

## Influence du traitement présomptif intermittent par la sulfadoxine-pyriméthamine sur l'acquisition d'anticorps anti-VAR2CSA chez la femme enceinte vivant en zone hypoendémique au Sénégal

Effect of intermittent presumptive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine on the acquisition of anti-VAR2CSA antibodies in pregnant women living in a hypoendemic area in Senegal

I. Diouf · R.C.K. Tine · J.L. Ndiaye · K. Sylla · B. Faye · M.L. Mengue · O. Faye · Y. Dieng · A. Gaye · O. Gaye

Reçu le 25 juin 2010 ; accepté le 8 mars 2011

© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** L'impact du traitement présomptif intermittent (TPI) sur l'immunité de la femme enceinte au Sénégal n'est pas très bien connu. L'objectif de cette étude était d'évaluer la production des immunoglobulines (IgG) dirigées contre les protéines MSP1, GLURP et DBL5 entre l'inclusion et l'accouchement chez des femmes enceintes sous TPI. Nous avons mené une étude prospective au niveau de la maternité Roi-Baudouin de Guédiawaye (RBG) [Sénégal]. Les femmes incluses dans cette étude ont subi des prélèvements sanguins à l'inclusion et à l'accouchement. Les échantillons de sang collectés ont été analysés après centrifugation pour la détection des IgG, par technique Elisa à partir des sérums. Un consentement libre et éclairé était obtenu préalablement à l'inclusion des femmes. Au total, 101 femmes âgées de 18 à 44 ans étaient incluses dans l'étude. Les femmes multigestes représentaient 70,3 % de la population d'étude, tandis que les primigestes représentaient 29,7 %. Le dosage des IgG a révélé de faibles variations entre l'inclusion et l'accouchement des femmes pour ce qui est des IgG anti-MSP1 (83,1 contre 79,5 ;  $p = 0,52$ ), de même que pour les IgG anti-GLURP-R2 (84,1 contre 75,9 ;  $p = 0,16$ ). Après ajustement sur la gestité, on note une baisse significative de la production d'anticorps anti-VAR2CSA entre l'inclusion et l'accouchement des femmes de l'étude ( $p < 0,05$ ). En diminuant l'incidence du paludisme pendant la grossesse, le TPI réduit l'acquisition

des anticorps antiparasites placentaires, ce qui retarderait l'installation d'une immunité antipalustre protectrice. L'application du TPI chez la femme enceinte serait de ce fait plus indiquée en zone hypoendémique où l'exposition au paludisme est plus faible. **Pour citer cette revue : Bull. Soc. Pathol. Exot. 104 (2011).**

**Mots clés** Paludisme · Grossesse · Anticorps · Hypoendémique · Sulfadoxine-pyriméthamine · Hôpital · Guédiawaye · Sénégal · Afrique intertropicale

**Abstract** The impact of intermittent presumptive treatment (IPT) on the immunity of pregnant women in Senegal is still not very well known. We conducted a prospective study at the Roi-Baudouin maternity of Guediawaye in Senegal to assess IgG antibodies production against MSP1, GLURP and DBL5 in pregnant women under IPT. Blood samples were collected from the participating women at inclusion and delivery. Samples were analyzed after centrifugation for the detection of IgG antibodies in sera by Elisa. Informed consent was given by each study participant prior to their inclusion. A total of 101 eligible women aged from 18 to 44 were included in this study. Multigravidae women represented 70.3% of the study population, whereas primigravidae accounted for 29.7%. The IgG level decreased slightly from inclusion to delivery for the women with regard to anti-MSP1 (83.1 at inclusion versus 79.5 at delivery,  $p = 0.52$ ) as well as anti-GLURP-R2 (84.1 at inclusion versus 75.9 at delivery,  $p = 0.16$ ). After adjustment for number of pregnancies, there was a significant decrease in the production of anti-VAR2CSA between inclusion and delivery ( $p < 0.05$ ). By reducing the incidence of malaria during pregnancy, IPT reduced the acquisition of placental parasites antibodies suppressors which could delay the development of protective immunity against malaria. The application of IPT in pregnant women would thus be more appropriate in hypoendemic

I. Diouf · R.C.K. Tine (✉) · J.L. Ndiaye · K. Sylla · B. Faye · M.L. Mengue · O. Faye · Y. Dieng · O. Gaye  
Service de parasitologie médicale, faculté de médecine de l'université Cheikh-Anta-Diop de Dakar,  
BP 5005 Dakar Fann, Sénégal  
e-mail : rogetine@hotmail.com

A. Gaye  
District sanitaire de Guédiawaye,  
centre de santé Roi-Baudouin de Guédiawaye,  
ministère de la Santé et de la Prévention, Sénégal

areas where malaria exposure is lower. **To cite this journal: Bull. Soc. Pathol. Exot. 104 (2011).**

