

Particularités de la réponse immune dans la neurocysticercose

Andriantsimahavandy A¹, Esterre Ph¹, Michault A², Raobelison A¹,
Guyon P³, Chabrier X³, Lapprand M³

RESUME : Les particularités immunologiques du cerveau, présentées dans le précédent article, expliquent au moins en partie les réactions inflammatoires limitées et la sécrétion intrathécale d'IgG spécifiques. S'ajoutent lors de la neurocysticercose un certain nombre de facteurs parasitaires de connaissance récente (un ARN-peptide soluble, des sphingoglycolipides de la paroi du métacestode), qui semblent pouvoir jouer un rôle immunomodulateur *in vivo*. A la lumière de ces nouvelles informations, un bilan critique des profils antigéniques reconnus par immunoempreinte (EITB) est présenté sur des cas de neurocysticercose simple ou multiple.

Mots-clés : Neurocysticercose - Immunomodulation - Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay (EITB) - MADAGASCAR.

ABSTRACT : "Immune response particularities in neurocysticercosis" : Unique physiological and immunological features of the brain, as previously presented, explain the limitation of local inflammatory reactions and the existence of intrathecal specific IgG production. In addition, some parasitic factors of recent knowledge are induced during neurocysticercosis, which could be involved *in vivo* in a modulation of the immune response by larval products (a soluble RNA-peptide, some metacestode surface sphingoglycolipids). These recent findings lead us to make a critical review of the antigenic profiles obtained by enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) on samples collected from patients suffering from simple or multiple neurocysticercosis.

Key-words : Neurocysticercosis - Immunomodulation - Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay (EITB) - MADAGASCAR.

INTRODUCTION

Les relations hôte-parasite dans la cysticercose ont déjà fait l'objet de présentations [1] indiquant l'intérêt de rechercher des anticorps spécifiques anti-*Taenia solium* en particulier dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) pour la neurocysticercose. Des phénomènes d'immunomodulation locale, suggérés dans ces premières publications, font maintenant l'objet d'une recherche active [2] dans notre laboratoire en collaboration avec Persat F, Université Claude Bernard, Lyon I.

Nous nous référerons principalement à la technique d'immunoempreinte (EITB), considérée comme le test de référence dans le diagnostic immunologique de la cysticercose, en particulier lors de localisation cérébrale où des bandes considérées comme spécifiques de formes évolutives ont été décrites dans le contexte épidémiologique simple de La Réunion [3]. L'expérience acquise à Madagascar en matière d'immunologie parasitaire permet de vérifier certaines hypothèses, telles la sécrétion intrathécale d'anticorps spécifique ou la présence d'antigènes circulants à certains stades de la maladie. L'importance potentielle de ces développements sur la qualité du diagnostic et le suivi des malades est précisée à cette occasion.

REACTION INFLAMMATOIRE ET PHENOMENES D'IMMUNOSUPPRESSION

Sur 2 prélèvements histopathologiques disponibles au laboratoire d'anatomie pathologique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), nous avons pu observer une réaction inflammatoire polymorphe, composée de lymphocytes, de macrophages et de plasmocytes, organisée en granulomes péri-parasitaires. La présence des neutrophiles est inconstante, ce qui peut expliquer leur absence sur nos observations. Cette réaction inflammatoire, associée à la dégénérescence de la larve, marque le début des signes neurologiques alors que la larve vivante reste, cliniquement et souvent immunologiquement, "silencieuse" [4, 1].

Nous présentons dans un autre article [5] les particularités de la réponse immune dans la cysticercose oculaire dont bon nombre sont supposées intervenir également lors de parasitisme cérébral. En résumé, ont pu être mis en évidence non seulement des phénomènes passifs de camouflage biochimique (glycolipides de la surface larvaire dont une grande partie n'est pas immunogène) mais aussi un processus actif d'immunosuppression médié par des produits parasitaires (RNA-protéine de faible poids moléculaire). Cette immunomodulation locale de la réponse immune, tant d'origine parasitaire que due à l'hôte, intervient probablement aussi lors de neurocysticercose [6].

