PALUDISME ASSOCIE A LA GROSSESSE : CONSEQUENCES ET PERSPECTIVES D'INTERVENTION

M. COT, P. DELORON

Med Trop 2003 ; **63** : 369-380

RESUME • Selon les conditions locales de transmission du paludisme, les conséquences de cette affection pendant la grossesse sont différentes. Il semble que les complications aiguës et graves (mortalité fœto-maternelle, accès pernicieux) se limitent aux régions d'endémie instable où les cas sont peu fréquents en-dehors des épisodes épidémiques. En zone de paludisme stable, il se pose essentiellement des problèmes d'anémie chez la mère et de retard de croissance fœtale responsable d'un déficit pondéral à la naissance, particulièrement marqué chez les primigestes. En outre, il a été constaté récemment une augmentation de la fréquence et de la gravité du paludisme placentaire chez les femmes infectées par le VIH. Depuis 1964, plusieurs essais contrôlés de prophylaxie ont été réalisés, principalement en Afrique intertropicale (paludisme stable). Ils ont pour la plupart montré une élévation du poids de naissance dans le groupe des femmes placées sous prophylaxie, surtout importante lors de la première grossesse. Les effets sont également perceptibles sur l'anémie placentaire. Lorsqu'il existe une co-infection VIH-paludisme, il semble que la prévention soit moins efficace et qu'il soit nécessaire d'augmenter les doses d'antipaludiques chez les femmes co-infectées. En termes de santé publique, la systématisation de la prophylaxie pendant la grossesse dans les zones d'endémie palustre nous semble une mesure à promouvoir activement. Les recommandations actuelles préconisent l'association sulfadoxine-pyriméthamine, utilisée à doses curatives lors des visites prénatales (traitement intermittent), plus efficace que la chloroquine en raison de la très forte résistance des souches parasitaires à ce médicament. Le coût élevé de la méfloquine et les doutes quant à son innocuité pour la femme enceinte rendent difficiles son utilisation systématique dans les pays en développement. Cette prophylaxie intégrée aux consultations prénatales devrait renforcer les activités de prévention chez les femmes enceintes dans les structures de soins périphériques, en particulier en matière de nutrition et de vaccination. L'identification de récepteurs moléculaires intervenant dans le phénomène de cytoadhérence des hématies parasitées au placenta permet d'envisager de nouvelles solutions thérapeutiques et vaccinales qui pourraient s'appliquer aux femmes enceintes, particulièrement aux primigestes.

MOTS-CLES • Paludisme - Grossesse - Anémie - petit poids de naissance - Mortalité maternelle - Mortalité néonatale.

MALARIA DURING PREGNANCY: CONSEQUENCES AND INTERVENTIONAL PERSPECTIVES

ABSTRACT • The impact of malaria during pregnancy varies greatly according to the intensity of transmission. Severe acute complications including cerebral malaria or materno-fetal death seem to be confined to areas of unstable transmission where malaria is uncommon except during epidemics. In areas of stable endemicity, the main consequences are maternal anemia and intra-uterine growth retardation resulting in low birthweight (LBW) particularly after first pregnancies. Recent studies have demonstrated that frequency and severity of placental malaria are greater in pregnant women with concurrent HIV infection. Since 1964 several controlled trials have been conducted to evaluate chemoprophylaxis in pregnant women mainly in tropical Africa where malaria transmission is stable. Findings have usually demonstrated an increase in mean birth weight after prophylaxis especially among primigravidae. Prophylaxis also had beneficial effects on anemia. Another finding of these trials was that prevention is less effective for women with HIV co-infection and that higher doses may therefore be required in such cases. In our opinion prophylaxis should be actively promoted as a routine public health measure for pregnant women in endemic areas. Current recommendations call for the use of a sulfadoxine-pyrimethamine twice or three times during pregnancy in antenatal clinics. This combination is more effective as a result of strong resistance of parasites to chloroquine. High cost and possible adverse effects in pregnant women prohibit routine use of mefloquine in developing countries. Integration of malaria prophylaxis into antenatal care services with nutrition and immunization measures should enhance the overall efficacy of prevention in outlying clinical facilities. Recent identification of molecular receptors involved in the cytoadherence of parasitized red blood cells to the placenta may lead to the development of new therapeutic or vaccinal approaches for pregnant women.

KEY WORDS • Malaria – Pregnancy - Anemia – Low birthweight – Maternal mortality – Neonatal mortality.

Les premières publications des complications induites par le paludisme pendant la grossesse remontent à une centaine d'années. Celles-ci, effectuées au cours d'épidémies ou de cas sporadiques (1-3), avaient mis en évidence des conséquences graves pour la mère (accès pernicieux mortel) ou pour le fœtus (avortement ou naissance d'un enfant mort-né).

Ces observations alarmantes ont été tempérées par la réalisation d'enquêtes épidémiologiques systématiques en

• *Travail de l'unité de recherche 010 (M.C., P.D., Directeurs de recherche), IRD (Institut de Recherche pour le Développement), Laboratoire de parasitologie, Faculté de pharmacie, Paris, France.*

• *Correspondance : M. COT, IRD (Institut de Recherche pour le Développement), UR 010, faculté de pharmacie, laboratoire de parasitologie, 4 avenue de l'observatoire, 75270, Paris Cedex 06 • Fax : 01 53 73 96 17 • E-mail : michel.cot@ird.fr •*

Afrique Noire, où l'endémie est intense. Ces enquêtes ont montré un tableau assez différent, le taux de prévalence élevé d'infections plasmodiales du placenta contrastant avec un tableau clinique relativement discret chez les mères (4, 5). Au début des années cinquante, il était admis qu'en fonction de l'endémicité, deux situations cliniques pouvaient être distinguées : morbidité et mortalité élevées de la mère et de l'enfant en cas de paludisme instable, relative bénignité en cas de paludisme stable (6).

Ce constat plutôt rassurant concernant les régions de forte transmission palustre, attribué à une meilleure protection immunitaire individuelle, était toutefois tempéré par la constatation d'une diminution du poids de naissance associée à l'infection placentaire (7), elle-même responsable d'une morbidité et d'une mortalité accrues chez le jeune enfant. Pour prévenir la survenue de ces manifestations, Archibald évoquait dès les années 1950 la possibilité de protéger les femmes enceintes par chimioprophylaxie au Nigeria (8).

Actuellement, la plus grande sensibilité des femmes enceintes à l'infection palustre, la diminution de poids de naissance et l'anémie maternelle associées à l'infection palustre du placenta, justifient le fait que ce problème soit considéré comme une priorité de santé publique en zone de forte endémie. Le risque est particulièrement important en Afrique Noire, où on estime que 24 millions de femmes sont exposées chaque année, alors que moins de 5 % d'entre elles bénéficient de mesures de prévention efficaces (9).

CONSEQUENCES DE L'INFECTION PALUSTRE PENDANT LA GROSSESSE

A partir des années 1960, de nouvelles enquêtes ont été menées dans les zones de paludisme instable, notamment en Malaisie (10), en Inde (11, 12), en Thaïlande (13, 14), en Afrique du Sud (15), au Zimbabwe (16), au Rwanda (17) et à Madagascar (18). Il est assez difficile de présenter un tableau unique de ces conséquences, la fréquence des signes cliniques et des complications obstétricales variant en fonction des conditions locales de transmission, les manifestations les plus graves étant notées lors d'épidémies aiguës survenant dans des populations non immunes, et les plus bénignes dans des zones où une faible transmission permet de maintenir un degré minimal de prémunition. Toutefois, ces études ont globalement confirmé les résultats des premières observations et ont montré que l'impaludation placentaire touchait à peu près également primigestes et multigestes, que les signes cliniques d'accès palustre et l'anémie étaient fréquents pendant la grossesse, et que les complications telles que la mort in utero ou l'avortement n'étaient pas exceptionnelles. Il est très difficile de savoir si les conséquences cliniques du paludisme dans les régions de faible endémie sont plus redoutables en cours ou en-dehors de la grossesse, du fait de l'absence de groupe de comparaison dans les études disponibles. Il paraît toutefois évident que la possibilité de complications graves, liées à l'absence de prémunition, doit conduire à la plus extrême prudence car elles mettent en jeu le pronostic vital du fœtus.

Dans les zones d'endémie stable (particulièrement l'Afrique intertropicale), plusieurs dizaines d'enquêtes descriptives portant sur des échantillons importants de femmes accouchant en maternité ont été réalisées (19-21). Ces études en général concordantes ont permis de dresser un tableau relativement clair des conséquences de l'infection plasmodiale au cours de la grossesse, très différent des observations réalisées dans les régions de faible transmission.

Morbidité et mortalité maternelles

Les parasitémies sont globalement plus fréquentes chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes, en raison, entre autres, de la dépression immunitaire induite par la grossesse. Cette susceptibilité, maximale au cours de la première grossesse, décroît au cours des grossesses ultérieures si bien que, chez les multigestes, le risque d'infection plasmodiale ne semble pas plus élevé que chez les femmes non enceintes de même âge. Les dernières analyses réalisées ayant utilisé des modèles multivariés, il semble que cet effet soit essentiellement dépendant de la parité et non de l'âge, bien que ces deux variables soient très liées dans les zones intertropicales (22). Les manifestations cliniques aiguës sont rares et se limitent le plus souvent à une hyperthermie dont la survenue est d'autant plus probable que la densité parasitaire est élevée ; on ne relève aucune mention, dans la littérature, d'accès pernicieux pendant la grossesse dans ces zones de forte endémie. Ceci est vrai aussi bien chez les multigestes que chez les primigestes, qui en dépit d'une susceptibilité accrue à l'infection, conservent une immunité efficace vis-à-vis des symptômes cliniques (19-21).