**Keywords** Malaria · Pregnancy · Antibodies · Hypoendemic · Sulfadoxine-pyrimethamine · Hospital · Guédiawaye · Senegal · Sub-Saharan Africa

## Introduction

La susceptibilité de la femme enceinte au paludisme est principalement liée à certains facteurs tels que :

- l'immunomodulation liée à la grossesse : en effet, l'acceptation de l'allogreffe fœtale nécessite une modulation de l'immunité de la femme enceinte plus particulièrement au niveau placentaire, entraînant ainsi un déséquilibre Th1/Th2 [6,9,13] ;
- l'adhésion des souches plasmodiales à la chondroïtine sulfate A (CSA) du syncytiotrophoblaste : plusieurs études ont montré que les globules rouges infectés par le parasite expriment à leur surface un ligand de la CSA qui leur permet de se fixer au syncytiotrophoblaste du placenta [10,12,20,28] ;
- de l'adhésion placentaire va naître un phénomène de sélection de souches, car les globules rouges parasités qui adhèrent à la CSA échappent aux anticorps circulants.

Les conséquences du paludisme pendant la grossesse concernent, non seulement la femme enceinte, mais aussi le fœtus, puis le nouveau-né. Chez la femme enceinte, on peut noter une augmentation de la morbidité, de la mortalité et de l'anémie [7] ainsi qu'une impaludation placentaire [3]. Chez le fœtus, des études ont montré que le paludisme pouvait conduire à un retard de croissance intra-utérine, à une prématurité [23] et à une augmentation de la fréquence des avortements [22,32]. Chez le nouveau-né, un faible poids de naissance [5], une susceptibilité qui dépendrait de l'intensité de l'infection et de l'âge gestationnel, de la survenue du paludisme et, plus rarement, un paludisme congénital, ont été rapportés [19].

En zone d'endémie, des études ont montré que la susceptibilité au paludisme dépendait de la gestité ; au cours des grossesses successives, les multigestes développent une immunité antiparasitaire placentaire, ce qui les protège mieux que les primigestes [4,11]. En zone hypoendémique, cette immunité antiparasitaire placentaire est très lente à se mettre en place, du fait que la transmission n'est pas continue et la susceptibilité semble plus liée à l'âge qu'à la parité [7]. Il a été démontré que, chez la femme, les globules rouges parasités expriment à leur surface l'antigène VAR2CSA responsable de leur adhésion au syncytiotrophoblaste [26,27,35]. Cet antigène fait l'objet de plusieurs études pour une meilleure compréhension et une amélioration de

la prise en charge du paludisme au cours de la grossesse. En effet, les femmes ayant présenté une grossesse impaludée développent des anticorps spécifiques anti-VAR2CSA qui seraient associés à une meilleure protection contre le paludisme au cours des grossesses ultérieures [8,30,31]. L'antigène VAR2CSA connaît un polymorphisme. Cependant, ses différentes variantes partagent des sites antigéniques communs, ce qui en fait un candidat-vaccin potentiel contre la grossesse impaludée [2]. Cet antigène constitue par ailleurs un marqueur intéressant pour l'évaluation du statut immunitaire de la femme au cours de la grossesse.

Le contrôle et la prévention du paludisme ont longtemps reposé sur la chimioprévention consistant en une chimioprophylaxie hebdomadaire à base de chloroquine. Cette stratégie a connu des insuffisances liées à la résistance des souches plasmodiales à la chloroquine [18,24,25] et à la faible observance de la chimioprophylaxie par les femmes enceintes.

Pour pallier ces limites, le Sénégal a adopté en juin 2003, suivant les recommandations de l'OMS, le traitement pré-somptif intermittent (TPI) par la sulfadoxine-pyriméthamine (SP) qui consiste à donner à la femme enceinte deux cures de SP lors des visites prénatales du deuxième et du troisième trimestre.

Des études menées en Ouganda [21] et au Kenya [1] ont montré que le TPI est efficace pour prévenir l'anémie maternelle, le faible poids de naissance et l'infection palustre placentaire.

Toutefois, il existe peu de données immunologiques, concernant l'influence du TPI sur l'acquisition d'anticorps antipalustres chez la femme enceinte [30,31].

L'objectif de cette étude était de déterminer l'impact du TPI sur l'acquisition d'anticorps anti-*Plasmodium falciparum* chez les femmes enceintes vivant en zone de transmission faible, mais aussi d'évaluer les niveaux de production d'anticorps entre l'inclusion et l'accouchement des femmes en tenant compte de la gestité.

