

## Particularités de la réponse immune dans la cysticercose oculaire

Andriantsimahavandy A<sup>1</sup>, Esterre Ph<sup>1</sup>, Auzemery A<sup>2</sup>, Godinaud P<sup>2</sup>

**RESUME :** Aux particularités immunologiques de l'oeil, présentées dans le précédent article, s'ajoute lors de cysticercose oculaire un certain nombre de facteurs parasitaires de connaissance récente. Plusieurs produits larvaires (un ARN-peptide soluble, des sphingoglycolipides de la paroi du métacestode) semblent pouvoir jouer un rôle immunomodulateur *in vivo*. A la lumière de ces nouvelles informations, un bilan critique des profils antigéniques reconnus par immunoempreinte est présenté sur des cas malgaches.

**Mots-clés :** Cysticercose oculaire - Immunomodulation - Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay (EITB) - MADAGASCAR.

**ABSTRACT :** "Immune response particularities in ocular cysticercosis" : In addition to the unique physiological and immunological features of the eye, previously presented, some parasitic factors of recent knowledge are induced during ocular cysticercosis. A modulation of the immune response of the host, mediated by larval products (a soluble RNA-peptide, some metacestode surface sphingoglycolipids) seems to occur *in vivo*. These recent findings lead us to make a critical review of the antigenic profiles obtained by Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay (EITB) on samples collected from malagasy patients.

**Key-Words :** Ocular Cysticercosis - Immunomodulation - Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot assay (EITB) - MADAGASCAR.

### INTRODUCTION

Certaines espèces parasitaires utilisent, pour échapper aux réponses immunitaires de l'hôte, de véritables leurres antigéniques en exposant des structures immunodominantes répétitives (par exemple la protéine CSP de *Plasmodium falciparum*) alors que les épitopes mineurs, seuls impliqués dans la réponse protectrice, sont cachés [1]. Ces leurres antigéniques peuvent correspondre à des protéines ou à des sucres simples ou complexes (glycoprotéines, glycolipides). Les polysaccharides qui sont formés par répétition d'un petit nombre (voire d'un seul) d'épitopes, constituent des antigènes T indépendants. Par opposition, les structures lipidiques ne sont pas antigéniques [1].

*Taenia solium* semble bien équipé pour exploiter une stratégie à la fois "de diversion", avec une proportion exceptionnelle de glycolipides dans la paroi des larves, et d'intervention directe, de par l'existence de produits solubles à propriétés immunosuppressives. Ceci explique en partie la faiblesse des réactions inflammatoires observées au moins dans le cas de larves "flottantes" dans l'oeil. Il n'en va pas de même lorsque la localisation devient intra-tissulaire, et surtout lorsque la larve meurt soit "naturellement" soit lors de traitement antiparasitaire. Sur l'exemple de la cysticercose oculaire, nous présentons un bilan de nos connaissances concernant la réaction inflammatoire (niveau tissulaire) et la réponse humorale (niveau

circulant) dans cette parasitose. Ce bilan immunologique fait suite au bilan clinique récemment publié [2].

### PHENOMENES REACTIONNELS OBSERVES DANS LA CYSTICERCOSE OCULAIRE

#### Réaction inflammatoire péri-larvaire

Le premier stade de développement tissulaire d'un cysticerque (le stade larvaire du parasite) est un kyste vésiculaire de moins de 2 cm rempli d'un liquide clair "en eau de roche". Dans le cas de l'oeil, les localisations précises (intra-vitréennes ou sous-rétiniennes) dépendent de la voie d'arrivée de la larve, respectivement la circulation uvéale ou l'artère centrale de la rétine [2, 3]. Cette vésicule peut demeurer inaperçue pendant des mois, sans engendrer une réaction inflammatoire à son contact, ou au contraire dégénérer en quelques semaines [3, 4]. L'environnement tissulaire est important dans ce phénomène, en particulier de par la disponibilité locale de cellules inflammatoires (macrophages tissulaires notamment) dont certaines sont productrices de cytokines pro-inflammatoires. Par analogie à ce que l'on observe au niveau musculaire, lors d'infection expérimentale du cochon [5], les réactions inflammatoires sont généralement négligeables aux niveaux cutané et oculaire, au moins au stade initial. La paroi larvaire en particulier garde un aspect intact. Ce qui n'empêche pas l'hôte de développer une forte réaction humorale, avec de nombreux plasmocytes qui synthétisent des immunoglobulines IgG [6], sans doute en réaction à la libération d'antigènes solubles excrétés par la

