

Pathogénie du paludisme gestationnel

Pierre A. Buffet
Artur Scherf

Du coma fébrile de l'adulte européen à l'anémie profonde du nourrisson africain, le tableau du paludisme grave est influencé par le terrain sur lequel survient l'infection par *Plasmodium falciparum*. En zone d'endémie, les cliniciens ont observé un tableau particulier chez la femme enceinte, victime d'une perte partielle de la protection acquise dans l'enfance. Ce « paludisme gestationnel » avait été logiquement rattaché à l'immunodépression de la grossesse. Une pathogénie différente est maintenant envisagée, intégrant la plus grande fréquence du syndrome pendant la première grossesse, l'accumulation placentaire des globules rouges parasités, la surmortalité infantile induite, et les acquisitions récentes de la paludologie cellulaire et moléculaire. La primipare serait en fait naïve envers certains variants parasitaires se multipliant dans le placenta. Des récepteurs endothéliaux humains et des protéines parasitaires exposées à la surface du globule rouge parasité ont été impliqués dans ce phénomène. L'exploitation de ces résultats permettra-t-elle de protéger femmes enceintes et futurs enfants sans recourir, comme c'est le cas actuellement, à la chimioprophylaxie ?

ADRESSES

P.A. Buffet : Centre de recherche clinique et centre médical, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. A. Scherf : Unité de biologie des interactions Hôte-Parasite, Cnrs URA 1960, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. ascherf@pasteur.fr

La plus virulente des quatre espèces plasmodiales infectant l'homme est *Plasmodium falciparum* [1]. *P. falciparum* induit l'adhérence de sa principale cellule hôte (le globule rouge) aux cellules endothéliales humaines, entraînant la séquestration des globules rouges parasités (GRP) dans les capillaires et les veinules [1]. Cette adhérence se produit à partir de la 16^e-20^e heure d'un cycle intra-érythrocytaire qui dure 48 heures (*figure 1A*), et peut mettre en jeu plusieurs récepteurs

endothéliaux humains (CD36, ICAM-1, PECAM-1, chondroïtine sulfate A, etc.). La séquestration protègerait le globule rouge parasité du rôle filtre de la rate. Il s'agirait donc d'un mécanisme de survie parasitaire [2]. Toutefois, l'obstruction vasculaire induite par la séquestration joue aussi probablement un rôle central dans la pathogénie des formes cliniques graves (neuropaludisme, détresse respiratoire, insuffisance rénale aiguë) [3].

Le paludisme tue chaque année 1 à 2 millions de personnes, surtout des

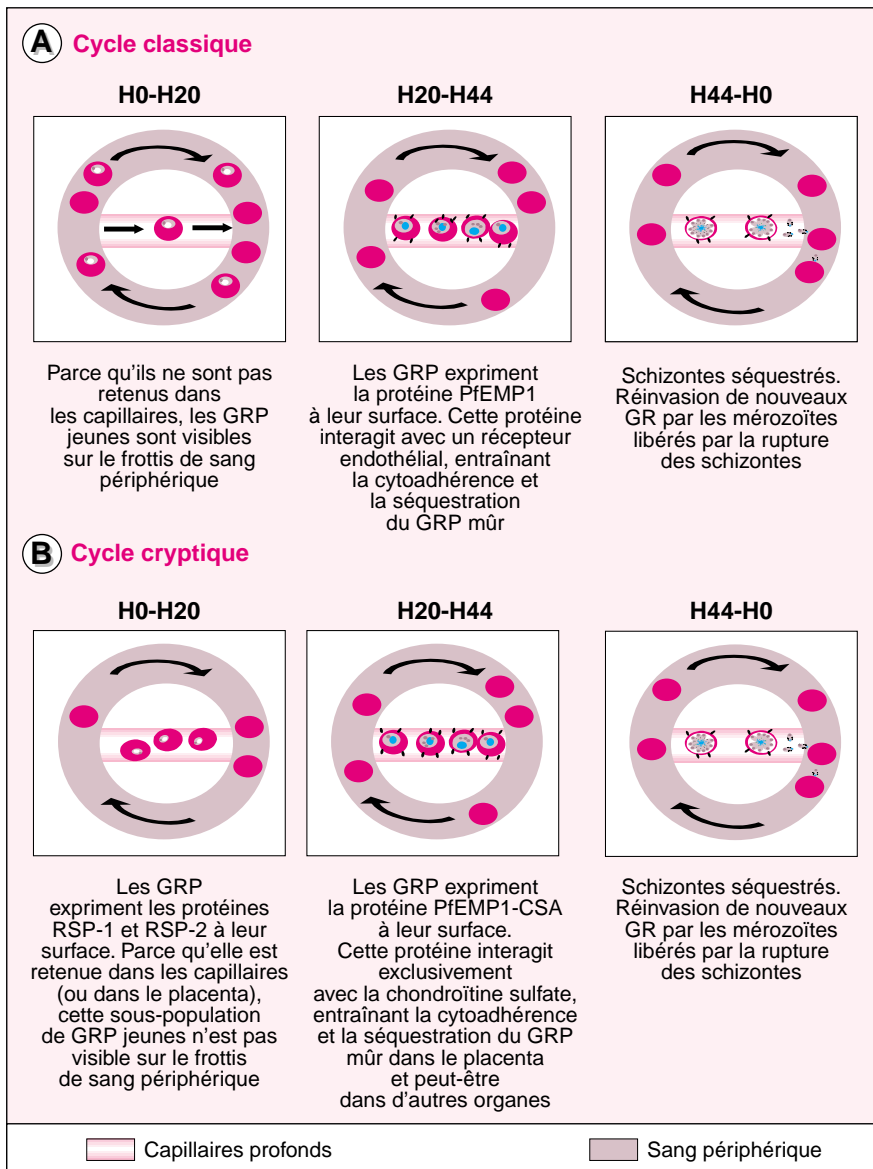


Figure 1. **Chronologie de la séquestration.** **A.** Les formes jeunes des globules rouges parasités (GRP) circulent librement et, à partir de la 16^e-20^e heure du cycle, l'expression d'une molécule d'adhérence (PfEMP1) à la surface des GRP entraîne la cytoadhérence. **B.** Les GRP mûrs qui cytoadhèrent sur la chondroïtine sulfate A (CSA) expriment également des molécules d'adhérence à la surface des GRP jeunes HO = H48.