## Matériel et méthodes

L'étude a été menée au niveau de la maternité de l'hôpital Roi-Baudouin, située dans le district sanitaire de Guédiawaye (Roi-Baudouin de Guédiawaye [RBG]), à 15 km environ au nord-est de Dakar. Guédiawaye est une banlieue en pleine expansion démographique, avec une population estimée à plus d'un million d'habitants. Cette zone présente des dépressions naturelles (les « niayes ») qui représentent des collections d'eaux permanentes utilisées pour le maraîchage. Le paludisme y sévit sous forme hypoendémique avec en moyenne une piqûre infectante par homme et par an. La transmission est fortement saisonnière, avec un pic entre septembre et janvier. Le principal vecteur est *Anopheles arabiensis* et *P. falciparum* est l'espèce plasmodiale la

plus répandue, retrouvée dans environ 98 % des infections plasmodiales [33].

### Type d'étude

Il s'agit d'une étude longitudinale, descriptive, sur une cohorte de femmes enceintes vues en consultation prénatale (CPN) au niveau du centre de santé RBG.

### Population d'étude

Les femmes enceintes ont été recrutées entre la première et la deuxième CPN, de septembre à décembre 2008. Cent et une femmes enceintes, résidant durant toute leur grossesse dans la zone, ont participé à l'étude et, conformément aux recommandations du PNLP, elles ont toutes reçu une dose de SP lors de la CPN du deuxième et du troisième trimestre de grossesse (en prise directement observée). Pour chaque sujet, un questionnaire portant des renseignements sur l'âge, la gestité, la parité et le suivi de la grossesse a été renseigné.

Il était demandé aux femmes de revenir en consultation à tout moment, pour tout événement inattendu survenant au cours de la grossesse, notamment en cas de survenue d'épisode fébrile.

Le protocole d'étude a obtenu l'avis favorable du Conseil national de recherche en santé du ministère de la Santé du Sénégal. La participation à l'étude était volontaire et un consentement éclairé était requis préalablement à l'inclusion des femmes.

### Prélèvements biologiques

Un prélèvement de 5 ml de sang veineux périphérique a été réalisé à l'inclusion et à l'accouchement ainsi qu'en cas d'épisode fébrile. Chez les patientes fébriles, un test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme et une goutte épaisse ont été également réalisés.

### Examen des prélèvements au laboratoire

#### Dosage des immunoglobulines (IgG)

Le dosage des anticorps a été réalisé par technique Elisa. Il s'agissait de doser les IgG totales, IgG1 et IgG3 spécifiquement dirigées contre des protéines recombinantes de *P. falciparum* (MSP1, GLURP-R0 et GLURP-R2). Pour la protéine DBL5 (VAR2CSA), le dosage a concerné les IgG totales et les IgG3.

Après centrifugation à 300 g des prélèvements de sang veineux pendant 20 minutes, les plasmas ont été collectés et conservés à -20 °C jusqu'au moment du titrage des anticorps.

Des plaques de 96 puits ont été sensibilisées par 100 microlitres d'antigènes dilués (0,8 microgramme/ml) dans du tampon, puis incubées pendant une heure à 37 °C.

Dans les puits préalablement sensibilisés, 100 microlitres de sérum dilué au 1/100 ont été déposés après trois lavages. Les plaques ont ensuite été incubées à 37 °C pendant une heure.

Après trois lavages, les anticorps secondaires couplés au HRP (*horseradish peroxidase* ; SouthernBiotech®) et susceptibles de se fixer spécifiquement aux IgG humaines ont été déposés dans les puits et incubés pendant une heure à 37 °C. La dilution était au 1/5 000 pour les anticorps anti-IgG totaux et au 1/1 000 pour les anticorps monoclonaux spécifiques anti-IgG1 et anti-IgG3 selon les recommandations du fournisseur.

Cent microlitres de substrat TMB/E (Upstate®, Chemicon® et Linco®, Millipore) ont été déposés dans chaque puits et l'incubation des plaques effectuée à l'obscurité et à température ambiante pendant 30 minutes.

Afin d'arrêter la réaction, 50 microlitres d'une solution de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dilué (0,5 mol/l) ont été ajoutés dans chaque puits.

La lecture de la densité optique a été réalisée par un lecteur Sunrise (Tecan®) en utilisant un filtre de 450 nm contre une référence de 620 nm.

### Goutte épaisse et frottis

Les lames de gouttes épaisses étaient séchées, puis colorées au giemsa. La lecture était faite au microscope optique à l'objectif 100 et la densité parasitaire calculée après avoir compté 200 globules blancs et exprimée en nombre de parasites par microlitre de sang selon la formule suivante : nombre de parasites comptés × 8 000/200 ; en l'absence de parasite sur 200 champs microscopiques, la goutte épaisse était considérée comme négative.