<sup>1</sup>Unité de Parasitologie, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar

<sup>2</sup>Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier de Soavinandriana, 101 Antananarivo - Madagascar

larve. Les facteurs immunosuppresseurs d'origine oculaire [7] qui empêchent l'initiation d'une réaction à médiation cellulaire tout en permettant celle à vocation humorale, interviennent vraisemblablement à ce stade. Une évagination spontanée du cysticerque peut être observée lors de localisation dans l'humeur aqueuse ou vitrée (vésicule "flottante"), sans doute du fait de l'absence de contraintes mécaniques provenant d'une capsule inflammatoire périphérique [8]. Signalons qu'un cysticerque peut migrer activement d'un territoire oculaire à l'autre, par exemple de la région sous-rétinienne vers le vitré [2] ou à travers l'iris [6].

A terme, une réaction inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles se développe dans l'oeil avec des complications majeures tels que décollement de la rétine, cataracte secondaire ou panuvéite [2]. Ce phénomène est lié à une dégénérescence spontanée de la larve qui libère une grande quantité d'antigènes parasitaires, solubles ou particuliers. Il peut s'observer également lors de traitement accidentel avec un antiparasitaire auquel le parasite est sensible (praziquantel, albendazole) : on doit rappeler en effet que le traitement de la cysticercose oculaire est avant tout chirurgical [2]. Les "antigènes de lyse" sécrétés dans ces deux situations ne sont pas caractérisés. L'infiltrat lymphoplasmocytaire présent dans les tissus entourant une zone de contact ou de pénétration d'une vésicule est identique à celui observé lors de toxoplasmose congénitale (rétinochoroïdite) [9, 10].

#### **Phénomène d'immunosuppression d'origine parasitaire**

La paroi des cysticerques de *T. solium* contient de grandes quantités de lipides et de glycolipides (travaux de Persat F en cours à l'université de Lyon), beaucoup plus que les parasites voisins du genre *Echinococcus* [11]. On peut se demander si ces glycolipides, dont une grande partie n'est pas immunogène, ne servent pas au parasite à échapper à la reconnaissance immunitaire.

A côté de ce phénomène passif de camouflage biochimique, un phénomène plus actif d'immunosuppression médiée par des produits parasitaires a pu être mis en évidence. Il s'agit d'une fraction des antigènes excrétés par la larve [12], de faible poids moléculaire (moins de 3,5 kDa) et résultant d'une association RNA-protéine [13]. A son effet immunodépresseur tant sur les lymphocytes T que B [14] s'ajoute un surprenant effet carcinogène sur d'autres cellules-cibles : des fibroblastes placés *in vitro* en présence de ce facteur soluble subissent une transformation maligne [15].

On voit donc que, lors de cysticercose évoluant

sur un mode chronique, une modulation profonde du système immunitaire de l'hôte est probable y compris chez l'homme [16].

#### **Réaction Immune : comparaison des niveaux oculaire et circulant**

Afin d'étudier la réponse immunitaire locale, nous avons appliqué aux liquides oculaires les deux tests immunoenzymatiques (ELISA et EITB) mis au point pour l'immunodiagnostic de la neurocysticercose dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien [17]. L'immunocapture d'antigènes circulants reste encore du domaine expérimental pour l'instant. Rappelons que l'ELISA est une méthode quantitative qui permet le dosage des Ig dans les liquides biologiques, alors que l'EITB est une méthode qualitative qui permet une analyse fine des anticorps spécifiques. Dans le cas de la cysticercose, sujet de notre travail, ou de la toxoplasmose [18] oculaires, il permet également d'objectiver une synthèse intra-oculaire d'anticorps anti-parasites.

