

PLASMODIUM VIVAX ET GROUPE SANGUIN DUFFY

- un dogme en évolution -

Odile MERCEREAU-PUIJALON^{a,b,*}, Didier MÉNARD^{a,b,c}

^a Institut Pasteur, Unité d'Immunologie Moléculaire des Parasites, Paris, France

^b CNRS URA 2581, Paris, France

^c Institut Pasteur du Cambodge, Unité d'Epidémiologie Moléculaire du Paludisme, Phnom Penh, Cambodge

* Corresponding author.

Dr ***Odile MERCEREAU-PUIJALON***, Unité d'Immunologie Moléculaire des Parasites, 28, rue du Dr-Roux, 75724 Paris cedex 15, France Tel.: +33 1 45 68 86 23; fax: +33 1 40 61 35 84, Courriel : odile.puijalon@pasteur.fr

RÉSUMÉ

De nombreuses observations épidémiologiques indiquent que le paludisme à *Plasmodium vivax* ne touche pas les populations de groupe sanguin Duffy-négatives vivant en Afrique de l'Ouest, en Afrique Centrale ou en Amérique du Sud. Des infections thérapeutiques ou expérimentales chez des volontaires ont montré que les sujets Duffy-négatifs sont naturellement protégés contre le paludisme à *P. vivax*. Les bases moléculaires de cette protection ont été établies par des études *in vitro* qui ont démontré que l'antigène Duffy est le récepteur du parasite à la surface du globule rouge et que cette interaction est indispensable à l'entrée de *P. vivax* dans les globules rouges. Cependant, depuis quelques années, plusieurs données de terrain remettent en cause ce dogme. En effet dans certaines régions du monde où cohabitent des populations Duffy-positives et Duffy-négatives, *P. vivax* infecte et provoque des accès palustres chez des sujets Duffy-négatifs.

INTRODUCTION

L'antigène de groupe sanguin Duffy ou DARC (pour *Duffy Antigen-Receptor for Chemokines*) est actuellement décrit comme étant à la fois l'unique porte d'entrée de *Plasmodium vivax* pour envahir les jeunes globules rouges humains (réticulocytes) et le récepteur à plusieurs chimiokines de type CXC et CC [34, 32].

Le rôle de la glycoprotéine Duffy dans le paludisme à *P. vivax* a tout d'abord été suspecté à partir de données épidémiologiques puis ensuite confirmé, d'une part par des études cliniques menées chez l'homme, que ce soit au cours de traitements de « malariothérapie » utilisés au siècle dernier pour traiter les patients atteints de neurosyphilis ou au cours d'essais cliniques et, d'autre part par de nombreuses expériences *in vitro* démontrant que l'invasion des globules rouges par *P. vivax* nécessite la présence de l'antigène Duffy à leur surface. La première partie de cette revue détaillera les preuves scientifiques accumulées au cours des dernières décennies qui ont permis d'établir ce dogme, exemple de résistance naturelle à un agent infectieux, alors que la deuxième partie mettra en perspective les dernières données de terrain, montrant que dans certaines parties du monde, *P. vivax* a acquis la capacité d'infecter et de provoquer un accès clinique chez des sujets Duffy-négatifs.

1. PLASMODIUM VIVAX

P. vivax est une des cinq espèces de *Plasmodium* infectant l'homme et celle dont la distribution géographique est la plus étendue [21, 23]. Le paludisme à *P. vivax* est une maladie négligée comparée au paludisme à *P. falciparum*. Les dernières estimations font état de 70 à 300 million d'accès cliniques annuels à *P. vivax* [2, 21, 31, 34], principalement en Amérique du Sud et en Asie, où il est souvent l'espèce la plus abondante. Au cours des deux dernières décennies, le poids du paludisme à *P. vivax* s'est accentué en raison de la diffusion des résistances aux antipaludiques (chloroquine et sulfadoxine-pyriméthamine) surtout en Océanie, Asie et Amérique du Sud [4, 25]. Dans plusieurs régions, on constate que les stratégies mises en place pour lutter contre le paludisme sont plus efficaces contre *P. falciparum* que *P. vivax* [33]. Une des raisons tient à la capacité de *P. vivax* de rester en dormance au niveau hépatique (sous forme « d'hypnozoïte ») chez les sujets ayant fait une primo-infection.

