

## PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACCES PERNICIEUX

P. RINGWALD

**RESUME** - La physiopathologie de l'accès pernicieux est extrêmement complexe et encore mal connue. La séquestration d'hématies parasitées et l'intervention de certaines cytokines sont vraisemblables, mais il reste encore à élucider pourquoi certains cas seulement évoluent vers une forme grave. Une meilleure compréhension de la physiopathologie pourrait permettre la mise au point de traitements adaptés pour une réduction significative de la létalité liée à ces formes sévères.

**MOTS-CLES** - Paludisme, physiopathologie, cytokines.

### PHYSIOPATHOLOGY OF CEREBRAL MALARIA

**ABSTRACT** - Physiopathology of severe malaria is extremely complex and misappreciated. Sequestration of parasitized red cells and role of cytokines are now accepted but we still have to discover why only a few people develop a severe malaria. A better knowledge of that physiopathology would allow the conception of new therapeutic strategies to reduce malaria mortality.

**KEY WORDS** - Malaria, physiopathology, cytokines.

L'accès pernicieux, avec l'anémie sévère, est parmi les formes cliniques du paludisme, la cause de décès la plus fréquente : la létalité au cours de l'accès pernicieux varie de 6 à 60% selon les études. Outre une létalité élevée, l'accès pernicieux est responsable de séquelles neurologiques dans 5 à 10% des cas.

Les mécanismes physiopathologiques sont encore incomplètement élucidés : la séquestration d'hématies parasitées dans les capillaires cérébraux reste actuellement une des hypothèses privilégiées. Le rôle des cytokines a également été évoqué. Mais il n'a pas encore été clairement établi pourquoi une partie seulement des cas évoluent vers une forme grave et décèdent : des facteurs liés tant à l'hôte qu'au parasite doivent vraisemblablement intervenir. Une meilleure compréhension du rôle de ces facteurs et des mécanismes physiopathologiques de l'accès pernicieux en général pourrait permettre la mise au point de traitements adjuvants car, malgré l'instauration de traitements spécifiques, la létalité reste trop élevée.

### LES LESIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

L'étude microscopique et ultrastructurale des échantillons cérébraux de sujets décédés d'accès pernicieux a permis une nouvelle approche de la physio-

pathologie de la maladie. Cependant, les lésions décrites sont très variables suivant les auteurs et parfois même contradictoires. Trois anomalies sont principalement décrites et prédominent dans la substance blanche du cerveau par rapport au cortex et dans le cervelet par rapport au cerveau.

### La séquestration des hématies

Le blocage des capillaires et des veinules post-capillaires par des hématies parasitées et non parasitées est quasi systématique. Les hématies parasitées présentent à leur surface des protubérances ou *knobs* dont le nombre augmente avec la maturation des parasites et qui permettent le contact intime des hématies parasitées avec la cellule endothéliale.

La séquestration au cours de l'accès pernicieux n'est pas limitée au cerveau, mais elle est présente dans la plupart des organes : cerveau, cœur, foie, poumon, rein, réseau vasculaire, par ordre décroissant d'importance.

### L'œdème cérébral

Il est présent dans 0 à 40% des cas, mais son étiologie est difficile à interpréter. L'œdème n'est pas obligatoirement en relation directe avec l'accès pernicieux, mais aussi avec l'hypoxie cérébrale au moment de l'agonie ou avec les différents traitements entrepris.

### Les hémorragies en anneau

Des hémorragies en anneau ou péri-vasculaires sont souvent observées au niveau de la substance blanche.

-Travail de l'Unité de Recherches sur le Paludisme, O.C.E.A.C., Yaoundé, Cameroun (P.R., MD PhD CRI)

- Correspondance : Pascal RINGWALD, O.C.E.A.C., Unité de Recherches sur le Paludisme, BP 288, Yaoundé, Cameroun.

(Med. Trop. 1995 ; 55 : 19S-22S)



010005106

Fonds Documentaire ORSTOM

Cote : B\*5106 Ex : A

Ces hémorragies sont parfois centrées par une nécrose appelée granulome de DURCK, mais sa présence est très rare. Le granulome de DURCK est composé d'un capillaire central thrombosé entouré d'une nécrose, d'une démyélinisation des fibres nerveuses et des cellules gliales et, en périphérie, d'une hémorragie en anneau.

### LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ACCÈS PERNICIEUX

Aucune des lésions anatomo-pathologiques décrites n'est retrouvée systématiquement au cours des accès pernicieux. Ces divergences sont à rapprocher du dualisme des hypothèses physiopathologiques de l'accès pernicieux : d'un côté, la théorie mécanique expliquant les troubles neurologiques par le blocage des capillaires cérébraux ; de l'autre, la théorie immunologique se fondant sur les observations des modèles animaux dans lesquels les lésions neurologiques sont une réponse immune inflammatoire à la présence du parasite, médiée par des facteurs solubles.