Sur un échantillon d'une dizaine de patients suivis au service d'Ophtalmologie du Centre Hospitalier de Soavinandriana et dont le diagnostic a été confirmé (Tableau I), nous avons pu comparer la spécificité des anticorps présents dans l'humeur aqueuse ou vitrée et le sérum (Tableau II). L'examen ophtalmologique permet parfois de voir le parasite vivant, animé de mouvements péristaltiques [2], mais il peut être nécessaire d'avoir recours à l'anatomopathologie.

Le titre des Ig spécifiques en ELISA n'apporte aucun argument décisionnel pour le diagnostic de la cysticercose oculaire évolutive. De plus, l'interprétation de cet examen s'avère difficile de par un manque évident de sensibilité (cas N°2, Tableau II). L'EITB se révèle ici beaucoup plus performant que la technique ELISA. Chez 5 malades, l'EITB a montré des fractions antigéniques de 13 et 14 kDa, considérées comme des marqueurs potentiels de la forme évolutive de la maladie [17]. Parmi ces 5 sujets, 3 avaient montré un parasite vivant en ophtalmologie. La bande de 14kDa, clairement détectée dans l'humeur aqueuse, était absente au niveau du sérum (cas N°4 et 10) ou du LCR (cas N°10). Nous avons d'autre part été frappés par la grande fréquence (6 cas sur 10) et l'intensité de la bande de 16 kDa dans les liquides oculaires, bien que sa spécificité reste encore à démontrer. Signalons enfin que dans un cas (le N°8), nous avons pu examiner l'humeur aqueuse de l'oeil indemne qui s'est révélée faiblement positive en ELISA et négative en EITB.

Tableau I : Données cliniques et anatomopathologiques sur la série de malades atteints de cysticercose oculaire

Cas	Age Sexe	Symptôme principal	Durée	Siège oeil D/G†	Acuité		Diagnostic	Histologie	Traitement
					G :	D :			
1	36/M	Myodésopsie	4 ans	OG	9/10	9/10	Cyst. intravitréen	Hyalite ++	Extraction + vitrectomie
2	27/M	Rougeur oculaire, douleur	8 jours	OD	10/10	7/10	Cyst. intravitréen adhérent à rétine périphérique	Hyalite +++	Evolution vers perte fonct., énucléation non effectuée (perdu de vue)
3	54/F	Baisse de l'acuité	6 mois	OG	1/10	10/10	Cyst. intravitréen	Hyalite +++	Evolution vers perte fonct., refus ttt† chirurg.
4	15/F	Baisse de l'acuité	1 mois	OG	PL*	10/10	Uvéite post.	Hyalite +++	Vitrectomie post.
5	24/M	Rougeur + douleur oculaire	1 mois	OG	PL*	10/10	Uvéite post.	Hyalite +++	ttt† médical, vitrectomie non réalisable
6	38/M	Douleur OG	1 mois	OG	9/10	10/10	Uvéite ant. + post.	Hyalite ++	ttt† médical
7	13/F	Kyste sous conjonctival	1 mois	OD	10/10	10/10	Kyste sous conjonctival		Exérèse
8	4/F	Strabisme convergent OG, tumeur de la rétine	6 mois	OD			Tumeur rétine OD ?	Réaction inflam., polymorphe, pas de prolifération tumorale, kyste	Enucléation OD
9	40/M	Baisse de l'acuité	1 mois	OD	10/10	1/10	Cyst. sous rétinien	Décollement récent rétine, hyalite ++	ttt† médical symptomatique, évolution vers perte fonct.
10	9/M	OD rouge et aveugle	1 mois	OD	10/10	0/10	Cyst. intravitréen	Hyalite +++, scolex calcifié + fibrose	Exérèse