REACTION IMMUNE : COMPARAISON DES NIVEAUX CEREBRAL ET CIRCULANT

La réponse immunitaire locale a été étudiée à

¹ Unité de Parasitologie, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo - Madagascar

² Laboratoire de Parasitologie, Centre Hospitalier Sud-Réunion, Saint-Pierre, La Réunion.

³ Service de Pédiatrie, de Médecine Interne et de Gastro-Entérologie, Centre Hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo - Madagascar

l'aide des deux tests immunoenzymatiques validés dans notre laboratoire [3] : ELISA et EITB, l'immunocapture d'antigènes circulants restant encore du domaine de la recherche.

Sur un échantillon de 19 patients, suivis dans différents services du CH de Soavinandriana et dont le diagnostic était confirmé (Tableau I), nous avons pu comparer la spécificité des anticorps présents dans le LCR et le sérum (Tableau II).

Tableau I : Données cliniques et tomodensitométriques sur la série de malades atteints de neurocysticercose

Cas	Réf. IPM	Age/Sexe	Symptôme principal	Durée (ans)	TDM
1	C 2789	36/M	Crises convulsives tonico-cloniques généralisées; nodules sous-cutanés	1	
2	C 2600	2/M	Epilepsie partielle	1	Panencéphalite
3	C 2548	12/F	Céphalées persistantes	3	Calcification
4	C 2895	35/M	Céphalées chroniques; nodules sous-cutanés	2	
5	24031	50/M	Céphalées	4	Kyste; hydrocéphalie
6	C 3028	5/M	Céphalées chroniques; crises convulsives apyrétiques	1	Kyste
7	C 2522	10/M	Epilepsie partielle	1	Kyste; oedème
8	C 2410	16/F	Crises comitiales	1	Kyste
9	C 2411	18/M	Troubles du comportement	2	Kyste
10	C 2770	25/F	Pas de signes neurologiques	1	
11	C 2754	52/F	Pas de signes neurologiques	1	
12	C 2954	7/M	Comitialités primaires	1	Panencéphalite
13	C 2777	3/F	Céphalées; kyste labial; nodules sous-cutanés	2	
14	C 2819	22/F	Céphalées intenses; troubles de la mémoire; nodules sous-cutanés	2	
15	C 2675	3/M	Troubles psycho-moteurs; crises convulsives partielles	1	Panencéphalite
16	N 48902	33/F	Crises convulsives tonico-cloniques troubles visuels; vomissement; altération de l'état général	1	
17	C 2971	27/F	Crises convulsives; céphalées persistantes	2	
18	T+2	66/M	Désorientation temporo-spatiale	8	Hydrocéphalie; kyste; pneumocéphalie frontale
19	24616	40/M	Epilepsie; céphalées; troubles visuels	4	Kyste

Tableau II : Examens immunologiques réalisés sur la série de malades atteints de neurocysticercose

Cas	Réf. IPM	LCR		Sérum	
		ELISA	EITB (kDa)	ELISA	EITB (kDa)
1	C 2789	+	14-16-18-24-32	+	13-14-15-16-18-24-32
2	C 2600	+	13-16-18-28-32	+	13-16-18-24-28-32
3	C 2548	+	13-14-16-18-26-30	+	13-16-26-30
4	C 2895	+	13-16-24-30	+	16-24-30
5	24031	+	13-14-21-24-28-32	+	13-14-21-24-28-32
6	C 3028	NF	NF	-	Négatif
7	C 2522	-	Négatif	-	Négatif
8	C 2410	-	Négatif	-	Négatif
9	C 2411	-	Négatif	-	Négatif
10	C 2770	+	14-16-18-32	+	13-14-15-16-26-32
11	C 2754	-	Négatif	+	13-16
12	C 2954	+	10-12-14-16-17-21-22-24	+	13-18-21-24-32
13	C 2777	+	14-15-26-28	+	13-14-24-26-28
14	C 2819	+	13-15-28	+	13-16-18-21-24
15	C 2675	+++	14-16-18-21-28-32	+++	14-16-18-21-28-32
16	N 48902	+++	13-16-18-28	+++	13-16-24-26-32
17	C 2971	+++	12-14-24-32	+/+	14-16-18-21-24
18	T+2	+++	13-14-24-32	+++	13-14-24-32
19	24616	+++	13-14-18-21-24-28-32	+++	13-14-18-21-24-28-32

