. Galbraith RM, Faulk WP, Galbraith GM, Holbrook TW, Bray RS. The human materno-foetal relationship in malaria I: identification of pigment and parasites in the placenta. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 74:52-60, 1980.
81. Leopardi O, Donato F, Shein A. Malaric placentas. *Pathol. Res. Pract.* 192:892-893, 1996.
82. Nair LS, Nair AS. Effects of malaria infection on pregnancy. *Indian J. Malariol.* 30:201-214, 1993.
83. Chaouat G, Menu E, Clark DA, Dy M, Minkowski M, Wegman TG. Control of foetal survival in CBA X DBA/2 mice by lymphokine therapy. *J. Reprod. Fertil.* 89:447-458, 1990.
84. Hill JA. Evidence for a new immunological mechanism for a recurrent abortion in women. *Hum. Reprod.* 10:114-120, 1995.
85. Kwak JY, Beaman KD, Gilman-Sachs A, Ruiz JE, Schewitz D, Beer AE. Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+ and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am. J. Reprod. Immunol.* 34:93-99, 1995.
86. Robertson SA, Seamark RF, Gulbert LJ, Wegman TG. The role of cytokine in gestation. *Crit. Rev. Immunol.* 14:239, 1994.
87. Richards AL. Tumor necrosis factor and associated cytokines in the host response to malaria. *Int. J. Parasitol.* 27:1251-1263, 1997.
88. Moormann AM, Sullivan AD, Rochford RA, Chensue SW, Bock PJ, Nyirenda T, Meschnick SR. Malaria and pregnancy: placental cytokine expression and its relationship to intrauterine growth retardation. *J. Infect. Dis.* 180:1987-1993, 1999.
89. Brabin BJ, Mezza G, Sapau J, Kelly G, Piano J. Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area of Papua New Guinea. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 84:11-24, 1990.
90. Udupa KB, Sharma BG. Possible role of tumor necrosis factor (TNF-) in erythropoietic suppression by endotoxin and granulocyte/macrophage colony-stimulatory factor. *Am. J. Hematol.* 52:178, 1996.
91. Conrad KP, Benyo DF, westerhausen A, Mites TM. Expression of erythropoietin by the human placenta. *FASEB J.* 10:760, 1996.
92. Frede S, Fandrey J, Jelkman WE, Pagel H. Inhibition of erythropoietin production by cytokines: implication for the anaemia in inflammatory states. *Ann. New York Acad. Sci.* 718:300-309, 1994.
93. Othoro C, Lal AA, Nahlen B, Koech P, Orago ASS. A low interleukin-10-tumor necrosis factor ratio is associated with malaria region in Western Kenya. *J. Infect. Dis.* 179: 279-282, 1999.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.