\* : perception de la lumière

† : traitement

‡ : oeil gauche, oeil droit

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

Cas	Réf. IPM	Humeur aqueuse / vitrée		Sérum		Examens associés
		ELISA	EITB (kDa)	ELISA	EITB (kDa)	
1	C 907	+	14 - 18 - 20	-	14- 18- 20	IC* faiblement positive
2	C 1850	+/-	13 - 14 - 15 - 16 <sup>‡</sup> - 24 - 28	+	13 - 14 - 15 - 16 - 21	
3	C 1615	+	16 - 18 - 24	ND†	ND†	IC* négative
4	C 1490, C 1893	+	14 - 15 - 16 - 18	+	16 - 18	IC* négative
5	C 1797	+	14 - 15 - 16 <sup>‡</sup> - 19 - 22 - 24 - 26	+	14-15-16 <sup>‡</sup> -22	
6	C 1178; C 1275	ND†	ND†	+/-	Négatif	IC* positive
7	C 1885	ND†	ND†	-	Négatif	
8	C 2661	+/-	Négatif	ND†	ND†	
9	C 3217; C 3111	+	16 <sup>‡</sup> - 18 - 24 - 26 - 32	+/-	16 - 18 - 21 - 24	LCR : ELISA+, EITB : 18+
10	21552	+	13- 14- 15- 16 <sup>‡</sup> - 21 - 24 - 26	+/-	16- 21 - 24	LCR : ELISA-, EITB-

\* : immunocapture

† : non déterminé

‡ : bande majeure

## CONCLUSION

Le bilan établi sur une dizaine de cas malgaches nous permet de poser l'hypothèse suivante comme explication de base aux phénomènes immunopathologiques observés lors de cysticercose oculaire : avec une larve vivante, flottant dans l'humeur aqueuse, on peut s'attendre à ce que seuls des antigènes solubles entrent en jeu. Il y a alors peu, au moins au début, d'inflammation associée du fait de

l'efficacité des mécanismes immunosuppresseurs locaux (mécanisme proche de l'*Anterior Chamber Associated Immune Deviation* : ACAID présenté dans l'article précédent [19]). Par contre, on observe une réaction humorale, apparemment plus complexe que dans le sérum (sécrétion locale d'Ig spécifiques en sus des Ig circulantes).

Le résultat de l'immunoblot peut constituer un argument décisif dans le diagnostic immunologique de la cysticercose oculaire, surtout lorsque la

recherche du parasite en ophtalmologie ou en anatomopathologie est défailante. A l'image des développements récents dans la toxoplasmose oculaire [18], la démonstration d'une synthèse locale d'anticorps spécifiques prend toute son importance. La présente étude sera poursuivie sur un plus grand échantillon et nous nous attacherons à vérifier si certaines classes d'Ig spécifiques, peut-être les IgA, constituent un meilleur critère d'évolutivité de la parasitose.

Rappelons qu'en cas de traitement inapproprié, ou lors d'involution "naturelle" du kyste, une grande quantité d'antigènes somatiques est libérée et présentée par des cellules professionnelles aux lymphocytes T. Il se développe en conséquence une réaction à médiation cellulaire, du type hypersensibilité retardée, qui peut avoir de graves conséquences fonctionnelles pour l'oeil. A l'inflammation parfois suraiguë ainsi déclenchée s'ajoutent des phénomènes de nécrose tissulaire pouvant conduire à la perte de la vision. C'est dire l'importance d'un examen ophtalmologique systématique avant tout traitement antiparasitaire pour cause de cysticercose [19].

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier le Professeur Gordon N. Dutton (Tennent Institute of Ophthalmology, Glasgow, UK) pour leur avoir fourni sa bibliographie sur la toxoplasmose oculaire, ainsi que les équipes techniques du Centre Hospitalier de Soavinandriana (Service d'Ophthalmologie) et de l'IPM (Laboratoire Cysticercose) pour leur disponibilité.

