

**Les anticorps antiplasmodiaux
materno-transmis et leur évolution
chez le nourrisson en zone
d'endémie palustre stable**
(République populaire du Congo)

Alexander SULZER ⁽¹⁾, Jacqueline MOYROUD ⁽²⁾,
Albert TURNER ⁽³⁾, Marie-France BOSSENO ⁽⁴⁾,
Emily CHISHOLM ⁽³⁾, Léone OVAZZA ⁽⁴⁾,
Pascal LISSOUBA ⁽⁵⁾, Pierre CARNEVALE ⁽⁶⁾

Résumé

Une étude, par immunofluorescence indirecte des anticorps antipalustres maternels, puis de leur transmission et de leur évolution au cours de la première année de vie des nourrissons, a été réalisée en milieu rural où la transmission du paludisme est intense et permanente.

L'étude a concerné les parturientes et les mères venant à la consultation du dispensaire de Linzolo (R. P. du Congo). Toutes les parturientes possèdent des anticorps contre les trois espèces plasmodiales rencontrées dans la région : Plasmodium falciparum, P. malariae et P. ovale. Les taux moyens d'anticorps anti-P. falciparum sont très élevés, ceux contre P. malariae et P. ovale sont beaucoup plus faibles.

Tous les nouveau-nés sont venus au monde avec des anticorps anti-P. falciparum avec un taux relativement élevé (1/200). L'évolution de ces anticorps materno-transmis est caractérisée par une importante diminution au cours des cinq premiers mois avec un niveau très bas (dix fois inférieur au niveau moyen à la naissance) entre cinq et neuf mois. 30 % des nourrissons de sept à huit mois n'ont pas d'anticorps anti-P. falciparum. À cette phase correspond une importante augmentation de la prévalence plasmodiale et des densités parasitaires supérieures à 10 000/mm³ peuvent être observées. Entre six mois et deux à trois ans l'enfant a une période de vie délicate au cours de laquelle les risques de mortalité sont élevés. La part, directe ou indirecte, du paludisme dans cette mortalité infanto-juvénile reste à préciser.

(1) Microbiologiste, Division Paludisme, C.D.C., Atlanta, Georgia 30333, U.S.A.

(2) Médecin, Institut Pasteur, B.P. 1274, Antananarivo, Madagascar.

(3) Techniciens, C.D.C., Atlanta.

(4) Techniciennes ORSTOM, Antenne ORSTOM, B.P. 171, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

(5) Généticien, UNESCO, Paris.

(6) Entomologiste médical ORSTOM, Antenne ORSTOM, B.P. 171, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

L'étude des relations immunologiques entre les mères et les nouveau-nés et de l'évolution de ces anticorps chez l'enfant en zone de transmission permanente doit être poursuivie dans d'autres faciès épidémiologiques pour préciser notamment le délai d'acquisition de l'immunité selon la dynamique de la transmission du paludisme.

Mots-clés : Paludisme — Nourrissons — Anticorps spécifiques materno-transmis — Prémunition — Zone rurale — Transmission permanente — Congo.

Summary

MATERNALLY TRANSMITTED ANTIPLASMODIAL ANTIBODIES AND THEIR EVOLUTION IN INFANTS LIVING IN A STABLE HOLOENDEMIC MALARIAL AREA (P. R. OF CONGO). *In the present work we studied some questions dealing with specific anti-plasmodial maternal antibodies, their transmission to new-born children and their evolution during the first months of life of babies in a malarious rural area where plasmodia are inoculated all year round. We demonstrated that species specific immunofluorescent antibodies are actually transmitted from mothers to new-born babies. Although the level of IFA of new-born children appeared much less than mother's, three definitive facts appeared :*

1. *We could not find any new-born child free of P. falciparum immunofluorescent antibodies and most of them had a 1/256 titer. Titers of the babies were not correlated with the titers of their own mothers.*
2. *P. falciparum immunofluorescent antibodies seemed high enough to prevent congenital malaria which was never diagnosed, neither parasitologically nor clinically in the present study (but parasitological evidence could be made in a previous work in the Military Hospital of Brazzaville).*
3. *During the first months of life the decrease of maternally transmitted antibodies actually occurred reaching a minimum level during the seventh to eighth month of life. At this period the prevalence of P. falciparum sharply increases and parasitaemia higher than 10,000/mm³ were noticed for the first time.*

Therefore, this study demonstrated that a well marked negative correlation between P. falciparum IFA and plasmodial parasitaemia (prevalence and density) appeared during the first month of life of infants born from hyperimmune mothers living in hyperendemic area where anopheline infective bites occurred during all the year. These observations must be taken into consideration when formulating strategies for malaria control which have to be adapted to each epidemiological situation.

Key words : Malaria — Newborn — Maternally transmitted specific antibodies — Acquired immunization — Rural area — Permanent transmission — Congo.

Depuis les travaux de Bray (1962) puis Voller (1964) la technique d'immunofluorescence indirecte a été largement utilisée pour étudier l'endémicité palustre en Afrique (Mac Gregor *et al.*, 1965 ; Collins *et al.*, 1967 ; Voller et Bruce-Chwatt, 1968 ; Draper *et al.*, 1972 ; Picq *et al.*, 1973 ; Molineaux et Gramiccia, 1980) ainsi qu'en Amérique du Sud (Jeffery *et al.*, 1975 ; Sulzer *et al.*, 1975, 1981) et en Asie du Sud-Est (Collins *et al.*, 1968 ; Brown *et al.*, 1976 ; Thomas et Dissanaïke, 1977).

Grâce à sa bonne spécificité (Manawadu et Voller, 1978) et à sa grande sensibilité (Collins et Skinner, 1972) cette technique a pu être employée en séroépidémiologie (Bruce-Chwatt *et al.*, 1972 ; Ambroise-Thomas *et al.*, 1976 ; Thomas *et al.*, 1980).

Elle s'est effectivement avérée très utile pour évaluer la cinétique des anticorps antipalustres selon l'âge des sujets et les conditions épidémiologiques locales (Mac Gregor *et al.*, 1965 ; Draper et Voller, 1972 ; Draper *et al.*, 1972 ; Rey *et al.*, 1972 ; Bruce-Chwatt et Draper, 1973 ; Mac Gregor, 1974).

Cette technique a donc été considérée comme adéquate pour préciser le statut immunitaire des enfants naissant et vivant en zone d'endémie palustre stable où la transmission du paludisme est intense et permanente.

Le présent travail vise à évaluer les anticorps materno-transmis et leur évolution au cours de la première année de vie du nourrisson dans ces conditions épidémiologiques.

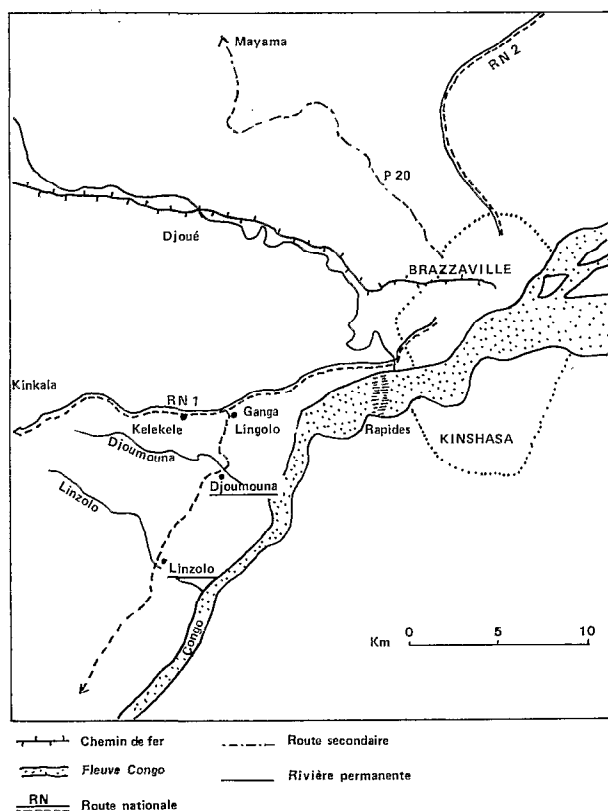


FIG. 1. — Carte de situation

1. Matériel et méthodes

L'étude a concerné les parturientes venant accoucher au dispensaire catholique de Linzolo situé à une trentaine de kilomètres de Brazzaville (fig. 1) et les nourrissons plus ou moins régulièrement suivis lors des consultations de P.M.I.