Habituellement considéré comme une maladie bénigne, *P. vivax* peut provoquer des formes graves, dont le nombre semble en augmentation (revue dans [22]). Au Brésil, le nombre de sujets hospitalisés pour paludisme à *P. vivax* est en augmentation alors que le nombre de sujets hospitalisés pour paludisme à *P. falciparum* diminue [36]. En Indonésie, 20 à 40% des admissions hospitalières pour paludisme sévère sont liées à une mono-infection à *P. vivax*, qui présente un taux de mortalité similaire à *P. falciparum* [5, 22, 37]. L'anémie grave ou l'inflammation pulmonaire sont les complications majeures des infections à *P.*

vivax [1, 3]. Bien qu'il soit difficile d'établir le rôle direct de *P. vivax* dans la survenue des décès, il n'en demeure pas moins que cet agent ne doit plus être considéré comme un pathogène bénin. En tout état de cause, il semble bien exister une large hétérogénéité dans le spectre clinique du paludisme à *P. vivax* (des formes asymptomatiques aux formes sévères), probablement lié à la virulence de la souche, comme cela a été constaté au cours de traitements de malariothérapie.

P. vivax a la propriété particulière de n'envahir que les réticulocytes. Cette caractéristique explique en partie les difficultés rencontrées pour le cultiver de façon continue et, le peu de données disponibles explorant les étapes d'invasion du réticulocytes par les mérozoïtes, étape où la glycoprotéine Duffy entre en scène.

2. LE DOGME

2.1. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES : L'EXEMPLE AFRICAIN

La quasi-absence de *P. vivax* en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale ou sa très faible prévalence en Afrique Orientale par rapport au reste du monde est vue comme la conséquence de l'absence d'expression de l'antigène Duffy au niveau des globules rouges des populations africaines. En Afrique orientale où *P. vivax* a une faible prévalence (Soudan, Somalie ou Éthiopie), l'espèce n'est endémique que dans certaines populations Duffy-positives et liée à la fréquence de l'antigène Duffy [27]

2.2. DONNÉES EXPÉRIMENTALES

2.2.1. Données *in vivo*

La malariothérapie utilisée à partir des années 1920 jusqu'aux années 1960 pour traiter les patients atteints de neurosyphilis a montré que les sujets afro-américains étaient naturellement résistants aux infections à *P. vivax* [40]. À cette époque, les souches utilisées étaient soit des souches « domestiques » provenant de patients vivant aux États-Unis (généralement la Caroline du Sud), soit des souches recueillies dans d'autres régions endémiques (Tunisie, Sicile, Italie, Corée, Pacifique Sud-ouest). Par la suite, des infections expérimentales ont été menées chez des sujets sains pour mieux comprendre ce phénomène (et dans le but de proposer des traitements de malariothérapie adaptés). Les expériences faites à l'époque où le groupe Duffy n'avait pas encore été découvert (il a été découvert en 1950 [18, 19]) ont consisté à inoculer *P. vivax* par piqûre d'anophèles infectées à deux groupes de sujets, l'un d'origine africaine et l'autre d'origine caucasienne. Alors que 100% des sujets caucasiens étaient infectés, une proportion très importante des sujets d'origine africaine s'avérait réfractaire aux inoculations répétées de sporozoïtes [7]. Cependant, certains sujets d'origine africaine ont présenté de brefs épisodes fébriles ou développé un épisode clinique suivi de recrudescence. Par exemple, la souche Chesson a provoqué des épisodes fébriles chez 23% des sujets africains [40]. Dans les années 50, YOUNG et al. concluait que les Afro-Américains présentaient une "résistance naturelle" à toutes les souches de *P. vivax* quelle qu'en soit l'origine [41].