L'anémie est fréquente chez les femmes enceintes infectées et touche davantage les primigestes que les multigestes (23-29). Le paludisme n'est pas la seule cause d'anémie pendant la grossesse : les carences martiales (par carence d'apport alimentaire ou infestation par ankylostomes), les carences en acide folique et les hémoglobinopathies sont des étiologies possibles. Cependant, on trouve en général une forte association entre la présence de parasites dans le placenta ou dans le sang périphérique de la mère et la survenue d'une anémie, ce qui confirme le rôle majeur joué par cette affection parasitaire, même en présence de facteurs associés (23, 24, 28-34).

Du fait de son caractère progressif et chronique, il est difficile d'apprécier le retentissement de ce syndrome sur l'état de santé de la mère et le déroulement de la grossesse. Il semble bien supporté cliniquement, si l'on définit l'anémie comme un taux d'hémoglobine de moins de 11 g/dL (22, 30). Dans ce cas, la très grande majorité des femmes résidant en zone d'endémie (entre 72 % (35) au Zaïre et 94 % (28) en Papouasie - Nouvelle Guinée) doivent être considérées comme anémiées, ce qui pose le problème de la validité de ce seuil classique. En pratique, seuls les anémies très sévères, susceptibles d'être aggravées par les hémorragies du post-partum (36), semblent représenter un danger incontestable pour la mère. La prévalence de ces anémies graves est assez variable selon les zones : Shulman *et Coll* (29) l'estiment à près de 10 % sur la côte est du Kenya où l'infestation des femmes enceintes par les ankylostomes est intense, alors qu'elle ne dépasse pas 3 à 4 % dans la majorité des études réa-

lisées en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale (35). D'une manière générale, les informations dont on dispose sur les conséquences de l'anémie pendant la grossesse sont insuffisantes (37), et l'absence d'accord entre les auteurs sur des seuils de référence (selon les études, des seuils minimaux de 7, 8, 10 ou 11 g/dL ont été proposés) renforce cette imprécision.

L'estimation de chiffres de mortalité maternelle attribuables au paludisme est très délicate : l'observation de très grands échantillons est nécessaire et la détermination des causes de décès sujette à caution. Néanmoins, Brabin et Verhoeff (38) ont récemment effectué une revue des études ayant publié des chiffres, plus ou moins fiables, de mortalité matemelle. Ils donnent des intervalles assez larges, de 1 à 215 décès pour 100 000 femmes pour les études hospitalières, et de 19 à 364 décès pour 100 000 en ce qui concerne les études en communauté.

Infection placentaire

En ce qui concerne l'impaludation du placenta à l'accouchement, nous avons porté sur le tableau I les taux de prévalence relevés au cours des principales enquêtes effectuées à partir de 1952 dans des régions d'endémie stable. Ces taux varient entre 10 % et 34 % de l'ensemble des femmes. Ils sont une fois et demie à deux fois plus élevés chez les primigestes que chez les multigestes dans toutes les études où le rang de gestation a été noté. Les travaux cités ont été effectués dans des zones et à des périodes différentes et les techniques de recherche des parasites ne sont pas toujours homogènes. Lorsque les données ont été recueillies sur un échantillon important, pendant une durée suffisamment longue pour que le caractère saisonnier de la transmission ne puisse constituer un biais, et lorsque les auteurs ont décrit les conditions locales de transmission, il apparaît logiquement que les taux les plus faibles sont relevés dans les régions où le paludisme ne se transmet que quelques mois pendant l'année (Nord du Nigeria, Burkina Faso, Gambie, basses terres de Madagascar...) et dans les enquêtes effectuées en milieu urbain (Gambie, Burkina Faso, Mozambique...).

Morbidité et mortalité fœtale et néonatale

Le poids de naissance est constamment plus faible lorsque le placenta est impaludé que lorsqu'il est sain (Tableau I) (7, 8, 18, 24, 28, 32, 43-54). La différence est variable suivant les enquêtes (55 à 348 g), presque toujours significative lorsque l'effectif est important et qu'un test statistique a été effectué. Cette diminution de poids de naissance se traduit surtout par une augmentation de la proportion de nouveau-nés de moins de 2 500 g (de l'ordre du double en cas d'infection placentaire), ce qui représente un réel problème de santé publique, ces enfants étant sujets à une morbidité et à une mortalité accrues (39, 40). Le mécanisme de survenue du petit poids de naissance (PPN) a longtemps été attribué à un retard de croissance intra-utérin (RCIU) plutôt qu'à un accouchement prématuré, du fait de la diminution des échanges trophiques entre la mère et le fœtus, liée à l'inflammation placentaire (20, 28). Les dernières enquêtes semblent montrer que prématurité et RCIU sont en fait associés, sans qu'il soit possible de déterminer un mécanisme préférentiel en fonction de la date de l'infection placentaire (41). D'après une revue récente effectuée par Steketee *et Coll* (42), la part du paludisme dans la survenue de PPN est variable

Tableau I - Relation entre l'infestation placentaire et le poids de naissance (zones d'endémie stable).

Année	Auteur principal (réf.)	Région	Prévalence des infections placentaires*		Différence de poids de naissance**
			Ensemble des femmes (n)	Primigestes uniquement	
1952	Bruce-Chwatt (7)	Nigeria	22,3 % (551)	-	145***
1956	Archibald (8)	Nigeria	14,6 % (451)	20,2 %	170***
1958	Archibald (43)	Nigeria	14,1 % (440)	-	298***
1958	Cannon (44)	Nigeria	33,2 % (392)	62,5 %	310***
1959	Spitz (45)	Nigeria	23,6 % (576)	36,4 %	89
1962	McLaren (46)	Tanzanie	21,5 % (400)	-	55
1968	Jelliffe (47)	Ouganda	16,1 % (570)	21,6 %	263***
1972	Kortmann (24)	Tanzanie	34,1 % (413)	37 %	75
1978	Reinhardt (48)	Côte d'Ivoire	33,7 %(196)	-	120
1983	McGregor (49)	Gambie (urbain)	11,8 % (2765)	15,7 %	165
		Gambie (rural)	26,8 % (3194)	46,7 %	173
1986	Paksoy (50)	Vanuatu	11,4 % (176)	-	650
1987	Cot	Burkina Faso	10,3 % (783)	16,8 %	245***
1990	Brabin (28)	Papouasie	19,4 % (469)	30,5 %	34
1991	Cot	Cameroun	30,4 % (848)	45,2 %	148***
1992	Desowitz (51)	Papouasie	19,3 % (16)	40,9 %	166
1993	Bergstrom (32)	Mozambique	12,4 % (202)	-	144
1994	Gazin (52)	Burkina Faso	16,9 % (1040)	26 %	211***
1994	Morgan (53)	Sierra Leone	18,5 % (768)	25,7 %	265***
1996	Matteelli (54)	Zanzibar	17,6 % (327)	28,2 %	348***
2002	Cot (18)	Madagascar	25,7 % (350)	44,8 %	249***

* Diagnostic d'impaludation placentaire active; les enquêtes se référant à des parasitémies périphériques ou à des traces d'infections anciennes ne figurent pas dans ce tableau.
L'année se réfère à la publication de l'étude, sauf pour Cot, 1987 et Cot, 1991 : données non publiées.
** Comparaison des moyennes de poids de naissance (en grammes) entre les femmes ayant un placenta infecté ou non.
*** Différence statistiquement significative.

Tableau II - Prévalence du paludisme congénital (zones d'endémie stable).

Année	Auteur principal (réf.)	Pays	Technique utilisée*	Prévalence des infections congénitales**	Prévalence des infections placentaires***	Prévalence des infections maternelles	Effectif total des mères
1952	Bruce-Chwatt (7)	Nigeria	SP	0,2 % (1)	22,3 %	27,4 %	551
1958	Cannon (44)	Nigeria	SP	0	25,6 %	-	117
1959	Spitz (45)	Nigeria	SP	0	23,6 %	-	576
1968	Jelliffe (47)	Ouganda	SP	0,2 % (1)	16,1 %	-	569
1976	Kortmann (24)	Tanzanie	C	3,8 % (38)	19,7 %	23,2 %	1009
1978	Reinhardt (48)	Côte d'Ivoire	C	21,8 % (43)	33,7 %	39,4 %	177
1984	McGregor (49)	Gambie	SP	0	100 %	-	147
1987	Cot	Burkina	C	0	10,3 %	-	780
1990	Omanga (55)	Zaïre	SP	4,1 % (39)	-	13 %	953
1991	Boukari (56)	Togo	C?	0,6 % (1)	8 %	26,7 %	150
1991	Chippaux (57)	Bénin	SP	7,3 % (4)	-	51 %	55
1991	Larkin (58)	Zambie	SP	29 % (19)	-	63,5 %	65
1992	Desowitz (51)	Papouasie	C	0	19,3 %	7,2 %	83
1993	Nyirjesy (59)	Zaïre	C	8,75 % (26)	32,7 %	20,9 %	297
1993	Bergstrom (34)	Mozambique	C	1,5 % (3)	12,4 %	16,3 %	202
1996	Redd (60)	Malawi	C	6,7 % (140)	18,7 %	15 %	2 080

*C : recherche des parasites dans le sang du cordon.
SP : recherche des parasites dans le sang périphérique de l'enfant.
** Entre parenthèses : nombre de sujets positifs.
*** Etude de Mc Gregor (1984) : parasitémie recherchée sur 147 enfants nés de mères dont les placentas étaient tous infectés.
Etude de Nyirjesy (1993) : placentas examinés pour 101 accouchements seulement.
L'année se réfère à la publication de l'étude, sauf pour Cot, 1987 : données non publiées.

selon les études, entre 13 % et 70 % des PPN attribuables au RCIU et entre 8 % et 36 % des PPN attribuables à la prématurité.

