

II

Le Paludisme et le système immunitaire humain

Elie Mavoungou
Professeur d'Immunologie

1. Introduction

L'infection par *Plasmodium*, responsable du paludisme, engendre des réponses immunitaires de l'hôte. Ces réponses immunes sont régulées aussi bien par le système immunitaire non spécifique dit inné, par le système immunitaire spécifique ou acquis, que par des facteurs environnementaux.

Les deux types d'immunité sont complémentaires. L'immunité innée se mobilise dès le début (dans les premières heures) de toute infection en attendant la mise en place de l'immunité « acquise » qui est opérationnelle dans les dix jours suivant l'infection.

L'immunité acquise, est tout à la fois spécifique des stades de développement du parasite que des espèces parasitaires. Cette immunité est rarement complètement protectrice, et dans le cas du paludisme l'on sait qu'elle ne pas du tout. Les sujets adultes vivant dans les zones où le paludisme est endémiques et où la transmission du parasite est pérenne, stable durant toute l'année, sont dits *semi immuns*, c'est-à-dire qu'ils ont une protection qui les « protège » contre les formes graves de la maladie. L'immunité acquise, contre le paludisme est ainsi associée aux faibles taux de parasitémies (le nombre de parasite dans le sang) et aux épisodes cliniques de la maladie tout au long de la vie [1, 2].

Dans les régions où le paludisme est endémique avec une transmission annuelle stable, les enfants nés de mères semi immunes seraient protégés contre la maladie durant

la première moitié de leur première année de vie par les anticorps maternels. Cette immunité des enfants est dite passive, ces derniers ayant « passivement » reçus les anticorps de leurs mères. Cette immunité s'estompe au cours du temps, et l'on observe et chez l'enfant, après le sixième mois de sa vie, une augmentation de la sensibilité au paludisme. Cette période dure jusqu'à environ neuf ans, selon les enfants. Ensuite, se développe progressivement l'acquisition d'une immunité semi protectrice active dite semi immunité [1].

En général, l'acquisition d'une immunité semi protectrice contre le paludisme est ainsi lente. Elle est associée à une exposition continue au parasite. Les personnes vivant dans les zones où la transmission est faible développant plus lentement leur immunité. Celle-ci est occasionnée par les piqûres répétées de l'anophèle, vecteur de la maladie. L'acquisition de l'immunité semi protectrice est également retardée par divers autres facteurs. La variabilité génétique de l'hôte et celle du parasite en sont les facteurs majeurs. L'immunosuppression (ou inactivation du système immunitaire) induite par le parasite et d'autres causes inconnues à ce jour participeraient aussi à ce phénomène [3].

Dans cet article, je discute de la régulation immune du stage sanguin de l'infection palustre chez l'homme, en me focalisant sur l'infection causée par *Plasmodium falciparum*, qui est le plus répandu et le plus dangereux des parasites du paludisme de l'homme.

2. L'immunité innée

L'immunité innée se distingue de l'immunité acquise par le fait qu'elle s'active très rapidement, sans immunisation, sans vaccination préalable. Elle se met en place dès le début de toute infection et se maintient jusqu'à la mise en place de l'immunité acquise. L'immunité innée est ainsi considérée comme la première ligne de défense de l'organisme. Elle aide à la mise en place de l'immunité acquise qui est plus ciblée et spécifique du pathogène. L'immunité acquise intervient environ dix jours après le début

de l'infection et est responsable de la production d'immunoglobulines encore appelées anticorps.

Une fois parvenus dans l'organisme de l'hôte, les parasites gagnent certains types de cellules immunitaires dans lesquelles ils se développent. Des travaux ont montré que ce développement peut être empêché par le système immunitaire inné. Les mécanismes innés de l'inhibition de la croissance des parasites par l'hôte humain seraient probablement la cause du faible taux de parasitémie observé au cours des infections aiguës à *P. falciparum* [3].

Les mécanismes cellulaires et humoraux de cette défense dite « non spécifique », parce qu'elle ne dépend pas de la nature du parasite, ne sont pas très bien connus. De récentes études dans des systèmes non parasitaires ont permis de démontrer qu'une famille de protéines codée par la lignée germinale (les Toll Like Receptors ou TLR) serait importante pour la défense innée de l'hôte, aussi bien chez les vertébrés que chez les invertébrés [4].

Chez les mammifères, l'activation des macrophages, un type de cellule immunitaire, par l'intermédiaire des TLRs entraîne l'induction de gènes effecteurs. Ces gènes contrôlent et exécutent la défense innée dans un grand nombre de variétés de bactéries et de systèmes viraux [5]. Bien qu'il n'y ait pas encore, à ce jour, de recherches considérables sur le rôle des TLRs dans les infections parasitaires, il est probable que ce système soit d'égale importance dans la défense innée contre le paludisme avec le système classique initialement décrit.

L'infection palustre engendre la production par les lymphocytes B de concentrations plasmatiques très élevées d'immunoglobulines (anticorps) non spécifiques du paludisme [6]. Cependant l'importance de l'activation polyclonale B par l'immunité innée sous-jacente n'est pas connue à ce jour. L'activation polyclonale B est cette activation des cellules responsables de la production d'anticorps. En règle générale, dans les expériences de prolifération cellulaire, lorsque les lymphocytes T provenant d'une

personne, ayant contracté une infection quelconque, sont mises *in vitro* en présence d'antigènes de l'agent pathogène responsable de l'infection en question, ces cellules se multiplient rapidement. Placées dans les mêmes conditions, les lymphocytes provenant de personnes n'ayant pas contracté l'infection, ne prolifèrent pas. Dans le cas du paludisme, il existe des sujets répondeurs et d'autres dits non répondeurs. Les lymphocytes T exprimant l'antigène CD4 (les cellules T CD4 positifs ou encore cellules T CD4+) des répondeurs qui, bien que n'ayant eu aucune exposition préalable au paludisme, ont des cellules lymphocytaires qui réagissent positivement dans les expériences de prolifération cellulaire *in vitro*. Les cellules CD4+ de ces sujets produisent également des cytokines lorsqu'elles sont exposées aux antigènes de *P. falciparum* [7].

Toutefois, les neutrophiles, les mononucléaires phagocytes et les cellules « tueuses naturelles » (Natural killer) généralement appelées cellules NK, sembleraient jouer un rôle prépondérant dans l'immunité innée observée au cours des infections palustres précoces. Les cellules NK augmentent particulièrement en nombre et sont capables de détruire *in vitro* les globules rouges parasités par *P. falciparum in vitro* [8, 9]. Une très récente étude vient de montrer que les cellules NK provenant du foie sont capables de détruire les cellules hépatiques parasitées par des sporozoïtes, alors qu'elles sont incapables de détruire les globules rouges parasités par des trophozoïtes [10]

Les cellules NK sont aussi de puissantes productrices de cytokines telles que l'interféron- γ (IFN- γ). Cette capacité à produire l'IFN- γ , qui conduit à l'activation parasiticide des macrophages, pourrait être de grande importance pour l'immunité innée contre le paludisme. En effet l'IFN- γ augmente la potentialité des cellules NK à détruire les globules parasités de l'hôte [11].

Les types cellulaires apparentés aux cellules NK et jouant probablement un rôle important dans l'immunité innée contre le paludisme sont les cellules dites NK-T qui chez la souris expriment à leur surface membranaire le marqueur NK1.1 et les sous unités α/β du récepteur (TCR) des lymphocytes T [12]. Ce sont en quelque sorte, de cellules

hybrides qui expriment certains marqueurs des cellules NK et certains autres des cellules T CD4+.

Ces cellules sont de puissants inhibiteurs de la réplication parasitaire du stade hépatocytaire dans les systèmes *in vitro* du paludisme de la souris [12]. En outre, les cellules T murines qui expriment les antigènes NK1.1 et CD4 ont également été récemment montrées comme étant capables de réguler les réponses anticorps IgG contre la protéine de *P. falciparum* ancrée au glycosylphosphatidyl inositol. Cette réponse pourrait être importante pour un contrôle rapide, spécifique mais non restreinte au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [14].

