

PROFIL DES CELLULES NATURAL KILLER DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE AU PALUDISME GRAVE CHEZ LES ADULTES VIVANT EN ZONE D'ENDÉMIE

NATURAL KILLER CELLS PROFILE IN THE IMMUNE RESPONSE TO SEVERE MALARIA IN ADULTS IN ENDEMIC AREAS

GORAN-KOUACOU APV¹, ADOU AH¹, YÉBOAH OR¹, ASSI AUA¹, MÉMEL LRC², KOYA HG², SÉRI YJ¹, OURA BD¹, MOUSSA S¹, N'GUESSAN K¹, SIRANSY KL¹, DASSÉ SR¹.

RÉSUMÉ

Introduction : Face au défi persistant du paludisme grave dans les régions endémiques, la compréhension de la réponse immunitaire antipalustre demeure essentielle. Les cellules NK, en raison de leur capacité unique et précoce à détecter et à éliminer de manière non spécifique les cellules infectées par le parasite, suscitent un intérêt particulier dans ce contexte. L'objectif de cette étude était de décrire les variations du taux de cellules *natural killer* au cours du paludisme grave chez le sujet adulte vivant en zone d'endémie.

Matériel et méthodes : L'étude est une enquête transversale cas-témoins menée sur 90 patients adultes vivant en zone d'endémie depuis au moins 5 ans, répartis en trois groupes distincts : 30 patients atteints de paludisme grave, 30 patients atteints de paludisme simple et 30 individus en bonne santé. Le comptage des cellules NK s'est fait par cytométrie de flux après leur isolement par centrifugation sur gradient de densité. Les résultats ont été analysés à l'aide de Microsoft Excel 2007 et Epi-info 2008, avec un seuil de significativité établi à $p \leq 0,05$.

Résultats : L'âge moyen de la population étudiée était $33,5 \pm 10,11$ ans avec une prédominance des 16-45 ans et une prédominance masculine dans les trois groupes. La parasitémie moyenne était de $2544,6 \pm 1674,2$ trophozoïtes / μL , sans différence significative entre les groupes de paludisme simple et grave ($p = 0,06727$). Les sujets de 16 à 45 ans présentaient des taux plus élevés de cellules NK, mais cette augmentation significative n'a pas été observée chez les patients atteints de paludisme grave ($p = 0,19538$). De plus, il n'y avait pas de corrélation significative entre le nombre de cellules NK et l'hyperparasitémie ($p = 0,60279$).

Conclusion : Cette étude suggère l'importance potentielle des cellules NK dans la réponse immunitaire contre le paludisme, en soulignant leur rôle éventuel dans la régulation de la charge parasitaire et la sévérité de la maladie. Cependant, d'autres mécanismes immunitaires doivent également être pris en considération pour une meilleure compréhension de l'immunopathologie du paludisme grave.

Mots-clés : Paludisme grave, Cellules NK, Immunité antipalustre, Adulte, Zone d'endémie, Côte d'Ivoire

ABSTRACT

Introduction: In the face of the ongoing challenge of severe malaria in endemic regions, an understanding of the anti-malarial immune response remains essential. NK cells are of particular interest because of their unique and early ability to recognise and eliminate parasite-infected cells in a non-specific manner. The aim of this study was to describe variations in natural killer cell levels during severe malaria in adults living in endemic areas.

Materials and Methods: The study was a cross-sectional case-control study of 90 adult patients living in endemic areas for at least 5 years, divided into three different groups: 30 patients with severe malaria, 30

patients with uncomplicated malaria and 30 healthy individuals. NK cells were counted by flow cytometry after isolation by density gradient centrifugation. Results were analysed using Microsoft Excel 2007 and Epi-info 2008, with significance set at $p \leq 0.05$.

Results: The mean age of the study population was 33.5 ± 10.11 years, with a predominance of 16–45-year-olds and males in all three groups. The mean parasitaemia was 2544.6 ± 1674.2 trophozoites/ μL , with no significant difference between the simple and severe malaria groups ($p = 0.06727$). Subjects aged 16–45 years had higher levels of NK cells, but this significant increase was not observed in patients with

1- Département d'Immunologie-Allergologie, UFR Sciences Médicales, Université Félix Houphouët-Boigny, Abidjan, Côte d'Ivoire.