enfants en Afrique [4]. La prédominance pédiatrique des formes graves en zone d'endémie s'explique par l'acquisition d'une protection au cours des premières années de vie, protection induite et entretenue par des expositions répétées [5]. Les enfants africains qui meurent d'infection à *P. falciparum* ne meurent pas tous d'anémie ou d'accès neurologique. Nombre d'entre eux meurent des conséquences d'un trop faible poids de naissance (hypotrophie),

induit par le paludisme de leur mère [6, 7]. En effet, la grossesse induit chez la mère une perte relative de la protection acquise dans l'enfance. Priorité de santé publique par son influence sur la mortalité infantile, le paludisme gestationnel est une forme particulière de paludisme de la femme enceinte, rencontré uniquement en zone fortement endémique (figure 2A) [8]. Le paludisme gestationnel est probablement, au sein du problème général posé par le palu-

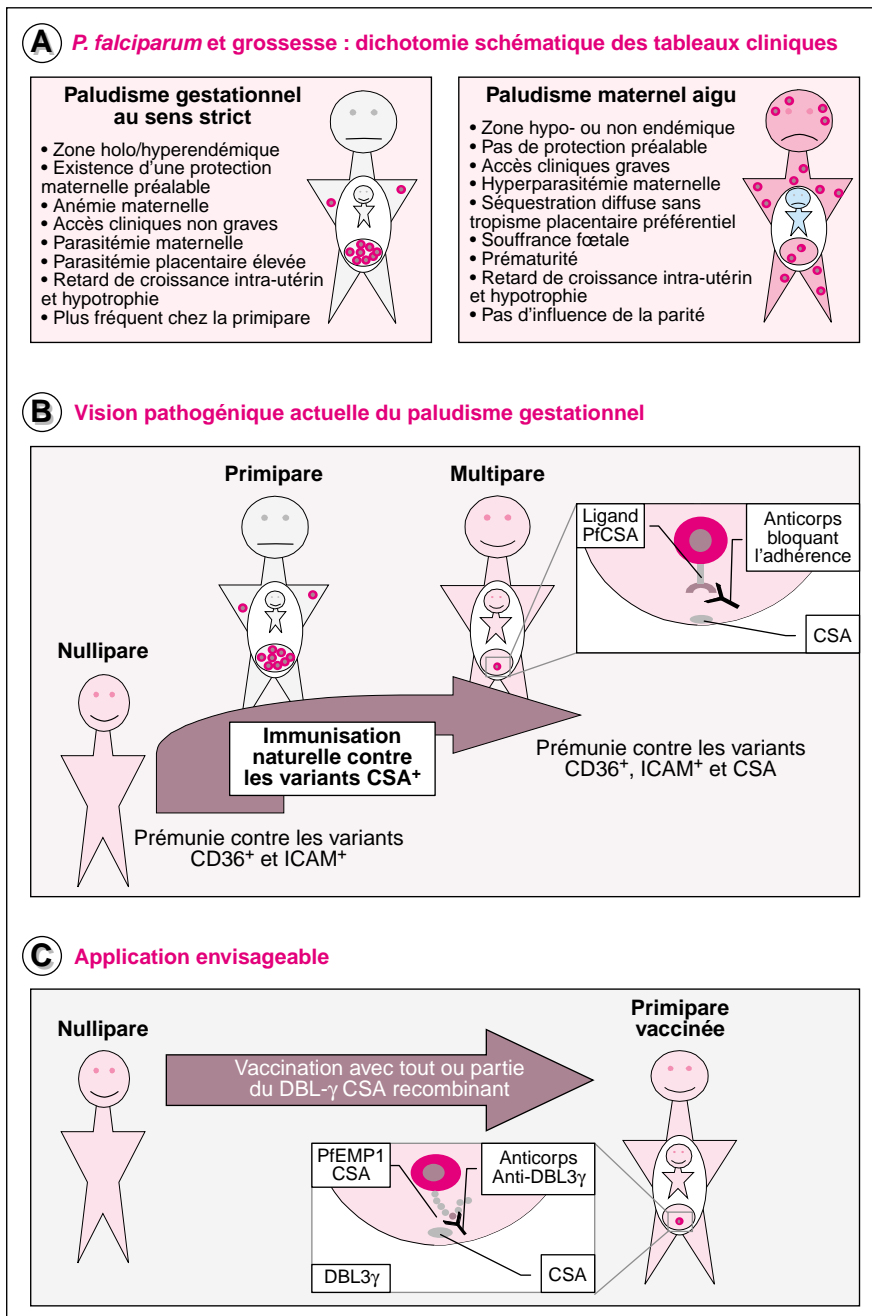
disme, le domaine où l'action pourrait s'avérer le plus rapidement efficace [9, 10], et celui dont la vision pathogénique est aujourd'hui la plus élaborée [11].

Qu'est-ce que le paludisme gestationnel (nosologie) ?

Chez la femme vivant en zone d'endémie stable et intense, exposée à l'infection depuis l'enfance, les accès cliniques, l'anémie et la parasitémie sont plus fréquents ou plus intenses pendant la première grossesse qu'à distance de celle-ci [6, 7]. Dans ce contexte précis, les formes graves, contre lesquelles la protection est acquise tôt dans l'enfance, restent en revanche très rares pendant la grossesse [12-14]. La parasitémie placentaire est souvent très élevée, dépassant parfois 50 % [15]. Dans ce contexte, la manifestation fœtale quasi exclusive de l'infection par *P. falciparum* est le retard de croissance intra-utérin menant à terme à l'hypotrophie [6, 7]. Ces signes maternels et fœtaux, fortement corrélés entre eux, s'observent avec une forte prédominance chez les primipares [14]. C'est à ce syndrome – observé exclusivement en zone fortement endémique* – que nous réservons le terme de paludisme gestationnel, par opposition à d'autres manifestations possibles de l'infection à *P. falciparum* pendant la grossesse (figure 2A). Le paludisme gestationnel, tel que nous le définissons, n'est donc qu'un sous-ensemble des manifestations de l'infection à *Plasmodium falciparum* pendant la grossesse. Parce qu'il est plus opérationnel d'exposer des concepts physiopathologiques à partir d'une forme clinique précisément définie (et abondamment étudiée), c'est exclusivement sur cette forme qu'est focalisée cette revue.