Certains auteurs (20) ont noté des taux de mortinatalité plus élevés dans les zones d'endémie palustre, particulièrement chez les primigestes qui ont une plus grande susceptibilité vis-à-vis de l'infection plasmodiale. Toutefois, aucune des enquêtes effectuées en zone d'endémie stable ne permet de conclure à une association directe entre le paludisme pendant la grossesse (en particulier l'infestation placentaire) et l'augmentation de la fréquence des naissances d'enfants mort-nés.

Les mêmes considérations s'appliquent aux avortements tardifs. De plus, comme il est exceptionnel que les femmes enceintes puissent être suivies pendant le premier trimestre de la grossesse, il est difficile de savoir le rôle joué par le paludisme sur les avortements précoces qui ne sont en général pas rapportés par les femmes.

Longtemps contestée, la réalité de l'infection transplacentaire du nouveau-né est maintenant admise par tous les auteurs. Selon les études, sa fréquence est toutefois très variable : elle va de 0 à 29 % du nombre total d'accouchements observés et de 0 à 69 % des enfants nés avec des placentas infectés (Tableau II) (7, 24, 32, 44, 45, 47-49, 51, 55-60). Les techniques de mise en évidence des parasites étant à peu près similaires dans toutes les études, les différences importantes constatées à l'intérieur de zones où les conditions de transmission du paludisme sont a priori comparables n'ont pas reçu d'explication satisfaisante.

En ce qui concerne le pronostic de ces infections, deux études (22, 24) rapportent le suivi clinique et parasitologique pendant plusieurs jours de nouveau-nés porteurs de Plasmodium (9 sujets dans la première étude, 16 sujets dans la seconde). Aucun des enfants n'a présenté de signe clinique de paludisme et la parasitémie s'est dans tout les cas négativée dans les 24 heures ayant suivi la naissance sans qu'il ait été institué de traitement. En général (à la différence des observations réalisées en zone d'endémie instable), les auteurs s'accordent sur la bénignité du paludisme congénital.

Interaction paludisme-VIH

Dès l'apparition, puis la progression rapide, de l'épidémie de sida dans les pays d'endémie palustre, la question s'est posée d'une facilitation réciproque des deux affections, en particulier d'une augmentation de la susceptibilité individuelle et de la gravité des accès palustres, liée à l'effondrement des défenses immunitaires entraîné par le VIH. Si les premières études ne concluaient pas en faveur d'une telle interaction (61), le suivi de près de 3000 femmes enceintes au Malawi, où la prévalence du VIH dans cette population croissait régulièrement (5,5 % en moyenne pendant la durée de l'étude -1987 à 1989-), a montré une nette augmentation de la prévalence et de la densité parasitaire moyenne de *P. falcipanum* chez les femmes infectées par le VIH par rapport aux femmes séronégatives (62). Plus récemment, une série de travaux menés dans des régions (Malawi, Kenya) où les taux de prévalence du VIH chez les femmes enceintes ont atteint des valeurs très élevées, de l'ordre de 25 %, a confirmé ces premiers résultats de manière irréfutable (34, 63). L'aggravation éventuelle de l'infection à VIH par une impaludation de la femme enceinte a été évoquée, mais cette hypothèse n'a pas été, à notre connaissance, étayée par des résultats probants d'enquêtes épidémiologiques (64).

La co-infection paludisme-VIH a un effet particulièrement marqué sur le poids de naissance de l'enfant, les deux affections se potentialisant mutuellement (34, 65). Ce renforcement de l'effet exercé par chacune des pathologies, lorsqu'elles sont associées, se manifeste également au niveau de l'anémie maternelle du post-partum (65). Il semble enfin que

la mortalité post-néonatale (de 28 jours à un an de vie) soit augmentée en cas de paludisme, selon que les mères aient ou non présenté une infection palustre à l'accouchement (66).

Pour résumer l'ensemble de ces études, les conséquences du paludisme pendant la grossesse diffèrent selon les régions et les populations. La survenue de complications aiguës et graves semble se limiter aux zones où le paludisme est instable. Lorsque la transmission est plus importante (et le nombre de sujets exposés plus grand), la pathologie apparaît plus discrète et plus insidieuse : les épisodes de parasitémie et d'anémie sont plus fréquents chez les femmes enceintes et les poids de naissance des enfants sont moins élevés. En outre, dans les régions d'endémie stable, les primigestes développent plus facilement des parasitémies (symptomatiques ou non) et sont particulièrement exposées au risque d'accoucher d'enfants de faible poids de naissance. Ce tableau s'est récemment compliqué, du fait de l'apparition de l'épidémie de sida. L'infection de la femme enceinte par le VIH entraîne une augmentation de la susceptibilité au paludisme et semble aggraver, du moins dans les zones d'endémie stable, les conséquences de l'infection palustre pour la mère (anémie) et le nouveau-né (poids de naissance).

MECANISMES BIOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LA PATHOLOGIE GESTATIONNELLE

Au cours de la grossesse normale, le fœtus constitue une greffe semi-allogénique : la mère et le fœtus ne partagent que 50 % de leurs marqueurs tissulaires et leur systèmes immunitaires devraient se rejeter mutuellement. La greffe, d'installation progressive, est rendue possible par la mise en place de l'unité utéro-placentaire, l'adaptation du système immunitaire maternel et l'immaturité du système immunitaire fœtal. L'unité utéro-placentaire résulte de l'installation du trophoblaste (d'origine fœtale) dans la déciduale maternelle, qui provient de la transformation de l'endomètre utérin. Cette unité n'est pas une barrière physique totale : la minceur du syncytiotrophoblaste permet un trafic cellulaire bilatéral faible mais significatif (en témoignent par exemple les accidents hémolytiques par incompatibilité Rhésus).

Au cours de la grossesse, l'unité utéro-placentaire produit surtout des cytokines de type TH2, notamment l'IL-10 ; la réponse humorale est donc favorisée aux dépens de la réponse cellulaire (67, 68). Il est possible que l'unité foeto-placentaire se protège ainsi des effets délétères de la réponse TH1 puisque, in vitro, le TNF-α et l'IFN-γ altèrent le tissu trophoblastique, tandis que l'IFN-γ et l'IL-2 activent les cellules NK de la déciduale qui détruisent le trophoblaste. Un renforcement de la réponse TH2 permet de contrebalancer la diminution de la réponse cellulaire (69). Cliniquement, la grossesse augmente la susceptibilité à certaines maladies pour lesquelles l'immunité cellulaire est bénéfique (tuberculose, coccidiose) et permet des rémissions de maladies dépendantes de la réaction cellulaire (arthrite rhumatoïde).

A partir de ces observations, plusieurs théories immunologiques ont été proposées pour rendre compte des mécanismes responsables de l'augmentation de sensibilité au paludisme au cours de la grossesse, notamment la première grossesse. Ont été évoqués le rôle de l'immunomodulation générale au cours de la grossesse, de l'hypercortisolémie, de l'immunomodulation locale, plus importante en raison de la synthèse de facteurs immunosuppresseurs par le placenta (notamment les oestrogènes), ou enfin le fait que le placenta et la circulation utéro-placentaire constituent des compartiments de l'organisme immunologiquement naïfs vis-à-vis du paludisme (70-72). En fait, aucune de ces hypothèses n'est pleinement satisfaisante même s'il est probable que les altérations immunologiques (générales ou localisées au placenta) interfèrent avec l'acquisition, par un placenta « naïf », de mécanismes immunitaires inhibant la prolifération plasmodiale.

Plus récemment, la mise en évidence de l'adhérence d'hématies infectées au placenta a permis de mieux comprendre les phénomènes en cause. En effet, la physiopathologie du paludisme chez la femme enceinte se distingue des autres formes de paludisme par la cytoadhérence des érythrocytes infectés à la couche de syncytiotrophoblastes du placenta (couche de tissu fœtal en contact avec la circulation maternelle), ce qui conduit à une séquestration importante des parasites dans le placenta. Cette cytoadhérence est attribuée à la capacité des hématies infectées par des souches plasmodiales des femmes enceintes, à adhérer à un récepteur placentaire, la chondroïtine sulfate A ou CSA (73-75). Les parasites placentaires possèdent un phénotype d'adhésion particulier qui les différencie des parasites obtenus chez les enfants, les hommes ou les femmes non enceintes. Les parasites placentaires adhèrent préférentiellement à la CSA, alors que les parasites non issus de femme enceinte présentent rarement ce phénotype. Ces derniers adhèrent classiquement à différents récepteurs, notamment CD36 et ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule*-1), de l'hôte humain (75). Les parasites capables d'infecter le placenta constituent une fraction de la population parasitaire se distinguant par des propriétés génétiques, antigéniques et phénotypiques spécifiques (73, 76). Les ligands parasitaires des récepteurs CD36, ICAM-1 et CSA sont exprimés par la famille des gènes var, qui code pour l'antigène PfEMP-1 (*P. falcipanum erythrocyte membrane protein*-1) exprimé à la surface de l'érythrocyte infecté. Cependant, il n'est pas encore formellement prouvé que PfEMP1 soit le seul ligand de CSA, ni que CSA soit le seul récepteur placentaire à l'origine de la séquestration des parasites. Le répertoire génétique de chaque parasite comprend une soixantaine de gènes var, dont un seul est exprimé à la fois (77) codant pour un ligand PfEMP1 particulier à la surface de l'érythrocyte infecté. Au cycle érythrocytaire suivant, le gène exprimé peut éventuellement commuter (ou « *switcher* ») de manière à coder pour un antigène PfEMP1 différent (78). Les différents domaines d'adhésion situés dans la région extracellulaire de PfEMP1 peuvent reconnaître simultanément plusieurs récepteurs de l'hôte. Ces domaines comprennent un nombre variable de différents (jusqu'à 5) domaines DBL (*Duffy Binding Like*) et 1 à 2 domaines CIDR (*Cysteine-rich Inter Domain Regions*). Les parasites se liant au CSA expriment un PfEMP1 comprenant un domaine DBL-3γ qui se fixe au CSA (79, 80). La structure de ce domaine DBL-3γ est très conservée parmi les parasites placentaires de diverses origines (81). A l'inverse, les parasites se liant à CD36 expriment un PfEMP1 comprenant un

domaine CIDR1 ? qui se fixe à CD36 (80, 82, 83). Au niveau du gène, il a été montré que le gène *var* FCR3.*var* CSA est exprimé chez les parasites capables de se lier à CSA, mais pas chez les parasites qui se lient à CD36 ou ICAM-1 (84 - 86). Au Malawi, un autre gène *var* a été identifié pour son implication dans l'infection placentaire (87).