Les cellules NK-T de l'homme expriment l'homologue du récepteur T (TCR) de celui des cellules NK-T de souris ainsi que d'autres marqueurs des cellules NK. Les cellules NK-T de souris et d'humains sont activées par l'intermédiaire de leur invariant TCR lorsqu'elles sont confrontées à l'antigène de lipides en association avec les molécules CD1 du CMH classe I [15]. Cette activation ne requiert pas d'immunisation préalable et peut, par conséquent être importante pour la régulation de l'immunité innée contre le paludisme.

Un autre type cellulaire, la cellule T présentant les antigènes $\gamma\delta$ du TCR est aussi très répandue au cours des phases précoces de l'infection palustre et pourrait contribuer au contrôle inné de la croissance du parasite [16]. En appui à cela, les cellules T $\gamma\delta$ mais non pas les cellules T $\alpha\beta$ de donneurs naïfs pour la paludisme, (sujet n'ayant jamais contracté la maladie) inhibent la réplication des parasites *in vitro* [17, 18].

Cette différence pourrait être liée aux différences dans la reconnaissance antigénique par les deux types de TCR. Elle pourrait être liée alternativement, à la présence des récepteurs NK à la surface des cellules $\gamma\delta$ T [19, 20]. Elle pourrait enfin être le résultat de la fixation spécifique non antigénique qui aboutit à une rapide sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

3. L'immunité acquise

Chez les populations des régions où le paludisme est endémique, l'infection palustre induit de fortes réponses immunes humorales, impliquant une production à prédominance d'IgM et d'IgG mais aussi d'autres isotopes d'immunoglobuline, notamment les sous classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. Bien qu'une grande proportion de ces immunoglobulines soit non spécifique au paludisme, reflétant une activation polyclonale de la lignée lymphocytaire B, plus de 5% d'entre elles sont des anticorps spécifiques qui réagissent avec une grande variété d'antigènes des parasites.

Le transfert passif des IgG de donneurs immuns suggérait déjà il y a bien longtemps, que les anticorps pouvaient conférer une protection contre le paludisme [8, 21]. Les anticorps réduisent la parasitémie et les manifestations cliniques de la maladie. Ces études antérieures répertoriaient aussi certains antigènes important qui induisent de telles réponses protectrices, lesquels antigènes sont retrouvés chez la plupart des *P. falciparum* au regard de leur origine géographique [22].

3-1/ Quelques antigènes essentiels de *P. falciparum*

Les antigènes de grande importance pour le développement de l'immunité anti-palustre humorale des stades sanguins asexués sont les antigènes parasitaires exprimés à la surface des érythrocytes infectés. Les antigènes prédominants impliqués dans ce processus sont les antigènes des familles de variants. Cette variabilité permet aux parasites d'échapper à la réponse immune. La variabilité antigénique est par conséquent, un facteur majeur de la virulence du parasite [23].

En accord avec cette idée, l'inhibition médiée par les anticorps, de l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes est moins effective avec les parasites provenant d'un sujet immun donneur d'anticorps qu'avec ceux issus de donneurs non immuns [24]. De la même manière, les cultures *in vivo* de parasites en présence d'anticorps dirigés contre les anti-antigènes de *P. falciparum*, réduisent la susceptibilité de ces parasites à l'inhibition

de la croissance médiée par les anticorps, en comparaison aux parasites mis en culture en absence d'anticorps spécifiques [25].

Les antigènes parasitaires des variants prédominants à la surface des érythrocytes infectés sont codés par la famille de multi gène de *P. falciparum* appelée le gène *var* [26, 27]. Les produits de ce gène appelés protéine-1 de *P. falciparum* de la membrane d'érythrocyte (ou PfEMP-1), sont des polypeptides de 200 à 350 kD hautement variables [28]. Ils sont pourvus de plusieurs sites de fixation qui catalysent l'adhésion des érythrocytes parasités à l'endothélium vasculaire des capillaires et de celui des veinules post-capillaires [29, 30].

On pense que cette cyto-adhérence des parasites dans les petits vaisseaux périphériques les protégerait de la destruction dans la rate. Bien que les gènes *var* proviennent de 40 à 50 copies par génome haploïde, seulement un produit du gène est exprimé à la surface des érythrocytes infectés contenant les stades matures des parasites [31, 32]. Une autre famille multi génique codant pour les antigènes parasitaires à la surface des érythrocytes est la famille des gènes *rifin*. Elle aboutissent à au moins 200 copies, la plupart localisées de manière sub-télomérique dans plusieurs chromosomes du parasite [33, 34]. Les *rifins* auraient un rôle accessoire dans la fixation des érythrocytes non infectés aux érythrocytes infectés, développant le phénomène de rosetting [23, 35-37].

Plusieurs autres molécules de parasite codées dans les érythrocytes infectés présentent un haut degré de diversité antigénique, reflétant l'expression des gènes alléliques ou des gènes alternatifs appartenant aux familles de multi gènes [23, 36].

Les candidats antigènes à l'induction de la production d'anticorps protecteurs pourraient être localisés dans les organelles apicales ou à la surface des mérozoïtes comme à la surface des érythrocytes infectés. Les exemples les plus frappants sont les protéines de surface des mérozoïtes (MSP-1, MSP-2, MSP-3, MSP-4 et MSP-5) [38]. L'antigène le plus intensément étudié de ces protéines est MSP-1. Il contient toute la

séquence d'acides aminés d'une région conservée C-terminale qui est portée par tous les parasites lorsqu'ils envahissent les érythrocytes non infectés, ainsi que les séquences antigéniquement variables qui sont libérées [23, 36].

3-2/ Les anticorps

Le paludisme induit à la fois une production d'immunoglobulines spécifiques et des anticorps polyclonaux. Bien que les anticorps de différents isotypes puissent avoir des fonctions protectrices, les IgG sont à cet effet, les plus performantes. Chez les sujets protégés, les anticorps cytophiliques des isotypes IgG1 et IgG3 sont prédominants [39, 40]. Le ratio des anticorps IgG1 et IgG3 semble être plus élevé chez les sujets dont les anticorps sont aussi les plus efficaces dans la neutralisation des parasites *in vitro*, supportant la pertinence fonctionnelle de ces résultats [41].

Des taux significativement élevés d'IgG3 dans certaines populations sont associés à des épisodes de la maladie [42, 43]. Toutefois, les concentrations élevées d'IgG2 pourraient aussi être associées à la diminution du risque d'infection par *P. falciparum*. Cela a été observé chez certains individus dont les monocytes portent un variant allélique du récepteur Fc γ (RIIA). Ce récepteur a la capacité de fixer l'IgG2, une sous classe d'immunoglobuline normalement non cytophilyque [44].

Les infections palustres de l'homme et les infections expérimentales de l'animal sont aussi associées aux élévations d'IgE totales et d'IgE spécifiques au paludisme [45, 46]. L'induction de cet isotype d'immunoglobuline (IgE) reflète une commutation de l'activité des cellules régulatrices T de Th1 vers Th2 due aux expositions répétées du système immunitaire aux parasites. Toutefois, l'élévation du taux d'IgE est aussi soumise au contrôle génétique. La comparaison des jumeaux monozygotes et dizygotes des régions endémiques pour le paludisme a permis de le prouver [47].

L'élévation du taux d'IgE semble être associée à la pathogenèse du paludisme. En effet, les concentrations sanguines de cet isotype sont significativement élevées chez les

patients ayant un paludisme cérébral ou d'autres formes de paludisme sévère, comparées à ceux souffrant d'un paludisme non compliqué [45, 48].

L'effet pathogène des IgE est probablement dû à une production locale exagérée de TNF et de NO. Cette production est causée par les immuns complexes contenant les IgE dans les micro-vaisseaux. De tels complexes pourraient induire l'expression et l'activation du CD123. Ce dernier est le récepteur de faible affinité des IgE exprimé à la surface des monocytes, et peut-être des cellules endothéliales [49]. Ces résultats n'excluent cependant pas le fait que les IgE soient aussi des anticorps protecteurs.

3-3/ La protection dépendant des anticorps.