### Analyse des données

Les sérums de dix Canadiennes ont servi de témoins négatifs et ceux de dix femmes sénégalaises impaludées collectés en 2002 ont servi de témoins positifs.

Les données ont été saisies sur Excel® et analysées à l'aide du logiciel STATA/IC 10®. La densité optique de chaque échantillon était obtenue en enlevant de la moyenne des duplicatas, la moyenne des puits sans antigène. Le résultat était ensuite converti en unité arbitraire (UA) selon la formule : UA de l'échantillon = [ln (DO échantillon) - ln (DO du témoin négatif)] / [ln (DO du témoin positif) - ln (DO du témoin négatif)] × 100 [16].

Les sujets dont les résultats (en UA) étaient supérieurs à ceux de la moyenne des témoins négatifs plus deux fois

l'écart-type ont été considérés comme producteurs d'anticorps, c'est-à-dire répondeurs. Les moyennes de densités optiques des différentes patientes ont été comparées entre l'inclusion et l'accouchement en utilisant un test de Willcoxon ; des analyses stratifiées sur la parité et la gestité ont été effectuées. La proportion de répondeurs a également été déterminée et des comparaisons intergroupes effectuées en utilisant un test du  $\chi^2$  pour séries appariées. Les niveaux de signification des tests statistiques étaient fixés à 5 % en bilatéral.

## Résultats

### Caractéristiques générales de la population

Parmi les 101 femmes incluses dans l'étude, 18 ont été perdues de vue, car n'ayant pas accouché à la maternité de l'hôpital. Les anticorps anti-MSP1 et anti-GLURP ont donc été déterminés chez 101 femmes à l'inclusion et chez 83 femmes à l'accouchement, tandis que ceux dirigés spécifiquement contre la protéine VAR2CSA ont été dosés chez 82 femmes à l'inclusion comme à l'accouchement.

L'âge des femmes variait de 18 à 44 ans avec une moyenne de 27 ans. Le nombre de grossesses par femme était compris entre 1 et 11, avec une moyenne de trois  $\pm$  deux grossesses. Les primigestes représentaient 29,7 % (soit 30 femmes) tandis que les multigestes représentaient 70,3 % (71 femmes).

Une seule femme a présenté une goutte épaisse positive durant le suivi.

### Dosage des anticorps anti-MSP1 et anti-GLURP

Des quantités moyennes d'IgG totales anti-MSP1 de l'ordre de 20,85 UA ont été notées chez les femmes à l'inclusion contre 22,85 UA à l'accouchement ( $p = 0,52$ ). Des moyennes d'IgG totales anti-GLURP-R0 de 21,56 et 20,32

UA étaient respectivement obtenues à l'inclusion et à l'accouchement ( $p = 0,70$ ). Les moyennes de production d'IgG totales anti-GLURP-R2 entre l'inclusion et l'accouchement étaient respectivement de 26,15 et 18,93 UA ( $p = 0,01$ ).

Ainsi, il n'a pas été noté de différence statistique significative entre l'inclusion et l'accouchement en ce qui concerne les quantités moyennes d'IgG totales anti-MSP1 ( $p = 0,52$ ) et anti-GLURP-R0 ( $p = 0,70$ ) ; une baisse significative des IgGT anti-GLURP-R2 était notée chez nos patientes ( $p = 0,01$ ).

La production moyenne d'IgG1 et d'IgG3 anti-MSP1, GLURP-R0 et GLURP-R2 avait diminué de manière significative entre l'inclusion et l'accouchement des femmes.

La parité n'a pas eu d'influence sur la production d'anticorps chez les femmes incluses dans notre étude (Tableau 1) ; de même, la production d'anticorps n'a pu être corrélée de manière significative, ni avec la gestité d'une part, ni avec l'âge d'autre part.

La proportion de femmes productrices d'anticorps dirigés contre les protéines étudiées à l'inclusion et à l'accouchement est représentée sur la Figure 1.

### Pourcentage de femmes productrices d'IgG totales anti-MSP1

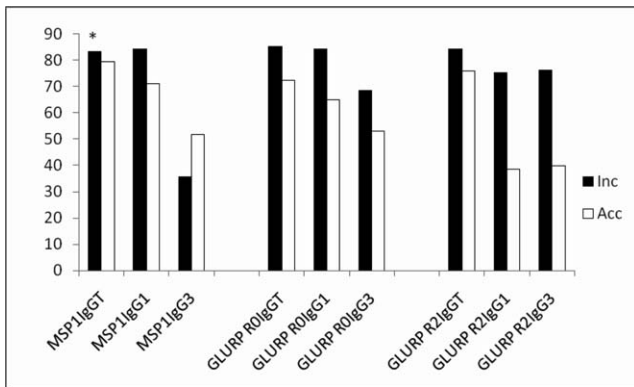
Une proportion de 83,16 % de femmes étaient productrices d'IgG totales anti-MSP1 à l'inclusion contre 79,52 % à l'accouchement ( $p = 0,52$ ) ; les productrices d'IgG1 anti-MSP1 à l'inclusion étaient de 84,16 contre 71,08 % à l'accouchement ( $p = 0,03$ ). Pour ce qui est des IgG3, on notait 35,64 % de productrices à l'inclusion, contre 51,81 % à l'accouchement ( $p = 0,04$ ).