Les études faites à Djoumouna, un village voisin (fig. 1), ont montré que, dans cette région, la transmission du paludisme est constante et élevée (Carnevale, 1979). Les enquêtes paludologiques classiques ont montré que les indices spléniques et parasitologiques (Michel *et al.*, 1981) et la morbidité palustre (Vaisse *et al.*, 1981 ; Brandicourt, 1982 ; Guillo du Bodan, 1982 ; Morault, 1982) n'ont pas l'importance et le caractère de gravité auquel on pouvait s'attendre au vu des informations entomologiques (Carnevale et Mouchet, 1980).

(1) Nous tenons à remercier les compagnies aériennes U.T.A., Air France et Eastern Airlines pour leur compréhension et le soin apporté aux bons acheminements des prélèvements sanguins.

L'acquisition et le développement d'une immunité de type prémunition a donc été évoquée mais ses mécanismes demeurent à être précisés, notamment sur le plan immunologique.

Les prélèvements sanguins (frottis et capillaires héparinés) ont été effectués au dispensaire de Linzolo, puis analysés à Brazzaville (pour la parasitologie) et à Atlanta (pour l'immunologie).

Les frottis ont été examinés pendant 10 minutes (soit environ 200 champs) avec pour combinaison optique un objectif 100 × immersion et un oculaire 10 ×. Dans ces conditions, la limite inférieure de décelabilité des *Plasmodium* est d'environ 200 parasites par mm³ de sang. Ceci correspond aux normes classiques (Vaucel *et al.*, 1954 ; Bruce-Chwatt, 1980) et nous paraît suffisant dans le contexte épidémiologique concerné pour les objectifs de la présente étude.

En comptant le nombre de parasites par champ microscopique (environ 200 globules rouges par champ) les parasitémies sont classées en trois catégories :

- faibles : 200 à 1 000 parasites/mm³,
- moyennes : 1 000 à 10 000 parasites/mm³,
- fortes : > 10 000 parasites/mm³.

Les plasmas maintenus au frais ont été envoyés à Atlanta ⁽¹⁾ où ils ont été analysés selon la méthode de Sulzer *et al.* (1969) modifiée.

L'antigène a été préparé à partir d'*Aotus* infectés par des souches adaptées de *P. vivax* et *P. falciparum*. Pour *P. malariae*, on a utilisé le sang d'*Ateles* infectés par *P. brasilianum*. Le prélèvement sanguin n'a été pratiqué chez l'animal que lorsque le *Plasmodium* avait atteint le stade schizonte mature qui est le plus réactif. Le sang parasité est centrifugé, le sérum est ôté et les cellules sont lavées cinq fois dans un tampon PBS (pH = 7,2). Après resuspension, les érythrocytes sont distribués sur des lames puis cryopréservés au-dessus de vapeurs d'azote liquide jusqu'à leur utilisation. Pour les tests, les échantillons de sérums sont dilués selon une progression de raison 4 à partir du 1/16 puis distribués sur les lames d'antigènes ; il n'y a ni lyse, ni fixation. Après l'incubation le sérum en excès est ôté par lavage (15 mn dans le PBS) puis on dépose le conjugué d'antigammaglobuline humaine marqué à la fluorescéine. Le conjugué a un rapport F/P de 43 ; il est dilué au 1/1 000 dans du PBS contenant 0,1 % de

TABLEAU I

Comparaison des titres d'anticorps fluorescents chez les mères et leurs propres nouveau-nés. F = *P. falciparum* ; M = *P. malariae* ; V = *P. vivax* (= *P. ovale*) ; n = nombre de sujets examinés ; TGM = taux géométrique moyen

| Sujets/antigènes | Titres | Néga- tifs | Titres | | | | | | | | n | TGM |
|------------------|--------|---------------|--------|------|-------|--------|--------|---------|---------|----|--------|-----|
| | | | 1/16 | 1/64 | 1/256 | 1/1024 | 1/4096 | 1/16384 | 1/65536 | | | |
| Mères | F | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 | 7 | 8 | 4 | 26 | 6274,9 | |
| | M | 0 | 1 | 7 | 14 | 4 | 0 | 0 | 0 | 26 | 196,1 | |
| | V (=0) | 0 | 1 | 9 | 16 | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 | 143,4 | |
| Nouveau-né | F | 0 | 3 | 8 | 12 | 2 | 1 | - | - | 26 | 150,2 | |
| | M | 10 | 12 | 4 | - | - | - | - | - | 26 | 6,8 | |
| | V (=0) | 22 | 4 | - | - | - | - | - | - | 26 | 1,5 | |

bleu d'Evans. Les lectures sont faites au microscope Leitz Ortholux (objectif 40 × immersion, oculaire 10 ×) équipé en épifluorescence (lampe HOB-100). Tous les sérums sont testés avec les trois antigènes jusqu'à extinction. Le taux d'anticorps est présenté sous forme de « taux géométrique moyen » (TGM) qui est calculé selon la méthode classique (Ambroise-Thomas, 1969).

2. Résultats et observations

2.1. ANTICORPS DE LA MÈRE ET DE SON NOUVEAU-NÉ

À 26 reprises il a été possible de doser les anticorps de la mère et de son nouveau-né (tabl. I).

Six points importants peuvent être dégagés :

- le titre moyen des parturientes est très élevé ; aucune n'est immunologiquement négative et ceci pour les trois espèces plasmodiales analysées ;
- aucun nouveau-né n'est négatif pour les anticorps anti-*P. falciparum* ; par contre 39 % de ces nouveau-nés n'ont pas d'anticorps contre *P. malariae* et 85 % n'ont pas d'anticorps anti-*P. ovale* ;
- le taux moyen d'anticorps anti-*P. falciparum* est environ 40 fois plus faible chez les nouveau-nés que chez leurs mères ; pour *P. malariae* et *P. ovale* les rapports sont respectivement de 30 et de 100 ;
- 96 % des mères ont un taux d'anticorps plus grand ou égal à 1/1 024 alors que ce pourcentage n'est que de 12 % chez leurs nouveau-nés ; d'ail-

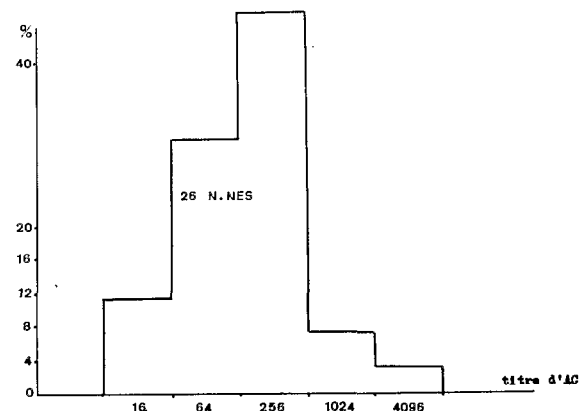
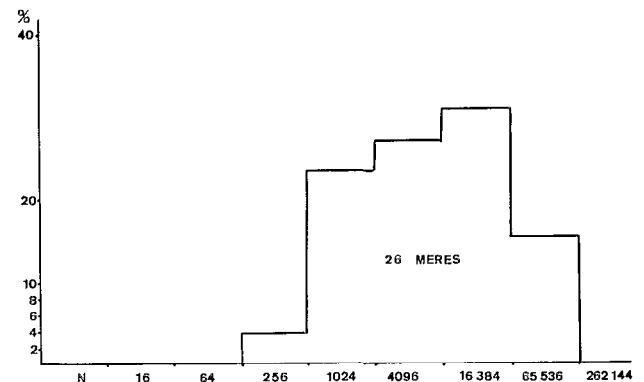


FIG. 2. — Distribution des fréquences des titres d'anticorps fluorescents anti-*P. falciparum* chez les mères et leurs propres nouveau-nés

leurs la plupart d'entre eux (88 %) ont un taux d'anticorps inférieur ou égal à 1/256 ;

— la distribution des fréquences des taux d'anticorps est plus régulière chez les mères que chez leurs nouveau-nés (fig. 2) ;

— aucune corrélation particulière n'apparaît entre les taux d'anticorps des mères et ceux de leurs propres nouveau-nés (fig. 3).

2.2. ANTICORPS ANTIPALUSTRES DE LA MÈRE ET DU NOUVEAU-NÉ

L'étude complète simultanée parasitologie-immunologie a pu porter sur un total de 47 mères et de 56 nouveau-nés, tous n'appartenant pas à ces mères (tabl. II).