Les anticorps peuvent protéger du paludisme par une variété de mécanisme. Ils peuvent ainsi inhiber l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes [50]. Ils peuvent aussi inhiber la croissance intra érythrocytaire du parasite ou l'augmentation de l'élimination des érythrocytes parasités de la circulation en les fixant à leur surface. Les anticorps préviennent ainsi la séquestration des érythrocytes parasités dans les petits vaisseaux, et favorisent leur élimination par la rate [51, 52].

L'opsonisation des érythrocytes parasités augmente de façon significative la susceptibilité des parasites à la phagocytose, à la cytotoxicité et à leur inhibition par des cellules effectrices variées, telles les neutrophiles et les monocytes/macrophages [53, 54]. L'interaction entre les érythrocytes opsonisés et les cellules effectrices induit la libération de facteurs, tel le TNF, qui est toxique pour les parasites mais qui peut aussi causer la lésion des tissus [55].

Il semble évident que la diversité antigénique et la variation des parasites pourraient affecter beaucoup plus fortement encore l'efficacité des anticorps protecteurs [23]. Aussi, l'exposition du système immunitaire aux parasites infectants augmente le nombre d'anticorps variants spécifiques anti-*PfEMP-1* qui vont inhiber la cyto-

adhérence. Cela réduit le risque de renouvellement de l'infection par les parasites exprimant le même *PfEMP-1* que celui qui avait précédemment infecté l'organisme [56].

Toutefois, la présence de tels anticorps pourrait aussi contribuer à la sélection de différents variants contre lesquels ces anticorps n'ont pas d'efficacité et contre lesquels ils ne protègent pas [57, 58]. De la même manière, l'infection naturelle induit aussi la production d'anticorps spécifiques de souche contre une des *rifins* hautement variables [35]. Une possible fonction protectrice des anticorps anti-*rifin* pourrait cependant s'établir.

4. L'immunité à médiation cellulaire

Les réponses immunes à médiation cellulaire induites par l'infection par *P. falciparum* peuvent protéger à la fois, contre les stades de développement pré-érythrocytaires et contre les stades érythrocytaires du parasite [59].

4-1/ Les lymphocytes T CD4+ et T CD8+

Parmi les sous populations majeures des lymphocytes T, les cellules T CD4+ sont essentielles à la protection immune contre les stades asexués sanguins aussi bien dans le paludisme de la souris que dans celui de l'homme.

Pour les cellules T CD8+ qui ont d'importantes fonctions effectrices dans l'immunité pré-érythrocytaire [60], et qui contribuent à la protection contre le paludisme sévère [61, 62], ce rôle est moins clair.

Il a été proposé que les cellules T CD8+ pourraient réguler l'immunosuppression au cours du paludisme aigu et moduler négativement les réponses inflammatoires [62]. En tous les cas, comme les érythrocytes n'expriment pas d'antigènes du CMH, la lyse par les cellules T CD8+ cytotoxiques, des érythrocytes parasités par *P. falciparum*, n'aurait pas un rôle dans la défense contre les stades sanguins des parasites.

À l'inverse, de celles des cellules T CD8+, les fonctions régulatrices et les fonctions effectrices des cellules T CD4+ sont bien établies, aussi bien dans le paludisme expérimental de l'animal que dans celui de l'homme. Pour le paludisme expérimental, la preuve du transfert adoptif de la protection par de telles cellules, et de l'augmentation de la susceptibilité à l'infection des souris dont les cellules T CD4+ ont été déplétées, a été apportée [3]. Pour le paludisme de l'homme, l'existence de différentes cellules T CD4+ fonctionnelles chez des sujets naturellement exposés a été établie de façon expérimentale. Ces cellules répondent aux antigènes de *P. falciparum in vitro* en proliférant et/ou en produisant des cytokines telles l'IFN- γ ou l'IL-4 [3, 62].

Néanmoins, la stimulation *in vitro* des cellules T CD4+ des sujets exposés peut aboutir à la production d'IL-4 en concordance avec les concentrations sériques d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes utilisés pour la stimulation lymphocytaire [63, 64]. En outre, l'augmentation de la production d'IFN- γ et de la prolifération cellulaire a aussi été décrite dans les cellules de sujets se remettant d'un accès de paludisme [65].

4-2/ Les lymphocytes T $\gamma\delta$

Les cellules lymphocytaires exprimant à la surface de leur membrane les sous-unités $\gamma\delta$ du TCR (ou TCR $\gamma\delta$) représentent normalement moins de 5% du total des cellules T circulant dans le sang périphérique chez les adultes sains. Le TCR d'environ 75% de ces cellules, assemble les chaînes V γ 9 et V δ 2, alors qu'une petite fraction exprime la chaîne V δ 1 sans association préférentielle de V γ [66].

Chez des populations de l'Ouest de l'Afrique, la fréquence des cellules T $\gamma\delta$ dans le sang périphérique est d'environ deux fois plus grande que chez les populations Caucasiennes, principalement à cause de l'augmentation des souches cellulaires exprimant V δ 1 [67].

La stimulation *in vitro* des cellules mononucléaires naïves du sang périphérique par des extraits de *P. falciparum* abouti aussi à l'activation des cellules T $\gamma\delta$, avec une majorité de cellules « répondeuses » exprimant V γ 9/V δ 2 [68, 69] et une minorité qui expriment V δ 1 [70].

Les cellules T $\gamma\delta$, à la différence des cellules T $\alpha\beta$, de sujets naïfs non exposés à l'infection par plasmodium et donc au paludisme, inhibent la réplication des parasites dans les érythrocytes *in vitro*. Elles le font en maintenant leur fonction protectrice et, en particulier leur rôle dans la défense innée contre les parasites responsables du paludisme [17, 18].

L'activation des cellules T $\gamma\delta$ est associée à la transduction de l'antigène CD25, qui est le récepteur de l'interleukine 2 (IL-2). Cette transduction est initiée par les cytokines IL-2, IL-4 et IL-15 [71, 72]. Les cellules T $\gamma\delta$ activées par les antigènes de *P. falciparum* produisent principalement, mais pas exclusivement, des cytokines pro-inflammatoires [18], ce qui suggère que la protection par ces cellules contre les parasites mettrait en jeu, à la fois, les fonctions régulatrices et les fonctions cytotoxiques. Toutefois, il faudrait souligner que ces activités cellulaires pourraient aussi être impliquées non pas seulement dans les mécanismes de protection mais également dans la pathogenèse du paludisme. [3, 19].

Les antigènes des schizontes (les parasites du stade sanguin érythrocytaire) stimulent puissamment les cellules T $\gamma\delta$ [73, 74]. Ces cellules reconnaissent certains antigènes conventionnellement en association avec les molécules du CMH de classe I ou de classe II [70, 73]. Toutefois, les cellules T $\gamma\delta$ reconnaissent aussi les antigènes non peptidiques sans nécessité de présentation de ceux-ci par le CMH [75]. Ces ligands activateurs sont relativement petits (poids moléculaire < 500 kD) et contiennent le plus souvent des phosphoesters [76]. De tels phosphoantigènes étaient décrits pour la première fois pour *Mycobacterium tuberculosis* et aussi pour *P. falciparum* [74, 78]. Ces ligands se fixent directement et spécifiquement au TCR des cellules T $\gamma\delta$.

Les antigènes qui se lient aux cellules T V δ 1 sont moins connus à ce jour, bien qu'il ait été rapporté que les cellules T V δ 1 intra-épithéliales réagiraient aux protéines induites par le stress MICA et MICB [79], suggérant ainsi qu'elles pourraient reconnaître les cellules endommagées par l'infection [77].

4-3/ Le réseau des cytokines

L'immunité protectrice anti-paludisme est mise en œuvre par les activités cellulaires telles que la production des anticorps, la phagocytose, la cytotoxicité cellulaire et l'inhibition des parasites exercée par les lymphocytes, les neutrophiles et les phagocytes mononucléaires. Toutefois, certaines de ces activités cellulaires peuvent aussi endommager des tissus, et le cours de l'infection est hautement dépendant de la balance entre les cytokines secrétées par diverses cellules activées [63].

Dans tous les cas, les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ , l'IL-1, l'IL-6 et d'autres, peuvent être protectrices par leur capacité à induire la destruction des parasites par les monocytes/macrophages et les neutrophiles [63, 80].