Partout dans le monde, l'hypotrophie est un facteur de risque impor-

* Quel que soit son degré de parité, une femme enceinte infectée pour la première fois par *P. falciparum* court le risque de développer une forme grave. Maladie infectieuse maternelle aiguë grave pouvant entraîner fausse-couche spontanée, accouchement prématuré, hypotrophie, et mortinatalité, cette forme clinique n'a pas de tropisme placentaire particulier et n'a pas donné lieu à la formulation d'hypothèses pathogéniques récentes.



parasités dans les espaces inter-vil-
leux), d'infection passée (pigment
malariaque dans les leucocytes ou
dans la fibrine), ou les deux [15].
Contrastant avec l'hyperparasitémie
placentaire, la parasitémie périphé-
rique chez les femmes enceintes en
zone endémique est habituellement
basse, généralement < ou = à 0,3 %
[15]. L'histologie montre aussi une
concentration de globules rouges
parasités dans le placenta, certains
étant en contact avec le syncytiotro-
phoblaste [16]. En microscopie élec-
tronique à balayage, des empreintes
ayant la taille d'une hématie ont été
visualisées à la surface des microvillo-
sités [16]. En résumé, toute modéli-
sation de la pathogénie du paludisme
gestationnel doit prendre en compte
trois observations cruciales :

- la mère bénéficiait avant sa gros-
sesse d'une protection efficace ;
- les globules rouges parasités sont
concentrés dans le placenta ;
- les manifestations du paludisme
gestationnel sont influencées par la
parité.

Pathogénie du paludisme gestationnel

L'hypothèse de l'immunodépression

L'immunodépression associée à la
grossesse, déduite de la nécessité de
tolérer la greffe fœtale et de la plus
grande fréquence de certaines infec-
tions [17], a été la première explica-
tion proposée à la susceptibilité parti-
culière à l'infection par *P. falciparum*
pendant la grossesse [14, 18]. Toute-
fois, il n'y a pas d'immunodépression
globale majeure pendant la grossesse :
seules certaines infections sont plus
fréquentes [17, 19]. Il n'y a pas non
plus d'augmentation de la fréquence
des formes graves de paludisme au
cours de la grossesse chez la femme
intensément exposée depuis long-
temps en zone de transmission stable
[13, 14]. De plus, la production
d'anticorps spécifiques chez la mère,
et leur transfert au fœtus, ne semblent
pas notablement diminués [14].
Enfin, l'influence de la (primi)parité
sur la survenue du paludisme gesta-
tionnel impliquerait que l'immunodé-
pression varie elle aussi avec la parité,
ce qui est possible mais spéculatif. Il a
donc été postulé l'existence d'une
immunodépression locale, placen-

Figure 2. Pathogénie du paludisme gestationnel. Dichotomie schématique des syndromes causés par *P. falciparum* pendant la grossesse (A). Modèle actuel du paludisme gestationnel (B) et d'une approche vaccinale « anti-maladie » qui mimerait l'immunisation naturelle (C).

tant de mortalité infantile [6, 7]. Il a
été calculé qu'une intervention effi-
cace sur le paludisme gestationnel
permettrait de réduire de 3 à 5 % la
mortalité infantile en zones de forte
endémie [6, 7]. L'administration de
médicaments antipaludéens pendant
la grossesse (chloroquine, pyrimétha-
mine-sulfadoxine ou méfloquine)
réduit la fréquence de l'infection pla-

centaire et celle de l'hypotrophie [6,
7]. Ce type d'intervention risque tou-
tefois d'être confronté à terme à
l'émergence de résistances, justifiant
le développement d'outils de
contrôle alternatifs, comme l'immu-
noprophylaxie.

L'examen histologique du placenta
peut montrer des signes d'infection
active (présence de globules rouges

taire, protégeant les globules rouges parasités [14]. Pourtant, l'intensité de l'inflammation placentaire est inversement corrélée à la densité parasitaire, suggérant que les mécanismes mis en jeu contrôlent au contraire la prolifération parasitaire locale [15]. L'inflammation placentaire, corrélée positivement à l'hypotrophie fœtale, est donc probablement – par l'obstacle qu'elle forme aux échanges transplacentaires – aussi délétère pour le fœtus que la seule présence de globules rouges parasités. Si la réponse de l'hôte joue donc un rôle dans la pathogénie du paludisme gestationnel, l'hypothèse de l'immunodépression maternelle générale ou locale est aujourd'hui insuffisamment appuyée pour expliquer à elle seule la survenue du paludisme gestationnel.

Corrélation entre séquestration placentaire et adhérence des globules rouges parasités à la CSA

La concentration placentaire des globules rouges parasités est la caractéristique du paludisme gestationnel éclairée par les travaux les plus concordants. L'expression fréquente ou intense du phénotype d'adhérence à la CSA (*Tableau I*) par les globules rouges parasités issus du placenta, et – à un moindre degré – du sang périphérique de femmes enceintes a été décrite initialement au Kenya [20], puis confirmée au Cameroun [21, 22] et au Malawi [23-25] (*Tableau II*). Ces études suggèrent que les GRP isolés chez des hommes, des femmes non enceintes ou des

enfants, expriment moins fréquemment le phénotype CSA que le phénotype CD36 ou ICAM-1 [25] (*Tableau II*), et qu'une sélection phénotypique s'opère chez les femmes enceintes en zone endémique, aboutissant à l'accumulation de globules rouges parasités adhérant sur la CSA (GRP_{CSA+}) dans le placenta [11, 15]. Les GRP_{CSA+} constituent un variant antigénique particulier et rare puisque des sérums d'adultes vivant en zone endémique, capables d'agglutiner la plupart des isolats prélevés chez des enfants, n'agglutinent en général pas les GRP placentaires [23, 26, 27]. En revanche, des sérums de multipares (troisième-pares ou plus) agglutinent souvent les GRP placentaires, contrairement aux sérums d'hommes ou de primi-

Tableau I. Récepteurs humains impliqués dans des interactions avec les globules rouges parasités par *P. falciparum*.