L'analyse de cet échantillon agrandi fait apparaître quatre points essentiels :

— toutes les mères sont immunologiquement positives pour les trois espèces plasmodiales ; le titre moyen d'anticorps est très élevé pour *P. falciparum* (> 6 000), il est nettement moindre pour les deux autres espèces (≈ 200 pour *P. malariae* et 140 pour *P. ovale*) ;

— tous les nouveau-nés ont des anticorps anti-*P. falciparum* avec un titre moyen relativement élevé (256) ; 70 % ont des anticorps anti-*P. malariae* et 35 % des anticorps anti-*P. ovale*, ce qui confirme bien la transmission maternofoetale d'anticorps spécifiques antipalustres ; l'observation de titres très élevés d'anticorps anti-*P. falciparum* chez des nouveau-nés

(13 cas avec 1/1 024 et trois cas avec 1/4 096) confirme aussi les possibilités de stimulations antigéniques plasmodiales *in utero* envisagées lors des études précédentes du paludisme congénital à Brazzaville (Carnevale *et al.*, 1985) : des trophozoïtes de *P. falciparum* avaient alors été diagnostiqués chez deux des 88 nouveau-nés examinés tandis que 21 % des parturientes et 12 % des placentas étaient parasitologiquement positifs ;

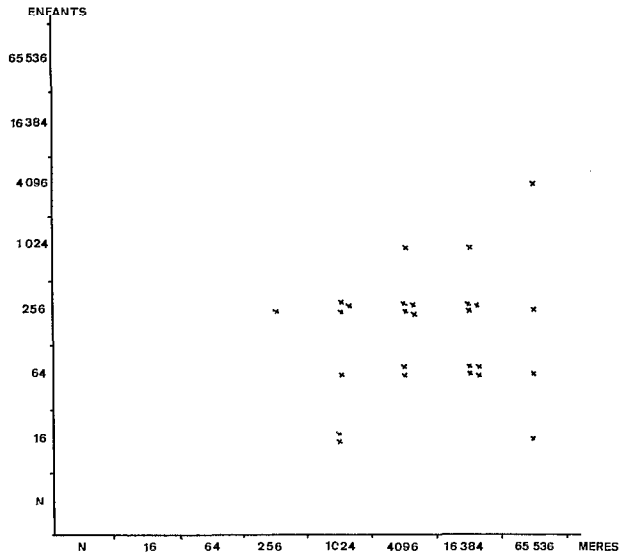


FIG. 3. — Corrélation entre les taux d'anticorps immunofluorescents anti-*P. falciparum* chez les mères et leurs propres nouveau-nés examinés à la naissance

TABLEAU II

Comparaison des titres d'anticorps fluorescents chez les mères et les nouveau-nés. AG = antigène ; les autres abréviations comme dans le tableau I

| Titres Sujets/AG | Néga- tifs | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | n | TGM |
|----------------------|---------------|----|----|-----|------|------|-------|-------|--------|---|----|--------|
| | | 16 | 64 | 256 | 1024 | 4096 | 16384 | 65536 | 262144 | | | |
| Mères | F | 0 | 0 | 0 | 2 | 12 | 11 | 14 | 7 | 1 | 47 | 6375,4 |
| | M | 0 | 2 | 12 | 26 | 7 | - | - | - | - | 47 | 196,3 |
| | V (=0) | 0 | 2 | 18 | 26 | 1 | - | - | - | - | 47 | 137,8 |
| Nou- veaux nés | F | 0 | 3 | 13 | 24 | 13 | 3 | - | - | - | 56 | 256,0 |
| | M | 17 | 22 | 12 | 4 | 1 | - | - | - | - | 56 | 12,2 |
| | V (=0) | 36 | 15 | 5 | 0 | 0 | - | - | - | - | 56 | 3,1 |

— le taux moyen d'anticorps anti-*P. falciparum* est, chez les nouveau-nés, environ 25 fois plus faible que chez les mères ; pour *P. malariae* et *P. ovale* ils sont respectivement 16 à 45 fois moins élevés chez les nouveau-nés que chez les parturientes ;

— les taux d'anticorps anti-*P. falciparum* se répartissent différemment chez les mères (96 % avec des taux $\geq 1/1\ 024$) et les nouveau-nés (95 % avec des taux $\leq 1/1\ 024$).

Les distributions des fréquences sont aussi différentes avec :

- chez les mères un « plateau » de 1/1 024 à 1/16 384 (fig. 4 A)
- chez les nouveau-nés une distribution assez régulière autour de 1/256 (fig. 4 B).

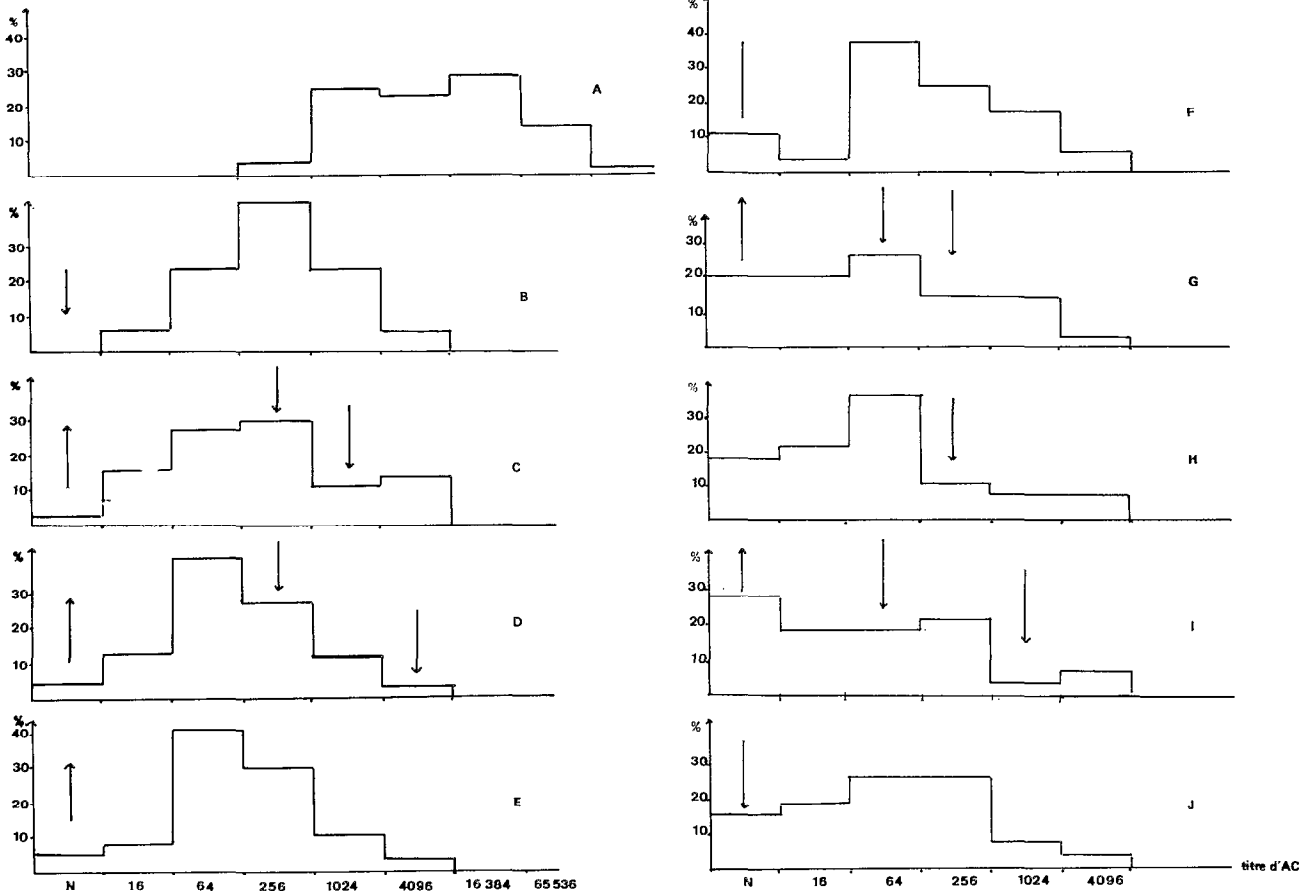


FIG. 4. — Distribution des fréquences des anticorps immunofluorescents anti-*P. falciparum* chez les mères et leur évolution chez les enfants au cours des douze premiers mois de vie. A : 47 mères ; B : 56 nouveau-nés ; C : 44 nourrissons d'un mois ; D : 66 nourrissons de deux mois ; E : 56 nourrissons de trois mois ; F : 53 nourrissons de quatre mois ; G : 34 nourrissons de cinq mois ; H : 25 nourrissons de six mois ; I : 32 nourrissons de sept à huit mois ; J : 25 nourrissons de neuf à douze mois

2.3. ÉVOLUTIONS SIMULTANÉES DES ANTICORPS ANTIPALUSTRES ET DES INFESTATIONS PLASMODIALES CHEZ LES NOURRISSONS AU COURS DES 12 PREMIERS MOIS

2.3.1. Évolution de la prévalence plasmodiale au cours de la première année

L'analyse de l'évolution de la prévalence plasmodiale (parasitémie supérieure à 200 par./mm³) au cours de la première année a été faite sur un total de 855 examens concernant des bébés âgés de 1 à 12 mois (tabl. III).