L'IL-12 produite par les cellules mononucléaires phagocytes et par d'autres cellules, contribue à la protection contre l'infection pré-érythrocytaire et sanguine en initiant une réponse Th1 anti-paludisme. Ce phénomène a été décrit aussi bien chez la souris que chez le singe [81, 82].

Au contraire, les cytokines anti-inflammatoires, telle que l'IL-10, neutralisent la production, et les effets cytopathiques possibles des cytokines pro-inflammatoires [83, 84].

Des études récentes sur le paludisme à *P. falciparum* chez l'homme soulignent l'importance de la balance entre les cytokines pro-inflammatoires et celles anti-inflammatoires. Ainsi, les rapports élevés d'IL-6/IL-10 dans le plasma, à cause de la

relative déficience en IL-10, sont annonciateurs chez les sujets où cela survient d'une issue fatale au cours du paludisme sévère [85].

De plus, les enfants anémiés de certaines régions holoendémiques ont des taux plus faibles de IL-10/TNF que ceux d'autres enfants ayant un paludisme non compliqué. Cela suggère que l'IL-10 inhiberait l'induction de l'anémie supposée induite par la sécrétion élevée de TNF [86, 87]. Ainsi, l'IL-10 induite par l'infection palustre a été considérée comme un marqueur de la résistance à l'infection par *P. falciparum*, soutenant de fait l'hypothèse du rôle de la balance des cytokines anti-inflammatoires [88].

Dans une étude plus récente encore menée dans mon groupe de recherche, réalisée sur trois groupes d'enfants vivant dans une région endémique à transmission pérenne, ayant respectivement un paludisme grave, non cérébral, un paludisme non compliqué et une infection asymptomatique (une infection est dite asymptomatique lorsque la présence de l'agent pathogène dans le sang n'est pas accompagnée de la maladie), il a été montré que le rapport IL-10/sFasL est meilleur marqueur du paludisme grave que le rapport IL-10/TNF [89]. De plus, les taux de TNF et ceux de sFasL sont fortement et indépendamment négativement corrélés à la concentration d'hémoglobine.

Il demeure que la cytokine qui a un rôle central à la fois dans la protection et la pathogenèse du paludisme est le TNF- α . Le TNF- α ne détruit pas les parasites directement mais exerce sa protection en activant les effets anti-parasitaires de plusieurs cellules effectrices leucocytaires différentes [83].

Au regard de la pathogenèse, les taux de TNF- α sont positivement corrélés aussi bien à la sévérité de la maladie qu'à la fièvre due au paludisme [90-93]. De même, les taux de sFasL sont positivement corrélés à la sévérité de la maladie [89].

La principale et première source de production de TNF- α est le groupe des cellules monocytes/macrophages activées par les antigènes variés des parasites [63]. Toutefois, comme décrit dans les précédents paragraphes, les immuns complexes

contenant les IgE contribueraient à une production locale exagérée de TNF- α au cours du paludisme sévère [49]. La variation des taux de TNF- α produits par ces cellules a une base génétique et serait décisive pour l'issue de l'infection.

Ainsi, le polymorphisme d'un seul nucléotide dans la région promotrice de TNF- α en position -308 serait associé à la production élevée de TNF- α et à l'augmentation du risque de développer ou non un paludisme cérébral à *P. falciparum* [94-96].

A l'inverse, les enfants ayant de faibles taux plasmatiques de TNF- α du fait du polymorphisme unique du nucléotide de l'allèle -238A du promoteur de TNF- α , sont susceptibles de développer une anémie grave liée au paludisme [97]. Les mécanismes moléculaires à la base de ces régulations pourraient être impliqués dans la modification du gène de transcription due aux changements dans la transcription du facteur de fixation de la région promotrice correspondante de TNF- α [94].

4-4/ Le nitrate d'oxyde (NO)

Comme il a été discuté ci-dessus, les anticorps dirigés contre les antigènes de *P. falciparum* pourraient contrôler les stades sanguins de développement des parasites aussi bien par eux-mêmes, qu'en collaboration avec différentes cellules effectrices [51, 52, 55].

La neutralisation à médiation cellulaire des parasites avec ou sans participation d'anticorps implique la phagocytose et d'autres activités cellulaires [3, 81], y compris la libération de médiateurs tels que les cytokines et les intermédiaires de l'oxygène réactif [98, 99].

Au cours de ces dernières années, l'intérêt de la recherche s'est focalisé sur le rôle de NO dans l'immunité anti-parasitaire. La libération de cytokines pro-inflammatoires chez la souris et chez l'homme entraîne la production de NO au travers de l'induction de NO synthétase dans des leucocytes variés, les cellules endothéliales et probablement aussi dans d'autres cellules de l'immunité [100, 101].

Le NO est un inhibiteur de différents stades du cycle de développement des parasites du paludisme, y compris les stades sanguins asexués responsables de l'état clinique de la maladie [89]. Toutefois, le NO a aussi été décrit comme ayant quelques effets immunosuppresseurs au cours du paludisme expérimental, résultant en une augmentation de ces infections [102]. Plusieurs résultats indiquent aussi l'implication de NO dans la pathogenèse du paludisme cérébral chez l'homme [103, 104].

En outre, la surproduction chronique de NO en association avec l'infection sub-clinique des enfants exposés au paludisme pourrait contribuer au développement de l'anémie chez ces derniers [105]. Néanmoins, les cellules mononucléaires du sang périphérique des enfants ayant eu une exposition préalable au paludisme simple, expriment de plus forts taux de NO synthétase inductible que celles des enfants ayant eu une expérience préalable de paludisme grave [106, 107]. Les résultats de ces deux études soutiennent aussi l'hypothèse du rôle protecteur de NO au cours du paludisme.

5. Paludisme et grossesse

Les femmes enceintes vivant dans les régions où le paludisme sévit de façon endémique ont une sensibilité particulièrement élevée à l'infection par *P. falciparum*. Cette sensibilité est communément associée à l'accouchement prématuré, à l'avortement, à l'augmentation de la mortalité périnatale et à la réduction du poids du bébé à la naissance.

La prévalence de l'infection palustre et les densités parasitaires enregistrées au cours du diagnostic sont significativement plus élevées à la première grossesse et sont par ailleurs accompagnées d'une dépression transitoire de l'immunité à médiation cellulaire.

Au cours de la grossesse, il y a une séquestration prononcée des érythrocytes parasités par *P. falciparum* dans les espaces intervillu du placenta. Cette séquestration

reflèterait la préférence des parasites pour la cyto-adhérence aux syncytiotrophoblastes du placenta. Un récepteur majeur des érythrocytes parasités exprimé à la surface des cellules de l'hôte est la chondroïtine sulfate A [108, 109], qui interagit avec des structures distinctes de fixation dans le domaine DBL3 de *Pf*EMP-1 [110].

Les parasites fixant la chondroïtine sulfate A seraient des variants seulement trouvés chez les femmes enceintes [111]. Un autre récepteur placentaire des érythrocytes infectés par *P. falciparum* récemment décrit est l'acide hyaluronique [112].

L'infection plasmodiale chronique du placenta est associée à l'inflammation des intervilli qui est spécialement sévère chez les primipares. A l'inverse, les multipares sont moins sensibles au paludisme placentaire, et cela serait, au moins en partie due à leur production d'anticorps, lesquels anticorps inhiberaient la cyto-adhérence placentaire [113].

Le maintien de la grossesse est aussi associé aux réponses immunes à tendance Th2 dans l'utérus maternel et dans l'unité foeto-placentaire [114]. Ce biais contribuerait probablement à la sévérité de l'infection placentaire qui peut être efficacement contenue par la réponse immune de type Th1.