Nom complet	Abréviation	Famille	Phénotype	Ligand parasitaire Domaine
Glycoprotéine plaquettaire IV	CD36	Glycoprotéine	Cytoadhérence	PfEMP1 CIDR
Thrombospondine	TSP	Glycoprotéine Trimérique	Cytoadhérence	PfEMP1
Intercellular adhesion molecule-1	ICAM-1 CD54	Glycoprotéine Superfamille des Ig	Cytoadhérence	PfEMP1 DBL β C2
Vascular cell adhesion molecule	VCAM CD106	Protéine Superfamille des Ig	Cytoadhérence	Inconnu
Platelet and endothelial cell adhesion molecule	PECAM CD31	Glycoprotéine Superfamille des Ig	Cytoadhérence	PfEMP1 DBL δ
E-sélectine	ELAM-1	Sélectines	Cytoadhérence	Inconnu
P-sélectine	CD62E	Domaine lectine N-terminal		
Récepteur du complément 1	CR1 CD35		Formation de rosettes	PfEMP1 DBL α
Immunoglobulines Fibrinogène	IgG, IgM Fg		Formation de rosettes	PfEMP1
Antigènes de groupe sanguin A et B	Antigènes de groupe sanguin		Formation de rosettes	PfEMP1 DBL α
Héparane sulfate	HS Chaîne de l'une des isoformes du CD44	GAG Variant non anticoagulant de l'héparine	Formation derosettes	PfEMP1 DBL α
Acide hyaluronique	HA	GAG Polysaccharides linéaires non sulfatés	Cytoadhérence	Inconnu
Chondroïtine sulfate A	CSA	GAG 5 protéines porteuses possibles	Cytoadhérence	PfEMP1 DBL γ

GAG : glycosaminoglycanes.

Tableau II. Prévalence des phénotypes CSA, CD36 et ICAM-1 exprimés par des GRP en fonction de leur origine placentaire ou périphérique.

Site Population	Origine des GRP	Phénotypes parasitaires étudiés	Fréquence ou intensité du phénotype	Références
Kenya Adultes	GRP placentaire à la naissance	CD36	25 % 5 GRP/20 champs	[20]
		CSA	100 % 254 GRP/20 champs	
	GRP périphériques de femme enceinte	CD36	100 % ou 80 % 19 GRP/20 champs	
		CSA	43 % 6 GRP/20 champs	
	GRP périphériques de femme non enceinte ou d'homme	CD36	100 % 176 GRP/20 champs	
		CSA	20 % ou 0 % 5 GRP/20 champs	
Malawi Adultes et enfants	GRP placentaires à la naissance	CD36	18 % 8 GRP/mm ²	[23]
		CSA	78 % 160 GRP/mm ²	
		ICAM-1	0 %	
	GRP périphériques de femme enceinte	CD36	47 % 38 GRP/mm ²	
		CSA	56 % 347 GRP/mm ²	
		ICAM-1	0 %	
	GRP périphériques d'enfants	CD36	65 % 756 GRP/mm ²	
		CSA	14 % 278 GRP/mm ²	
		ICAM-1	84 % 5 GRP/mm ²	
Malawi Adultes et enfants	GRP placentaires à la naissance	CD36	21 % 10 GRP/mm ²	[24]
		CSA	80 % 188 GRP/mm ²	
		ICAM-1	0 %	
	GRP périphériques de femme enceinte	CD36	37 % 437 GRP/mm ²	
		CSA	57 %	
	GRP périphériques d'enfants	CD326	71 % 786 GRP/mm ²	
Cameroun Adultes	GRP placentaires flushées à la délivrance par héparine puis CSA soluble Puis inhibition de la cytoadhérence sur cellules exprimant la CSA	par l'anticorps anti-CD36	0 %	[21]
		par l'anticorps anti-ICAM-1	0 %	
		par la CSA soluble	100 %	
		par la chondroïtinase	100 %	

CSA: chondroïtine sulfate A; HA: acide hyaluronique; GRP: globules rouges parasités.

parens. Le mécanisme protecteur a été aussi abordé sous l'angle de l'inhibition de la cytoadhérence. L'inhibition, par un sérum humain, de l'adhérence des GRP sur la CSA est corrélée à la parité de la femme chez qui le sérum a été prélevé [27, 28].

Ainsi, le sérum de primipares a une activité inhibitrice faible, celui des seconde-pares une activité modeste, et celui de la plupart des multipares a une activité importante [28]. Il y a donc une corrélation entre protection contre le paludisme gestationnel

(lié à la parité) et activité sérique inhibitrice de la cytoadhérence sur la chondroïtine sulfate A* [8]. Au sein même d'une grossesse donnée, il y a

* Cette corrélation n'est pas absolue et des exceptions ont été décrites.

une corrélation entre l'activité sérique « anti-cytoadhérence sur CSA » et l'absence d'infection placentaire à la délivrance [28]. L'ensemble de ces données [8, 11, 20, 28] a suscité l'hypothèse suivante :

1. Les GRP_{CSA+} constituent un variant antigénique auquel (au moins en partie) des habitantes de zone d'endémie ne sont pas exposées avant la première grossesse.
2. La grossesse – vraisemblablement du fait de conditions de cytoadhérence sur la CSA favorables dans le placenta – favorise leur prolifération.
3. Cette prolifération entraîne une réponse immune spécifique se traduisant par l'activité sérique « anti-GRP_{CSA} » du sérum de multipares.
4. L'émergence de cette réponse immune spécifique « anti-GRP_{CSA} » explique la disparition des manifestations de paludisme gestationnel chez les multipares.

Cette hypothèse intègre donc : (1) la protection efficace dont la mère bénéficiait avant sa grossesse qui s'exercerait contre la plupart des variants mais pas contre ceux cytoadhérant sur CSA ; (2) la concentration des globules rouges parasités dans le placenta qui serait liée à la mise en jeu d'une interaction récepteur-ligand rare en dehors de la grossesse ; (3) l'influence de la parité car les primipares sont plus fréquemment « naïves » que les multipares vis-à-vis des variants cytoadhérant sur CSA (figure 2B).

Vision moléculaire

Le modèle présenté dans la figure 2B postule l'existence d'un ligand parasite à la CSA [20]. Or, le sérum d'une multipare africaine inhibe l'adhérence sur la CSA d'un isolat parasite asiatique, et *vice-versa* [28]. Ce résultat, suggérant le caractère « universellement » conservé du ligand parasite à la CSA, est encourageant dans une optique vaccinale [8].