BRAY, qui voulait démontrer que la rareté des infections à *P. vivax* au Libéria était due à une résistance naturelle des populations locales, a inoculé une souche de *P. vivax* originaire de Madagascar à 30 Libériens qui étaient vraisemblablement Duffy-négatifs. Parmi eux, un seul (dont le groupe sanguin Duffy n'était pas connu) a présenté une infection à *P. vivax*. BRAY concluait son expérience par ces mots : «Il est évident que les Libériens quel que soit leur âge sont hautement résistants à l'infection par *P. vivax*, comme on pouvait s'y attendre. Ce facteur de résistance est certainement la principale cause expliquant l'absence ou la rareté de *P. vivax* au Libéria » [8].

Ce n'est qu'après la découverte de l'antigène Duffy que MILLER et al. [30] a montré de façon concluante que la résistance à l'infection par *P. vivax* était liée à l'absence de cet antigène au niveau des globules rouges. MILLER et al. a utilisé cinq souches différentes et exposé à la fois des sujets Duffy-négatifs Fy (a-b-) et des sujets Duffy-positifs homozygotes Fy (a+b+) ou hétérozygotes Fy (a+b-) ou Fy (a-b+) à des piqûres d'anophèles infectées. Aucun des cinq sujets Duffy-négatifs ne présenta d'infection à *P. vivax*, alors que tous les autres volontaires étaient parasitémiqes entre 9 à 15 jours après l'inoculation [30]. Le dogme était établi.

2.2.2. Données *in vitro*

Une série d'expériences *in vitro* a permis de démontrer que la glycoprotéine Duffy était bien le récepteur de *P. vivax* à la surface des réticulocytes.

BARNWELL et al. [6] a utilisé la souche « Belem » de *P. vivax* (maintenue chez le singe *Saimiri sciureus* qui est sensible à *P. vivax*) et a analysé ses propriétés d'invasion *in vitro* dans des globules rouges déficients ou non en antigène Duffy. Ils ont montré que *P. vivax* n'envahit pas les érythrocytes Fy (a-b-) et que cette invasion met en jeu le déterminant Fy6 [6].

Ce n'est que très récemment, que plusieurs équipes ont montré que deux types de molécules étaient nécessaires à *P. vivax* pour envahir les réticulocytes. La première est la *P. vivax* Reticulocyte Binding Protein (*PvRBP*). Elle est exprimée à la surface du mérozoïte et se lie à un récepteur inconnu de la surface des réticulocytes. Le séquençage complet du génome de *P. vivax* a mis en évidence une famille de dix gènes *PvRBP* dont la fonction exacte reste encore inconnue [10]. La seconde intervenant dans l'invasion des réticulocytes est la *P. vivax* Duffy Binding Protein (*PvDBP*), qui se lie à l'antigène Duffy. Cette *PvDBP* est codée par un gène à copie unique dans le génome de *P. vivax* [10]. Elle est sécrétée par les micronèmes du mérozoïte vers la surface des mérozoïtes au moment de l'invasion (revue dans [15]). Le domaine de liaison de *PvDBP* est un domaine riche en cystéine appelé domaine II (*PvDBP* II) [13]. On sait que *PvDBP* se fixe sur une région s'étendant des acides aminés Ala8 à Asp42 de la région extracellulaire de la glycoprotéine Duffy [14], plus précisément entre les résidus Q19 et W26 [38], qui coïncide avec le site reconnu par l'anticorps monoclonal anti-Fy6 [6]. Enfin, plusieurs travaux ont montré que la sulfatation

de la Tyr41 de la glycoprotéine Duffy augmente l'affinité de la liaison avec la PvDBP d'un facteur 1000 [16].