Du fait de l'acquisition de la semi immunité (comme décrit dans le précédent article), les femmes enceintes vivant dans les zones de forte endémicité à transmission pérenne ont un profil clinique sensiblement différent de celui des femmes enceintes des régions endémiques où la transmission est dite instable. Ces dernières paient un tribut plus lourd encore. En effet, dans les régions à transmission stable, les effets maternels du paludisme sont essentiellement, l'anémie sévère et l'infection placentaire, avec occasionnellement de fortes fièvres associées à l'infection aiguë. L'anémie sévère étant associée à une hémolyse aiguë à mi-terme et à une parasitémie persistante avec splénomégalie chronique. Ces effets se rencontrent généralement chez les primipares et moins fréquemment chez les multipares. Dans les régions à transmission instables, en plus de l'anémie sévère et de l'infection placentaire, les femmes enceintes infectées par

Plasmodium, développent généralement un paludisme cérébral, dont on mesure la gravité et pour lequel le pronostic vital est toujours engagé, mais aussi l'hypoglycémie, toujours associée à une détresse fœtale, et l'œdème pulmonaire causée par le syndrome de détresse respiratoire aigue (ARSD) qui sont non moins graves. L'œdème pulmonaire est associé à lui seul à un taux de mortalité maternelle de plus de 50%. Chez les femmes des régions endémiques à transmission instable, l'infection palustre au cours de la grossesse, quelle que soit la parité, primipare ou multipare, conduit ainsi généralement à l'avortement et/ou à la mort.

Deux hypothèses coexistent, et tentent d'expliquer et de mieux comprendre l'augmentation de la sensibilité au paludisme de la femme enceinte. La première et la plus répandue décrit l'absence d'anticorps dirigés contre les parasites ayant une grande affinité pour le tissu placentaire et la seconde, celle que nous soutenons, qui met l'accent sur les modifications hormonales liées à la grossesse [115-118]. Nous développerons cet aspect du sujet dans un prochain article intitulé les bases immunologiques du paludisme maternel.

6. En guise de conclusion

L'immunité innée et l'immunité acquise sont les deux types de reconnaissance immune que possèdent les organismes vivants pour se défendre contre les pathogènes. Les vertébrés possèdent les deux systèmes de reconnaissance tandis que les invertébrés qui représentent le plus fort pourcentage d'êtres vivants sur la terre, ne peuvent compter que sur l'immunité innée. L'infection par *Plasmodium* commence par une simple piqûre de moustique porteur de parasites. Cette piqûre permet aux parasites de passer dans le sang et d'atteindre le foie où ils se développent et se multiplient. Après une période d'incubation de cinq à huit jours, les parasites sont libérés dans la circulation sanguine générale. Les mécanismes de la réponse immunitaire à l'infection par *Plasmodium* ne sont pas encore totalement élucidés. L'effort de la communauté scientifique qui s'était uniquement focalisée sur l'immunité acquise, celle mise en œuvre par les lymphocytes T et les lymphocytes B responsables de la production d'anticorps se penche de plus en plus

vers le rôle de l'immunité innée dans la réponse contre l'infection palustre. Nous nous employons personnellement avec quelque succès dans cette nouvelle approche en études notamment les cellules NK qui ont un rôle bien établi dans les infections virales ainsi que dans le développement des tumeurs alors que leur fonction dans les infections parasitaires, notamment l'infection par *Plasmodium falciparum* est encore mal définie. Le chantier est immense et nous n'aspérons pas au repos.

Références bibliographiques

1. Marsh K. A neglected disease? *Parasitology* 104:S53-S69, 1992.
2. Trape JF, Rogier C, Konate L, Diagne N, Bouganali H, Canque B, Legros F, Buddji A, Ndiaye P, Brahimi K, Faye D, Druilhe P, da Silva LP. The Dielmo project: A longitudinal study of natural malaria infection and the mechanisms of protective immunity in a community living in a holoendemic area of Senegal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 51:123-137, 1994.
3. Mohan K, Stevenson MM. Acquired immunity to asexual blood stages; in Sherman IW (ed): *Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis and Protection*. Washington, ASM Press, pp. 467-493, 1998.
4. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.* 2005.
5. Aderem A, Ulevitch RJ: Toll-like receptor in the induction of the innate immune response. *Nature* 406:782-787, 2000.
6. Cohen S, McGregor IA, Carrington S: Gamma-globulin and acquired immunity to human malaria. *Nature (Lond)* 192:733-737, 1961.
7. Currier J, Sattabongkot J, Good MF. Natural T cells responsive to malaria: Evidence implicating immunological cross-reactivity in the maintenance of TCR $\alpha\beta$ + malaria-specific responses from non-exposed donors. *Int. Immunol.* 4:985-994, 1992.
8. Orago AS, Facer CA. Cytotoxicity of human natural killer (NK) cell subsets for *Plasmodium falciparum* erythrocytic schizontes: Stimulation by cytokines and inhibition by neomycin. *Clin. Exp. Immunol.* 86:22-29, 1991.
9. Mavoungou E, Luty AJF, Kremsner PG. Natural killer (NK) cell-mediated cytolysis of *Plasmodium falciparum*-infected human red blood cells in vitro. *Eur. Cytokine Netw.* 14:134-142, 2003.
10. Roland J, Soulard V, Sellier C, Drapier AM, Di Santo JP, Cazenave PA, Pied S. NK cell responses to *Plasmodium* infection and control of intrahepatic parasite development. *J. Immunol.* 177:1229-1239, 2006.
11. Mohan K, Moulin P, Stevenson MM. Natural killer cell cytokine production not cytotoxicity, contributes to resistance against blood-stage *Plasmodium chabaudi* AS infection. *J. Immunol.* 159:4990-4998, 1997.
12. Bendelac A. Mouse NK1+ T cells increase during experimental malaria infection and are able to exhibit inhibitory activity against the parasite liver stage in vitro. *J. Immunol.* 164:1463-1469, 2000.
13. Pied S, Roland J, Louise A, Voegtli D, Soulard V, Mazier D, Cazenave PA. Liver CD4-CD8- NK1.1+ TCR $\alpha\beta$ intermediate cells increase during experimental malaria infection and are able to exhibit inhibitory activity against the parasite liver stage in vitro. *J. Immunol.* 164:1463-1469, 2000.