On constate :

— l'absence de parasitémie décelée chez les 108 nouveau-nés et les 117 examens de nourrissons d'un mois ;

TABLEAU III

Observations parasitologiques chez des enfants examinés au cours de leurs douze premiers mois au dispensaire de Linzolo (R. P. du Congo). NN = nouveau-nés ; ° = présence de gamétocytes et de trophozoïtes de *P. falciparum* ; PF = *P. falciparum* ; PM = *P. malariae* (parasitémie modérée) ; PF + PM = infection mixte à *P. falciparum* et *P. malariae* ; + : parasitémie < 1 000 par./mm³ ; ++ : parasitémie = 1 000 à 10 000 par./mm³ ; +++ : parasitémie > 10 000 par./mm³ ; I.P. = indice parasitaire

| Age | Nombre examinés | PF+ | PF++ | PF+++ | PM | PF + PM | Total | I.P. (%) |
|-----------|-----------------|-----|------|-------|----|---------|-------|----------|
| NN | 108 | 0 | - | - | - | - | - | |
| 1 mois | 117 | 0 | - | - | - | - | 0 | 0 |
| 2 mois | 170 | 1 | - | - | - | - | 1 | 0,6 |
| 3 mois | 109 | 2 | 0 | - | - | - | 2 | 1,8 |
| 4 mois | 107 | 4° | 1 | - | - | - | 5 | 4,7 |
| 5 mois | 68 | 7° | 5 | - | - | - | 12 | 17,7 |
| 6 mois | 62 | 9°° | 1 | - | - | - | 10 | 16,1 |
| 7-8 mois | 72 | 12° | 6 | 3 | 1 | - | 22 | 30,6 |
| 9-12 mois | 42 | 4° | 4 | 3° | - | 1 | 12 | 28,6 |
| Total | 855 | 39 | 17 | 6 | 1 | 1 | 64 | |

— la très faible prévalence au cours des trois premiers mois (trois cas sur 396 examens), la première infection à *P. falciparum* ayant été notée chez un bébé de 36 jours, les deux autres cas chez des enfants de 86 à 87 jours (cette faible prévalence plasmodiale avant trois mois pourrait être reliée à la présence d'hémoglobine foetale) ;

— la nette augmentation de prévalence aux cinquième-sixième mois avec un pic aux septième-huitième mois ($\approx 30\%$) ;

— la présence de parasitémies moyennes (> 1 000 par./mm³) seulement à partir des quatrième-cinquième mois et celle de fortes parasitémies (> 10 000 par./mm³) seulement à partir des septième-huitième mois ;

— que sur les 64 infections plasmodiales décelées, 62 sont dues à *P. falciparum*, une à *P. malariae* et une mixte à *P. falciparum* + *P. malariae* ;

— que sur les 63 infections à *P. falciparum*, 39 (soit 61,9 %) sont de faible intensité (200 à 1 000 par./mm³), 18 (28,6 %) sont moyennes et six (9,5 %) sont fortes ;

— que la présence de gamétocytes n'a été décelée qu'à partir du quatrième mois et que des gamétocytes de *P. falciparum* ont été observés sur dix des 202 examens de nourrissons de cinq à huit mois (soit environ 5 %).

2.3.2. Évolution concomitante des parasitémies et des anticorps anti-*P. falciparum* chez les nourrissons

La mise en évidence parasitologique des *Plasmodium* est souvent fonction de la méthode employée (frottis ou goutte épaisse), du temps de lecture (5 à 10 minutes), du nombre de champs examinés (100 à 200) ou de la technique d'enquête (transversale ou longitudinale). Aussi nous avons procédé à une double analyse, parasitologique et immunologique, spécifique sur un sous-échantillon de 338 prélèvements (tabl. IV, V, VI et VII).

(a) Évolution des distributions des titres en anticorps anti-*P. falciparum* au cours de la première année

L'analyse de l'évolution des titres d'anticorps anti-*P. falciparum* au cours de la première année (fig. 4 C à J) fait apparaître cinq points importants :

— des nourrissons « négatifs », c'est-à-dire sans anticorps, apparaissent dès le premier mois (fig. 4 C) ; le pourcentage de nourrissons négatifs augmente avec l'âge (fig. 4 D à H) pour atteindre son maximum (près de 30 %) aux septième-huitième mois (fig. 4 I), si bien qu'à cet âge, près d'un tiers des nourrissons n'ont pas d'anticorps anti-*P. falciparum* révélables par la technique d'immunofluorescence indirecte ;

TABLEAU IV

Évolution des titres d'anticorps fluorescents anti-*P. falciparum* et des parasitémies dues à cette espèce chez les nourrissons au cours de leur première année de vie. M1 à M9-M12 = âge (en mois) ; N = négatifs ; n = nombre d'examen ; TGM = taux géométrique moyen des titres d'anticorps ; P+ = lames (frottis) parasitologiquement positives

| Age | Titres | | | | | | n | TGM | P+ | % |
|-------|--------|------|------|-------|--------|--------|-----|-------|----|------|
| | N | 1/16 | 1/64 | 1/256 | 1/1024 | 1/4096 | | | | |
| M1 | 1 | 7 | 12 | 13 | 5 | 6 | 44 | 169,9 | 0 | 0 |
| M2 | 3 | 8 | 27 | 18 | 8 | 2 | 66 | 103,7 | 0 | 0 |
| M3 | 3 | 5 | 23 | 17 | 6 | 2 | 56 | 107,6 | 2 | 3,6 |
| M4 | 6 | 2 | 20 | 13 | 9 | 3 | 53 | 107,9 | 5 | 9,4 |
| M5 | 7 | 7 | 9 | 5 | 5 | 1 | 34 | 42,6 | 6 | 17,6 |
| M6 | 5 | 6 | 10 | 3 | 2 | 2 | 28 | 43,1 | 5 | 17,9 |
| M7-8 | 9 | 6 | 6 | 7 | 1 | 2 | 31 | 28,6 | 5 | 16,1 |
| M9-12 | 4 | 5 | 7 | 7 | 2 | 1 | 26 | 54,5 | 4 | 15,4 |
| Total | 38 | 46 | 114 | 83 | 38 | 19 | 338 | 80,5 | 27 | 7,9 |

— au cours des quatre premiers mois la fréquence des titres de 1/256, élevée à la naissance (fig. 4 B), diminue (fig. 4 C et D) tandis qu'augmente celle des titres de 1/64 et la majorité des nourrissons de quatre mois ont des taux d'anticorps de cet ordre (fig. 4 F) ;
 — des titres élevés (1/4096) sont notés chez les nourrissons d'un mois (fig. 4 C) ; ils ont ensuite tendance à diminuer de fréquence (fig. 4 D à G) ;
 — vers l'âge de sept à huit mois les taux d'anticorps paraissent quelque peu effondrés, s'échelonnant surtout entre 1/16 et 1/256 (fig. 4 I) ;
 — le groupe neuf à douze mois montre ensuite une certaine tendance à la récupération avec, notamment, une nette diminution du pourcentage de négatifs et plus de 50 % de nourrissons avec des titres égaux ou supérieurs à 1/64 (fig. 4 J).