#### REFERENCES

- 1- Revillard JP. Les antigènes. In: Revillard JP. Immunologie. Bruxelles : De Boeck Ed, 1994 : 23-31.
- 2- Auzemery A, Andriantsimahavandy A, Esterre P, Bouat C, Boitte JP, Huguet P. La cysticercose oculaire. *Méd Trop* 1995; **55** : 429-433.
- 3- Esterre P, Andriantsimahavandy A, Boisier P. Relations entre pathologie et immunité dans la cysticercose. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1994; **61**: 10-13.
- 4- Schantz PM. Larval cestodiasis. In: Infectious Diseases. New-York : Harper & Row Ed, 1983 : 769-779.
- 5- Willms K, Merchant MT. The inflammatory reaction surrounding *Taenia solium* larvae in pig muscle : ultrastructural and light microscopic observations. *Parasite Immunol* 1980; **2** : 261-275.
- 6- Welsh NH, Peters AL, Crewe WB, Blignaut P, Donnoli P, Da Souza BS, Javary Y. Ocular cysticercosis, a report of 13 cases. *South Afr Med J* 1987; **71**: 719-722.
- 7- Groupe de Recherche sur la Cysticercose dans l'Océan Indien. La cysticercose à Madagascar : recherche d'un consensus. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1994; **61** : 10-13.
- 8- Ostrosky L, Correa D, Faradji IR, Garcia H, Flisser A. *Taenia solium* : inhibition of spontaneous evagination of cysticerci by the host inflammatory capsule. *Int J Parasitol* 1991; **5** : 603-604.
- 9- Dutton GN, Mc Menamin PG, Hay J, Cameron S. The ultrastructural pathology of congenital murine toxoplasmic retinochoroiditis. Part II: the morphology of the inflammatory changes. *Exp Eye Res* 1986; **43**: 545-560.
- 10- Dutton GN. Toxoplasmic retinochoroiditis: a historical review and current concepts. *Ann Acad Med* 1989; **18** : 214-221.
- 11- Persat F, Bouhours JF, Petavy AF, Mojo NM. Gangliosides of *Echinococcus multilocularis* metacestodes. *Biochim Biophys Acta* 1994; **1225** : 297-303.
- 12- Molinari JL, Tato P, Reynoso OA, Cazares JML. Modulation effects on mice response to a *Salmonella typhimurium* infection by a *Taenia solium* cysticerci product of low molecular weight. *Rev Lat Amer Microbiol* 1989; **31**: 327-333.
- 13- Tato P, Castro AM, Rodriguez D, Soto R, Aechavaleta F, Molinari JL. Suppression of murine lymphocyte proliferation induced by a small RNA purified from the *Taenia solium* metacestode. *Parasitol Res* 1995; **81** : 181-187.
- 14- Molinari JL, Tato P, Reynoso OA, Cazares JML. Depressive effects of a *Taenia solium* cysticercus factor on cultured human lymphocytes stimulated with phytohaemagglutinin. *Ann Trop Med Parasitol* 1990; **84**: 205-208.
- 15- Herrera LR, Santiago P, Rojas G, Salazar PM, Tato P, Molinari JL, Schiffmann D, Wegman PO. Immune response impairment, genotoxicity and morphological transformation induced by *Taenia solium* metacestode. *Mutation Res* 1994; **305** : 223-228.
- 16- Flisser A, Woodhouse E, Larralde C. Human cysticercosis : antigens, antibodies and non-responders. *Clin Exp Immunol* 1980; **39** : 27-37.
- 17- Simac C, Michel P, Andriantsimahavandy A, Esterre P, 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.
- 18- Riss JM, Carboni ME, Franck JY, Mary CJ, Dumon J, Ridings B. Toxoplasmose oculaire : intérêt de l'immunoblot pour la mise en évidence d'une synthèse intra-oculaire d'anticorps. *Path Biol* 1995; **43** : 772-778.
- 19- Esterre P, Auzemery A, Godineau P. Les réactions immunitaires dans l'œil. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1996; **63** : 19-23.