2- Département d'Immunologie-Allergologie, UFR Sciences Médicales, Université Alassane Ouattara, Bouaké, Côte d'Ivoire.

Auteur Correspondant : Goran-Kouacou Amah Patricia Victorine, kouacou.amah@gmail.com

severe malaria ($p=0.19538$). Furthermore, there was no significant correlation between NK cell counts and hyperparasitemia ($p=0.60279$).

Conclusion: This study suggests the potential importance of NK cells in the immune response to malaria, highlighting their possible role in regulating parasite

burden and disease severity. However, other immune mechanisms need to be considered for a better understanding of the immunopathology of severe malaria.

Keywords: Severe malaria, NK cells, Antimalarial immunity, Adult, Endemic area, Côte d'Ivoire.

INTRODUCTION

Le paludisme reste un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale et constitue l'une des principales causes de décès dans de nombreux pays en développement situés principalement dans les régions tropicales et subtropicales ^[1]. En 2021, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a enregistré environ 247 millions de cas de paludisme, avec environ 619 000 décès, la grande majorité de ces cas et décès se produisant en Afrique subsaharienne ^[2] où sévit *Plasmodium falciparum*, l'espèce plasmodiale la plus dangereuse ^[1]. En Côte d'Ivoire, où le paludisme est endémique, le paludisme est la principale cause de morbidité (50,17%) et de mortalité (33%) ^[3,4]. Les manifestations cliniques du paludisme varient de formes asymptomatiques à graves pouvant entraîner des complications sévères, y compris une anémie sévère, une défaillance multiviscérale, des troubles neurologiques, une insuffisance rénale et parfois la mort. L'évolution clinique dépend de plusieurs facteurs, dont l'immunité de l'hôte ^[5,6,8]. L'immunité de l'hôte contre le paludisme implique à la fois l'immunité innée non spécifique qui agit rapidement après l'infection, et l'immunité spécifique acquise qui se met en place environ dix jours après l'infection ^[6]. Bien qu'elles soient généralement associées à la défense antivirale et antitumorale, les cellules NK, qui sont des effecteurs précoces de l'immunité innée, jouent un rôle important dans la défense contre le paludisme ^[8]. Elles reconnaissent les globules rouges infectés en détectant des signaux de stress cellulaire, ce qui leur permet de les détruire utilisant des mécanismes de cytotoxicité cellulaire, tels que la libération de perforines et de granzymes ^[8,9]. En plus de leur rôle cytotoxique, les cellules NK produisent des cytokines telles que l'IFN- γ , qui joue un rôle clé dans la coordination de la réponse immunitaire anti-*Plasmodium* en stimulant d'autres cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes T ^[6,10].

Les cellules NK régulent également la réponse immunitaire en produisant des chimiokines qui attirent d'autres cellules immunitaires vers le site de l'infection. Elles contribuent ainsi à maintenir un équilibre entre une réponse immunitaire adéquate et une inflammation excessive, ce qui est essentiel pour contrôler l'infection sans causer de dommages tissulaires excessifs ^[11]. Il est maintenant reconnu que les cellules NK ne se limitent pas à l'immunité innée, mais occupent également une position cruciale à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative ^[11]. Leur activité cytotoxique dans la protection contre le paludisme grave fait l'objet d'études approfondies, en particulier en raison de leur activation rapide après infection ^[12]. C'est dans ce contexte que ce travail a examiné l'évolution des taux de cellules NK au cours du paludisme grave chez les individus vivant dans des zones endémiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

SÉLECTION DE LA POPULATION D'ÉTUDE

Cette étude est une enquête transversale cas-témoins menée sur une période de 4 mois, portant sur un échantillon de 90 patients adultes vivant depuis au moins 5 ans en zone d'endémie, répartis en trois groupes distincts. Ces groupes comprenaient 30 patients atteints de paludisme grave selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 30 patients atteints de paludisme simple, et 30 individus en bonne santé, exempts de toute affection. Les patients souffrant de paludisme simple ainsi que les sujets en bonne santé ont été utilisés comme témoins dans notre étude. Les patients atteints de paludisme ont été recrutés au sein du service des urgences médicales du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Cocody, tandis que les témoins en bonne santé ont été sélectionnés au Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) d'Abidjan. Les témoins en bonne santé servent de

référence pour évaluer les niveaux normaux de cellules NK dans la population locale. Les témoins atteints de paludisme simple servent de groupe de contrôle pour évaluer comment les niveaux de cellules NK varient en fonction de la gravité de l'infection palustre (c'est-à-dire identifier des différences spécifiques liées à la gravité de la maladie). Les analyses biologiques ont été réalisées dans le laboratoire d'Immunologie-Hématologie du CHU de Cocody, en collaboration avec les laboratoires de Biochimie et de Parasitologie du même établissement. Haut du formulaire