(b) Évolution des titres moyens (TGM) et des parasitémies patentes de *P. falciparum*

L'examen, chez le même échantillon de nourrissons, de l'évolution simultanée des taux moyens d'anticorps (TGM) et des parasitémies à *P. falciparum* (tabl. IV et fig. 5) montre :

— que le TGM

• diminue rapidement au cours des deux premiers mois ;

• se stabilise entre les deuxième et quatrième mois ;

• diminue de nouveau fortement entre le quatrième et le cinquième mois ;

• reste très faible entre le cinquième et les septième-huitième mois où il atteint son niveau minimum ; il est alors près de dix fois moins élevé qu'à la naissance ;

• tend à augmenter à partir du neuvième mois signant ainsi le relais des anticorps materno-transmis par les anticorps du nourrisson lui-même ;

— que la prévalence plasmodiale

• est notée pour la première fois chez un bébé de trois mois ;

• augmente rapidement et quadruple ensuite entre le troisième et le sixième mois alors que s'effondre le taux moyen d'anticorps ;

• demeure à un niveau relativement élevé tandis que les anticorps sont à leur taux le plus faible.

Le tableau V montre que les densités parasitaires évoluent également avec l'âge et le statut immunitaire.

On constate que :

— les densités sont généralement faibles (67 % < 1 000 par./mm³) ;

TABLEAU V
Densités parasitaires selon l'âge des nourrissons

| Age | Densités | | | Total |
|-----------------|----------|----------|--------|-------|
| | faibles | moyennes | fortes | |
| 3ème mois | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 4ème mois | 5 | 0 | 0 | 5 |
| 5ème mois | 5 | 1 | 0 | 6 |
| 6ème mois | 3 | 1 | 1 | 5 |
| 7ème-8ème mois | 2 | 3 | 0 | 5 |
| 9ème-12ème mois | 1 | 2 | 1 | 4 |
| Total | 18 | 7 | 2 | 27 |

TABLEAU VI

Évolution des titres d'anticorps fluorescents (TGM) anti-*P. malariae* chez les mères (M), les nouveau-nés (NN) et les bébés d'un mois (M1) à neuf-douze mois (M9-M12)

| Age | Titres | | | | | | n | TGM |
|----------------|--------|------|------|-------|--------|--------|-----|-------|
| | N | 1/16 | 1/64 | 1/256 | 1/1024 | 1/4096 | | |
| M | 0 | 2 | 12 | 26 | 7 | - | 47 | 196,3 |
| NN | 17 | 22 | 12 | 4 | 1 | - | 56 | 12,2 |
| M1 | 14 | 19 | 10 | 0 | 1 | - | 44 | 9,9 |
| M2 | 19 | 25 | 20 | 2 | 0 | - | 66 | 11,9 |
| M3 | 22 | 20 | 13 | 1 | 0 | - | 56 | 7,8 |
| M4 | 24 | 13 | 9 | 1 | 5 | 1 | 53 | 9,9 |
| M5 | 12 | 8 | 3 | 7 | 4 | 0 | 34 | 19,6 |
| M6 | 16 | 4 | 5 | 2 | 1 | - | 28 | 5,9 |
| M7-8 | 18 | 7 | 4 | 1 | - | 1 | 31 | 5,0 |
| M9-12 | 8 | 9 | 7 | 1 | - | 1 | 26 | 13,6 |
| Total | 150 | 129 | 95 | 45 | 19 | 3 | 441 | |
| Enfants M1-M12 | 133 | 105 | 71 | 15 | 11 | 3 | 338 | 9,8 |

— la première parasitémie moyenne ($> 1\ 000$ par./mm³) est observée au cinquième mois alors que le TGM est presque au minimum ;

— la première parasitémie élevée ($> 10\ 000$ par./mm³) est observée au sixième mois alors que le TGM est au seuil inférieur.

Ainsi pour l'ensemble de la période de la naissance à douze mois, il apparaît clairement que l'évolution de la parasitémie plasmodiale, aussi bien de la prévalence que de la densité parasitaire, présente une remarquable corrélation négative avec celle du taux moyen d'anticorps anti-*P. falciparum* dosés en immunofluorescence indirecte.

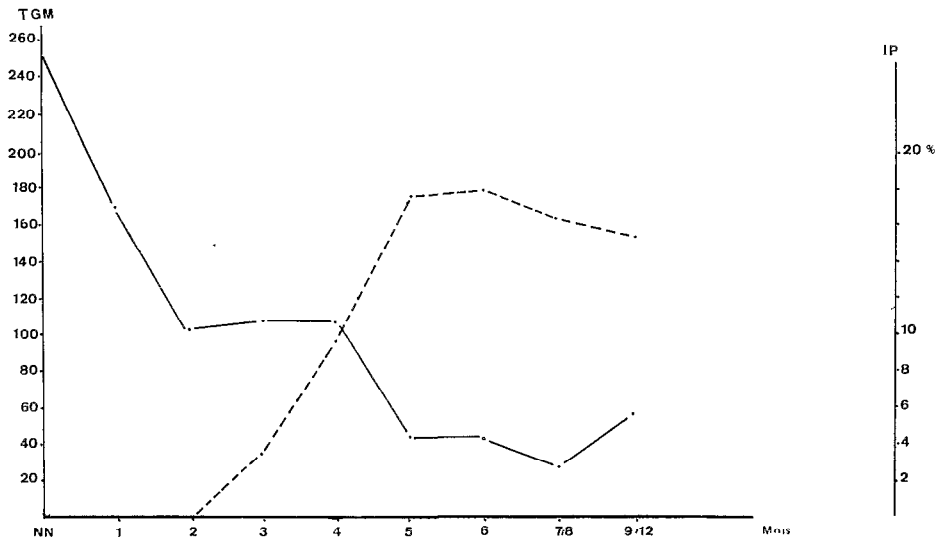


FIG. 5. — Évolution du taux géométrique moyen des anticorps immunofluorescents anti-*P. falciparum* (trait plein) et de l'indice plasmodique (trait tireté) du même échantillon au cours des douze premiers mois de vie des enfants de Linzolo (R. P. du Congo)

2.3.3. Évolution des anticorps et de la parasitémie à *P. malariae*

Les titres des anticorps anti-*P. falciparum* (tabl. VI) sont très largement inférieurs à ceux obtenus pour *P. falciparum*, ce qui correspond aux observations parasitologiques faites dans la région (Michel *et al.*, 1981). 69 % des nouveau-nés présentent effectivement des anticorps anti-*P. malariae* materno-transmis dont le taux géométrique moyen ne montre pas de variation importante au cours des douze premiers mois de vie de l'enfant.

Cette stabilité montre que les infestations par *P. malariae* ont vraisemblablement dû avoir lieu pendant cette période mais les parasitémies sont très faibles. La première infestation n'est effectivement décelée qu'au septième mois (tabl. III) ce qui correspond aux difficultés bien connues d'installation et de développement de cette espèce plasmodiale chez l'homme.

L'infection mixte *P. falciparum* + *P. malariae* observée chez un bébé de neuf mois (tabl. III) est associée aux taux d'anticorps suivants : *P. falciparum* : 1/256, *P. vivax* (= *ovale*) : 1/64, *P. malariae* : 1/4096.

Ce titre est également relevé chez un enfant de quatre mois et un de sept mois (tabl. VI) ce qui confirme la réalité de stimulations antigéniques par cette espèce plasmodiale au cours de la première année de vie de l'enfant.

2.3.4. Évolution des anticorps et de la parasitémie à *P. ovale*

Les titres en anticorps anti-*P. ovale* sont les plus faibles de tous ceux obtenus au cours de cette enquête (tabl. VII). 64 % des nouveau-nés n'ont pas d'anticorps anti-*P. ovale* tandis que le taux géométrique moyen reste très faible tout au long de la première année. Ceci n'est pas surprenant dans la mesure où les infections par *P. ovale* sont connues pour être de longue latence et de faible intensité (Garnham, 1966) et avec un stade hypnozoïte (Krotoski, 1985). Le stade préérythrocytaire n'induit pas la production d'anticorps et il faut vraisemblablement de nombreuses stimulations antigéniques par cette espèce pour entraîner une production d'anticorps décelables par la technique immunologique employée. D'ailleurs aucune parasitémie à *P. ovale* n'est notée chez les nourrissons dans la présente enquête (tabl. III). Mais lors de l'étude du paludisme congénital à Brazzaville, *P. ovale* a été trouvé associé à *P. falciparum* dans le sang périphérique des parturientes et dans le placenta ; cette observation peut expliquer la fréquence relativement élevée (55 %) de mères ayant des titres de 1/256 en anticorps anti-*P. ovale* à l'accouchement à Linzolo.