On observe ainsi une diminution significative de la production d'anticorps anti-MSP1 de classe IgG1 et une augmentation significative de la production d'IgG3 anti-MSP1 entre l'inclusion et l'accouchement des femmes.

**Tableau 1** Comparaison des IgG totales et IgG3 anti-DBL5 entre l'inclusion et l'accouchement en stratifiant l'analyse sur la gestité / Comparison of total anti-DBL5 IgG and anti-DBL5 IgG3 between levels measured at inclusion and those at delivery with stratification according to whether primigravida or multigravida

	Inclusion	Accouchement	<i>p</i>
Primigestes IgG totales (UA) <sup>a</sup>	28,6 $\pm$ 37,7	15,5 $\pm$ 25,8	0,06
IgG3 (UA)	22,2 $\pm$ 28,5	14,8 $\pm$ 25,8	0,002
Multigestes			
IgG totales (UA)	37,7 $\pm$ 33,2	20,9 $\pm$ 29,7	0,003
IgG3 (UA)	27,4 $\pm$ 26,5	13,7 $\pm$ 21,5	0,01

<sup>a</sup> UA : unité arbitraire.



**Fig. 1** Comparaison des pourcentages de femmes produisant des anticorps anti-MSP1 et anti-GLURP (R0 et R2) à l’inclusion (en noir) et à l’accouchement (en blanc). L’effectif à l’inclusion était de 101 contre 83 à l’accouchement. Le test de  $\chi^2$  de Pearson a donné des  $p < 0,05$ , sauf pour IgG totales anti-MSP1 (\* $p = 0,52$ ) et IgG totales anti-GLURP-R2 ( $p = 0,16$ ) / Comparison of percentages of women producing anti-MSP1 and anti-GLURP (R0 and R2) antibodies at inclusion (in black) and at delivery (in white). The number analysed at inclusion was 101 and at delivery 83. Pearson’s  $\chi^2$  test yielded  $p$  values  $< 0.05$  except for total anti-MSP1 IgG (\* $p = 0.52$ ) and total anti-GLURP-R2 IgG ( $p = 0.16$ )

**Pourcentage de femmes productrices d’IgG totales anti-GLURP-R0**

La proportion de femmes productrices d’IgG totales anti-GLURP-R0 était de l’ordre de 85,15 % à l’inclusion contre 72,29 % à l’accouchement ( $p = 0,03$ ) ; des niveaux de production de 84,16 et 65,06 % étaient respectivement observés entre l’inclusion et l’accouchement des femmes pour ce qui est des IgG1 anti-GLURP-R0 ( $p = 0,002$ ). Une proportion de 68,32 % des femmes était productrice d’anticorps anti-GLURP-R0 de classe IgG3 à l’inclusion contre 53,01 % des femmes à l’accouchement ( $p = 0,03$ ).

On note ainsi des diminutions significatives du pourcentage de femmes productrices d’anticorps d’anti-GLURP-R0 entre l’inclusion et l’accouchement des femmes pour les trois classes d’IgG.

**Pourcentage de femmes productrices d’IgG totales anti-GLURP-R2**

Le pourcentage de femmes productrices d’IgG totales anti-GLURP-R2 était de 84,16 % à l’inclusion contre 75,9 % à l’accouchement ( $p = 0,16$ ). La proportion de femmes productrices d’IgG1 anti-GLURP-R2 à l’inclusion était de 75,25 % ; à l’accouchement, ce taux était de 38,55 % ( $p < 10^{-3}$ ). Le pourcentage de production d’IgG3 anti-GLURP-R2 a varié de 76,24 à 39,76 % entre l’inclusion et l’accouchement des femmes ( $p < 10^{-3}$ ).

**Dosage des anticorps anti-DBL5**

Les moyennes de production d’IgG totales et d’IgG3 anti-DBL5 étaient respectivement de 34,8 et 25,7 UA à l’inclusion contre 19,2 et 14,03 UA à l’accouchement. L’analyse a révélé une baisse des IgG totales à l’accouchement, toutefois sans différence statistique significative ( $p = 0,06$ ).