14. Schofield L, McConville MJ, Hansen D, Campbell AS, Fraser-Reid B, Grusby MJ, Tachado SD. CD1d-restricted immunoglobulin G formation to GPI-anchored antigens mediated by NKT cells. *Science* 283:225-229, 1999.
15. Porcelli SA, Modlin RL. The CD1 system: Antigen presenting molecules for T cell recognition of lipids and glycolipids. *Annu. Rev. Immunol.* 17:297-329, 1999.
16. Salerno A, Dieli F. Role of $\gamma\delta$ T lymphocytes in immune responses in humans and mice. *Crit. Rev. Immunol.* 18:327-357, 1998.
17. Elloso MM, van der Heyde HC, van der Waa JA, Mannig DD, Weidanz WP. Inhibition of *Plasmodium falciparum* in vitro by human $\gamma\delta$ T cells. *J. Immunol.* 153:1187-1194, 1994.
18. Troye-Blomberg M, Worku S, Tangteerawatana P, Jamshaid R, Söderström K, ElGhazali G, Moretta L, Hammarström ML, Mincheva-Nilsson L. Human $\gamma\delta$ T cells that inhibit the in vitro growth of the asexual blood stages of the *Plasmodium falciparum* parasite express cytolytic and proinflammatory molecules. *Scand. J. Immunol.* 50:642-650, 1999.
19. Hayday AC. $\gamma\delta$ Cells: A right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu. Rev. Immunol.* 18:975-1026, 2000.
20. Bauer S, Groh V, Wu J, Sterile A, Phillips JH, Lanier LL, Spies T. Activation of NK cells and T cells by NKG2D receptor for stress inducible MICA. *Science* 285:727-729, 1999.
21. McGregor IA, Carrington SC, Cohen S. Treatment of East African *Plasmodium falciparum* malaria with West African human gammaglobulin. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 57:170-175, 1963.
22. Sabchaeron A, Burnouf T, Ouattara D, Attanath P, Bouharoun-Tayoun H, Chantavanich P, Foucault C, Chongsuphajaisiddhi T, Druilhe P. Parasitologic and clinical human response to immunoglobulin administration in falciparum malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45:297-308, 1991.
23. Newbold CI. Antigenic variation in *Plasmodium falciparum*: Mechanisms and consequences. *Curr. Opin. Microbiol.* 2:420-425, 1999.
24. Walhin Flyg B, Perlmann H, Perlmann P, Esposito F, Berzins K. Wild isolates of *Plasmodium falciparum* malaria show decreased sensitivity to in vitro inhibition of parasite growth mediated by autologous host antibodies. *Clin. Exp. Immunol.* 107:321-327, 1997.
25. Iqbal J, Siripoon N, Snounou VG, Perlmann P, Berzins K. *Plasmodium falciparum*: Selection of parasite subpopulations with decreased sensitivity for antibody-mediated growth inhibition in vitro. *Parasitology* 114:317-324, 1997.
26. Baruch DI, pasloske BL, Singh HB, Bi XH, Ma XC, Feldman M, Taraschi TF, Howard RJ. Cloning the *P. falciparum* gene encoding PfEMP-1, a malaria variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell* 82:77-87, 1995.
27. Su XZ, Heatwole VM, Wertheimer SP, Guinet F, Herrfeldt JA, Peterson DS, Ravetch JA, Wellems TE. The large diverse gene family *var* encodes proteins involved in cytoadherence and antigenic variation on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Cell* 82:89-100, 1995.
28. Howard RJ, Barnwell JW, Rock EP, Neequaye J, Ofori-Adjei D, Maloy WL, Lyon JA, Saul A. Two approximately 300 kilodalton *Plasmodium falciparum* proteins at the surface membrane of infected erythrocytes. *Mol. Biochem. Parasitol.* 27:207-223, 1988.
29. Magowan C, Wollish W, Anderson L, Leech J. Cytoadherence by *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes is correlated with the expression of a family of variable proteins in infected erythrocytes. *J. Exp. Med.* 168:1307-1320, 1988.
30. Biggs BA, Anders RF, Dillon HE, Davern KM, Martin M, Petersen C, Brown GV. Adherence of infected erythrocytes to venular endothelium selects for antigenic variants of *Plasmodium falciparum*. *J. Immunol.* 149:2047-2054, 1992.
31. Chen QJ, Fernandez V, Sundström A, Schlichtherle M, Datta S, Hagblom P, Wahlgren M. Developmental selection of *var* gene expression in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 394:392-395, 1998.
32. Scherf A, Hernandez-Rivas R, Buffet P, Bottius E, Benatar C, Pouvelles B, Gysin J, Lanzer M. Antigenic variation in malaria: In situ switching, relaxed and mutually exclusive

- transcription of var genes during intra-erythrocytic development in *Plasmodium falciparum*. *EMBO* 17:5418-5426, 1998.
33. Cheng Q, Cloonan N, Fischer K, Thompson J, Waine G, Lanzer M, Saul A. *Stevor* and *rif* are *Plasmodium falciparum* multicopy gene families which potentially encode variant antigens. *Mol. Biochem. Parasitol.* 97:161-176, 1998.
 34. Kyes SA, Rowe JA, Kriek N, Newbold CI. Rifins: A second family of clonally variant proteins expressed on the surface of red cells infected with *Plasmodium falciparum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:9333-9338, 1999.
 35. Fernandez V, Hommel M, Chen QJ, Hagblom P, Wahlgren M. Small clonally variant antigens expressed on the surface of the *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte are encoded by the rif gene family and are the target of human immune responses. *J. Exp. Med.* 190:1393-1403, 1999.
 36. Chen Qj, Schlichtherle M, Whalgren M. Molecular aspects of severe malaria. *Clin. Microbiol. Rev.* 13:439-450, 2000.
 37. Perlmann P, Björkman A. malaria research: Host-parasite interactions and new developments in chemotherapy, immunology and vaccinology. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 13:431-443, 2000.
 38. Berzins K, Anders RF. The malaria antigens; in Wahlgren M, Perlmann P. (eds): *Malaria: Molecular and Clinical Aspects*. Harwood Academic. Pp. 181-216, 1999.
 39. Bouharoun-Tayoun H, Druilhe P. *Plasmodium falciparum* malaria: Evidence for an isotype imbalance which may be responsible for delayed acquisition of protective immunity. *Infect. Immun.* 60:1473-1481, 1992.
 40. Sarthou JL, Angel G, Aribot G, Rogier C, Dieye A, Balde AT, Diatta B, Seignot P, Roussilhon C. Prognostic value of anti-*Plasmodium falciparum* specific immunoglobulin G3, cytokines, and their soluble receptors in West African patients with severe malaria. *Infect. Immun.* 65:3271-3276, 1997.
 41. Shi YP, Udhayakumar V, Oloo AJ, Nahlen BL, Lal AA. Differential effect and interaction of monocytes, hyperimmune sera, and immunoglobulin G on the growth of sexual stage *Plasmodium falciparum* parasites. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 60:135-141, 1999.
 42. Aribot G, Rogier C, Sarthou JL, Balde AT, Druilhe P, Roussilhon C. Pattern of immunoglobulin isotype response to *Plasmodium falciparum* blood-stage antigens in individuals living in a holoendemic area of Senegal (Dielmo, West Africa). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 54:449-457, 1996.
 43. Rzepczyk CM, Hale K, Woodroffe N, Bobogare A, Csurhes P, Ishii A, Ferrante A. Humoral immune responses of Solomon Islanders to the merozoites surface antigen 2 of *Plasmodium falciparum* show pronounced skewing towards antibodies of the immunoglobulin G3 subclass. *Infect. Immun.* 65:1098-1100, 1997.
 44. Aucan C, Traoré Y, Tall F, Nacro B, Traoré-Leroux T, Fumoux F, Rihet P. High immunoglobulin G2 (IgG2) and low IgG4 levels are associated with human resistance to *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect. Immun.* 68:1252-1258, 2000.
 45. Perlmann H, Helmy H, hagstedt M, Carlson J, Larsson PH, Troye-Blomberg M, Perlmann P. IgE elevation and IgE anti-malarial antibodies in *Plasmodium falciparum* malaria: Association of high IgE levels with cerebral malaria. *Clin. Exp. Immunol.* 97:284-292, 1994.
 46. Helmy H, Troye-Blomberg M. Differential immunoglobulin E and cytokine responses in BALB/c and C57Bl/6 mice during repeated infections with blood-stage *Plasmodium chabaudi* malaria. *Parasite Immunol.* 22:185-190, 2000.
 47. Perlmann P, Perlmann H, ElGhazali G, Troye-Blomberg M. IgE and tumor necrosis factor in malaria infection. *Immunol. Lett.* 65:29-33, 1999.
 48. Perlmann P, Perlmann H, Looareesuwan S, Krudsood S, Kano S, Matsumoto Y, Breittenham G, Troye-Blomberg M, Aikawa M. Contrasting functions of IgG and IgE antimalarial antibodies in uncomplicated and severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 62:373-377, 2000.
 49. Perlmann P, Perlmann H, Flyg Wahlin B, Hagstedt M, ElGhazi G, Worku S, Fernandez V, Rutta ASM, Troye-Blomberg M. Immunoglobulin E, a pathogenic factor in *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect. Immun.* 65:116-121, 1997.