TABLEAU VII

Évolution des titres d'anticorps fluorescents anti-*P. ovale* (*P. vivax*) chez les mères, les nouveau-nés et les nourrissons d'un mois à neuf-douze mois

| Age | Titres | | | | | | n | TGM |
|---------------------------|--------|------|------|-------|--------|--------|-----|-------|
| | N | 1/16 | 1/64 | 1/256 | 1/1024 | 1/4096 | | |
| M | 0 | 2 | 18 | 26 | 1 | - | 47 | 137,8 |
| NN | 36 | 15 | 5 | 0 | - | - | 56 | 3,0 |
| M1 | 38 | 6 | - | - | - | - | 44 | 1,5 |
| M2 | 56 | 9 | 1 | - | - | - | 66 | 1,6 |
| M3 | 53 | 3 | - | - | - | - | 56 | 1,2 |
| M4 | 45 | 6 | 1 | 1 | - | - | 53 | 1,6 |
| M5 | 26 | 4 | 4 | - | - | - | 34 | 2,3 |
| M6 | 22 | 3 | 3 | - | - | - | 28 | 2,1 |
| M7-8 | 21 | 7 | 1 | 2 | - | - | 31 | 3,1 |
| M9-12 | 16 | 8 | 2 | - | - | - | 26 | 3,2 |
| Total | 313 | 63 | 35 | 29 | 1 | - | 441 | |
| Total enfants M1 - M12 | 277 | 46 | 12 | 3 | 0 | - | 338 | 1,8 |

3. Discussion

Il est d'observation courante qu'en zone d'endémie palustre africaine les nourrissons ont une parasitémie plasmodiale très faible au cours des premiers mois (Garnham, 1949 ; Bruce-Chwatt, 1952 ; Davidson, 1955).

Plusieurs facteurs ont été évoqués pour expliquer cette relative « résistance » des nourrissons aux *Plasmodium*, notamment :

- la présence d'hémoglobine foetale (Allison, 1954 ; Gilles, 1957) ;
- l'alimentation lactée maternelle (Colbourne et Sowah, 1956 ; Gilles, *op. cit.*) et le déficit de l'alimentation lactée en acide para-amino-benzoïque (Maegraith *et al.*, 1952 ; Hawking, 1953, 1954 ; Mac Gregor *et al.*, 1956) ;
- une agressivité moindre des anophèles selon le groupe d'âge (Muirhead-Thomson, 1951 ; Carnevale *et al.*, 1978 ; Bryan et Smalley, 1978) ;
- une immunité materno-transmise (Blacklock et Gordon, 1925 ; Clark, 1937 ; Hackett, 1941 ; Garnham, 1949 ; Swellengrebel, 1950 ; Bruce-Chwatt, 1952, 1963).

Plusieurs études ont été réalisées pour résoudre cet important problème du statut immunitaire de la mère, du foetus et du nouveau-né (Bridges *et al.*, 1959 ; Gusdon, 1969 ; Paupe et Meyer, 1969 a et b ; Rossipal, 1969 ; Brambell, 1970 ; Papiernik et Nezelof, 1970 ; Gold *et al.*, 1973 ; Ballow *et al.*, 1974 ; Okafor *et al.*, 1979).

En Côte d'Ivoire, Reinhardt *et al.*, (1978) ont noté que le taux d'IgG des nouveau-nés était comparable à celui de leur mère (respectivement 200 et 210 IU/ml). Effectivement, on sait que les IgG apparaissent dans la circulation foetale dès le troisième ou quatrième mois et que leur taux augmente ensuite rapidement pour atteindre celui de la mère lors de la naissance (Le Tonturier, 1971). Au Nigeria, Edozien *et al.* (1962) ont montré que les anticorps antipalustres appartenant à la classe des IgG sont trouvés dans le cordon ombilical des enfants nés de mères immunes.

Mais, par ailleurs, Logie *et al.* (1973) ont dosé et comparé les IgG, IgM et IgA chez les mères et les nouveau-nés de Gambie, du Nigeria et de Suisse, sans trouver aucune preuve du rôle du placentaire dans la production d'une réponse immunitaire du foetus.

En Gambie, dans une région où le paludisme est saisonnier et hyperendémique, Mac Gregor *et al.* (1965) ont révélé, par la technique d'immunofluorescence indirecte, la présence d'anticorps antipalustres dans le sérum des nouveau-nés.

À Kinshasa (Zaire), Omanga *et al.* (1982) ont confirmé la présence d'anticorps fluorescents (contre *P. berghei*) chez 16 % des nouveau-nés, provenant tous de mères sérologiquement positives.

En République populaire du Congo, une étude faite en milieu rural, où la transmission du paludisme est intense et permanente, a nettement montré, que les anticorps spécifiques anti-*Plasmodium*, détectés par immunofluorescence indirecte, sont effectivement transmis de la mère à son nouveau-né. Au cours de cette enquête, quatre points ont été mis en évidence.

— Aucun enfant n'est venu au monde sans anticorps anti-*P. falciparum* et la plupart de ces nouveau-nés ont même des titres élevés ($\geq 1/256$) ; 60 % des nouveau-nés ont des anticorps anti-*P. malariae* et 30 % des anticorps anti-*P. ovale*.

— Le taux moyen des anticorps des nouveau-nés est nettement inférieur à celui des parturientes et il ne semble pas y avoir de corrélation entre le taux d'anticorps de la mère et celui de son propre nouveau-né, mais ceci demande à être vérifié sur des échantillons plus importants et dans d'autres situations épidémiologiques.

— Chez les parturientes le taux moyen d'anticorps anti-*P. falciparum* est très élevé ($\approx 1/6\ 000$), les taux d'anticorps anti-*P. malariae* et anti-*P. ovale* étant nettement plus faibles (respectivement 1/200 et 1/140). Ceci rejoint les observations parasitologiques quant à la fréquence relative de ces trois espèces plasmodiales dans la région concernée où la formule parasitaire est : $P. f. = 89,4 + P. m. = 7,4 + P. o. = 3,2$ (Carnevale *et al.*, obs. non publ.). Cette présence d'anticorps anti-*P. ovale* doit être notée et rapprochée des possibilités de paludisme congénital dû à cette espèce et observé en région non endémique, à distance d'un séjour en zone impaludée (Jenkins, 1957).

— Au cours de la première année de vie du nourrisson il y a une corrélation négative entre la diminution du taux d'anticorps et l'impaludation

parasitologiquement décelée. Les anticorps essentiellement d'origine maternelle diminuent rapidement au cours des premiers mois en atteignant leur niveau inférieur du cinquième au huitième mois. Le taux moyen d'anticorps est alors plus de dix fois moindre que celui observé à la naissance et 30 % des nourrissons âgés de sept à huit mois n'ont pas d'anticorps anti-*P. falciparum*. Ce n'est qu'à partir du neuvième mois que le taux d'anticorps tend à s'accroître de nouveau, n'atteignant toutefois la valeur initiale (naissance) qu'au cours de la troisième année (Molez *et al.*, com. pers.).

Les examens parasitologiques corroborent ces différentes phases immunologiques. Effectivement, comme Bruce-Chwatt (1952) au Nigeria et Lacan (1957) au Congo, on observe une prévalence plasmodiale très faible au cours du premier trimestre de vie du nourrisson puis une forte augmentation au cours des deuxième et surtout troisième trimestres de vie. C'est également à cette période que l'on enregistre les premières densités parasitaires importantes avec des parasitémies moyennes ($> 1\ 000$ par./mm³) à partir du quatrième mois et des parasitémies élevées ($> 10\ 000$ par./mm³) à partir du sixième mois. Lacan (1958), travaillant dans ce même faciès, considère justement qu'à partir de six mois, et jusqu'à l'âge de deux ans, il existe, chez le nourrisson, une période délicate (« période de polymortalité ») dans laquelle intervient, directement ou indirectement et pour une part encore à préciser, l'infestation palustre. La dynamique des relations entre les vecteurs, les *Plasmodium* et les sujets humains, qui peuvent bénéficier d'une certaine protection à la naissance puis développer une immunité après une période dangereuse, doit être précisée dans chaque strate éco-épidémiologique (zone à transmission permanente — saisonnière — épisodique — sporadique). Une telle étude pourrait participer à l'explication des taux de mortalité juvénile-différents selon les contextes épidémiologiques (Carnevale et Vaugelade, 1985). Ces observations seront alors à prendre en considération pour l'élaboration de méthodes de lutte antipaludique et notamment de protection maternelle et infantile réellement adaptées aux différentes situations.