L'identification et la caractérisation du ligand de *P. falciparum* à la CSA avait le double objectif de développer un vaccin contre le paludisme gestationnel et de prolonger au niveau moléculaire une hypothèse pathogénique cohérente. La pathogénie du paludisme gestationnel connecterait donc cytoadhérence des GRP sur la CSA et variation antigénique parasite (prolifération d'un nouveau variant pendant la grossesse) (Tableau III). Or, le clonage en 1995 de la famille multigénique *var*, spécifiant la famille PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte protein 1), a permis de confirmer que PfEMP1 exerce ces deux fonctions (cytoadhérence et variation antigénique, Tableau III) [3, 29-33]. La famille *var*/PfEMP1 était donc candidate au rôle de ligand parasite à la CSA, et ce plus solidement que d'autres antigènes parasites identifiés à la surface du GRP (figure 3). Restait à circonvier une difficulté : l'identification du ou des

individu(s) responsable(s) au sein de cette famille polymorphe (environ 50 gènes *var* par génome haploïde). Des amorces dégénérées permettent d'amplifier la partie centrale du domaine le plus conservé de la majorité des gènes *var* (le DBL- α) (figure 3) [34]. Cependant, *in vitro*, la commutation d'expression des gènes *var* se produit spontanément à chaque cycle chez 2 % d'une population parasite clonale [35]. La dizaine de cycles indispensable à la multiplication d'un clone, produit donc une population hétérogène de variants exprimant différents membres de la famille *var*/PfEMP1. La sélection *in vitro* de populations parasites isogéniques au phénotype de cytoadhérence défini, a permis le clonage du gène *var*_{CSA} puis la caractérisation de son produit (PfEMP1_{CSA}) [34]. Différents variants parasitaires isogéniques, issus d'une population parentale clonale, induisent l'adhérence de leur hématie hôte sur différents récepteurs endothéliaux humains (CD36, ICAM-1, PECAM-1, etc.). L'association de l'expression du phénotype CSA à la transcription d'un gène *var* donné était une première indication en faveur de l'implication de PfEMP1 dans l'interaction avec ce récepteur [34]. Deux approches indépendantes ont ensuite confirmé l'implication de PfEMP1 dans l'interaction avec la CSA. Une équipe australienne a exprimé tous les domaines du gène *var* cloné (CS2-

Tableau III. Variation antigénique chez *P. falciparum* : évolution des concepts et repères.

1931	Une infection unique (clonalité non prouvée) chez l'homme peut évoluer de façon chronique, les pics de recrudescence parasitémique étant séparés par des phases de latence	[44]
1965	L'infection du singe Rhésus par un clone de <i>P. knowlesi</i> évolue par pics successifs Les parasites prélevés à chaque pic ont des caractéristiques antigéniques différentes	[45]
1983	L'infection du singe écureuil par un clone de <i>P. falciparum</i> évolue par pics successifs Les parasites prélevés à chaque pic ont des caractéristiques antigéniques différents	[3]
1984	Description de la famille protéique PfEMP1 (critères biochimiques)	[31]
1992	Phénotype de cytoadhérence et sous-type antigénique d'un clone sont liés entre eux et liés aussi à l'expression de PfEMP1 <i>in vitro</i>	[30] [35]
1995	La famille PfEMP1 est codée par la famille des gènes <i>var</i> La famille <i>var</i> /PfEMP1 opère la cytoadhérence Cytoadhérence et variation antigénique sont liées à la transcription des gènes <i>var</i>	[33] [29] [32]
1996	Une hypothèse lie l'adhérence des hématies parasitées sur la chondroïtine sulfate A (CSA) à l'émergence d'un nouveau variant parasite au cours de la première grossesse, expliquant pourquoi la primipare perd la protection antipaludéenne acquise dans l'enfance	[20]
1999	L'implication de PfEMP1 dans la cytoadhérence sur la CSA consolide la connexion entre cytoadhérence et variation antigénique Le domaine de PfEMP1 impliqué dans l'interaction avec la CSA est identifié (DBL- γ)	[34] [36] [37]

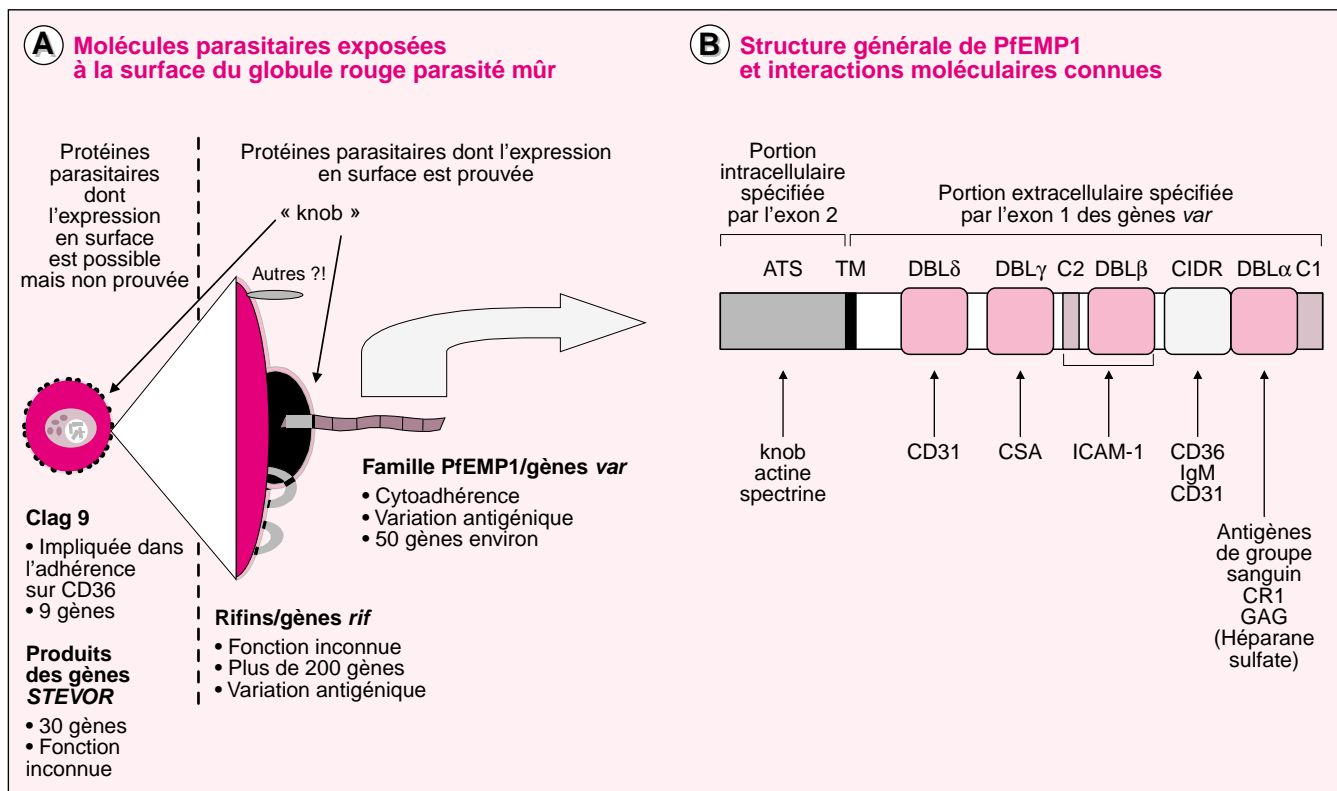


Figure 3. **A. Antigènes de surface du globule rouge parasité par *P. falciparum*.** Les protrusions denses aux électrons appelées « knob » jouent un rôle de l'attachement des GRP matures à la cellule endothéliale. **B. Structure de la protéine PfEMP1 codée par les membres de la famille des gènes var.** Le nombre des domaines qui suivent la partie amino-terminale (DBL α -CIDR appelée conserved headstructure) est variable. Représentation schématique des interactions des domaines extracellulaires avec des récepteurs de l'hôte.