COLLECTE DES DONNÉES

Les données socio-démographiques et cliniques des patients ont été recueillies au moyen de fiches de collecte de données. Chaque patient, au moment de son inclusion, a subi 3 prélèvements sanguins de 5 ml chacun, réalisés par ponction d'une veine périphérique. Le premier échantillon a été prélevé dans un tube sec pour évaluer les niveaux d'urée, de créatinine, de bilirubine libre et de protéine C réactive (CRP). Le deuxième prélèvement a été effectué dans un tube contenant de l'anticoagulant fluoryle pour mesurer la glycémie, tandis que le troisième a été effectué dans un tube contenant de l'anticoagulant EDTA afin de réaliser une Numération Formule Sanguine (NFS), une goutte épaisse et un frottis sanguin, ainsi que de compter les cellules NK. La réalisation de la goutte épaisse et du frottis sanguin avait pour objectif de confirmer le diagnostic de paludisme, de calculer la densité parasitaire et de préciser l'espèce plasmodiale. La densité parasitaire a été calculée en comptant le nombre de trophozoïtes pour 200 leucocytes, ou en comptant le nombre d'hématies parasitées sur frottis, en prenant en considération les résultats de la NFS. Les niveaux de CRP, d'urée, de créatinine, de bilirubine et les paramètres de la NFS (incluant les taux d'hémoglobine, de leucocytes et de plaquettes) et le nombre d'hématies parasitées/ μL étaient examinés pour identifier les critères biologiques caractéristiques du paludisme grave.

COMPTAGE DES CELLULES NK PAR CYTOMÉTRIE DE FLUX

La détermination du nombre de cellules NK par cytométrie de flux a suivi les étapes suivantes : en

premier lieu, les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs, acronyme de *Peripheral Blood Mononuclear Cells* en anglais) ont été isolées et marquées immunologiquement. Ensuite, la quantification des cellules NK a été effectuée à l'aide du cytomètre BD FACS Canto II de *Becton Dickinson Company*, en utilisant le logiciel BD FACSDiva pour l'acquisition et l'analyse des données. Un minimum de 10 000 événements a été enregistré pour l'analyse.

L'isolement des PBMCs a été réalisé par centrifugation sur gradient de densité en utilisant le Ficoll-Paque™ comme séparateur de densité. Pour cela, 4 mL de sang total prélevé sur tube EDTA ont été dilués dans un rapport 1:1 avec du tampon PBS. Dans un tube conique, le sang dilué a été délicatement superposé sur le Ficoll, en utilisant un ratio de 1 volume de Ficoll pour 2 volumes de sang dilué, en veillant à éviter tout mélange entre les deux solutions. Après une centrifugation à 3500 tr/min pendant 10 minutes à 4°C, l'anneau de cellules mononucléées concentrées à l'interface entre le Ficoll et le plasma a été aspiré. Les PBMCs ont ensuite été resuspendues dans du tampon PBS dans un nouveau tube conique et ont été lavées trois fois par centrifugation à 3500 tr/min pendant 5 minutes à 4°C avec du PBS. Après le troisième lavage, le surnageant a été complètement retiré pour isoler le culot cellulaire. Ce dernier a été remis en suspension dans 1 ml de PBS. Pour l'identification et la quantification des cellules NK, 5 μL d'anticorps spécifiques ciblant les marqueurs de surface des cellules NK ont été ajoutés : Anticorps anti-CD56 conjugué au FITC (clone B159, BD Biosciences), et anticorps anti-CD16 conjugué au PE (clone 3G8, BD Biosciences). Le tout a été incubé à température ambiante, à l'abri de la lumière, pendant 15 minutes. Après l'incubation, le culot a été lavé avec du tampon PBS pour éliminer l'excès d'anticorps non lié, puis soumis à une analyse au cytomètre de flux. L'acquisition et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide du logiciel BD FACSDiva, permettant une identification précise et une quantification rigoureuse des cellules NK à partir d'un minimum de 10 000 événements enregistrés pour l'analyse. Les résultats ont été exprimés sous forme de nombre absolu de cellules NK par microlitre de sang.