La principale hypothèse concernant la physiopathologie du paludisme associé à la grossesse est que, jusqu'à l'apparition d'un placenta, les parasites dont la protéine PfEMP1 est capable de lier le chondroïtine sulfate A (CSA) sont incapables de lier tout autre récepteur, et que les parasites présentant ce phénotype ne constituent jamais une population prépondérante chez les autres individus (88, 89). Les primigestes ne possèdent donc aucune immunité spécifique de souche contre ces parasites adhérents au CSA et sont sensibles à la maladie, liée à la multiplication de ces variants. Il a été montré que les anticorps de multipares bloquent l'adhésion des parasites placentaires au CSA. Les parasites placentaires possèdent un phénotype sérologique unique, et ne réagissent pas avec des anticorps d'hommes adultes de zone d'endémie. De plus, les anticorps dirigés contre les parasites placentaires ne sont observés que dans le sérum de femmes vivant en zone d'endémie palustre et ayant eu des enfants (90, 91). De même, il existe une réponse cellulaire spécifique des parasites placentaires se développant au cours des grossesses successives (92). Ce modèle de « trou dans le répertoire PfEMP1 » peut donc expliquer pourquoi les primigestes vivant en région d'endémie sont plus susceptibles au paludisme que les multigestes, ces dernières possédant une immunité capable de bloquer l'adhésion des parasites au placenta.

Peu d'études ont exploré les répercussions du paludisme maternel sur les réponses immunitaires du fœtus et du nourrisson. S'il a été clairement montré que l'infection palustre lors de la grossesse induisait une sensibilisation *in utero* du fœtus aux antigènes palustres (93, 94), les conséquences à long terme de cette sensibilisation sont encore mal connues (95). Une étude des réponses immunologiques du sang de cordon a montré que les cellules ont acquis une immunocompétence *in utero* à répondre à des antigènes spécifiques de *P. falciparum* (96), suggérant que la stimulation antigénique *in utero* permet la maturation des lymphocytes fœtaux. D'autre part, le fait que les enfants nés d'un placenta infesté présentent plus précocement que les autres une infection palustre (97) suggère que l'exposition *in utero* à des antigènes du parasite induit une tolérance immunologique et modifie la susceptibilité de l'enfant à l'infection et/ou à la maladie. Des résultats similaires sur la filariose de Bancroft montrent que la stimulation *in utero* par des antigènes filariens induit une tolérance à ces antigènes et augmente la susceptibilité à l'infection (98).

ESSAIS DE PREVENTION PAR PROPHYLAXIE

La constatation systématique d'une association entre impaludation placentaire et faible poids de naissance dans les zones d'endémie stable a été à l'origine de l'idée d'administrer une prophylaxie chez les femmes enceintes. C'est au Nigeria en 1964 qu'un pédiatre anglais, David Morley, a réalisé le premier essai randomisé de prophylaxie par la pyriméthamine (99). Les essais suivants ont eu lieu à partir de la fin des années 80 et du début des années 90 ; ils ont utilisé différents antipaludiques (chloroquine, dapsone-pyriméthamine, sulfadoxine-pyriméthamine, méfloquine).

Plusieurs revues, plus ou moins sélectives, des résultats de ces essais ont été effectuées entre 1991 et 2003 (20, 100, 101). Elles permettent de prendre connaissance de l'intégralité de ces études, dont la qualité de réalisation méthodologique est très hétérogène. Nous avons représenté sur le tableau III une sélection de ces essais, présentant des critères satisfaisants de sélection, de surveillance et de comparaison des groupes, et utilisant une assez large variété de molécules antipaludiques et de protocoles en fonction des zones et des résistances développées par les parasites aux médicaments administrés (31, 99, 102-104).

Effet sur le poids de naissance

Comme on le voit sur le tableau III, les essais réalisés en Afrique intertropicale (paludisme stable, saisonnier ou non), concluent tous à un gain de poids dans le groupe placé sous prophylaxie, d'importance variable selon les études, et plus marqué chez les primigestes. Deux études (102, 103) montrent une différence significative dans ce sous-groupe de femmes alors que l'enquête de Morley (99) est la seule à montrer une augmentation du poids de naissance pour l'ensemble des femmes enceintes (primigestes et multigestes). Il est à noter que notre étude effectuée au Cameroun (103) montrait, en dépit d'une résistance modérée à la chloroquine (que nous avions estimée de l'ordre de 10 %, et qui se traduisait par une efficacité moins marquée sur les parasitémies placentaires dans le groupe traité), un effet notable de réduction de l'incidence des faibles poids de naissance.

Steketee a effectué au Malawi au début des années 1990 un très large essai de prophylaxie qui a inclus plus de 4000 femmes. Les résultats de cette étude ne figurent pas sur le tableau, étant donné la complexité du protocole de traitement (4 schémas de prophylaxie différents étaient comparés entre eux, dont trois utilisant la chloroquine et un la méfloquine) et l'absence de témoin. Ce travail a donné lieu à une série d'articles (numéro spécial de l'*American Journal of Tropical Medicine and Hygiene,* 1996). En fait, dans cette zone où les études avaient débuté comme un simple essai d'évaluation de l'efficacité de la chloroquine au cours de la grossesse, la résistance à cette molécule s'est montrée d'emblée très élevée alors que la méfloquine s'avérait particulièrement efficace (OR des risques d'infection placentaire entre l'ensemble des groupes traités par la chloroquine et le groupe traité par la méfloquine de 5 [3,3 - 7,6]). En ce qui concerne le poids de naissance, et en l'absence d'un groupe placebo, les auteurs ne concluent pas à une différence significative entre les deux grands types de prophylaxie (OR de faible poids de naissance de 1,12 [0,81 - 1,55]), néanmoins ils estiment que dans leur population d'étude, une prophylaxie efficace et correctement administrée était en mesure de réduire le pourcentage de nouveau-nés de moins de 2 500 g dans une proportion allant de 5 % à 14 % (41).

En Thaïlande, l'utilisation de la méfloquine dans une zone de multi-résistance des souches plasmodiales a montré une excellente efficacité de ce médicament pour prévenir l'impaludation placentaire (31) (Tableau III), mais les poids

Tableau III - Effet de la prophylaxie anti-palustre sur les parasitémies maternelles ou placentaires, le poids de naissance et le risque de faible poids de naissance.

Produits utilisés	Auteur (année ; réf.)	Pays	Groupes étudiés (n)	OR parasitémie* [IC]	Différence de poids de naissance ** [IC]	OR faible poids de naissance*** [IC]
Pyriméthamine	Morley (1964 ; 99)	Nigeria	Tous sujets (392)	0,13 [0,05 ; 0,33]	+157 [58 ; 256]	NC
			Primigestes (55)		+190 [-80 ; 460]	NC
Dapsone -pyriméthamine	Greenwood (1989 ; 102)	Gambie	Tous sujets (730)	0,38 [0,08 ; 1,78]	NC	NC
			Primigestes (117)		+146 [-5 ; 297]	NC
Chloroquine	Cot (1992 ; 104)	Burkina	Tous sujets (1148)	0,24 [0,16 ; 0,36]	+6 [-47 ; 58]	0,99 [0,76 ; 1,29]
			Primigestes (172)		+87 [-57 ; 221]	0,77 [0,49 ; 1,23]
Chloroquine	Cot (1995 ; 103)	Cameroun	Primigestes (122)	0,47 [0,21 ; 1,04]	+207 [34 ; 382]	0,38 [0,16 ; 0,89]
Méfloquine	Nosten (1994 ; 31)	Thaïlande	Tous sujets (290)	0,13 [0,05 ; 0,32]	-80 [-182 ; 23]	1,39 [0,78 ; 2,48]

* OR mesurant le risque d'infection parasitaire dans le groupe traité par rapport au groupe témoin ; parasitémie placentaire : études de Morley et de Cot, parasitémie périphérique maternelle : études de Greenwood et Nosten

** Différence entre groupe traité et groupe témoin en grammes.

*** OR mesurant le risque de faible poids de naissance (< 2500 g) dans le groupe traité par rapport au groupe témoin.

IC : Intervalle de confiance.

NC : Non calculé.

de naissance et les proportions de nouveau-nés de faible poids de naissance ne différaient pas entre les deux groupes (prophylaxie et témoin), ce que l'auteur attribue à un défaut de puissance de son étude, dans une population où la prévalence du paludisme placentaire dans cette zone de paludisme instable est relativement faible.