Protéine immunogène, la PvDBP est une cible des réponses immunes et induit la production d'anticorps associés à la protection contre les infections à *P. vivax* [26]. Le séquençage de nombreuses souches de *P. vivax* a mis en évidence un polymorphisme de terrain important. Néanmoins, les résidus polymorphes de la PvDBP sont essentiellement regroupés à la surface de la protéine à l'opposé de la zone de fixation avec l'antigène Duffy. Il est probable que cette hétérogénéité spatiale résulte de l'exposition de «dernière minute» de la PvDBP II lors de l'exocytose des micronèmes. Le site de liaison au récepteur Duffy est rapidement engagé et soumis à des contraintes fonctionnelles très fortes, contrairement aux résidus de la face opposée, plus facilement accessibles aux anticorps ... et donc à la pression immune.

3. UN DOGME EN ÉVOLUTION

3.1. DONNÉES PRÉLIMINAIRES

Malgré les preuves indiscutables accumulées au cours de ces dernières années sur le rôle essentiel de l'interaction avec l'antigène Duffy, il existe dans la littérature des données décrivant la possibilité d'infections à *P. vivax* chez des sujets d'origine africaine. En 1943, une enquête menée chez des enfants scolarisés en Géorgie (USA) montrait que 57% des enfants d'origine caucasienne étaient infectés par *P. vivax* mais que 18% des enfants d'origine

africaine l'étaient aussi (BISPHAM 1943, cité par [9]). Durant la seconde guerre mondiale, plusieurs épisodes de paludisme à *P. vivax* étaient rapportés chez des soldats d'origine africaine stationnant dans le Pacifique Sud (Mélanésie) [9]. Ces études souffrent de l'absence de données concernant le statut Duffy de ces sujets. De plus on ne peut pas exclure une possible confusion des microscopistes chargés examiner les frottis sanguins entre une infection à *P. vivax* et une infection à *P. ovale*, qui se ressemblent morphologiquement.

Néanmoins, ces dernières années, un nombre croissant de publications a fait état d'infections à *P. vivax* chez des sujets Duffy-négatifs. Au Kenya, RYAN et al. [35] a rapporté 9 cas d'infections à *P. vivax* chez des enfants Duffy-négatifs (identifiés par cytométrie en flux utilisant des anticorps anti-Fy3 et -Fy6). Tous les cas présentaient une co-infection de *P. vivax* avec *P. falciparum*, *P. ovale* ou *P. malariae*, avec de faibles densités parasitaires à *P. vivax* non confirmées par la suite par des microscopistes expérimentés. L'utilisation de la biologie moléculaire (PCR ciblant le gène *P. vivax merozoite surface protein 1*) a permis de confirmer 4 cas d'infection à *P. vivax*. Dans la même région, la présence d'anophèles infectées par *P. vivax* était également montrée (mise en évidence de la *P. vivax circumsporozoïte protein* par ELISA, et PCR ciblant la sous-unité 18S de l'ADN ribosomal). Ces données, quoi qu'incomplètes, semblaient indiquer que *P. vivax* circulait dans cette région et était capable d'infecter certains individus Duffy-négatifs [56]. Par la suite, CAVASINI et al. [11] rapportait deux cas d'infection à *P. vivax* chez des sujets Duffy-négatifs

(phénotypés et géotypés) vivant au Brésil dans la région amazonienne. La présence de 2 souches différentes était confirmée par PCR en utilisant des amorces ciblant la *P. vivax circumsporozoïte protein* [11]. Enfin, dans une étude rétrospective de 312 cas de paludisme à *P. vivax*, identifiés par microscopie ou par PCR dans quatre régions du Brésil, 2 sujets Duffy négatifs étaient identifiés [12]. Plus récemment, MENDES et al. [29] a rapporté que 9 /97 individus en Angola et 7/898 individus en Guinée équatoriale présentaient des infections sanguines à *P. vivax*, indiquant que ce parasite circule dans ces régions où la prévalence de Duffy-négatifs est très élevée.