ANALYSE DES DONNÉES

Les données ont été analysées à l'aide des logiciels Microsoft Excel 2007 et Epi-info 2008 (version 3.5 1). Pour comparer 2 proportions, un seuil de significativité de $p \leq 0,05$ a été établi. Les résultats ont été présentés sous formes de tableaux et de graphiques.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

L'enquête a été réalisée après l'obtention du consentement éclairé et écrit des patients, tout en respectant l'anonymat et la confidentialité des renseignements obtenus.

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES
SOCIODÉMOGRAPHIQUES

L'âge moyen de la population étudiée était $33,5 \pm 10,11$ ans avec des valeurs extrêmes de 16 et 65 ans. Les adultes de 16-45 ans prédominaient aussi bien parmi les cas que parmi les témoins (figure 1). Concernant les sous-groupes, l'âge moyen des patients atteints de paludisme grave était de 34,5 ans avec des âges extrêmes de 16 et 71 ans. Pour les témoins en bonne santé, l'âge moyen était de 32,5 ans, avec des extrêmes de 18 et 65 ans. Quant aux témoins atteints de paludisme simple, leur âge moyen se situait à 30,5 ans, avec des valeurs extrêmes de 21 et 67 ans. Dans les 3 groupes d'étude, une prédominance masculine était observée, illustrée par un sex-ratio homme/femme global de 2,2 (figure 2).

CARACTÉRISTIQUES PARASITAIRES ET
IMMUNOLOGIQUES

La parasitémie des témoins atteints de paludisme simple ainsi que celle des cas de paludisme grave variait de 1060 à 11856 trophozoïtes / μL de sang, avec une moyenne de $2544,6 \pm 1674,2$ trophozoïtes / μL . Plus de la moitié des patients présentaient une parasitémie supérieure à la

moyenne (Tableau I). La parasitémie n'était pas significativement plus élevée chez les individus atteints de paludisme grave par rapport à ceux souffrant de paludisme simple ($p=0.06727$) (cf. Tableau I). Cependant, une diminution significative de la parasitémie a été observée chez les sujets âgés de 16 à 45 ans atteints de paludisme simple ($p=0.0246$). Le taux moyen de cellules NK chez les témoins en bonne santé, utilisé comme référence pour évaluer les cellules NK, était de 136,8 cellules par microlitre (/ μL de sang). Ce taux était de 90,6 cellules / μL de sang chez les témoins paludisme simple et de 165,4 cellules / μL de sang chez les cas de paludisme grave. Les taux moyens de cellules NK n'étaient pas significativement plus élevés chez les sujets âgés de 46 à 71 ans atteints de paludisme grave ($p=0.0540$) (cf. Tableau II). Il convient également de noter que le taux moyen de cellules NK était plus élevé chez les individus âgés de 16 à 45 ans, en particulier chez les sujets en bonne santé ($p=0.00723$) et dans les cas de paludisme simple ($p=0.01959$), mais cette augmentation significative n'a pas été observée chez les patients atteints de paludisme grave ($p=0,19538$) (cf. Tableau III). Par ailleurs, il n'y avait pas de corrélation significative entre le nombre de cellules NK et l'hyperparasitémie (0.60279) (cf. Tableau IV). Haut du formulaire