Manuscrit accepté par le Comité de Rédaction le 16 mai 1986

BIBLIOGRAPHIE

- ALLISON (A. C.), 1954. — Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Brit. Med. J.*, 1, Febr. 6 : 290-294.
- AMBROISE-THOMAS (P.), 1969. — Étude séro-immunologique de dix parasitoses par les techniques d'immunofluorescence. Thèse Doct. Sciences Nat.
- AMBROISE-THOMAS (P.), WERNSDORFER (W.), GRAB (B.), CULLEN (J.) et BERTAGNA (P.), 1976. — Étude séro-épidémiologique longitudinale sur le paludisme en Tunisie. *Bull. Org. mond. Santé*, 54 : 355-367.
- BALLOW (M.), FANG (F.), GOOD (R. A.) et DAY (N. K.), 1974. — Developmental aspects of complement components in the newborn. The presence of complement components and C3 proactivator (properdin factor B) in human colostrum. *Clin. exper. Immunol. G. B.*, 18, 2 : 257-266.
- BLACKLOCK (B.) et GORDON (R. M.), 1925. — Malaria parasites in placental blood. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 19 : 37.
- BRAMBELL (F. W.), 1970. — The transmission of Passive Immunity from Mother to Young. North-Holland Publ. Co.
- BRANDICOURT (O.), 1982. — Contribution à l'étude du paludisme et de sa relation avec la drépanocytose dans la région de Brazzaville (R. P. Congo). Thèse Doct. Médecine, Univ. Paris VII.
- BRAY (R. S.), 1962. — The fluorescent antibody test for malarial antibody using small amounts of blood. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 56 : 436.
- BRIDGES (R. A.), CONDIE (R. M.), ZAK (S. J.) et GOOD (R. A.), 1959. — The morphological basis of antibody formation development during the neonatal period. *J. Lab. Clin. Med.*, 53 : 331-357.
- BROWN (P.), COLLINS (W. E.), GAJDUSEK (D. C.) et MILLER (L. H.), 1976. — An evaluation of malaria fluorescent antibody patterns in several remote island populations of the New Hebrides, Solomons, Western Carolines and New Guinea. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 25, 6 : 775-783.
- BRUCE-CHWATT (L. J.), 1952. — Malaria in African Infants and Children in Southern Nigeria. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 46, 2 : 173-200.
- BRUCE-CHWATT (L. J.), 1963. — Congenital transmission of immunity in malaria : 89-108, in *Immunity to Protozoa* (P. C. C. Garnham, A. E. Pierce and L. Roitt ed.). Blackwell Sci. Publ., Oxford.
- BRUCE-CHWATT (L. J.), 1980. — *Essential Malariology*. W. Heinemann Med. Books Ltd., London, 354 p.
- BRUCE-CHWATT (L. J.) et DRAPER (C. C.), 1973. — Seroepidemiological evidence of eradication of Malaria from Mauritius. *Lancet*, 2, Sept. 8 : 547-551.
- BRUCE-CHWATT (L. J.), DRAPER (C. C.), DODGE (J. S.) et TOPLEY (E.), 1972. — Seroepidemiological studies on population groups previously exposed to malaria. *Lancet*, 2, March 4 : 512-514.
- BRYAN (J. H.) et SMALLEY (M. E.), 1978. — The use of ABO blood groups as markers for mosquito biting studies. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 72, 4 : 357-360.
- CARNEVALE (P.), 1979. — Le paludisme dans un village des environs de Brazzaville, R. P. Congo. Thèse Doct. Etat, Univ. Paris XI, Centre d'Orsay.
- CARNEVALE (P.), BOSSENSO (M.-F.), PANGUI (E.), MOLEZ (J.-F.), FRÉZIL (J.-L.) et RICHARD-LENOBLE (D.), 1985. — Observations parasitologiques sur le paludisme congénital à l'Hôpital militaire de Brazzaville, R. P. du Congo. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, 23, 2 : 87-94.
- CARNEVALE (P.), FRÉZIL (J.-L.), BOSSENSO (M.-F.), LE PONT (F.) et LANCIEN (J.), 1978. — Étude de l'agressivité d'*Anopheles gambiae* A en fonction de l'âge et du sexe des sujets humains. *Bull. Org. mond. Santé*, 56, 1 : 147-154.
- CARNEVALE (P.) et MOUCHET (J.), 1980. — Le paludisme en zone de transmission continue en région afrotropicale. *Cah. ORSTOM, sér. Ent. méd. et Parasitol.*, 18, 2 : 149-186.
- CARNEVALE (P.) et VAUGELADE (J.), 1985. — Quantification and epidemiological diversity of malaria mortality in Africa — practical experience : Informal Consultation WHO on Stratification for Planning Antimalaria Action, Moscou, 3-7 Juin 1985.
- CLARK (H. C.), 1937. — The first twelve months of infancy as a test for the community incidence of initial attacks of malaria. *Sth. Med. J. Nashville*, 30 : 848.
- COLBOURNE (M. J.) et SOWAH (E. M. A.), 1956. — Does milk protect infants against Malaria ? *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 50, 1 : 82-90.
- COLLINS (W. E.) et SKINNER (J. C.), 1972. — The indirect fluorescent antibody test for malaria. *Ann. J. Trop. Med. Hyg.*, 21, 5 : 690-695.
- COLLINS (W. E.), SKINNER (J. C.) et COIFMAN (R. E.), 1967. — Fluorescent antibody studies in human malaria. V. Response of sera from Nigerians to five *Plasmodium* antigens. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 16 : 568-571.
- COLLINS (W. E.), WARREN (W.), SKINNER (J. C.) et FREDERICKS (H. J.), 1968. — Studies on the relationship between fluorescent antibody response and ecology of malaria in Malaysia. *Bull. Org. mond. Santé*, 39 : 451-463.
- DAVIDSON (G.), 1955. — Further studies on the basic factors concerned in the transmission of malaria. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 49 : 339.
- DRAPER (C. C.), LELIJEV (J. L. M.), MATOLA (Y. G.) et WHITE (G. B.), 1972. — Malaria in the Pare Area of Tanzania. IV. Malaria in the human population 11 years after the suspension of residual insecticide spraying, with special reference to the serological findings. *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 66 : 905-911.
- DRAPER (C. C.) et VOLLER (A.), 1972. — The epidemiologic interpretation of serologic data in malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 21 : 690-695.
- EDOZIEN (J. C.), GILLES (H. M.) et UDEZO (I. O. K.), 1962. — Adult and cord blood gammaglobulin and immunity to malaria in Nigerians. *Lancet*, 2, Nov. 10 : 951-955.
- GARNHAM (P. C. C.), 1949. — Malaria Immunity in Africans : effects in infancy and early childhood. *Am. trop. Med. Parasit.*, 43 : 47.
- GARNHAM (P. C. C.), 1966. — *Malaria Parasites and Other Haemosporidia*. Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1114 p.
- GILLES (H. M.), 1957. — The development of malarial infection in breast-fed Gambian Infants. *Am. trop. Med. Parasit.*, 51 : 58-62.
- GOLD (E.), FEVRIER (A.), HATCH (M. H.), HERMANN (K. L.), JONES (W. L.), KRUGMAN (R. D.) et PARKMAN (P. D.), 1973. — Immune status of children one to four years of age determined by history and antibody measurement. *New. Engl. J. Med. USA*, 289 : 231-235.