var_{CSA}), en système procaryote (*E. coli*). Les anticorps obtenus contre deux des domaines (le CIDR, et le DBL γ) inhibent la cytoadhérence des GRP sur la CSA [36], impliquant indirectement PfEMP1 dans l'interaction avec ce récepteur. L'iodination de surface de deux populations isogéniques, différant exclusivement par leurs phénotypes de cytoadhérence, a permis à notre équipe d'impliquer directement PfEMP1 [37]. Les GRP adhérant sur CSA expriment à leur surface une protéine ayant les caractéristiques de PfEMP1: PfEMP1_{CSA}. PfEMP1_{CSA} a une taille supérieure à celle de PfEMP1_{CD36} exprimée à la surface de GRP isogéniques adhérant sur CD36. Contrairement à PfEMP1_{CD36}, PfEMP1_{CSA} peut être purifiée par des billes sensibilisées par la CSA [37]. L'expression des 8 domaines extracellulaires de PfEMP1_{CSA} à la surface de cellules eucaryotes, a identifié le domaine siège de l'interaction spécifique avec la CSA: le DBL γ [37] (figures 2 et 3).

m/s n° 10, vol. 17, octobre 2001

Retombées envisageables des découvertes récentes

Retombées cognitives

La confirmation que PfEMP1 opère la liaison des GRP à la CSA [36, 37] consolide l'hypothèse pathogénique actuelle du paludisme gestationnel, qu'elle prolonge au niveau moléculaire. En effet, l'hypothèse postulait un lien entre cytoadhérence et variation antigénique (figure 2B, Tableau III). L'implication de PfEMP1, opérateur reconnu de ces deux fonctions [2], confirme expérimentalement ce lien. Il a été établi une corrélation entre intensité de fluorescence de surface sur GRP_{CSA} (reconnaissance du nouveau variant) et inhibition de cytoadhérence sur CSA exercées par des sérums de femmes enceintes (effet « fonctionnel » lié à la protection) [27]. Pour la première fois, une connexion entre l'expression d'un ligand parasite et une forme clinique de paludisme est établie.

Immunoprophylaxie du paludisme gestationnel

• Le rationnel du vaccin

Le développement d'une vaccination anti-DBL γ _{CSA} est donc une démarche étayée (figure 2C). La forme clinique est définie, la cible est identifiée (jeunes femmes en zone hyperendémique avant leur première grossesse), la pathogénie est débrouillée, le récepteur, le ligand, et même le domaine cible au sein du ligand sont caractérisés. La vaccination mimerait l'immunisation naturelle. Comme cette immunisation naturelle se produit sur un laps de temps relativement court (moins d'une grossesse), on peut espérer qu'elle porte sur un nombre limité de variants. La protection humorale contre le paludisme gestationnel n'a pas de restriction géographique connue [28]. Il s'agirait d'un vaccin « anti-maladie », ne visant pas une élimination complète du parasite. Il ne devrait donc pas porter atteinte à la protection déjà

existante contre les variants n'adhérant pas sur la CSA.

• *Obstacles et limites prévisibles de cette démarche*

Il a été montré que certains GRP issus du placenta cytoadhèrent non pas sur la CSA mais sur un autre glycosaminoglycane : l'acide hyaluronique [24]. Les ligands parasitaires de ces deux récepteurs de l'hôte sont probablement différents : plusieurs isolats placentaires adhèrent sur un seul des deux récepteurs, et le phénotype d'adhérence à l'acide hyaluronique est beaucoup plus sensible à la trypsine que le phénotype d'adhérence à la CSA [24]. Les cytoadhérences sur CSA d'une part et sur HA d'autre part pourraient donc être opérées par deux ligands différents ou par deux domaines différents sur le même ligand. L'interprétation la plus simple est donc qu'il existe deux cytoadhérences placentaires fonctionnant en parallèle, celle sur la CSA et celle sur l'acide hyaluronique, chacune pouvant indépendamment aboutir au paludisme gestationnel. Une vaccination même efficace par DBL- γ_{CSA} ne protégerait donc pas nécessairement toutes les femmes enceintes.

Découverte du cycle cryptique et des protéines de surface des hématies parasitées jeunes

La discordance entre les parasitemies placentaire (élevée) et périphérique (faible ou nulle) observées chez les femmes enceintes en zone endémique [15] a fait aussi l'objet de spéculations et de découvertes récentes. Le cycle intra-érythrocytaire de *P. falciparum* dure 48 heures [1]. PfEMP1 est exprimée à la surface du GRP environ de la 20^e à la 48^e heure du cycle (*figure 1A*). La séquestration explique donc l'absence des GRP matures de la circulation périphérique [1]. Les GRP jeunes, circulant librement, devraient donc être à parasitemie équivalente dans le placenta et en périphérie.

En opposition partielle avec cette modélisation classique de la physiopathologie de l'infection à *P. falciparum*, la cytoadhérence spécifique d'une sous-population de GRP jeunes (dès 4 heures après l'invasion), a été récemment décrite (*figure 1B*) [38].

Ces GRP jeunes cytoadhèrent aussi bien sur des cellules endothéliales du cerveau, et du poumon que sur le syncytiotrophoblaste placentaire. Le récepteur endothélial impliqué, encore inconnu, n'est pas un des récepteurs impliqués dans la cytoadhérence des GRP mûrs. Deux nouvelles protéines parasitaires immunogènes (RSP-1 et RSP-2 pour *ring surface proteins 1 and 2*), présentes à la surface des GRP jeunes au moment où ils cytoadhèrent seraient impliquées dans l'expression de ce nouveau phénotype [38]. Cette sous-population de GRP jeunes cytoadhérents évolue au stade de GRP mûrs, exclusivement vers le phénotype CSA. L'expression successive de ces deux phénotypes d'adhérence différents, – GRP jeunes sur récepteur inconnu puis GRP sur la CSA – couvre quasiment toute la durée du cycle intra-érythrocytaire (*figure 1*). Si cette cytoadhérence des GRP jeunes, décrite *in vitro*, se produit aussi *in vivo*, elle explique bien la discordance entre les parasitemies placentaire et périphérique : les GRP resteraient séquestrés quasiment en permanence dans le placenta.