Les enquêtes effectuées au Malawi ont conduit à deux types de constatations. D'une part, une adhésion assez médiocre des femmes enceintes (en particulier des principales bénéficiaires, les primigestes), à des schémas considérés comme injustifiés et trop contraignants. Il avait été fait état au Nigeria, quelques années auparavant, si l'on ne maintenait pas une prise contrôlée (très difficile à assurer en prophylaxie de masse), d'un effondrement rapide des taux de couverture de la prophylaxie (105). Dans son enquête du Malawi, Steketee estimait à 35 % seulement la proportion de femmes présentant des taux mesurables de chloroquine dans les urines au cours de son essai de chimioprophylaxie, et une revue des essais de distribution communautaire d'antipaludiques en Afrique anglophone montrait une prise hebdomadaire effective dans seulement 0,3 % à 18 % des cas (106), ce qui rejoint nos propres observations en Afrique francophone et à Madagascar. D'autre part, une progression inquiétante de la résistance des souches plasmodiales à la chloroquine a très vite fait remplacer ce médicament par la méfloquine.

Un véritable tournant conceptuel a alors été pris. Il a consisté à préconiser une stratégie différente, reposant sur l'association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) administrée sous forme d'un traitement intermittent de doses curatives (1500 mg de sulfadoxine et 75 mg de pyriméthamine) lors des consultations prénatales (CPN) des femmes (107, 108). Ce schéma prophylactique est probablement plus réaliste, en ce sens que la longue demi-vie de la SP permet une réduction des prises, donc une meilleure acceptabilité par les femmes et un contrôle du traitement par le personnel des structures sanitaires en s'inscrivant dans le cours normal de la surveillance gestationnelle. Il est de plus en plus largement utilisé en Afrique anglophone, mais en dépit de premiers résultats prometteurs, il n'a pour l'instant fait l'objet que d'évaluations partielles en ce qui concerne le poids de naissance. Un des problèmes générés par l'évaluation de ce type de prévention, généralement appliquée à l'ensemble de la population à risque, est l'absence de groupes témoins. Néanmoins, la comparaison de l'efficacité de ce schéma en fonction du nombre de doses administrées montre un effet croissant sur la parasitémie placentaire ou maternelle et sur la réduction des faibles poids de naissance selon que les femmes, vues plus ou moins tôt au cours de la grossesse, reçoivent une, deux ou trois doses de SP (109, 110).

Un dernier problème posé par l'administration d'une chimioprophylaxie pendant la grossesse est celui de l'absence de contre-indications pour la femme enceinte. A ce jour, seule la chloroquine a prouvé son innocuité.

Suite à des expérimentations sur modèle murin, les associations entre un antagoniste de l'acide folique tel que la pyriméthamine et un sulfonamide (dapsone ou sulfadoxine) ont d'abord été suspectées de tératogénicité, mais en l'absence de confirmation sur la population humaine, l'indication d'anti-foliques en prévention du paludisme de la femme enceinte a été officiellement maintenue (111), ce qui explique leur très large usage en Afrique anglophone. Une récente étude portant sur plusieurs milliers d'enfants nord-américains porteurs de malformations diverses vient cependant d'établir la responsabilité de ces drogues sur la survenue de malformations du tube neural, de malformations cardio-vasculaires et de fentes palatines, lorsqu'elles sont administrées pendant le premier trimestre de la grossesse (112). Le fait qu'en zone d'endémie la prophylaxie n'est qu'exceptionnellement administrée pendant cette période et que la première dose de traitement intermittent par la SP n'est délivrée qu'au cours du deuxième trimestre de grossesse permet de tempérer ces considérations alarmantes, toutefois il convient d'être vigilant dans la surveillance des effets de ces traitements s'ils doivent être utilisés à large échelle.

Par ailleurs, il a été décrit en Thaïlande une augmentation possible de la mortinatalité (non confirmée à ce jour) chez les utilisatrices de méfloquine (113).

Effet sur l'anémie maternelle

Plusieurs essais ont été effectués pour apprécier le retentissement de la prévention du paludisme sur les constantes hématologiques des femmes enceintes. Les plus anciens portaient souvent sur de petits échantillons et très peu d'entre eux présentaient des garanties méthodologiques aussi satisfaisantes que pour le poids de naissance. D'autre part, comme on l'a vu, les critères d'évaluation de l'anémie sont très variables : comparaisons de valeurs moyennes d'hématocrites, de concentrations d'hémoglobine ou bien proportions de sujets anémiés entre groupes traité et témoin, les valeurs-seuils (d'hématocrites ou de concentrations d'hémoglobine) différant fortement d'un auteur à l'autre.

Si toutes les enquêtes effectuées en zone de paludisme stable concluent à une élévation moyenne de l'hématocrite ou de la teneur en hémoglobine consécutive à l'administration d'une prophylaxie, cette élévation est en général modérée dans l'ensemble de la population des femmes enceintes, de 1 à 2 % en ce qui concerne l'hématocrite et de l'ordre de 1 g/dL en ce qui concerne la concentration en hémoglobine (100, 114). On peut se demander dans quelle mesure cette amélioration biologique entraîne un bénéfice pour la santé de la mère.

Seule l'anémie grave semblerait présenter des dangers avérés pour le déroulement de la grossesse et éventuellement le poids de naissance, donc la morbidité et la mortalité du nouveau-né. Relativement peu d'études se sont intéressées à ce syndrome, dont la définition varie avec les auteurs. Un des premiers essais menés au Kenya sur des primigestes (26), rapportait que sur 200 femmes réparties en 5 groupes de protocoles différents (administration ou non d'antipaludiques, de fer, d'acide folique), sept avaient été exclues de l'essai pour être hospitalisées en raison d'une anémie grave (hématocrite < 26 %) dans le seul groupe ne prenant aucun antipaludique, contre 5 pour l'ensemble des autres groupes qui prenait soit de la chloroquine, soit du proguanil (différence très significative, $p = 0,006$, en dépit de la faible taille des effectifs). Plus récemment, en 1999, Shulman *et Coll* (115), qui ont effectué au Kenya un essai randomisé rigoureux, en utilisant la nouvelle stratégie de traitement intermittent par SP sur plus de 1200 femmes, montraient que la prophylaxie permettait de réduire de 39 % ($p < 0,0001$) l'incidence des anémies qualifiées de graves (< 8 g/dL de sang), sans que la dose (une, deux ou trois administrations) semble jouer un rôle sur cet effet. A peu près à la même époque, au Malawi, Verhoeff *et Coll* (34), ne mettaient pas non plus en évidence d'effet lié à la dose avec le même type de protocole.

Quel que soit l'effet recherché, les molécules disponibles pour la prophylaxie, on l'a vu, sont en nombre limité : chloroquine de moins en moins utilisable du fait des résistances, SP, et enfin méfloquine dont l'innocuité n'est pas prouvée. En-dehors d'effets secondaires gênants mais non rédhibitoires, Nosten a évoqué un excès de mortinatalité lié à la prise de ce médicament en Thaïlande (113).

Dans les zones de paludisme instable en revanche, la question du traitement des accès cliniques symptomatiques, parfois graves, devient très importante. Outre les médicaments cités ci-dessus, la quinine et les dérivés de l'artémisinine ne sont pas contre-indiqués pendant la grossesse. Si l'efficacité de la quinine est très relative dans les zones de multi-résistance du Sud-Est asiatique (mais pas dans les autres régions de faible transmission, telles que Madagascar, l'Inde ou l'Amérique latine par exemple), l'artésunate et l'artéméther conservent des taux d'efficacité très satisfaisants (116).

AUTRES METHODES DE PREVENTION

Les mesures de lutte entomologique destinées à la population générale peuvent agir en complément de la chimioprophylaxie. A notre connaissance, seule l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides dans les habitations des zones à risque a pu entraîner une diminution notable de la transmission (117, 118). On sait que l'incidence du paludisme peut se maintenir à des niveaux relativement élevés même quand les densités vectorielles sont faibles (119-121), c'est pourquoi la lutte anti-vectorielle doit parvenir à effondrer les taux de transmission pour que le risque d'infection dans les populations humaines soit significativement réduit. En dépit de ces contraintes, il semble que les premiers essais de distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides (MII) à grande échelle aient réussi à améliorer la morbidité et la mortalité infanto-juvéniles (122-124).

De plus, chez les femmes enceintes, on peut penser qu'une diminution, même relative, de la circulation des souches parasitaires placentaires, pourrait entraîner des effets bénéfiques sur le développement du fœtus. L'évaluation de l'efficacité de ces mesures sur cette population a été réalisée ou est en cours en Thaïlande et dans plusieurs pays africains (notamment la Gambie, le Kenya, le Ghana, la Tanzanie). Les premiers résultats sont assez contradictoires : les études menées en Thaïlande (125) et en Gambie (124) sont plutôt encourageantes en ce qui concerne l'anémie maternelle et les fortes densités parasitaires (Thaïlande), les densités parasitaires et le poids de naissance (Gambie) ; les études réalisées au Kenya et au Ghana ne montrent, elles, aucun effet des MII sur le déroulement de la grossesse ou l'état du nouveau-né (126 et Browne, 1997, communication personnelle).

Les autres mesures de prévention (utilisation de répulsifs, aménagements de l'environnement destinés à diminuer le nombre de gîtes anophéliens) ne peuvent constituer que des mesures d'appoint ; leur efficacité n'a jusqu'à présent pas été démontrée.

PERSPECTIVES D'AVENIR

L'administration d'une chimioprophylaxie régulière pendant la grossesse, à l'aide de diverses molécules non toxiques pour la femme enceinte (chloroquine et, de manière plus discutable, dapsone-pyriméthamine, sulfadoxine-pyriméthamine ou méfloquine) a montré dans les années 1980 et 1990 son efficacité sur l'impaludation placentaire (ou du sang périphérique maternel), sur le poids de naissance de l'enfant et sur l'incidence des anémies maternelles graves. Cette action, dans les zones de transmission intense, était particulièrement marquée chez les primigestes.