3.2. LE CONTEXTE MALGACHE

De part son isolement géographique et son peuplement récent (moins de 2500 ans), Madagascar est un lieu de métissage unique au monde, composé d'une mosaïque de sujets d'origine variée (Afrique, Indonésie, Europe, Inde et Chine), où les 4 espèces majeures de *Plasmodium* circulent. Nous y avons mené une étude qui avait pour objectif d'étudier l'association entre le polymorphisme des globules rouges et la susceptibilité à l'infection par *P. vivax* afin d'évaluer la capacité de *P. vivax* à infecter des sujets Duffy- négatifs dans ce contexte de métissage [28]. La première partie de cette étude a permis de mettre en évidence, à partir d'un échantillon de 661 enfants asymptomatiques, une large prédominance (fréquence = 0,83) de l'allèle mutant FY*B^{ES} qui n'exprime pas la protéine dans la lignée érythrocytaire [39] et une prédominance de sujets

homozygotes FY*B^{ES}/FY*B^{ES} (72%). La recherche de porteurs de parasites dans cette population par PCR ciblant la sous unité 18S de l'ADN ribosomal, a permis d'identifier 42 sujets infectés par *P. vivax* parmi les 472 sujets Duffy-négatifs (prévalence de *P. vivax* de 8.8%). Parmi les sujets *P. vivax* positifs et Duffy-négatifs, 76% étaient mono-infectés. Une seconde PCR ciblant la *P. vivax cytochrome oxydase 1* (PvCO1) a confirmé les premiers résultats obtenus et apporté la preuve que les infections à *P. vivax* étaient fréquentes chez les sujets Duffy-négatifs.

Dans un deuxième temps, l'étude de 183 isolats de *P. vivax* prélevés chez des patients consultant dans six centres de santé, a montré que 153 patients étaient infectés uniquement par *P. vivax* (les 30 autres sujets étaient infectés par *P. vivax* et *P. falciparum*). Parmi eux, la fréquence de l'allèle FY*B^{ES} était estimée à 0.44 et 17 sujets étaient trouvés homozygotes FY*B^{ES}/FY*B^{ES} (dont 9 mono-infectés par *P. vivax*). La lecture des lames confectionnées lors de l'inclusion des ces patients indiquait une densité parasitaire moyenne de 3000 parasites/ μ l et la présence de parasites intra-érythrocytaires à différents stades (trophozoïte, schizonte et gamétocyte). Atteindre une telle densité parasitaire nécessite plusieurs (probablement 5 ou 6) cycles asexués, chacun d'entre eux impliquant l'invasion de nouveaux globules rouges. Une ultime vérification du phénotype Duffy chez ces sujets, effectuée par trois méthodes différentes (sérologie conventionnelle, cytométrie de flux, et des méthodes d'adsorption-élution) confirmait les premiers résultats et montrait que les sujets possédant un

génotype FY*B^{ES}/FY*B^{ES} étaient bien dépourvus d'antigène Duffy à la surface des globules rouges.

Ces données mettent à mal le dogme établi, puisqu'il est possible d'affirmer que dans le contexte malgache, *P. vivax* a brisé sa dépendance vis-à-vis de l'antigène Duffy et qu'il est capable d'infecter et de provoquer un paludisme-clinique chez des individus Duffy-négatifs. C'est un phénomène relativement fréquent, qui a été observé dans 5 sites sur 6 pour les cas symptomatiques et dans 4 sites sur 8 pour les sujets asymptomatiques.

Les données dont nous disposons à l'heure actuelle indiquent que dans le contexte malgache, la prévalence des infections à *P. vivax* chez les sujets Duffy-négatifs est proportionnelle à leur fréquence relative dans la population. Ces observations ne sont pas sans rappeler les observations faites par MATHEWS et ARMSTRONG en Ethiopie [27].