Avant la description de la cytoadhérence des GRP jeunes, la première partie du cycle intra-érythrocytaire de *P. falciparum* était considérée comme une étape phénotypiquement et antigéniquement silencieuse. Toutefois, en 1999, il avait déjà été noté que les capillaires cérébraux de sujets morts de neuropaludisme contiennent non seulement des GRP matures mais parfois aussi un excès de GRP jeunes [39]. Les conséquences de la cytoadhérence des GRP jeunes pourraient donc déborder le paludisme gestationnel et concerner d'autres formes cliniques graves de paludisme.

Les zones d'ombre

L'hypothèse pathogénique actuelle du paludisme gestationnel comporte encore des zones d'ombre. Des sous-populations parasitaires adhérant sur la CSA circulent parfois en dehors de la grossesse (*Tableau II*). Comment émergent-elles en l'absence de placenta ? Séquestrent-elles dans d'autres organes ? On ignore encore pourquoi l'interaction des GRP sur la CSA se produirait de façon préférentielle dans le placenta. En effet, la

CSA est présente partout dans le lit vasculaire [40]. L'interaction entre PfEMP1 et la CSA ne peut-elle s'établir que dans les conditions particulières de flux et de pression régnant dans la chambre villositaire du placenta ? Les résidus CSA exposés à la surface du syncytiotrophoblaste diffèrent-ils de ceux exposés à la surface de cellules endothéliales classiques [21, 41] ? Y a-t-il nécessité d'un deuxième couple ligand-récepteur agissant en synergie ?

Surtout, comment concilier la présence non exceptionnelle de GRP_{CSA+} chez des enfants en zone d'endémie [25] – dont la moitié sont des filles – et la naïveté d'une grande majorité des primipares contre cette sous-population ? Faut-il spéculer une hétérogénéité au sein des sous-populations de GRP_{CSA+}, avec d'un côté un sous-type circulant chez l'enfant ou chez l'adulte non immun, dont le tropisme viscéral est encore inconnu, et adhérant à bas niveau sur la CSA [25, 42, 43], et de l'autre un sous-type circulant chez la femme enceinte dont le tropisme est placentaire et adhérant à haut niveau sur CSA ? Les deux sous-types adhéreraient donc sur CSA, mais exprimeraient des ligands n'induisant pas de protection croisée. L'accumulation rapide d'informations nouvelles concernant la cytoadhérence sur la chondroïtine sulfate A permettra vraisemblablement de dissiper bientôt ces incertitudes... et d'en susciter d'autres.

Conclusions

Le paludisme gestationnel a été décrit par des cliniciens de terrain [14] et ses caractéristiques ont été précisées par des études épidémiologiques d'envergure [6, 7]. La disponibilité du placenta humain a favorisé le recueil d'informations de biologie parasitaire [11, 20, 28]. La synergie entre ces différentes sources d'information a permis la formulation d'une hypothèse pathogénique reposant sur la naïveté de primipares vis-à-vis de certains variants parasitaires. Le paludisme gestationnel serait donc une situation particulière où – du fait du contexte de protection préalable contre une majorité des variants parasitaires – la variabilité du parasite pourrait enfin être prise en défaut

par le système immunitaire de façon cliniquement décelable. Cette hypothèse sera certainement affinée à l'avenir, mais permet déjà de dégager des pistes de recherche appliquée. Des actions vont être entreprises pour limiter à court terme les conséquences du paludisme gestationnel, par l'extension de la chimioprophylaxie des femmes enceintes en zone d'endémie [9]. A moyen terme, la recherche vaccinale a pour objectif de protéger femmes enceintes et futurs enfants sans faire courir au reste de la communauté le risque de l'extension de la chimiorésistance. A long terme, les résultats obtenus font du paludisme gestationnel un modèle de raisonnement physiopathologique. La modélisation pathogénique actuelle du paludisme gestationnel est-elle extrapolable à d'autres formes cliniques? La connexion si particulière entre tropisme parasitaire et variation antigénique joue-t-elle aussi un rôle crucial dans la pathogénie du neuropaludisme ou de l'anémie sévère? Le champ d'investigation et d'action ouvert par les découvertes récentes est vaste, et potentiellement porteur d'avancées prophylactiques tangibles ■

Remerciements

Drs Bruno Pouvelle, Jürg Gysin et Yvon Sterkers pour lecture critique du manuscrit. PB était boursier de la Fondation Marcel Mérieux et du Fond d'études AP/HP.