Récemment, l'adoption d'une stratégie réaliste, le traitement intermittent par la SP, permettant de diminuer le nombre de prises et d'intégrer la prophylaxie dans le cadre du suivi normal de la grossesse, a permis d'améliorer l'efficacité de la prévention. Ce schéma est officiellement recommandé dans certains pays d'Afrique de l'Est et la question du maintien de la prescription de la chloroquine en Afrique francophone se pose, alors que la plupart des gouvernements continuent de préconiser cette prophylaxie.

On peut donc considérer que, sur le court terme, l'application des schémas de traitement intermittent du paludisme à l'occasion des CPN, combiné à des mesures de protection moins ciblées sur les femmes enceintes telles que l'utilisation de moustiquaires imprégnées, et le traitement systématique de tout accès clinique (essentiellement dans les zones de faible transmission), devraient permettre d'éviter bon nombre de complications dues à l'impaludation pendant la grossesse. Il faudra pour cela faire un important effort de formation et de sensibilisation du personnel accueillant les femmes dans les structures sanitaires, et de mise à disposition des médicaments et matériels de lutte anti-vectorielle, ce qui, on le sait, est la partie la plus difficile de toute mesure de santé publique dans les pays en développement.

Malheureusement, certaines observations effectuées au Kenya où un traitement intermittent par SP était institué, suggèrent que la co-infection des femmes par le paludisme et le VIH pourrait diminuer l'efficacité de cette mesure. Il semblerait en effet que seule la dose maximale (trois traitements au cours de la grossesse, administrés à l'occasion des CPN) serait en mesure de réduire significativement l'infection placentaire chez les femmes VIH - positives, alors que même la prise d'un seul traitement s'est montrée active chez les femmes séronégatives (109). Ces résultats inquiétants demandent à être confirmés.

Par ailleurs, l'absence de nouvelle molécule efficace, ayant fait la preuve de son innocuité au cours de la grossesse est également préoccupante. Actuellement, seules la chloroquine, la SP et, avec réserves, la méfloquine, sont disponibles. Des associations plus complexes d'antipaludiques devraient être étudiées dans les zones de multi-résistance.

En ce qui concerne l'avenir plus lointain, des découvertes récentes concernant les mécanismes de protection des femmes au cours de leurs grossesses successives permettent d'espérer des solutions nouvelles, spécifiques à ce groupe de population.

L'élucidation des mécanismes physiopathologiques à l'origine du paludisme associé à la grossesse ouvre, d'un côté, la porte à de nombreux espoirs. D'une part, l'identification du récepteur placentaire (le CSA) et du ligand parasitaire exprimé à la surface des hématies parasitées (PfEMP1) a permis de mettre en évidence qu'il était possible d'inhiber et de réverser la cytoadhérence des hématies mositées au placenta (127, 128), ce qui rend plausible la mise au point d'un traitement spécifique du paludisme associé à la grossesse, inhibant (ou permettant la réversion de) l'adhérence des hématies parasitées, et donc l'infection placentaire. D'autre part, un phénotype particulier de parasites localisés dans le placenta a été démontré, ainsi que le développement d'une réponse immunitaire dirigée contre les antigènes variables exprimés par ces parasites à la surface des hématies parasitées et protégeant les femmes lors d'une grossesse ultérieure. La démonstration que les anticorps bloquant l'adhésion au CSA sont acquis au cours de la première grossesse et sont souche-indépendants (89), ainsi que le développement d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux dirigés contre le domaine DBL-3 de PfEMP1 inhibant la cytoadhérence de souches plasmodiales de diverses origines (129 et Klinkert, 2003 communication personnelle), sont les premiers éléments tangibles permettant de considérer qu'un vaccin contre le paludisme associé à la grossesse peut être obtenu dans un futur assez proche. Dans les zones de forte transmission de paludisme, un tel vaccin permettrait aux primigestes de se comporter comme des multigestes, c'est-à-dire comme une population à risque très limité de paludisme associé à la grossesse. Dans ces régions, tel vaccin pourrait permettre de diminuer très largement l'impact du paludisme associé à la grossesse chez l'ensemble des parturientes. Dans la mesure où ce vaccin pourrait être délivré en début de grossesse (ce qui reste bien évidemment à démontrer), il serait très facilement administrable lors des consultations prénatales et n'aurait besoin que d'une efficacité de quelques mois pour atteindre pleinement son objectif de réduction de la morbidité ■

REFERENCES

1 - CLARK HC - The diagnostic value of the placental blood film in aestivo-autumnal malaria. *J Exp Med* 1915 ; **22** : 427-445.

2 - WICKRAMASURIYA GAW - Some observations on malaria occurring in association with pregnancy. *J Obs Gynæcol Br Empire* 1935 ; 816-833.

3 - TORPIN R. Malaria complicating pregnancy. *Am J Obs Gynæcol* 1941 ; **41** : 882-885.

4 - BLACKLOCK DB, GORDON RM - Malaria infection as it occurs in late pregnancy ; its relationship to labour and early infancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1925 ; **19** : 327-365.

5 - GARNHAM PCC - Malarial immunity in Africans : effects in infancy and early childhood. *Ann Trop Med Parasitol* 1949 ; **43** : 47.

6 - COVELL G - Congenital malaria. *Trop Dis Bull* 1950 ; **47** : 1147-1167.

7 - BRUCE-CHWATT LJ - Malaria in African infants and children in southern Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1952 ; **46** : 173-200.

8 - ARCHIBALD HM - The influence of malarial infection of the placenta on the prematurity. *Bull World Health Organ* 1956 ; **15** : 842-845.

9 - RAMSAY S - Preventing malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2003 ; **3** : 4.

10 - MENON R - Pregnancy and Malaria. *Med J Malaya* 1972 ; **27** : 115-119.

11 - SHOLAPURKAR SL, GUPTA AN, MAHAJAN RC - Clinical course of malaria in pregnancy - A prospective controlled study from India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988 ; **82** : 376-379.

12 - SINGH N, SHUKLA MM, SHARMA VP - Epidemiology of malaria in pregnancy in central India. *Bull World Health Organ* 1999 ; **77** : 567-572.

13 - NOSTEN F, TER KUILE F, MAE LANKIRRI L *et Coll* - Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; **85** : 424-429.

14 - LUXEMBURGER C, RICCI F, NOSTEN F *et Coll* - The epidemiology of severe malaria in an area of low transmission in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; **91** : 256-262.

15 - STRANG A, LACHMAN E, PITSOE SB *et Coll* - Malaria in pregnancy with fatal complications. Case report. *Br J Obst Gynæcol* 1984 ; **91** : 399-403.

16 - HEARD N, JORDAN T - An investigation of malaria during pregnancy in Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 1981 ; **27** : 62-68.

17 - HAMMERICH A, CAMPBELL OM, CHANDRAMOHAN D. Unstable malaria transmission and maternal mortality. Experiences from Rwanda. *Trop Med Int Health* 2002 ; **7** : 573-576.

18 - COT M, BRUTUS L, PINELL V *et Coll* - Malaria prevention during pregnancy in unstable transmission areas : the highlands of Madagascar. *Trop Med Int Health* 2002 ; **7** : 565-572.

19 - MCGREGOR IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984 ; **33** : 517-525.

20 - BRABIN B. The risks and severity of malaria in pregnant women. Geneva, WHO (Applied Field Research in Malaria reports N°1), 1991.

21 - MENENDEZ C. Malaria during pregnancy: a priority Area of Malaria Research and Control. *Parasitol Today* 1995 ; **11** : 178-183.

22 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ *et Coll* - Malaria prevention in pregnancy: The effects of treatment and chemoprophylaxis on placental malaria infection, low birthweight, and fetal, infant, and child survival. US-AID & US Dept Hlth Hum Serv, 1994, 153 p.

23 - GILLES HM, LAWSON JB, SIBELAS M *et Coll* - Malaria, anæmia and pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1969 ; **63** : 245-263.

24 - KORTMANN HF. Malaria and pregnancy. MD thesis. Drukkerij Elinkwijk, Utrecht, 1972, 118 p.

25 - VAN DONGEN PWJ, VAN'T HOF MA. Sickle cell trait, malaria and anæmia in pregnant Zambian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; **77** : 402-404.

26 - FLEMING AF, GHATOURA GB, HARRISON KA *et Coll* - The prevention of anaemia in pregnancy in primigravidae in the guinea savanna of Nigeria. *Ann Trop Med Parasitol* 1986 ; **80** : 211-233.

27 - LILJESTRAND J, BERGSTROM S, BIRGEGARD G - Anæmia of pregnancy in Mozambique. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986 ; **80** : 249-255.

28 - BRABIN BJ, GINNY M, SAPAU J *et Coll* - Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea. *Ann Trop Med Parasitol* 1990 ; **84** : 11-24.

29 - SHULMAN CE, GRAHAM WJ, JILO H *et Coll* - Malaria is an important cause of anaemia in primigravidae : evidence from a district hospital in coastal Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; 90: 535-539.

30 - NOSTEN F, TER KUILE F, MAELANKIRRI L *et Coll* - Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; **85** : 424-429.

31 - NOSTEN F, TER KUILE F, MAELANKIRRI L *et Coll* - Mefloquine prophylaxis prevents malaria during pregnancy: A double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1994 ; **169** : 595-603.

32 - BERGSTROM S, FERNANDES A, SCHWALBACH J *et Coll* - Materno-fetal transmission of pregnancy malaria : an immunoparasitological study on 202 parturients in Maputo. *Gynecol Obstet Invest* 1993 ; **35** : 103-107.

33 - MATTEELLI A, DONATO F, SHEIN A *et Coll* - Malaria and anæmia in pregnant women in urban Zanzibar, Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol* 1994 ; **88** : 475-483.

34 - VERHOEFF FH, BRABIN BJ, CHIMSUKU L *et Coll* - Malaria in pregnancy and its consequences for the infant in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; **93 Suppl 1** : S25-S33.