En stratifiant l’analyse sur la gestité (Tableau 1) on note :

- chez les primigestes, une baisse de la production moyenne d’IgG totales anti-DBL5 entre l’inclusion et l’accouchement (28,6/15 UA ;  $p = 0,06$ ) ; une baisse similaire était également observée pour ce qui est des IgG3 anti-DBL5 (22,2 UA à l’inclusion contre 14,8 UA à l’accouchement ;  $p = 0,002$ ) ;
- chez les multigestes, des baisses significatives d’IgG totales et d’IgG3 anti-DBL5 étaient également observées entre inclusion et accouchement.

Il n’a pas été noté de différence significative concernant la moyenne de production des anticorps entre les primigestes et les multigestes à l’inclusion d’une part et à l’accouchement d’autre part (Tableau 2).

**Discussion**

Le paludisme chez la femme enceinte constitue un réel problème de santé publique dans les pays africains. Les stratégies de lutte reposent actuellement sur le TPI et l’utilisation

		Primigestes (n = 26)	Multigestes (n = 56)	p
IgG totales (UA)	Inclusion	28,6 ± 35,7	37,7 ± 33,3	0,14
	Accouchement	15,5 ± 25,8	20,8 ± 29,7	0,35
IgG3 (UA) <sup>a</sup>	Inclusion	22,2 ± 26,5	27,4 ± 28,5	0,17
	Accouchement	14,8 ± 25,8	13,6 ± 21,5	0,84

<sup>a</sup> UA : unité arbitraire.

des moustiquaires imprégnées. Ces deux méthodes de lutte (en particulier le TPI) s'avèrent efficaces pour protéger la femme enceinte et le nouveau-né [1,17,21]. Au Sénégal, la prévention du paludisme chez la femme enceinte associe le TPI à la SP et la promotion de l'usage de la moustiquaire imprégnée d'insecticide. Ainsi, toutes les femmes recrutées dans l'étude disposaient de moustiquaires et ont affirmé les utiliser. En outre, durant les séances de CPN, les femmes sont sensibilisées sur les effets bénéfiques de la moustiquaire et encouragées à les utiliser. Cependant, leur impact sur l'acquisition de l'immunité de la femme enceinte au cours des grossesses successives n'est pas bien documenté.

Cette étude réalisée sur 101 femmes enceintes semble confirmer l'efficacité du TPI et des moustiquaires imprégnées : en effet, un seul cas de goutte épaisse positive a été noté durant tout le suivi de l'étude, malgré l'augmentation des précipitations ces dernières années, au niveau du district de Guédiawaye.

Les résultats de l'étude montrent que, bien que les femmes enceintes ne soient pas victimes d'accès palustres pendant tout le suivi, la grande majorité d'entre elles est capable de produire des anticorps anti-MSP1 et anti-GLURP. La réduction de ce nombre à l'accouchement serait vraisemblablement due à l'absence d'impaludation durant le déroulement de la grossesse. L'augmentation du pourcentage de femmes productrices d'IgG3 anti-MSP1, malgré l'absence d'impaludation, serait difficile à expliquer ; néanmoins, elle constitue une preuve de la capacité des femmes enceintes à lutter contre le parasite dans le sang périphérique.

Concernant les IgG anti-*VAR2CSA*, des études précédentes [29,34] ont montré une augmentation de leur taux en fonction de la parité et un rôle protecteur avec une réduction des conséquences néfastes chez les multigestes. En 2004, une étude réalisée au Kenya [31] a montré que le TPI réduit l'acquisition des IgG ayant un rôle protecteur contre le paludisme associé à la grossesse ; les résultats de la présente étude semblent confirmer ce fait, car on n'a pas noté de différence significative entre multigestes et primigestes ; en outre, le taux des IgG totales a connu une baisse assez importante entre l'inclusion et l'accouchement.

Par ailleurs, Tuikue Ndam et al. [34] ont montré que le niveau d'expression des anticorps anti-DBL a connu une augmentation significative chez les femmes qui ont eu un accès palustre durant leur grossesse. Dans la présente étude, on a plutôt noté une réduction des IgG anti-DBL5 entre l'inclusion et l'accouchement. L'absence d'impaludation, et surtout d'impaludation placentaire et de sélection de souches cytoadhérentes, serait sans doute responsable de cette réduction. Ce résultat serait mieux confirmé si une apposition placentaire avait été réalisée à l'accouchement.

Les résultats de cette étude confirment l'importance du TPI et des moustiquaires imprégnées dans la lutte antipaludique. Cependant, il convient de mentionner qu'en réduisant

l'incidence du paludisme chez la femme enceinte, le TPI diminue par voie de conséquence l'acquisition des anticorps anti-*VAR2CSA* qui jouent un rôle protecteur chez les multigestes.