Si de plus amples investigations doivent être entreprises pour comprendre les bases moléculaires de ce phénomène, il semble néanmoins clair que la présence dans un même lieu de sujets Duffy-positifs et Duffy-négatifs, associée à une prévalence relativement élevée d'infections à *P. vivax*, fournit les conditions idéales pour que *P. vivax* puisse infecter les sujets Duffy-négatifs. L'observation faite dans le site de Tsiroanomandidy, qui regroupait plus de la moitié des cas observés, est un exemple préoccupant qui reflète la capacité de *P. vivax* à s'affranchir de sa dépendance vis-à-vis de l'antigène Duffy. La présence de gamétocytes chez les sujets Duffy-négatifs suggère la possibilité qu'ils puissent

transmettre leurs parasites au moustique et contribuer au réservoir. Cependant des études sont nécessaires pour en établir la preuve formelle.

Les mécanismes impliqués dans l'invasion par *P. vivax* des globules rouges en l'absence de l'antigène Duffy doivent maintenant être élucidés. De toute évidence, ces parasites utilisent une ou des voies alternatives d'invasion comme cela est connu pour *P. knowlesi* et surtout *P. falciparum*. Deux hypothèses plausibles semblent expliquer les observations faites à Madagascar : soit *P. vivax* a acquis cette possibilité au niveau local, c'est-à-dire dans le contexte particulier de Madagascar, soit la situation de Madagascar, où la prévalence des infections à *P. vivax* est relativement élevée, a permis de dévoiler les mécanismes cryptiques préalablement existants. Le plus urgent reste à élucider les acteurs impliqués dans les mécanismes d'invasion, afin d'adapter en conséquence les stratégies de vaccination, notamment les vaccins ciblant les PvDBP qui sont actuellement en cours de développement.

4. CONCLUSION

Jusqu'à présent, le phénotype Duffy-négatif était considéré comme offrant une protection naturelle totale contre les infections à *P. vivax*. Ce phénomène était perçu comme un avantage de survie ayant conduit à la fixation du phénotype Fy (a-b-) en Afrique, bien que les dernières analyses phylogénétiques suggèrent que *P. vivax* a été une infection zoonotique acquise par l'homme en Asie [17, 20]. Quoi qu'il en soit, il n'en demeure pas moins qu'en Afrique de l'Ouest et en

Afrique Centrale, la prévalence des infections à *P. vivax* est faible, mais non nulle et que plusieurs données y compris des infections de voyageurs et des données sérologiques indiquent que *P. vivax* est transmis - à bas bruit- dans ces régions. Les données de Madagascar bouleversent notre connaissance du paludisme à *P. vivax*, ouvrent des questions sur l'évolution des relations hôte/parasites et suscitent de nouvelles inquiétudes sur le potentiel de transmission et de diffusion de ces souches en dehors de Madagascar ou d'autres régions du monde où coexistent des sujets Duffy-positifs et Duffy-négatifs.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ANSTEY NM, RUSSELL B, YEO TW *et al.* The pathophysiology of *vivax* malaria. *Trends Parasitol* 2009, **25**, 220–7.
- 2 - BAIRD JK. Neglect of *Plasmodium vivax* malaria. *Trends Parasitol* 2007, **23**, 533–9.
- 3 - BAIRD JK. Severe and fatal *vivax* malaria challenges “benign tertian malaria” dogma. *Ann Trop Paediatr* 2009, **29**, 251–2.
- 4 - BAIRD JK. Resistance to therapies for infection by *Plasmodium vivax*. *Clin Microbiol Rev* 2009, **22**, 508–34.
- 5 - BARCUS MJ, BASRI H, PICARIMA H *et al.* Demographic risk factors for severe and fatal *vivax* and *falciparum* malaria among hospital admissions in northeastern Indonesian Papua. *Am J Trop Med Hyg* 2007, **77**, 984–91.
- 6 - BARNWELL JW, NICHOLS ME, RUBINSTEIN P. *In vitro* evaluation of the role of the Duffy blood group in erythrocyte invasion by *Plasmodium vivax*. *J Exp Med* 1989, **169**, 1795–802.
- 7 - BOYD MF, STRATMAN-THOMAS WK. Studies on benign tertian malaria 4. On the refractoriness of Negroes to inoculation with *Plasmodium vivax*. *Am J Hyg* 1933, **18**, 485–9.
- 8 - BRAY RS. The susceptibility of Liberians to the Madagascar strain of *Plasmodium vivax*. *J Parasitol* 1958, **44**, 371–3.