RÉFÉRENCES

- Miller LH, Good MF, Milon G. Malaria pathogenesis. *Science* 1994; 264: 1878-83.
- Borst P, Bitter W, McCulloch R, Van Leeuwen F, Rudenko G. Antigenic variation in malaria. *Cell* 1995; 82: 1-4.
- Hommel M, Semoff S. Expression and function of erythrocyte-associated surface antigens in malaria. *Biol Cell* 1998; 64: 183-203.
- Snow RW, Craig M, Deichmann U, Marsh K. Estimating mortality, morbidity and disability due to malaria among Africa's non-pregnant population. *Bull WHO* 1999; 77: 624-40.
- Pérignon JL, Druilhe P. Vaccins anti-paludiques: l'heure des paris raisonnables serait-elle venue? *Med Th* 2000; 6: 301-9.
- Steketee RW, Wirima JJ, Hightower AW, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG. The effect of malaria and malaria prevention in pregnancy on offspring birthweight, prematurity, and intrauterine growth retardation in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 33-41.
- Steketee RW, Wirima JJ, Slutsker L, Heymann DL, Breman JG. The problem of malaria and malaria control in pregnancy in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 2-7.
- Miller LH, Smith JD. Motherhood and malaria. *Nat Med* 1998; 4: 1244-5.
- Nahlen BL. Rolling back malaria in pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 343: 651-2.
- Steketee RW, Mutabingwa TK. Malaria in pregnant women: research, epidemiology, policy and practice. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93 (suppl 1): S7-9.
- Fried M, Duffy PE. Maternal malaria and parasite adhesion. *J Mol Med* 1998; 76: 162-71.
- Diagne N, Rogier C, Sokhna CS, et al. Increased susceptibility to malaria during the early postpartum period. *N Engl J Med* 2000; 343: 598-603.
- McDermott JM, Slutsker L, Steketee RW, Wirima JJ, Breman JG, Heymann DL. Prospective assessment of mortality among a cohort of pregnant women in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 66-70.
- McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 1984; 33: 517-25.
- Rogerson SJ, Beeson JG. The placenta in malaria: mechanisms of infection, disease and foetal morbidity. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93 (suppl 1): S35-42.
- Walter PR, Garin Y, Blot P. (1982). Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study. *Am J Pathol* 1982; 109: 330-42.
- Weinberg ED. Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 814-31.
- Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today* 1995; 11: 178-83.
- Reid TM. Striking a balance in maternal immune response to infection. *Lancet* 1998; 351: 1670-2.
- Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science* 1996; 272: 1502-4.
- Gysin J, Pouvelle B, Fievet N, Scherf A, Lepolard C. Ex vivo desequestration of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes from human placenta by chondroitin sulfate A. *Infect Immun* 1999; 67: 6596-602.
- Maubert B, Fievet N, Tami G, Boudin C, Deloron P. Cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the human placenta. *Parasite Immunol* 2000; 22: 191-9.
- Beeson JG, Brown GV, Molyneux ME, Mhango C, Dzinjalimala F, Rogerson SJ. *Plasmodium falciparum* isolates from infected pregnant women and children are associated with distinct adhesive and antigenic properties. *J Infect Dis* 1999; 180: 464-72.
- Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, et al. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med* 2000; 6: 86-90.
- Rogerson SJ, Tembenu R, Dobano C, Plitt S, Taylor TE, Molyneux ME. Cytoadherence characteristics of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes from Malawian children with severe and uncomplicated malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 467-72.
- Maubert B, Fievet N, Tami G, Cot M, Boudin C, Deloron P. Development of antibodies against chondroitin sulfate A-adherent *Plasmodium falciparum* in pregnant women. *Infect Immun* 1999; 67: 5367-71.
- Ricke CH, Staalsoe T, Koram K, et al. Plasma antibodies from malaria-exposed pregnant women recognize variant surface antigens on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in a parity-dependent manner and block parasite adhesion to chondroitin sulfate A. *J Immunol* 2000; 165: 3309-16.
- Fried M, Nosten F, Brockman A, Brabin BJ, Duffy PE. Maternal antibodies block malaria. *Nature* 1999; 395: 851-2.
- Baruch DI, Pasloske BL, Singh HB, et al. Cloning the *P. falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell* 1995; 82: 77-87.
- Biggs BA, Anders RF, Dillon HE, et al. Adherence of infected erythrocytes to venular endothelium selects for antigenic variants of *Plasmodium falciparum*. *J Immunol* 1992; 149: 2047-54.
- Leech JH, Barnwell JW, Miller LH, Howard RJ. Identification of a strain-specific malarial antigen exposed on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med* 1984; 159: 1567-75.
- Smith JD, Chitnis CE, Craig AG, et al. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes. *Cell* 1995; 82: 101-10.
- Su X-Z, Heatwole VM, Wertheimer SP, et al. The large diverse family var encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Cell* 1995; 82: 89-100.
- Scherf A, Hernandez Rivas R, Buffet P, et al. 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: 5418-26.

RÉFÉRENCES

35. Roberts DJ, Craig AG, Berendt AR, *et al.* Rapid switching to multiple antigenic and adhesive phenotypes in malaria. *Nature* 1992 ; 357: 689-92.
36. Reeder JC, Cowman AF, Davern KM, *et al.* The adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96: 5198-202.
37. Buffet PA, Gamain B, Scheidig C, *et al.* *Plasmodium falciparum* domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A: a receptor for human placental infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96: 12743-8.
38. Pouvelle B, Buffet PA, Lepolard C, Scherf A, Gysin J. Cytoadhesion of *Plasmodium falciparum* ring-stage-infected erythrocytes. *Nat Med* 2000 ; 6: 1264-8.
39. Silamut K, Phu NH, Whitty C, *et al.* A quantitative analysis of the microvascular sequestration of malaria parasites in the human brain. *Am J Pathol* 1999 ; 155: 395-410.
40. Pouvelle B, Fusai T, Gysin J. *Plasmodium falciparum* and chondroitin-4-sulfate: the new key couple in sequestration. *Med Trop* 1998 ; 58: 187-98.
41. Pouvelle B, Fusai T, Lepolard C, Gysin J. Biological and biochemical characteristics of cytoadhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin-4-sulfate. *Infect Immun* 1998 ; 66: 4950-6.
42. Chaiyaroj SC, Angkasekwinai P, Buranakitti A, Looareesuwan S, Rogerson SJ, Brown GV. Cytoadherence characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates from Thailand: evidence for chondroitin sulfate a as a cytoadherence receptor. *Am J Trop Med Hyg* 1996 ; 55: 76-80.
43. Traore B, Muanza K, Looareesuwan S, *et al.* Cytoadherence characteristics of *Plasmodium falciparum* isolates in Thailand using an *in vitro* human lung endothelial cells model. *Am J Trop Med Hyg* 2000 ; 62: 38-44.
44. James WM. Some general results of a study of induced malaria in England. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1931 ; 24: 477.
45. Brown KN, Brown IN. Immunity to malaria: antigenic variation in chronic infections of *Plasmodium knowlesi*. *Nature* 1965 ; 208: 1286-8.

TIRÉS À PART

A. Scherf.

Summary

Pathophysiology of gestational malaria

Malaria during first pregnancy causes disease in both mother and fetus in hyperendemic areas even in women who were previously immune. Our understanding of the factors leading to this clinical form has progressed considerably during the last years. Gestational malaria is strongly associated with the sequestration of *P. falciparum*-infected erythrocytes to the placental glycosaminoglycan chondroitin sulfate A (CSA) via a parasite derived variant adhesion surface molecule, called PfEMP1. A specific PfEMP1 domain has been identified in our laboratory that mediates binding to CSA of placenta syncytiotrophoblasts. This domain is a candidate as a vaccine for pregnant women in Africa. Studies on parasite sequestration have led to the discovery of two other parasite molecules exposed on the surface of infected erythrocytes probably involved in the adhesion to syncytiotrophoblasts during the entire 48 hours blood stage cycle.