## Conclusion

En zone de paludisme endémique, l'acquisition d'immunité protectrice contre le paludisme associée à la grossesse s'installe progressivement en fonction de la gestité, du fait de l'intensité de la transmission et la question de l'application du TPI aux multigestes pourrait se poser. En zone hypoendémique, cette immunité est lente à se mettre en place, d'où la nécessité d'appliquer le TPI aussi bien aux primigestes qu'aux multigestes. Il semble de ce fait justifié de mieux orienter l'administration de la SP au cours de la grossesse en tenant compte de l'intensité de la transmission et du niveau d'exposition de la femme au cours de la grossesse. En effet, en zone hypoendémique, le déroulement de la grossesse durant la période de transmission même courte (trois à quatre mois) justifie l'administration du TPI ; en dehors de cette période, la stratégie peut s'avérer inopérante du fait de l'absence de risque d'impaludation et elle pourrait même entraîner une susceptibilité plus forte après l'accouchement si celui-ci survenait en période de reprise de la transmission. L'utilisation de la moustiquaire imprégnée, indiquée pour la prévention du paludisme chez le nouveau-né et la mère durant cette période du post-partum, trouve toute son importance dans ces dernières situations.

Une alternative à l'application du TPI chez les femmes enceintes, surtout en zone endémique, serait l'utilisation d'un vaccin anti-*VAR2CSA*. Les études récentes menées sur des protéines recombinantes de deux variantes de cet antigène ont montré une diversité des sites de reconnaissance en fonction du sérum des femmes enceintes. Ainsi, l'identification de ces divers sites antigéniques constitue une difficulté pour la mise en place d'un vaccin anti-*VAR2CSA* [14]. Néanmoins, Guitard et al. [15] ont montré que l'acquisition d'une immunité anti-*VAR2CSA* requiert une préexposition à un nombre limité de parasites différents. Cela suggère l'existence de sites hautement conservés dans le domaine DBL5 de *VAR2CSA* et confirme son importance comme candidat-vaccin pouvant induire une production d'anticorps protecteurs ayant une large réactivité.

**Remerciements** : Nous remercions pour leur soutien matériel et leur contribution à la réalisation de ce travail :

- l'USAID ;
- le personnel de la maternité Roi-Baudouin de Guédiawaye ainsi que nos enquêtrices ;