- 9 - BUTLER FA, SAPERO JJ. Pacific *vivax* malaria in the American Negro. *Am J Trop Med Hyg* 1947, **27**, 111–5.
- 10 - CARLTON JM, ADAMS JH, SILVA JC *et al.* Comparative genomics of the neglected human malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nature* 2008, **455**, 757–63.
- 11 - CAVASINI CE, MATTOS LC, COUTO AA *et al.* *Plasmodium vivax* infection among Duffy antigen negative individuals from the Brazilian Amazon region: an exception? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007, **101**, 1042–4.
- 12 - CAVASINI CE, DE MATTOS LC, COUTO AA *et al.* Duffy blood group gene polymorphisms among malaria *vivax* patients in four areas of the Brazilian Amazon region. *Malar J* 2007, **6**, 167.
- 13 - CHITNIS CE, MILLER LH. Identification of the erythrocyte binding domains of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi* proteins involved in erythrocyte invasion. *J Exp Med* 1994, **180**, 497–506.
- 14 - CHITNIS CE, CHAUDHURI A, HORUK R *et al.* The domain on the Duffy blood group antigen for binding *Plasmodium vivax* and *P. knowlesi* malarial parasites to erythrocytes. *J Exp Med* 1996, **184**, 1531–6.
- 15 - CHITNIS CE, SHARMA A. Targeting the *Plasmodium vivax* Duffy-binding protein. *Trends Parasitol* 2008, **24**, 29–34.
- 16 - CHOE H, MOORE MJ, OWENS CM *et al.* Sulphated tyrosines mediate association of chemokines and *Plasmodium vivax* Duffy binding protein with the

Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC). *Mol Microbiol* 2005, **55**, 1413–22.

17 - CORNEJO OE, ESCALANTE AA. The origin and age of *Plasmodium vivax*. *Trends Parasitol* 2006, **22**, 558–63.

18 - CUTBUSH M, MOLLINSON PL, PARKIN DM. A new human blood group. *Nature* 1950, **165**, 188–90.

19 - CUTBUSH M, MOLLISON PL. The Duffy blood group system. *Heredity*. 1950, **4 (3)**, 383-9.

20 - ESCALANTE AA, CORNEJO OE, FREELAND DE *et al.* A monkey's tale: the origin of *Plasmodium vivax* as a human malaria parasite. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, **102**, 1980–5.

21 - GALINSKI MR, BARNWELL JW. *Plasmodium vivax*: who cares? *Malar J* 2008, **7 (Suppl. 1)**, S9.

22 - GENTON B, D'ACREMONT V, RARE L *et al.* *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med* 2008, **5**, e127.

23 - GUERRA CA, SNOW RW, HAY SI. Mapping the global extent of malaria in 2005. *Trends Parasitol* 2006, **22**, 353–8.

24 - HORUK R, CHITNIS CE, DARBONNE WC *et al.* A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science* 1993, **261**, 1182–4.