NF : non fait

En corrélant les résultats des examens immunologiques avec les données cliniques, les patients ont pu être classés en cinq catégories définies par un profil immunologique particulier. Dans la réponse immunitaire normale (cas 1 à 5), les malades atteints de neurocysticercose montrent un EITB où les bandes de 13 et/ou de 14 kDa sont constamment présentes, beaucoup plus souvent dans le LCR que dans le sérum (cas 4).

Pour les cas 6 à 9, les examens immunologiques restent négatifs malgré un tableau clinique très évocateur et une image tomodensitométrique nette (kyste) : ces observations nous amènent à penser à un "silence immunologique" caractérisé par l'absence d'anticorps détectables. A l'inverse, 1 des 2 patients ne présentant aucun signe neurologique (cas 10), s'est montré positif en EITB pratiqué sur du LCR et du sérum; pour l'autre cas (patient 11), la positivité de cet examen a été uniquement rencontrée sur du sérum. Ces deux derniers cas semblent confirmer l'existence de formes asymptomatiques, déjà évoquées lors de travaux antérieurs [7].

Après un traitement anti-parasitaire bien conduit chez 3 cas (sujets 12 à 14) pour lesquels le diagnostic biologique de la neurocysticercose a d'ailleurs été confirmé en EITB par le CDC d'Atlanta, il a été constaté une disparition des signes cliniques notamment neurologiques. Les contrôles effectués à l'issue de ce traitement ont révélé par contre la persistance des bandes spécifiques (13 et/ou de 14 kDa) laissant supposer l'éventualité d'une "cicatrice sérologique".

Enfin, dans la neurocysticercose complexe

(cas 15 à 19), au tableau clinique assez sévère s'associe une réponse humorale avec un taux d'immuno-globulines (Ig)G maintenu élevé à long terme. Le traitement adopté semblait présenter peu d'efficacité face au "débordement" du système immunitaire, aboutissant même à une issue fatale pour le cas 15. L'examen scannographique a décelé des kystes de grosse taille (environ 4 cm de diamètre) chez le cas 19 : cette observation mérite d'être rapprochée avec l'intensité de la réponse immune évaluée tant en ELISA qu'en EITB.

DISCUSSION

Des travaux plus anciens ont démontré la production intrathécale d'IgG spécifiques, le niveau dans le LCR étant supérieur à celui dans le sérum [8]. Le taux d'IgG varie selon la localisation des kystes dans le cerveau, les plus faibles valeurs étant rencontrées lors de localisation intraparenchymateuse profonde [9]. Il n'est pas étonnant de constater que, lorsque les kystes sont situés dans les citernes ou les vésicules, les taux d'IgG mais aussi de néoptérine, d'IL-1 β et d'IL-2 sont élevés en rapport avec la proximité des tissus méningés où une réponse inflammatoire "classique" peut se développer. Le titre d'IgG spécifiques est corrélé à la taille des kystes intracérébraux, mesurée par tomodensitométrie avant traitement [10].

Ces relations entre immunité et pathologie [1, 10] sont maintenant assez claires en matière de neurocysticercose : la réponse immune, tant humorale que cellulaire, est avant tout locale impliquant une réaction immune complète bien que souvent retardée au niveau intrathécal. L'espace sous-arachnoïdien en particulier semble représenter un substrat tissulaire très actif dans la réaction immune, ainsi que le montrent les variations des profils biochimique et immunologique le long de l'axe cérébro-spinal [11]. La normalisation de certains marqueurs (IgG spécifiques, néoptérine) est généralement longue, souvent supérieure à six mois après un traitement par praziquantel [10]. Par contre, le rôle exact joué par ces anticorps reste encore assez mal défini : certains leur prêtent une fonction protectrice, d'autres pensent à une amplification de la réaction inflammatoire [8]. Les antigènes recombinants, récemment élaborés et utilisés à titre expérimental, devraient nous permettre de mieux préciser ce rôle.