– Philippe Deloron, Nicaise Tuikue Ndam, Nadine Fievet, Juliette Guitard, Michael Teissen, Chirley Longacre.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Asa OO, Onayade AA, Fatusi AO, et al (2008) Efficacy of intermittent preventive treatment of malaria with sulphadoxine-pyrimethamine in preventing anaemia in pregnancy among Nigerian women. *Matern Child Health J* 12(6):692–8. Epub 2008
- Barfod L, Dobrilovic T, Magistrado P, et al (2010) Chondroitin sulfate A-adhering *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes express functionally important antibody epitopes shared by multiple variants. *J Immunol* 185(12):7553–61. Epub 2010
- Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, et al (2000) Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med* 6(1):86–90
- Bouyou-Akotet MK, Ionete-Collard DE, Mabika-Manfoumbi M, et al (2003) Prevalence of *Plasmodium falciparum* infection in pregnant women in Gabon. *Malar J* 2:18. Epub 2003
- Camara B, Diack B, Diouf S, et al (1995) Les faibles poids de naissance : fréquence et facteurs de risque dans le district de Guédiawaye (banlieue de Dakar). *Dakar Med* 40(2):213–9
- Chaouat G, Cayol V, Mairovitz V, Dubanchet S (1999) Localization of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the fetomaternal interface during human and murine pregnancy and lack of requirement for Fas/Fas ligand interaction for a successful allogeneic pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 42(1):1–13
- Dicko A, Mantel C, Thera MA, et al (2003) Risk factors for malaria infection and anemia for pregnant women in the Sahel area of Bandiagara, Mali. *Acta Trop* 89(1):17–23
- Duffy PE, Fried M (2003) Antibodies that inhibit *Plasmodium falciparum* adhesion to chondroitin sulfate A are associated with increased birth weight and the gestational age of newborns. *Infect Immun* 71(11):6620–3
- Fievet N, Moussa M, Tami G, et al (2001) *Plasmodium falciparum* induces a Th1/Th2 disequilibrium, favoring the Th1-type pathway, in the human placenta. *J Infect Dis* 183(10):1530–4. Epub 2001
- Fried M, Duffy PE (1996) Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 272(5267):1502–4
- Fried M, Duffy PE (1998) Maternal malaria and parasite adhesion. *J Mol Med* 76(3–4):162–71
- Fried M, Duffy PE (2002) Two DBLgamma subtypes are commonly expressed by placental isolates of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 122(2):201–10
- Fried M, Muga RO, Misore AO, Duffy PE (1998) Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta: IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *J Immunol* 160(5):2523–30
- Gnidehou S, Jessen L, Gangnard S, et al (2010) Insight into antigenic diversity of VAR2CSA-DBL5ε domain from multiple *Plasmodium falciparum* placental isolates. *PLoS One* 5(10). pii: e13105
- Guitard J, Andersen P, Ermont C, et al (2010) *Plasmodium falciparum* population dynamics in a cohort of pregnant women in Senegal. *Malar J* 9:165
- Guitard J, Cottrell G, Magnouha NM, et al (2008) Differential evolution of anti-VAR2CSA-IgG3 in primigravidae and multigravidae pregnant women infected by *Plasmodium falciparum*. *Malar J* 7:10
- Koudou BG, Ghattas H, Essé C, et al (2010) The use of insecticide-treated nets for reducing malaria morbidity among children aged 6–59 months, in an area of high malaria transmission in central Côte-d'Ivoire. *Parasit Vectors* 3:91
- Lancastre F, Combrisson A, Le Bras J, et al (1988) Un cas de chloroquinorésistance de *Plasmodium falciparum* en Côte-d'Ivoire. *Presse Med* 17(12):589
- Marques HH, Vallada MG, Sakane PT, Boulos M (1996) Congenital malaria. Case reports and a brief review of literature (article en portugais, résumé en anglais). *J Pediatr (Rio J)* 72(2):103–5
- Maubert B, Guilbert LJ, Deloron P (1997) Cytoadherence of *Plasmodium falciparum* to intercellular adhesion molecule 1 and chondroitin-4-sulfate expressed by the syncytiotrophoblast in the human placenta. *Infect Immun* 65(4):1251–7
- Mbonye AK, Bygbjerg I, Magnussen P (2007) Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy: evaluation of a new delivery approach and the policy implications for malaria control in Uganda. *Health Policy* 81(2–3):228–41. Epub 2006
- Menon R (1972) Pregnancy and malaria. *Med J Malaya* 27(2):115–9
- Okoko BJ, Ota MO, Yamuah LK, et al (2002) Influence of placental malaria infection on foetal outcome in the Gambia: twenty years after Ian Mcgregor. *J Health Popul Nutr* 20(1):4–11
- Plasse M, Peyron F, Francois P, et al (1990) Aspects cliniques inhabituels de paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Pédiatrie* 45(5):311–4
- Raccurt CP, Le Bras M, Le Bras J, et al (1986) À propos d'un cas fatal de neuropaludisme chloroquinorésistant chez un voyageur au Cameroun. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 79(1):39–49
- Rogerson SJ, Chaiyaroj SC, Ng K, et al (1995) Chondroitin sulfate A is a cell surface receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med* 182(1):15–20
- Salanti A, Dahlbäck M, Turner L, et al (2004) Evidence for the involvement of VAR2CSA in pregnancy-associated malaria. *J Exp Med* 200(9):1197–203
- Scherf A, Pouvelle B, Buffet PA, Gysin J (2001) Molecular mechanisms of *Plasmodium falciparum* placental adhesion. *Cell Microbiol* 3(3):125–31
- Staalsoe T, Megnekou R, Fievet N, et al (2001) Acquisition and decay of antibodies to pregnancy-associated variant antigens on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes that protect against placental parasitemia. *J Infect Dis* 184(5):618–26. Epub 2001
- Staalsoe T, Shulman CE, Bulmer JN, et al (2004) Variant surface antigen-specific IgG and protection against clinical consequences of pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 363(9405):283–9
- Staalsoe T, Shulman CE, Dorman EK, et al (2004) Intermittent preventive sulfadoxine-pyrimethamine treatment of primigravidae reduces levels of plasma immunoglobulin G, which protects against pregnancy-associated *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect Immun* 72(9):5027–30
- Steketee RW, Breman JG, Paluku KM, et al (1988) Malaria infection in pregnant women in Zaire: the effects and the potential for intervention. *Ann Trop Med Parasitol* 82(2):113–20
- Trape JF, Lefebvre-Zante E, Legros F, et al (1992) Vector density gradients and the epidemiology of urban malaria in Dakar, Senegal. *Am J Trop Med Hyg* 47(2):181–9
- Tuikue Ndam NG, Salanti A, Le-Hesran JY, et al (2006) Dynamics of anti-VAR2CSA immunoglobulin G response in a cohort of Senegalese pregnant women. *J Infect Dis* 193(5):713–20. Epub 2006
- Viebig NK, Gamain B, Scheidig C, et al (2005) A single member of the *Plasmodium falciparum* var multigene family determines cytoadhesion to the placental receptor chondroitin sulphate A. *EMBO Rep* 6(8):775–81