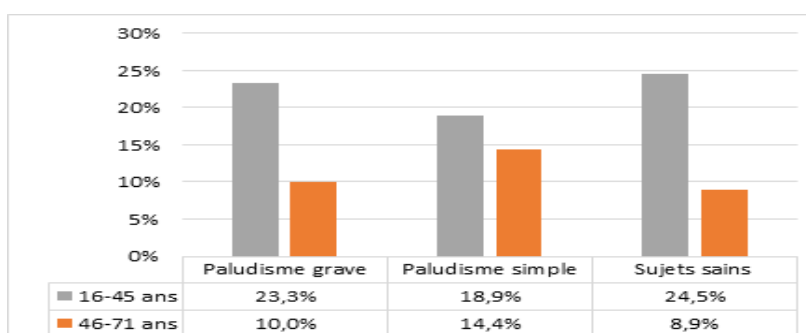


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge Haut du formulaire

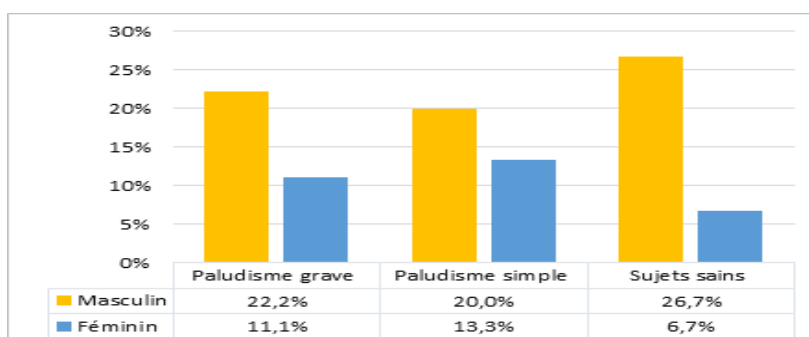


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

Tableau I : Répartition des patients en fonction de l'âge et de la parasitémie

		Parasitémie* faible ≤ 2544,6	Parasitémie élevée > 2544,6	Total	P value
Paludisme grave	16-45 ans	6 (10%)	15 (25%)	21 (35%)	1
	46-71 ans	3 (5%)	6 (10%)	9 (15%)	
Paludisme simple	16-45 ans	13 (21,6%)	4 (6,7%)	17 (28,3%)	0,0246
	46-71 ans	4 (6,7%)	9 (15%)	13 (21,7%)	
Total		26 (43,3%)	34 (56,7%)	60 (100%)	

* Exprimée en nombre de Trophozoïtes / μL de sang Haut du formulaire

Tableau II : Taux moyen de cellules NK par groupe de patients

		Témoins	Paludisme simple	Paludisme grave	P value
Nombre moyen de cellules NK / μL de sang	16-45 ans	128,6	90,4	121,5	0,0540
	46-71 ans	144,7	84,1	168,3	

Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'âge et du taux de cellules NK

	Groupes d'âge (ans)	≤ 136,8 cellules NK / μL de sang	> 136,8 cellules NK / μL de sang	Total	P-value
Témoins	16-45	4	18	22	0,00723
	46-71	6	2	8	
Paludisme simple	16-45	2	15	17	0,01959
	46-71	6	7	13	
Paludisme grave	16-45	4	17	21	0,19538
	46-71	4	5	9	
Total		26	64	90	

Tableau IV : Nombre de cellules NK en fonction de la parasitémie

Nombre de cellules NK/ μ L de sang	$\leq 136,8$	$> 136,8$	Total	P-value
Parasitémie faible ≤ 2560	7	19	26	0,60279
Parasitémie élevée >2560	9	25	34	
Total	16	44	60	

DISCUSSION

CARACTERISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

L'âge moyen des patients atteints de paludisme grave était de 34,5 ans, avec des extrêmes de 16 et 71 ans. Cette moyenne est en accord avec les constatations de Sissoko, qui a également rapporté un âge moyen de 32 ans dans une étude sur le paludisme sévère chez les adultes au Mali en 2003^[13]. De plus, une étude menée par Rakotoarivelo et al. en 2009 à Antananarivo, Madagascar, concernant les aspects cliniques et thérapeutiques du paludisme grave chez les adultes, a relevé un âge moyen de 35,3 ans, avec des âges extrêmes de 17 et 73 ans^[14]. En revanche, une étude menée par Eholié et al. en 2004 à Abidjan, en Côte d'Ivoire, sur le paludisme grave chez les adultes autochtones a révélé un âge médian plus bas, à savoir 21 ans, avec des extrêmes de 16 et 82 ans^[15]. Cette variation d'âge contraste avec l'immunité préexistante dite de prémunition observée dans les zones d'endémie du paludisme. Cette immunité est principalement de nature humorale, caractérisée par une augmentation du taux d'anticorps antiplasmodiaux avec l'âge. Selon la logique, les adultes atteints de paludisme grave devraient, à niveau d'exposition égal, présenter une immunité réduite, liée à divers facteurs tels que la sénescence, la malnutrition, des facteurs génétiques, les facteurs environnementaux, l'existence de comorbidités, entre autres. Il est intéressant de noter que l'étude d'Eholié et al.^[15] a révélé un taux de mortalité de 16 % chez les adultes autochtones atteints de paludisme grave, et parmi les facteurs associés à un pronostic défavorable, l'âge de plus de 65 ans a été identifié. Bien que le rôle des immunoglobulines (Ig) dans la protection contre le paludisme simple soit établi, les mécanismes exacts de protection contre le paludisme grave restent à élucider, et il est probable que d'autres facteurs, en particulier liés à