50. Wahlin B, Wahlgren M, Perlmann H, Berzins K, Bjökman A, Patarroyo M, Perlmann P. Human antibodies to a Mr 155,000 *Plasmodium falciparum* antigen efficiently inhibit mérozoites invasion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:7912-7916, 1984.
51. Udeinya IJ, Schmidt JA, Aikawa M, Miller LH, Green I. *Falciparum* malaria-infected erythrocytes specifically bind to cultured human endothelial cells. Science 213:555-557, 1981.
52. Treutiger CJ, Hedlund I, Helmy H, Carlson J, Jepson A, Twumasi P, Kwiatkowski D, Greenwood BM, Wahlgren M. Rosette formation in *Plasmodium falciparum* isolates and anti-rosette activity of sera from Gambians with cerebral or uncomplicated malaria. Am. J. Trop. Med. Hyg. 46:503-510, 1992.
53. Bouharoun-Tayoun H, Attanah P, Sabchareon A, Chongsuphajaisiddhi T, Druilhe P. Antibodies that protect humans against *Plasmodium falciparum* blood stages do not on their own inhibit parasite growth and invasion in vitro, but act in cooperation with monocytes. J. Exp. Med. 172:1633-1641, 1990.
54. Kumaratilake LM, Ferrante A, Jaeger T, Rzepczyk C. GM-CSF-induced priming of human neutrophils for enhanced phagocytosis and killing of asexual blood stages of *Plasmodium falciparum*: Synergistic effects of GM-CSF and TNF. Parasite Immunol. 18:115-123, 1996.
55. Bouharoun-Tayoun H, Oeuvray C, Lunel F, Druilhe P. Mechanisms underlying the monocyte-mediated antibody-dependent killing of *Plasmodium falciparum* asexual blood stages. J. Exp. Med. 182:409-418, 1995.
56. Piper KP, Hayward RE, Cox MJ, Day KP. Malaria transmission and naturally acquired immunity to PfEMP-1. Infect. Immun. 67:6369-6374, 1999.
57. Bull PC, Lowe BS, Kortok M, Marsh K. Antibody recognition of *Plasmodium falciparum* erythrocyte surface antigens in Kenya; Evidence for rare and prevalent variants. Infect. Immun. 67:733-739, 1999.
58. Giha HA, Staalsoe T, Dodoo D, Roper C, Satti GMH, Arnot DE, Hviid L, Theander TG. Antibodies to variable *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte surface antigens are associated with protection from novel malaria infections. Immunol. Lett. 71:117-126, 2000.
59. Troye-Blomberg M, Perlmann P. Malaria immunity: An overview with emphasis on T cell function; in Good MF, Saul AJ (eds): Molecular Immunological Considerations in malaria Vaccine Development. Boca Raton, CRC Press, pp. 1-46, 1994.
60. Nardin EH, Nussenzweig RS. T-cell responses to pre-erythrocytic stages of malaria – Role in protection and vaccine development against pre-erythrocytic stages. Annu. Rev. Immunol. 11:687-727, 1993.
61. Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D, Anstey NM, Twumasi P, Rowe PA, Bennett S, Brewster D, McMichael AJ, Greenwood BM. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. Nature 352:595-600, 1991.
62. Aidoo M, Udhayakumar V. Field studies of cytotoxic T lymphocytes in malaria infections: Implications for malaria vaccine development. Parasitol. Today. 16:50-56, 2000.
63. Troye-Blomberg M, Weidanz WP, van der Heyde HC. The role of T cells in immunity to malaria infections: Implications for malaria vaccine development. Parasitol. Today 16:50-56, 2000.
64. Troye-Blomberg M, Berzins K, Perlmann P. T-cell control of immunity to the asexual blood stages of the malaria parasite. Crit. Rev. Immunol. 14:131-155, 1994.
65. Troye-Blomberg M, Riley EM, Kabilan L, Holmberg M, Perlmann H, Andersson U, Heusser CH, Perlmann P. Production by activated human T cells of interleukin 4 but not interferon- γ is associated with elevated levels of serum antibodies to activating malaria antigens. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:5484-5488, 1990.
66. Riley EM, Allen SJ, Troye-Blomberg M, Bennett S, Perlmann H, Andersson G, Smedman L, Perlmann P, Greenwood BM. Association between immune recognition of the malaria vaccine candidate antigen Pf155/RESA and resistance to clinical disease: A prospective study in a malaria-endemic region of West Africa. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 85:436-443, 1991.

67. Ho M, Webster HK. Immunology of human malaria. A cellular perspective. *Parasite Immunol.* 11:105-116, 1989.
68. Haas W, Tonegawa S. Development of $\gamma\delta$ T cells. *Curr. Opin. Immunol.* 4:147-155, 1992.
69. Hviid L, Akanmori BD, Loizon S, Kurtzhals JAL, Ricke CH, Lim A, Koram KA, Nkrumah FK, Mercereau-Puijalon O, Behr C. High frequency of circulating $\gamma\delta$ T cells with dominance of the V δ 1 subset in a healthy population. *Int. Immunol.* 12:797-805, 2000.
70. Behr C, Dubois P. Preferential expansion of V γ 9 V δ 2 T cells following stimulation of peripheral blood lymphocytes with extracts of *Plasmodium falciparum*. *Int. Immunol.* 4:361-366, 1992.
71. Goodier M, Fey P, Eichmann K, Langhorne J. Human peripheral blood T cells respond to antigens of *Plasmodium falciparum*. *Int. Immunol.* 4:33-41, 1992.
72. Ho M, Tongtawe P, Kriangkum J, Wimonwattawatee T, Pattanapanyasat K, Bryant L, Shafiq J, Suntharsamai P, Looareesuwan S, Webster HK, Elliot F. Polyclonal expansion of peripheral $\gamma\delta$ T cells in human *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect. Immun.* 62:855-862, 1994.
73. Elloso MM, van der Heyde HC, Troutt A, Manning DD, Weidanz WP. Human $\gamma\delta$ T cell subset-proliferative response to malarial antigen in vitro depends on CD4+ T cells or cytokines that signal through components of IL-2R. *J. Immunol* 157:2096-2102, 1996.
74. Waterfall M, Black A, Riley E. $\gamma\delta$ + T cells preferentially respond to live rather than killed malaria parasites. *Infect. Immun.* 66:2393-2398, 1998.
75. Pichyangkul S, Saengkrai P, Yongvanitchit K, Stewart Am Heppner DG. Activation of $\gamma\delta$ T cells in malaria: Interaction of cytokines and a schizont-associated *Plasmodium falciparum* antigen. *J. Infect. Dis.* 176:233-241, 1997.
76. Elloso MM, Wallace M, Manning DD, Weidanz WP. The effects of interleukin-15 on human $\gamma\delta$ T cell responses to *Plasmodium falciparum* in vitro. *Immunol. Lett.* 64:125-132, 1998.
77. Morita CT, Beckman EM, Bukowski JF, Tamaka Y, Band H, Bloom BR, Golan DE, Brenner MB. Direct presentation of non-peptide prenyl pyrophosphate antigens to human $\gamma\delta$ T cells. *Immunity* 3:495-507, 1995.
78. Dieli F, Troye-Blomberg M, Farouk SE, Sireci G, Salerno A. Biology of $\gamma\delta$ T cells in tuberculosis and malaria. *Curr. Mol. Med.* 1:437-446, 2001.
79. Behr C, Poupot R, Peyrat MA, Poquet Y, Constant P, Dubois P, Bonneville M, Fournié JJ. *Plasmodium falciparum* stimuli for human T cells are related to phosphorylated antigens of mycobacteria. *Infect. Immun.* 64:2892-2896, 1996.
80. Groh V, Steinle A, Bauer S, Spies T. Recognition of stress induced MHC molecules by intestinal epithelial $\gamma\delta$ T cells. *Science* 279:1737-1740, 1998.
81. Kumaratilake LM, Ferrante A. T cell cytokines in malaria: Their role in the regulation of neutrophil and macrophage mediated killing of *Plasmodium falciparum* asexual blood forms. *Res. Immunol.* 145:423-436, 1994.
82. Stevenson MM, Tam MF, Wolf SF, Sher A. IL-12-induced protection against blood stage *Plasmodium chabaudi* AS requires IFN- γ and TNF- α and occurs via a nitric oxid-dependent mechanism. *J. Immunol.* 155:2545-2556, 1995.
83. Hoffman SL, Crutcher JM, Puri SK, Ansari AA, Villinger F, Franke ED, Singh PP, Finkelman F, Gately ML, Dutta GP, Sedegah M. Sterile protection of monkeys against malaria after administration of interleukin-12. *Nature Med.* 3:80-83, 1997.
84. Deloron P, Dumont N, Nyongabo T, Aubry P, Astagneau P, Ndarugirire F, Menetier-Caux C, Burdin N, Brelivet JC, Peyron F. Immunologic and biochemical alterations in severe falciparum malaria: Relation to neurological symptoms and outcome. *Clin. Infect. Dis.* 19:480-485, 1994.
85. Ho M, Sexton MM, TongtaweP, Looareesuwan S, Suntharasamai P, Webster HK. Interleukin-10 inhibits tumor necrosis factor production but not antigen-specific lymphoproliferation in acute *Plasmodium falciparum* malaria. *J. Infect. Dis.* 180:1288-1297, 1999.