CONCLUSION

Si la neurocysticercose est bien étudiée sur les plans clinique [12] et radiologique [4], aboutissant

même à une classification clinico-pathologique de la maladie [13], il n'en va pas de même en matière d'immunologie. La démonstration de niveaux plus élevés de certains marqueurs immunologiques, dont des IgG spécifiques dirigées contre des antigènes larvaires, permet de considérer cette réaction immune comme avant tout locale, aussi bien dans son initiation que dans sa modulation ultérieure.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier TSANG W du CDC d'Atlanta pour avoir confirmé par EITB la positivité des prélèvements sériques.

REFERENCES

- 1- Esterre Ph, Andriantsimahavandy A, Boisier P. Relations entre pathologie et immunité dans la cysticercose. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1994; **61**: 14-20.
- 2- Tato P, Castro AM, Rodriguez D, Soto R, Arechavaleta F, Molinari JL. Suppression of α -murine lymphocyte proliferation induced by a small RNA purified from the *Taenia solium* metacestode. *Parasitol Res* 1995; **81**: 181-187.
- 3- Simac C, Michel P, Andriantsimahavandy A, Esterre Ph, Michault A. Intérêt du diagnostic immunologique par ELISA et EITB pour la conduite diagnostique et thérapeutique d'une neurocysticercose. *Arch Inst Pasteur Madagascar*, 1994; **61**: 21-27.
- 4- Rajshekhar V, Chacko G, Haran RP, Chandy M, Chandri SM. Clinicoradiological and pathological correlations in patients with solitary cysticercus granuloma and epilepsy: focus on the presence of the parasite and oedema formation. *J Neurol Neurosurg Psych* 1995; **59**: 284-286.
- 5- Andriantsimahavandy A, Esterre P, Auzemery A, Godinaud P. Particularités de la réponse immune dans la cysticercose oculaire. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1996; **63**: 34-37.
- 6- Flisser A, Woodhouse E, Larralde C. Human cysticercosis: antigens, antibodies and non-responders. *Clin Exp Immunol* 1980; **39**: 27-37.
- 7- Andriantsimahavandy A, Lesbordes JL, Rasoharimalala B, Peghini M, Rabarijaona L, Roux J, Boisier P. Neurocysticercosis: a major aetiological factor of late-onset epilepsy in Madagascar. *Trop Med Int Health* 1997 (in press).
- 8- Estanol B, Juarez H, Irigoyen MC, Gonzalez-Barranco D, Corona T. Humoral immune response in patients with cerebral parenchymal cysticercosis treated with praziquantel. *J Neurol Neurosurg Psych* 1989; **52**: 254-257.
- 9- Zini D, Farrell VJR, Wade AA. The relationship of antibody levels to the clinical spectrum of human neurocysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1990; **53**: 656-661.
- 10- Rolfs A, Mühlischlegel F, Jansenrosseck R, Martins AR, Bedaque EA, Tamburus WM, Pedretti L, Schulte G, Feldmeier H, Kremsner P. Clinical and immunological follow-up of patients with neurocysticercosis after treatment with praziquantel. *Neurol* 1995; **45**: 532-538.
- 11- Rubalcava MA, Sotelo J. Differences between ventricular and lumbar cerebrospinal fluid in hydrocephalus secondary to neurocysticercosis. *Neurosurg* 1995; **37**: 668-671.
- 12- Botero D. Neurocysticercosis. *Curr Op Inf Dis* 1994; **7**: 547-549.
- 13- Carpio A, Placencia M, Santillan F, Escobar A. A proposal for classification of neurocysticercosis. *Can J Neurol Sci* 1994; **21**: 43-47.