l'immunité cellulaire, jouent un rôle important^[6]. La répartition de notre échantillon d'étude révèle une nette prédominance masculine, avec un ratio hommes/femmes de 2,2. Ces constatations corroborent celles de M'Banya au Cameroun^[16], qui a également observé une prédominance masculine de 51,1 %. En outre, les travaux de recherche menés par Eholié et al.^[15] ont également montré un ratio de 1,5 en faveur des hommes.

CARACTÉRISTIQUES PARASITOLOGIQUES

La parasitémie ne semble pas varier de manière significative entre les patients atteints de formes sévères ou simples de paludisme. Par conséquent, la charge parasitaire ne semble pas être un facteur déterminant de la gravité du paludisme. Malgré une parasitémie plus faible, environ 15 % des adultes manifestaient pourtant des signes de gravité du paludisme. Par ailleurs, les patients âgés de 16 à 45 ans souffrant de paludisme simple présentaient une parasitémie significativement plus basse. Toutes ces observations suggèrent que la réponse immunitaire contre le paludisme simple pourrait être plus efficace chez les adultes de moins de 45 ans et que la gravité de la maladie peut être influencée par d'autres facteurs autre que la charge parasitaire, tels que l'immunité spécifique liée à l'âge ainsi que des facteurs environnementaux ou génétiques^[17].

CARACTERISTIQUES IMMUNOLOGIQUES

Les observations concernant l'évolution des cellules NK selon le statut clinique dans le contexte du paludisme mettent en évidence des dynamiques complexes de la réponse immunitaire. De manière générale, il semble que le nombre de cellules NK soit plus élevé chez les patients souffrant de paludisme grave que chez ceux atteints de paludisme simple ou chez les individus sains. Toutefois, chez les sujets âgés de 46 à 71 ans atteints de paludisme grave,

aucune différence significative n'est observée. Cette observation ouvre la voie à plusieurs hypothèses. Premièrement, il est possible que chez les sujets âgés, les cellules NK ne jouent pas un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire spécifique au paludisme grave. Deuxièmement, il est probable que l'âge en soi ne soit pas un facteur déterminant dans cette réponse immunitaire spécifique liée aux cellules NK. Des recherches antérieures soulignent que les cellules NK augmentent parallèlement à l'aggravation des symptômes du paludisme [5-7,11]. Elles semblent jouer un rôle crucial dans l'évolution de la maladie [6]. Il est probable que chez les adultes, l'activité et la prolifération des cellules NK sont en corrélation avec la multiplication des parasites. Cette augmentation de la proportion de cellules NK chez les sujets malades pourrait être liée à une prémunition incomplète bien que cette prémunition évolue avec l'âge. En général, l'acquisition de cette immunité semi-protectrice contre le paludisme est très lente, sur une période de plus de vingt ans [18]. Elle est influencée par plusieurs facteurs tels que le taux de réinfection, la densité parasitaire [19], la gravité de la maladie [20,21], etc. En ce qui concerne les taux moyens de cellules NK observés chez les sujets de 16 à 45 ans, une augmentation significative de ces cellules est notée chez les sujets sains ($p=0.00723$) ainsi que chez ceux souffrant de paludisme simple ($p=0.01959$), mais pas chez les patients atteints de paludisme grave ($p=0.19538$). Ceci suggère un rôle potentiellement protecteur des cellules NK chez les sujets sains et ceux souffrant de paludisme simple, mais que ce mécanisme protecteur pourrait être altéré chez les patients atteints de paludisme grave. D'après les études menées par Doolan et ses collègues, les cellules NK semblent contribuer à la résistance contre le paludisme à la fois au stade de développement du parasite et au stade érythrocytaire en détruisant les cellules parasitées [22]. Leur activité cytolytique ainsi engagée dès le début de l'infection par le *Pf*, devrait limiter potentiellement la progression vers une forme grave de la maladie. Ces cellules sont parmi les premières à réagir aux *Pf*-E en produisant de l'IFN γ , comme indiqué par des études *in vitro* et *in vivo* [5,6]. Cette activation des cellules NK résulte d'un équilibre entre les récepteurs activateurs et inhibiteurs. Les