35 - JACKSON DJ, KLEE EB, GREEN SD *et Coll* - Severe anaemia in pregnancy : a problem of primigravidae in rural Zaire. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ; **85** : 829-832.

36 - FULLERTON WT, TURNER AG - Exchange transfusion in the treatment of severe anaemia in pregnancy. *Lancet* 1962 ; **1** : 75-78.

37 - MAHOMED K, HYTTEN F - Iron and folate supplementation in pregnancy. In « CHALMERS I, MURRAY E, KEIRSE M - Effective care in pregnancy and childbirth ». Oxford University Press ed, Oxford, 1989, Vol 1, pp 301-317.

38 - BRABIN BJ, VERHOEFF F - The contribution of malaria. In « MCLEAN AB, NEILSON JP - Maternal morbidity and mortality. RCOG ed, London, 2002, pp 65-78.

39 - KRAMER MS - Determinants of low birth weight : methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; **65** : 663-737.

40 - BLOLAND P, SLUTSKER L, STEKETEE RW *et Coll* - Rates and risk factors for mortality during the first two years of life in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 82-86.

41 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ, HIGHTOWER AW *et Coll* - 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* 1996 ; **55** : 33-41.

42 - STEKETEE RW, NAHLEN BL, PARISE ME, MENENDEZ C - The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **64 Suppl 1,2** : 28-35.

43 - ARCHIBALD HM. Influence of maternal malaria on newborn infants. *Brit Med J* 1958 ; **2** : 1512-1514.

44 - CANNON DSH. Malaria and prematurity in the western region of Nigeria. *Br Med J* 1958 ; **2** : 877.

45 - SPITZ AJW - Malaria infection of the placenta and its influence on the incidence of prematurity in eastern Nigeria. *Bull World Health Organ* 1959 ; **21** : 242-244.

46 - MCLAREN DS, WARD PG - Malaria infection of the placenta and fœtal nutrition. *East Afr Med J* 1962 ; **39** : 182-189.

47 - JELLIFFE EF - Low birth-weight and malarial infection of the placenta. *Bull World Health Organ* 1968 ; 38 : 69-78.

48 - REINHARDT MC, AMBROISE-THOMAS P, CAVALLO-SERRA R *et Coll* - Malaria at delivery in Abidjan. *Helv Pædiat Acta* 1978 ; **33 Suppl 41** : 65-84.

49 - MCGREGOR IA, WILSON ME, BILLEWICZ WZ - Malaria infection of the placenta in the Gambia, West Africa: Its incidence and relation to stillbirth, birthweight and placental weight. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; **77** : 232-244.

50 - PAKSOY N - The incidence of placental malaria in Vanuatu in the South Pacific. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986 ; **80** : 174-175.

51 - DESOWITZ RS, ALPERS MP. Placental *Plasmodium falciparum* parasitaemia in East Sepik (Papua New Guinea) women of different parity: The apparent absence of acute effects on mother and fœtus. *Ann Trop Med Parasitol* 1992 ; **86** : 95-102.

52 - GAZIN P, COMPAORE MP, HUTIN Y, MOLEZ JF. Infection du placenta par les Plasmodium en zone d'endémie. Les facteurs de risque. *Bull Soc Pathol Exot* 1994 ; **87** : 97-100.

53 - MORGAN HG - Placental malaria and low birthweight neonates in urban Sierra Leone. *Ann Trop Med Parasitol* 1994 ; **88** : 575-580.

54 - MATTEELLI A, DONATO F, SHEIN A *et Coll* - Malaria infection and birthweight in urban Zanzibar, Tanzania. *Ann Trop Med Parasitol* 1996 ; **90** : 125-134.

55 - OMANGA U, KAPEPELA K - Epidémiologie du paludisme congénital en milieu urbain de Kinshasa (Zaïre). *Ann Pediatrie* 1990 ; **37** : 195-197.

56 - BOUKARI BS, NAPO-KOURA G, KAMPATIBE N *et Coll* - Congenital malaria : clinical, arasitological and histological considerations. A propos of 200 observations collected at the Lome University Teaching Hosppital and Kpalime Hospital. *Bull Soc Pathol Exot* 1991 ; **84** : 448-457.

57 - CHIPPAUX JP, MASSOUGBODJI A, EKOUE S *et Coll* - Note sur le passage transplacentaire de *Plasmodium falciparum* chez des parturientes non fébriles en région holoendémique. *Bull Soc Pathol Exot* 1991 ; **84** : 458-464.

58 - LARKIN GL, THUMA PE - Congenital malaria in a hyperendemic area. *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; **45** : 587-592.

59 - NYIRJESY P, KAVASYA T, AXELROD P, FISCHER PR. Malaria during pregnancy : neonatal morbidity and mortality and the efficacy of chloroquine chemoprophylaxis. *Clin Infect Dis* 1993 ; **16** : 127-132.

60 - REDD SC, WIRIMA JJ, STEKETEE RW *et Coll* - Transplacental transmission of *Plasmodium falciparum* in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 57-60.

61 - NGUYEN-DINH P, GREENBERG AE, MANN JM *et Coll* - Absence of association between *Plasmodium falciparum* malaria and human immunodeficiency virus infection in children in Kinshasa, Zaire. *Bull World Health Organ* 1987 ; **65** : 607-613.

62 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ, BLOLAND PB *et Coll* - 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* 1996 ; **55** : 42-49.

63 - VAN EIJK AM, AYISI JG, TER KUILE FO *et Coll* - HIV increases the risk of malaria in women of all gravidities in Kisumu, Kenya. *AIDS* 2003 ; **17** : 595-603.

64 - ROGERSON SJ, BEESON JG. The placenta in malaria: mechanisms of infection, disease and foetal morbidity. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; **93 Suppl 1** : S35-S42.

65 - AYISI JG, VAN EIJK AM, TER KUILE FO *et Coll* - The effect of dual infection with HIV and malaria on pregnancy outcome in western Kenya. *AIDS* 2003 ; **17** : 585-594.

66 - BLOLAND PB, WIRIMA JJ, STEKETEE RW, CHILIMA B *et Coll* - Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi: evidence for increased mortality due to placental malaria infection. *AIDS* 1995 ; **9** : 721-726.

67 - WEINBERG ED - Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984 ; **6** : 814-831.

68 - MOSMANN TR, MOORE KW - The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today* 1991 ; A49-A53.

69 - WEGMANN TG, LIN H, GUILBERT L, MOSMANN TR - Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnangy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993 ; **14** : 353-356.

70 - VLEUGELS MP, ELING WM, ROLLAND R, DE GRAAF R - Cortisol and loss of malaria immunity in human pregnancy. *Br J Obstet Gynæcol* 1987 ; **94** : 758-764.

71 - RASHEED FN, BULMER JN, DUNN DT *et Coll* - Suppressed peripheral and placental blood lymphoproliferative responses in first pregnancies - relevance to malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1993 ; **48** : 154-160.

72 - FIEVET N, COT M, CHOUGNET C *et Coll* - Malaria and pregnancy in Cameroonian primigravidae : humoral and cellular immune responses to *Plasmodium falciparum* blood-stage antigens. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **53** : 612-617.

73 - FRIED M, DUFFY PE. Adherence of *Plasmodium falcipanum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996 ; **272** : 1502-1504.

74 - MAUBERT B, GUILBERT LJ, DELORON P. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum* to intercellular adhesion molecule 1 and chondroitin-4-sulfate expressed by the syncytiotrophoblast in the human placenta. *Infect Immun* 1997 ; **65** : 1251-1257.

75 - BEESON JG, ROGERSON, SJ, COOKE BM *et Coll* - Adhesion of *Plasmodium falcipanum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med* 2000 ; **6** : 86-90.

76 - KHATTAB A, KUN J, DELORON P *et Coll* - Variants of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 expressed by different placental parasites are closely related and adhere to chondroitin sulfate . *J Infect Dis* 2001; **183** : 1165-1169.

77 - CHEN Q, FERNANDEZ V, SUNDSTROM A *et Coll* - Developmental selection of var gene expression in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1998 ; **394** : 392-395.

78 - BIGGS BA, GOOZE L, WYCHERLEY K *et Coll* - Antigenic variation in *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; **88** : 9171-9174.

79 - BUFFET PA, GAMAIN B, SCHEIDIG C *et Coll* - *Plasmodium falciparum* domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A: a receptor for human placental infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; **96** : 12743-12748.

80 - GAMAIN B, SMITH JD, MILLER LH, BARUCH DI - Modifications in the CD36 binding domain of the *Plasmodium falciparum* variant antigen are responsible for the inability of chondroitin sulfate A adherent parasites to bind CD36. *Blood* 2001 ; **97** : 3268-3274 .

81 - KHATTAB A, KREMSNER PG, KLINKERT MQ - Common surface-antigen var genes of limited diversity expressed by *Plasmodium falciparum* placental isolates separated by time and space. *J Infect Dis* 2003 ; **187** : 477-483.

82 - BARUCH DI, MA XC, SINGH HB *et Coll* - Identification of a region of PfEMP1 that mediates adherence of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes to CD36: conserved function with variant sequence. *Blood* 1997 ; **90** : 3766-3775.

83 - SMITH JD, KYES S, CRAIG AG *et Coll* - Analysis of adhesive domains from the A4VAR *Plasmodium falcipanum* erythrocyte membrane protein-1 identifies a CD36 binding domain. *Mol Biochem Parasitol* 1998 ; **97** : 133-148.

84 - SCHERF A, HERNANDEZ-RIVAS R, BUFFET P *et Coll* - Antigenic variation in malaria: in situ switching, relaxed and mutually exclusive transcription of var genes during intra-erythrocytic development in *Plasmodium falciparum*. *Embo J* 1998 ; **17** : 5418-5426.