- GUILLO DU BODAN (H.), 1982. — Contribution à l'étude de la morbidité et de la mortalité chez l'enfant de moins de cinq ans en milieu tropical. A propos d'une étude effectuée dans un secteur rural de la région de Brazzaville (R. P. Congo). Thèse Doct. Médecine, Univ. Paris XI.
- GUSDON (J.-P.), 1969. — Fetal and maternal immunoglobulin levels during pregnancy. *Amer. J. Obst. Gyn.*, 103 : 895-900.
- HACKETT (L. W.), 1941. — Malaria and the community. *Publ. Amer. Ass. Advanc. Sci.*, 15 : 148.
- HAWKING (F.), 1953. — Milk diet, p-aminobenzoic acid, and malaria (*P. berghei*) : Preliminary communication. *Brit. Med. J.*, 1, May 30 : 1201-1202.
- HAWKING (F.), 1954. — Milk, p-aminobenzoate, and malaria of rats and monkeys. *Brit. Med. J.*, Febr. 20 : 425-429.
- JEFFERY (G. M.), WARREN (Mc W.), COLLINS (W. E.) et LOBEL (E.), 1975. — Application of the indirect immunofluorescent antibody method in a study of malaria endemicity in Mato Grosso, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 24 : 402-411.
- JENKINS (H. G.), 1957. — Congenital malaria in England. *Plasmodium ovale*. *Brit. Med. J.*, 1, Jan. 12 : 88-89.
- KROTOSKI (W. A.), 1985. — Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79 : 1-11.
- LACAN (A.), 1957. — Indices paludométriques et immunité palustre chez l'enfant africain. *Bull. Soc. Path. exot.*, 50 : 302-308.
- LACAN (A.), 1958. — Indices gamétocytiques et gamétocytométriques dans la transmission et la prémunition du paludisme. *Bull. Soc. Path. exot.*, 51 : 225-231.
- LE TONTURIER (P.), 1971. — État immunitaire du fœtus et du nouveau-né. *G. d. H.*, 143-26 : 683-686.
- LOGIE (D. E.), MAC GREGOR (I. A.), ROWE (D. S.) et BILLEWICZ (W. A.), 1973. — Plasma immunoglobulin concentrations in mothers and newborn children with special reference to placental malaria. Studies in the Gambia, Nigeria and Switzerland. *Bull. Org. mond. Santé*, 49 : 547-554.
- MAC GREGOR (I. A.), 1974. — Mechanisms of acquired immunity and epidemiological patterns of antibody responses in malaria in man. *Bull. Org. mond. Santé*, 50 : 259-266.
- MAC GREGOR (I. A.), GILLES (H. M.) et FULLER (A. T.), 1956. — Human malaria, milk and p-aminobenzoate. Proc. Conf. Comm. tech. Co-op. Afr. S. of Sahara, Luanda, Sept. 1956.
- MAC GREGOR (I. A.), WILLIAMS (K.), VOLLER (A.) et BILLEWICZ (W. Z.), 1965. — Immunofluorescence and the measurement of immune response to hyperendemic malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 59 : 395-414.
- MAEGRAITH (B. G.), DEEGAN (T.) et SHERWOOD JONES (E.), 1952. — Suppression of malaria (*P. berghei*) by milk. *Brit. Med. J.*, 2, Dec. 27 : 1382-1384.
- MANAWADU (B. R.) et VOLLER (A.), 1978. — Detection and measurement of species specific antibodies by immunofluorescence tests. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 72, 5 : 463-466.
- MICHEL (R.), CARNEVALE (P.), BOSSENO (M.-F.), MOLEZ (J.-F.), BRANDICOURT (O.), ZOULANI (A.) et MICHEL (Y.), 1981. — Le paludisme à *Plasmodium falciparum* et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo. I. — Prévalence du paludisme et du trait drépanocytaire en milieu scolaire dans la région brazzavilloise. *Méd. trop.*, 41, 4 : 403-412.
- MOLINEAUX (L.) et GRAMICCIA (G.), 1980. — The Garki Project. Research on the Epidemiology and Control of Malaria in the Sudan Savanna of West Africa. O.M.S., Geneva, 311 p.
- MORAUULT (B.), 1982. — Aspects du Paludisme chez l'enfant congolais. Thèse Doct. Médecine, Paris Ouest.
- MUIRHEAD-THOMPSON (R. C.), 1951. — The distribution of anopheline mosquito bites among different age groups : a new factor in malaria epidemiology. *Brit. Med. J.*, 1, May 19 : 1114-1117.
- OKAFOR (G. P.), UCHE (G. O.), EMEJNATWE (S. O.) et MARSHALL (W. C.), 1979. — Immunoglobulin levels in Nigerian cord blood sera. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 73, 1 : 27-30.
- OMANGA (U.), KAGERUKA (P.) et TSHISHIMBI (M.), 1982. — Immunité antipaludique materno-transmise et son évolution chez l'enfant. *Méd. trop.*, 42 : 19-25.
- PAPIERNIK (M.) et NEZELOF (C.), 1970. — La promotion immunitaire du fœtus humain. *Arch. Franç. Péd.*, 27 : 777-784.
- PAUPE (J.), et MEYER (S.), 1969 a. — Les immunoglobulines chez le fœtus et le nouveau-né. I. — Évolution générale : les immunoglobulines d'origine maternelle. *Path. Bio.*, 17 : 87-96.
- PAUPE (J.) et MEYER (S.), 1969 b. — Les immunoglobulines chez le fœtus et le nouveau-né. II. — Les immunoglobulines synthétisées par l'enfant. Conclusions. *Path. Bio.*, 17 : 191-209.
- PICQ (J. J.), ROUX (J.), MARCADET (Y.), ÉTIENNE (J.) et LAFAYE (A.), 1973. — Chimio prophylaxie par la chloroquine à doses faibles et hebdomadaires dans un village d'holoendémie palustre à *P. falciparum* ; variations des indices paludométriques classiques et des anticorps antipalustres décelés par une réaction d'immunofluorescence. Rapport de l'immunité et de la prophylaxie : 318-319, in Abstr. 9th Intern. Congr. Trop. Med. Malaria, Athènes.
- REINHARDT (M. C.), AMBROISE-THOMAS (P.), LAMBERT (P. H.), LAUNER (K.), ZUBLER (R. H.) et GROS (S.), 1978. — Laboratory methods and tabulated results of the parameters on a sample of newborns and mothers in Abidjan (Ivory Coast). *Helvetica Paed. Acta*, 33, suppl. 41 : 117-132.
- REY (M.), MONJOUR (L.), GENTILINI (M.) et SOW (A.), 1972. — Variations saisonnières des anticorps fluorescents en zone d'hyperendémie palustre instable. *Bull. Soc. Path. exot.*, 65, 6 : 808-814.
- ROSSIPAL (E.), 1969. — Infections intra-utérines et synthèse d'immunoglobulines par le fœtus humain. *Immx.*, 6 : 633-641.
- SULZER (A. J.), ADAMS (L. J.), CANTELLA (R. A.), COLICHON (A.), SOTO (J.), BUSTAMENH (J.), LI-YUIN WANG et COLICHON (H.), 1981. — Malaria antibody and parasitaemia patterns in one immune and one non-immune population in a malarious area of Northern Peru. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 75, 4 : 375-381.
- SULZER (A. J.), CANTELLA (R.), COLICHON (A.), GLEASON (N. N.) et WALLS (K. W.), 1975. — A focus of hyperendemic *Plasmodium malariae* — *P. vivax* malaria with no *P. falciparum* in a primitive population in the Peruvian amazon jungle. Studies by means of immunofluorescent and blood smear. *Bull. Org. mond. Santé*, 52 : 276-278.
- SULZER (A. J.), WILSON (M.) et HALL (E. C.), 1969. — Indirect fluorescent antibody tests for parasitic diseases. V. — An evaluation of a thick smear antigen in the IFA tests for malaria antibodies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 18 : 199-205.
- SWELLENGREBEL (N. H.), 1950. — The parasite-host relationship in malaria. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 44 : 84.
- THOMAS (V.) et DISSANAÏKE (A. S.), 1977. — Malaria endemicity among Orang Asli (Malaysian Aborigenes) as determined by indirect fluorescent antibody tests. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 26, 4 : 602-606.
- THOMAS (V.) et DISSANAÏKE (A. S.), 1977. — Malaria endemicity among Orang Asli (Malaysian Aborigenes) as determined by indirect fluorescent antibody tests. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 26, 4 : 602-606.
- VAISSE (M.), MICHEL (R.), CARNEVALE (P.), BOSSENO (M.-F.), MOLEZ (J.-F.), PEELMAN (P.), LOEMBÉ (M.-T.), NZIN-

- GOULA (S.) et ZOULANI (A.), 1981. — Le paludisme à *Plasmodium falciparum* et le gène de la drépanocytose en République Populaire du Congo. II. — Manifestations cliniques du Paludisme selon la parasitémie et le génotype hémoglobinique. *Méd. trop.*, 41, 4 : 413-423.
- VAUGEL (M.), ROUBAUD (E.) et GALLIARD (H.), 1954. — Terminologie du Paludisme. Org. Mond. Santé, série monogr., n° 25. Genève.
- VOLLER (A.), 1964. — Fluorescent antibody methods and their use in malaria research. *Bull. Org. mond. Santé*, 30 : 343-354.
- VOLLER (A.), et BRUCE-CHWATT (L. J.), 1968. — Serological survey in Nigeria. *Bull. Org. mond. Santé*, 39 : 883-889.