récepteurs activateurs reconnaissent des molécules de surface cellulaires exprimées sur les cellules infectées par le plasmodium [10], entraînant principalement la libération de perforine, de granzymes et de l'IFN γ [10,23]. La libération de perforine et de granzymes contenus dans les granules cytotoxiques préformés dans l'espace intercellulaire conduit à la lyse de la cible par apoptose et la production d'IFN- γ stimule les macrophages et augmente leur capacité de destruction des parasites phagocytés. Les récepteurs inhibiteurs des cellules NK, qui bloquent la signalisation provenant des récepteurs activateurs, sont spécifiques des molécules du CMH de classe I du soi, qui sont exprimées sur toutes les cellules nucléées saines. Dès lors, les cellules NK ne s'attaquent pas aux cellules normales de l'hôte [10].

En ce qui concerne l'impact des cellules NK sur l'évolution de la parasitémie, l'absence de corrélation significative entre le nombre de cellules NK et l'hyperparasitémie suggère que la réponse immunitaire n'est pas exclusivement déterminée par le nombre absolu de cellules NK. Le paludisme grave semble être un phénomène multifactoriel, impliquant d'autres composants du système immunitaire et des biomarqueurs neurologiques tels que l'alpha spectrine et la bêta-2 tubuline. En effet, dans la réponse effectrice cytotoxique, le rôle des macrophages et des cellules TCD8+ est également prépondérant pour le contrôle de la multiplication parasitaire [6]. Dans ce même ordre d'idées, des études récentes sur le paludisme à *Pf* chez l'homme soulignent l'importance de la balance entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Ainsi, les rapports élevés d'IL-6/IL-10 dans le plasma sont annonciateurs d'une issue fatale au cours du paludisme sévère [6]. L'alpha-spectrine est une protéine présente dans les globules rouges qui joue un rôle crucial dans le maintien de la forme et de la structure des globules rouges. La bêta-2 tubuline est une protéine qui fait partie du cytosquelette cellulaire et qui est importante pour la structure et la fonction des cellules, y compris les globules rouges. Dans le contexte du paludisme grave, des études suggèrent que des altérations de la spectrine et d'autres protéines du cytosquelette des globules rouges pourraient être associées à la sévérité de la maladie [24,25].

CONCLUSION

Cette étude suggère l'importance potentielle des cellules NK dans la réponse immunitaire contre le paludisme, en soulignant leur rôle éventuel dans la régulation de la charge parasitaire et la sévérité de la maladie. Cependant, il est évident que d'autres mécanismes immunitaires ainsi que des facteurs environnementaux ou génétiques

doivent également être pris en considération pour une compréhension complète de la pathogenèse du paludisme grave. Ainsi, il convient d'étudier l'impact de ces cellules NK sur le contrôle du paludisme grave en association avec d'autres acteurs de l'immunité cellulaire et humorale.