85 - REEDER JC, COWMAN AF, DAVERN KM *et Coll* - The adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by *P. falcipanum* erythrocyte membrane protein 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; **96** : 5198-5202.

86 - REEDER JC, HODDER AN, BEESON JG, BROWN GV - Identification of glycosaminoglycan binding domains in *Plasmodium falcipanum* erythrocyte membrane protein 1 of a chondroitin sulfate A-adherent parasite. *Infect Immun* 2000 ; **68** : 3923-3926.

87 - ROWE JA, KYES SA, ROGERSON SJ *et Coll* - Identification of a conserved *Plasmodium falciparum* var gene implicated in malaria in pregnancy. *J Infect Dis* 2002 ; **185** : 1207-1211.

88 - MAUBERT B, FIEVET N, TAMI G *et Coll* - Cytoadherence of *Plasmodium falcipanum*-infected erythrocytes in the human placenta. *Parasite Immunol* 2000 ; **22** : 191-199.

89 - FRIED M, NOSTEN F, BROCKMAN A *et Coll* - Maternal antibodies block malaria. *Nature* 1998 ; **395** : 851-852.

90 - MAUBERT B, FIEVET N, TAMI G *et Coll* - Development of antibodies against chondroitin sulfate A-adherent *Plasmodium falciparum* in pregnant women. *Infect Immun* 1999 ; **67** : 5367-5371.

91 - STAALSOE T, MEGNEKOU R, FIEVET N *et Coll* - Acquisition and decay of antibodies to pregnancy-associated variant antigens on the surface of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes that protect against placental parasitemia. *J Infec Dis* 2001; **184** : 618-626.

92 - FIEVET N, TAMI G, MAUBERT B *et Coll* - Cellular immune response to *Plasmodium falciparum* after pregnancy is related to previous placental infection and parity. *Malaria J* 2002 ; **1** : 16.

93 - DESOWITZ RS - Prenatal immune priming in malaria: antigen-specific blastogenesis of cord blood lymphocytes from neonates born in a setting of holoendemic malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1988 ; **82** : 121-125.

94 - RASHEED FN, BULMER JN, DE FRANCISCO A *et Coll* - Relationships between maternal malaria and malarial immune responses in mothers and neonates. *Parasite Immunol* 1995 ; **17** : 1-10.

95 - RASHEED FN - Maternal infections influence infection susceptibility in childhood. *Med Hypotheses* 1994 ; **42** : 76-80

96 - FIEVET N, RINGWALD P, BICKII J *et Coll* - Malaria cellular immune responses in neonates from Cameroon. *Parasite Immunol* 1996 ; **18** : 483-490.

97 - LE HESRAN JY, COT M, PERSONNE P *et Coll* - Maternal placental infection with *Plasmodium falcipanum* and malaria morbidity during the first two years of life. *Am J Epidemiol* 1997 ; **146** : 826-831.

98 - HITCH WL, EBERHARD ML, LAMMIE PJ - Investigation of the influence of maternal infection with Wuchereria bancrofti on the humoral and cellular responses of neonates to filarial antigens. *Ann Trop Med Parasitol* 1997 ; **91** : 461-469.

99 - MORLEY D, WOODLAND M, CUTHBERTSON WF - Controlled trial of pyrimethamine in pregnant women in an African village. *Br Med J* 1964 ; **1** : 667-668.

100 - GARNER P, BRABIN B - A review of randomized controlled trials of routine antimalarial drug prophylaxis during pregnancy in endemic malarious areas. *Bull World Health Organ* 1994 ; **72** : 89-99.

101 - GARNER P, GULMEZOGLU AM - Drugs for preventing malaria-related illness in pregnant women and death in the newborn (Cochrane review). Update Software.The Cochrane library Issue 1 ed, Oxford, 2003.

102 - GREENWOOD BM, GREENWOOD AM, SNOW RW *et Coll* - The effects of malaria chemoprophylaxis given by traditional birth attendants on the course and outcome of pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; **83** : 589-594.

103 - COT M, LE HESRAN JY, MIAILHES P *et Coll* - Increase of birth weight following a chloroquine chemoprophylaxis during first pregnancy : results of a randomized trial in Cameroon. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **53** : 581-585.

104 - COT M, ROISIN A, BARRO D *et Coll* - Effect of chloroquine chemoprophylaxis during pregnancy on birth weight : results of a randomized trial. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ; **46** : 21-27.

105 - KASEJE DC, SEMPEBWA EK, SPENCER HC - Malaria chemoprophylaxis to pregnant women provided by community health workers in Saradidi, Kenya. I. Reasons for non-acceptance. *Ann Trop Med Parasitol* 1987 ; **81 Supp 1** : 77-82.

106 - STEKETEE RW, WIRIMA JJ, SLUTSKER L *et Coll* - The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 2-7.

107 - SCHULTZ LJ, STEKETEE RW, MACHESO A *et Coll* - The efficacy of anti-malarial regimens containing sulfadoxine-pyrimethamine and/or chloroquine in preventing peripheral and placental *Plasmodium falciparum* infection among pregnant women in Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1994 ; **51** : 515-522.

108 - SCHULTZ LJ, STEKETEE RW, CHITSULO L *et Coll* - Evaluation of maternal practices, efficacy, and cost-effectiveness of alternative anti-malarial regimens for use in pregnancy : chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; **55** : 87-94.

109 - PARISE ME, AYISI JG, NAHLEN BL *et Coll* - Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine for prevention of placental malaria in an area of Kenya with a high prevalence of malaria and human immunodeficiencyvirus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; **59** : 813-822.

110 - VERHOEFF FH, BRABIN BJ, CHIMSUKU L *et Coll* - An evaluation of the effects of intermittent sulfadoxine-pyrimethamine treatment in pregnancy on parasite clearance and risk for low birthweight in rural Malawi. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; **92** : 141-150.

111 - ANONYME - Pyrimethamine combinations in pregnancy. *The Lancet* 1983 ; **2** : 1005-1007.

112 - HERNANDEZ-DIAZ S, WERLER MM, WALKER AM, MITCHELL AA - Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 1608-1614.

113 - NOSTEN F, VINCENTI M, SIMPSON J *et Coll* - The effects of mefloquine treatment in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1999 ; **28** : 808-815.

114 - COT M, LE HESRAN JY, MIAILHES P *et Coll* - Effect of chloroquine prophylaxis during pregnancy on maternal haematocrit. *Ann Trop Med Parasitol* 1998 ; **92** : 37-43.

115 - SHULMAN CE, DORMAN EK, CUTTS F *et Coll* - Intermittent sulphadoxine-pyrimethamine to prevent severe anaemia secondary to malaria in pregnancy : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999 ; **353** : 632-636.

116 - MCGREADY R, NOSTEN F. The Thai-burmese border : drug studies of *Plasmodium falciparum* in pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1999 ; **93 Suppl 1** : S19-S23.

117 - CARNEVALE P, ROBERT V, BOUDIN C *et Coll* - La lutte contre le paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes au Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot* 1988 ; **81** : 832-842.

118 - LINDSAY SW, SNOW RW, BROOMFIELD GL *et Coll* - Impact of permethrin-treated bednets on malaria transmission by the Anopheles gambiæ complex in The Gambia. *Med Vet Entomol* 1989 ; **3** : 263-271.

119 - TRAPE JF, ZOULANI A - Malaria and urbanization in Central Africa: The example of Brazzaville.Part II. Results of entomological surveys and epidemiological analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; **81 Suppl 2** : 10-18.

120 - TRAPE JF. Malaria and urbanization in Central Africa: The example of Brazzaville. IV. Parasitological and serological surveys in urban and surrounding rural areas. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; **81 Suppl 2** : 26-33.

121 - SNOW RW, BASTOS DE AZEVEDO I, LOWE BS *et Coll* - Severe childhood malaria in two areas of markedly different falciparum transmission in East Africa. *Acta Trop* 1994 ; **57** : 289-300.

122 - CARNEVALE P, ROBERT V, SNOW R *et Coll* - L'impact des moustiquaires imprégnées sur la prévalence et la morbidité liées au paludisme en Afrique sub-saharienne. *Ann Soc Belg Med Trop* 1991 ; **71 Suppl 1** : 127-150.

123 - ALONSO PL, LINDSAY SW, ARMSTRONG-SCHELLENBERG JRM *et Coll* - A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of The Gambia, West Africa. 6. The impact of the interventions on mortality and morbidity from malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87 Suppl 2** : 37-44.

124 - D'ALESSANDRO U, LANGEROCK P, BENNETT S *et Coll* - The impact of a national impregnated bed net programme on the outcome of pregnancy in primigravidae in The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996 ; **90** : 487-492.

125 - DOLAN G, TER KUILE FO, JACOUTOT V *et Coll* - Bed nets for the prevention of malaria and anaemia in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87** : 620-626.

126 - SHULMAN CE, DORMAN EK, TALISUNA AO *et Coll* - A community randomised controlled trial of insecticide treated bednets for the prevention of malaria and anaemia among primigravid women on the Kenyan coast. *Trop Med Int Health* 1998 ; **3** : 197-204.

127 - CHAI W, BEESON JG, KOGELBERG H *et Coll* - Inhibition of adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes by structurally defined hyaluronic acid dodecasaccharides. *Infect Immun* 2001 ; **69** : 420-425.

128 - GYSIN J, POUVELLE B, FIEVET N *et Coll* - *Ex vivo* desequestration of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes from human placenta by chondroitin sulfate A. *Infect Immun* 1999 ; **67** : 6596-602.

129 - LEKANA DOUKI JB, TRAORE B, COSTA FT *et Coll* - Sequestration of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A, a receptor for maternal malaria: monoclonal antibodies against the native parasite ligand reveal pan-reactive epitopes in placental isolates. *Blood* 2002 ; **100** : 1478-1483.