- 25 - KARUNAJEEWA HA, MUELLER I, SENN M *et al.* A trial of combination antimalarial therapies in children from Papua New Guinea. *N Engl J Med* 2008, **359**, 2545–57.
- 26 - KING CL, MICHON P, SHAKRI AR *et al.* Naturally acquired Duffy-binding protein-specific binding inhibitory antibodies confer protection from blood-stage *Plasmodium vivax* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, **105**, 8363–8.
- 27 - MATHEWS HM, ARMSTRONG JC. Duffy blood types and vivax malaria in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg* 1981, **30**, 299–303.
- 28 - MENARD D, BARNADAS C, BOUCHIER C *et al.* *Plasmodium vivax* clinical malaria is commonly observed in Duffy-negative Malagasy people. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010, **107**, 5967–71.
- 29 - MENDES C, DIAS F, FIGUEIREDO J *et al.* Duffy Negative Antigen Is No Longer a Barrier to *Plasmodium vivax* – Molecular Evidences from the African West Coast (Angola and Equatorial Guinea). *PLoS Negl Trop Dis* 2011, **5(6)**, e1192
- 30 - MILLER LH, MASON SJ, CLYDE DF *et al.* The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood group genotype, FyFy. *N Engl J Med* 1976, **295**, 302–4.
- 31 - MUELLER I, GALINSKI MR, BAIRD JK *et al.* Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. *Lancet Infect Dis* 2009, **9**, 555–66.

- 32 - NEOTE K, DARBONNE W, OGEZ J *et al.* Identification of a promiscuous inflammatory peptide receptor on the surface of red blood cells. *J Biol Chem* 1993, **268**, 12247–9.
- 33 - OLIVEIRA-FERREIRA J, LACERDA MV, BRASIL P *et al.* Malaria in Brazil: an overview. *Malar J* 2010, **9**, 115
- 34 - PRICE RN, TJITRA E, GUERRA CA *et al.* Vivax malaria: neglected and not benign. *Am J Trop Med Hyg* 2007, **77** (6 Suppl.), 79–87.
- 35 - RYAN JR, STOUTE JA, AMON J *et al.* Evidence for transmission of *Plasmodium vivax* among a Duffy antigen negative population in Western Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2006, **75**, 575-81.
- 36 - SANTOS-CIMINERA PD, ROBERTS DR, ALECRIM M *et al.* Malaria diagnosis and hospitalization trends Brazil. *Emerging Infect Dis* 2007, **13**, 1597–600.
- 37 - TJITRA E, ANSTEY NM, SUGIARTO P *et al.* Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua Indonesia. *PLoS Med* 2008, **5**, e128.
- 38 - TOURNAMILLE C, FILIPE A, BADAUT C *et al.* Fine mapping of the Duffy antigen binding site for the *Plasmodium vivax* Duffy-binding protein. *Mol Biochem Parasitol* 2005, **144**, 100–3.
- 39 - TOURNAMILLE C, COLIN Y, CARTRON JP *et al.* Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nat Genet* 1995, **10**, 224–8.

40 - YOUNG MD, EYLES DE, BURGESS RW *et al.*, Jeffery GM. Experimental testing of the immunity of Negroes to *Plasmodium vivax*. *J Parasitol* 1955, **41**, 315–8.

41 - YOUNG MD, ELLIS JM, STUBBS TH. Some Characteristics of Foreign *vivax* Malaria Induced in Neurosyphilitic Patients. *Am J Trop Med Hyg* 1947, **s1-27**, 585–96.

Mots-clés: Antigène Duffy, *Plasmodium vivax*, Malaria, Récepteur, Evolution

Keywords: Duffy blood group, *Plasmodium vivax*, Malaria, Receptor, Evolution

ABSTRACT

***PLASMODIUM VIVAX* AND DUFFY ANTIGEN – An evolving paradigm**

A large body of epidemiological observations indicates that *Plasmodium vivax* malaria does not affect Duffy-negative populations' from West Africa, Central Africa or South America. Therapeutic and experimental infections in human volunteers have demonstrated that *P. vivax* was unable to cause malaria in Duffy-negative recipients. The molecular basis of this refractoriness has been unveiled by subsequent *in vitro* studies identifying the Duffy glycoprotein as the red cell surface receptor of the *P. vivax* merozoite, and showing that this interaction was essential for successful parasite invasion. However, recent field evidences have challenged this well established dogma. Indeed, in areas inhabited by Duffy-negative and Duffy-positive populations, *P. vivax* was shown to infect and cause clinical malaria in Duffy-negative people.