RÉFÉRENCES

- OMS. Paludisme. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. [Consulté le 10 mars 2022].
- OMS. Rapport sur le paludisme dans le monde. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. [Consulté de 1^{er} juin 2023].
- Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique/PNLP. Rapport d'activités. Abidjan. 2004
- Kouadio AS, Cissé G, Obrist B, Wyss K, Zingsstag J. Fardeau économique du paludisme sur les ménages démunis des quartiers défavorisés d'Abidjan, Côte d'Ivoire. *VertigO- la revue électronique en sciences de l'environnement*, 2006;Hors-série 3.
- Agudelo O, Bueno J, Villa A, Maestre A. High IFN-gamma, and TNF production by peripheral NK cells of Colombian patients with different clinical presentation of *Plasmodium falciparum*. *Malaria Journal* 2012;11:38
- Mavoungou E, Luty AJ, Kremsner PG. Natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity of *Plasmodium falciparum*-infected human red blood cells *in vitro*. *European Cytokine Network* 2003;14:134-42.
- Laurent V, Buffet P, Jauréguiberry S, Bruneel F. Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* : principaux mécanismes et avancées récentes. *La Lettre de l'Infectiologue*, 2012 ;27(6):222-6.
- Vanham, G, Bisalinkumi E. Immunologie du paludisme humain à *Plasmodium falciparum*. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* 1995;75:159-78.
- Delves, PJ, Burton DR, Martin SJ, Roitt IM. *Les fondements de l'immunologie*. 2008, De Boeck Supérieur.
- Abbas AK, Lichtman AH, Masson PL, Pillai S, Scott J. *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Elsevier Health Sciences. 2016.
- Roetynck S, Baratin M, Vivier E, Ugolini S. « Cellules natural killer et immunité innée contre le paludisme ». *Médecine Sciences*, 2006;22(8-9):739-44.
- Baaklini S. Compréhension de la résistance humaine au paludisme : des études génétiques aux approches fonctionnelles. 2017. *Thèse de doctorat*. Aix-Marseille. [Google scholar].
- Sissoko CH. Paludisme sévère et compliqué chez l'adulte courant l'année 2003 au service de réanimation de l'hôpital Gabriel Touré. 2006. *Thèse de doctorat*. Université de Bamako [Google scholar].
- Rakotoarivelo RA, Raveloson HF, Andrianasolo R, Razafimahefa SH, Randria, MJ. Aspects cliniques et thérapeutiques du paludisme grave de l'adulte en milieu hospitalier à Antananarivo, Madagascar. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2009;102(4):215-6.
- Eholié, SP, Ehui E, Adoubryn K, Kouamé KE, Tanon A, Kakou A, Kadio A. Paludisme grave de l'adulte autochtone à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 2004;97(5):340-4.
- Mbanya D, Tapko JB, Azowe F, Kaptue L. Les étiologies et présentations cliniques des thrombopénies chez les adultes camerounais : place du paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Cahiers d'études et de recherches francophones/ Santé*, 2002 ;12(3):331-5.
- Carme B. Facteurs de gravité du paludisme en Afrique sub-Saharienne. Aspects épidémiologiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1995; 25(6-7) :815-22
- Konaté D. Distribution spatiale de l'infection palustre et de l'anémie en début et fin de saison de transmission dans trois faciès épidémiologiques au Mali : Dangassa, Koila Bamanan et Sirakorola. 2020. *Thèse de doctorat*. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako [Google scholar].
- Druihe P, Perignon JL. A hypothesis about the chronicity of malaria infection. *Parasitology Today*, 1997;13(9):353-7.
- Smith T, Felger I, Tanner M, Beck HP. Premunition in *Plasmodium falciparum* infection: insights from the epidemiology of multiple infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1999;93:59-64.

- Druilhe P Pérignon JL. Mechanisms of defense against *P. falciparum* asexual blood stages in humans. *Immunology letters*, 1994;41(2-3):115-20.
- Doolan DL, Hoffman SL. IL-12 and NK cells are required for antigen-Specific adaptive immunity against malaria initiated by CD8+ T cells in the *Plasmodium yoelli* model. *J Immunol*, 1999;163:884-92.
- Homberg JC. Immunologie fondamentale : 2^e cycle des études de médecine, de pharmacie et d'odontologie. De Boeck Secundair, 1999.
- Guiyedi V, Chanseaud Y, Fesel C, Snounou G, Rousselle JC, Lim P, Koko J, Namane A, Cazenave PA, Kombila M, Pied S. Self-Reactivities to the Non-Erythroid Alpha Spectrin Correlate with Cerebral Malaria in Gabonese Children. *PLoS One*, April 2007;2(4):e389.
- Bansal D, Herbert F, Lim Ph, Deshpande P, Bécavin C, Guiyedi V, de Maria I, Rousselle JC, Namane A, Jain R, Cazenave PA, Mishra GC, Ferlini C, Fesel C, Benecke A, Pied S. IgG autoantibody to brain beta tubulin III associated with cytokine cluster-II discriminate cerebral malaria in central India. *PLoS One*, December 2009;4(12):e8245.