86. Day NPJ, Hien TT, Schollaardt T, Loc PP, Chuong LV, Chau TTH, Mai NTH, Phu NH, Sinh DX, White NJ, Ho M. The prognostic and pathophysiologic role of pro- and anti-inflammatory cytokines in severe malaria. *J. Infect. Dis.* 180:1288-1297, 1999.
87. Othoro C, Lal AA, Nahlen B, Koech D, Orago ASS, Udhayakumar V. A low interleukin-10 tumor necrosis factor ratio is associated with malaria anemia in children residing in a holoendemic malaria region in western Kenya. *J. Infect. Dis.* 179:279-282, 1999.
88. KurtisJD, Lanar DE, Opollo M, Duffy PE. Interleukin-10 responses to liver-stage antigen 1 predict human resistance to *Plasmodium falciparum*. *Infect. Immun.* 67:3424-3429, 1999.
89. Issifou S, Mavoungou E, Borrmann S, Bouyou-Akotet MK, Matsiegui PB, Kremsner PG and Ntoumi F. Severe malarial anemia associated with increased soluble Fas ligand (sFasL) concentrations in Gabonese children. *Eur. Cytokine Netw.* 14:238-241, 2003.
90. Kwiatkowski D, Perlmann P. Inflammatory processes in pathogenesis of malaria; in Wahlgren M, Perlmann P. (eds): *Malaria and Clinical Aspects*. Chur, Harwood Academic. Pp. 329-362, 1999.
91. Grau GE, Pigué PF, Vassali P, Lambert PH. Tumor-necrosis factor and other cytokines in cerebral malaria: Experimental and clinical data. *Immunol. Rev.* 112:49-70, 1989.
92. Kwiatkowski D, Hill AVS, Sambou I, Twumasi P, Castrane J, Manogue KR, Cerami A, Brewster DR, Greenwood BM. TNF- α concentrations in fatal cerebral, non-fatal cerebral, and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet* 336:1201-1204, 1990.
93. Kwiatkowski D, Molyneux ME, Stephens S, Curtis N, Klein N, Pointaire P, Smit M, Allan R, Brewster DR, Grau GE, Greenwood BM. Anti-TNF therapy inhibits fever in cerebral malaria. *Q. J. Med.* 86:91-98, 1993.
94. Brown H, Turner G, Rogerson S, Tembo M, Mwenechanya J, Molyneux M, Taylor T. Cytokine expression in the brain in human cerebral malaria. *J. Infect. Dis.* 180:1742-1746, 1999.
95. McGuire W, Hill AVS, Allsopp CEM, Greenwood BM, Kwiatkowski D. Variation in the TNF- α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature* 371:508-511, 1994.
96. Knight JC, Udalova I, Hill AVS, Greenwood BM, Peshu N, Marsh K, Kwiatkowski D. A polymorphism that affects OCT-1 binding to the TNF promoter region is associated with severe malaria. *Nature Genet.* 22:145-150, 1999.
97. Wattavidanage J, Carter R, Perera KLRL, Munasingha A, Bandara S, McGuinness D, Wickramasinghe AR, Alles HK, Mendis KN, Premawansa S. TNF α *2 marks high risk of severe disease during *Plasmodium falciparum* malaria and other infections in Sri Lankans. *Clin. Exp. Immunol.* 115:350-355, 1999.
98. McGuire W, Knight JC, Hill AVS, Allsopp CEM, Greenwood BM, Kwiatkowski D. Severe malarial anemia and cerebral malaria are associated with different tumor necrosis factor promoter alleles. *J. Infect. Dis.* 179:287-290, 1999.
99. Clark IA, Hunt NH. Evidence for reactive oxygen intermediates causing hemolysis and parasite death in malaria. *Infect. Immun.* 39:1-6, 1983.
100. Ockenhouse CF, Shear HL. Oxidative killing of the intraerythrocytic malaria parasite *Plasmodium yoelii* by activated macrophages. *J. Immunol.* 132:424-431, 1984.
101. Burger D, Rockett K, Kwiatkowski D. Nitric oxide and infectious diseases. *Arch. Dis. Child.* 81:185-188, 1999.
102. Antsey NM, Weinberg JB, Hassanali M, Mwaikambo ED, Manyenga D, Misukonis MA, Arnelle DR, Hollis D, McDonald MI, Granger DL. Nitric oxide in Tanzanian children with malaria: Inverse relationship between malaria severity and nitric oxide synthetase type 2 expression. *J. Exp. Med.* 184:557-567, 1996.
103. Taylor-Robinson AW, Smith EC. Dichotomous role for nitric oxide in protection against blood stage malaria infection. *Immunol. Lett.* 67:1-9, 1999.
104. Antsey NM, Granger DL, Hassanali MY, Mwaikambo ED, Duffy PE, Weinberg JB. Nitric oxide, malaria, and anemia: Inverse relationship between nitric oxide production and hemoglobin concentration in asymptomatic, malaria-exposed children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61:249-252, 1999.

105. Perkins DJ, Kremsner PG, Schmidt D, Misukonis MA, Kelly MA, Weinberg JB. Blood mononuclear cell nitric oxide production and plasma cytokine levels in healthy Gabonese children with prior mild or severe malaria. *Infect. Immun.* 67:4977-4981, 1999.
106. Chiwakata CB, Hemmer CJ, Dietrich M. High levels of inducible nitric oxide synthetase mRNA are associated with increased monocytes counts in blood and have a beneficial role in *Plasmodium falciparum* malaria. *Infect. Immun.* 68:394-399, 2000.
107. Fried M, Duffy PE. Adherence of *Plasmodium falciparum* to chondroitine sulfate A in the human placenta. *Science* 272:1502-1504, 1996.
108. Gysin J, Pouvelle B, Fievet N, Scherf A, Léopard C. Ex vivo desequestration of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes from human placenta by chondroitin sulfate A. *Infect. Immun.* 67:6596-6602, 1999.
109. Buffet PA, Gamain B, Scheiding C, Baruch D, Smith JD, Hernandez-Rivas R, Pouvelle B, Oishi S, Fujii N, Fusai T, Parzy D, Miller LH, Gysin J, Sherf A. *Plasmodium falciparum* domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A: A receptor for human placental infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:12743-12748, 1999.
110. Beeson JG, Brown GV, Molyneux ME, Mhango C, Dzinjalama F, Rogerson SJ. *Plasmodium falciparum* isolates from infected pregnant women and children are associated with distinct adhesive and antigenic properties. *J. Infect. Dis.* 180:464-472, 1999.
111. Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, Reeder JC, Chai WG, Lawson AM, Molyneux ME, Brown GV. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nature Med.* 6:86-90, 2000.
112. 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.* 67:5367-5371, 1999.
113. Dealtry GB, O'Farrel MK, Fernandez M. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 123:107-119, 2000.
114. Moore JM, Nahlen BL, Misore A, Lal AA, Udhayakumar V. Immunity to placental malaria. I. Elevated production of interferon- γ by placental blood mononuclear cells is associated with protection in an area with high transmission of malaria. *J. Infect. Dis.* 179:1218-1225, 1999.
115. Mavoungou E. Interactions between natural killer cells, cortisol and prolactin in malaria during pregnancy. *Clin. Med. & Research.* 4:33-41, 2006.
116. Mavoungou E, Bouyou-Akotet MK, Kremsner PG. Effects of prolactin and cortisol on NK cell surface expression and function of human natural cytotoxicity receptors (NKp46, NKp44 and NKp30). *Clin. Exp. Immunol.* 139:287-296, 2005.
117. Bouyou-Akotet MK and Mavoungou E. Cortisol and natural killer (NK) cell cytotoxicity in maternal malaria. *Clin. Infect Dis.* 39:147-148, 2004.
118. Bouyou-Akotet M, Adegnika AA, Agnandji ST, Ngou-Milama E, Kombila M, Kremsner PG, Mavoungou E. Cortisol and susceptibility to malaria during pregnancy. *Microbes and Infection* 7:1217-1223, 2005.

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