#### L'hypothèse mécanique

La théorie mécanique est fondée sur le fait que la circulation cérébrale est diminuée, entraînant une hypoxie et une ischémie locales. Décrite anciennement sous le terme d'effet *sludge*, la séquestration des hématies parasitées permet une meilleure croissance du parasite dans une atmosphère d'hypoxie partielle, une invasion plus facile des hématies saines par les mérozoïtes et surtout permet aux hématies parasitées d'éviter le passage par la rate où elles seraient détruites.

Les hypothèses étiologiques sont multiples : déformabilité réduite des hématies parasitées, présence de thrombi, modifications de l'endothélium cérébral. L'examen en microscopie électronique de fragments de cerveau a montré l'existence d'une cyto-adhérence entre les hématies parasitées et les cellules endothéliales. Ce phénomène de cyto-adhérence est actuellement l'une des hypothèses privilégiées de l'étiologie de l'accès pernicieux et sera développé ultérieurement.

#### L'hypothèse de l'augmentation de la perméabilité capillaire

MAEGRAITH et FLETCHER, auteurs de travaux chez le singe *Rhesus* infecté par *Plasmodium knowlesi*, avaient conclu que certaines substances pouvaient causer une augmentation de la perméabilité capillaire avec une fuite de plasma et de protéines à travers la barrière hémoméningée. Cette perméabilité accrue serait responsable de l'œdème cérébral, du coma et, dans un deuxième temps, d'une hémococoncentration et d'une stase sanguine.

Les études chez l'Homme n'ont pas confirmé cette hypothèse : WARREL et coll. ont prouvé, à l'aide de protéines marquées, que la barrière hémoméningée restait intacte au cours de l'accès pernicieux. La pression du liquide céphalo-rachidien lombaire est le plus souvent normale, sauf chez l'enfant, et la découverte d'un œdème cérébral n'est pas systématique à l'autopsie. De plus, les corticoïdes se sont avérés nocifs.

#### L'hypothèse immunologique

La mise en évidence d'anticorps et d'antigènes de *Plasmodium falciparum* au niveau des capillaires au cours de l'accès pernicieux a été interprétée comme le résultat d'une réaction hyperergique du système nerveux central face à une stimulation antigénique parasitaire. Le mécanisme supposé est une vascularite à immun-complexes circulants, d'autant que la présence d'immun-complexes circulants, de cryoglobulines et d'une baisse du complément est observée plus fréquemment au cours de l'accès pernicieux que dans les accès palustres simples. En outre, le rôle de médiateurs sécrétés par des macrophages stimulés, dans la survenue des lésions neurologiques au cours de l'accès pernicieux a été évoqué par CLARK. La participation du *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) a été confirmée chez la souris infectée par *Plasmodium berghei*.

#### LE PHENOMENE DE CYTO-ADHERENCE

La cyto-adhérence des hématies parasitées par *Plasmodium falciparum* est considérée comme le principal évènement à l'origine de la séquestration. Dans la circulation cérébrale, cette séquestration ne survient qu'au niveau des capillaires et des veinules post-capillaires et fait principalement intervenir les hématies parasitées par des trophozoïtes ou des schizontes mûrs de *Plasmodium falciparum*. En conséquence, au cours de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum*, seuls les trophozoïtes jeunes sont présents dans la circulation périphérique.

De nombreux travaux ont recherché la nature des protéines parasitaires et des récepteurs membranaires cellulaires impliqués dans ce phénomène de cyto-adhérence. L'attention s'est portée sur la protéine membranaire PfEMP-1 (*Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein-1*) dont le poids moléculaire varie de 250 à 300 kD suivant les souches. OCKENHOUSE et coll. ont démontré la participation d'une autre protéine de 270 kD dénommée séquestrine, en particulier son affinité pour le récepteur CD36.

Cinq récepteurs membranaires ont été identifiés : la thrombospondine, les récepteurs CD6, ICAM-1 (*Intercellular Cell Adhesion Molecule-1*), VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*, ou INCAM 110, *Inducible Cell Adhesion Molecule 110*) et E-sélectine (ou ELAM-1, *Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule-1*).

#### LE PHENOMENE DE ROSETTING

Certaines hématies sont capables d'adhérer *in vitro* à des hématies parasitées en formant des rosettes. Ce phénomène, appelé *rosetting*, a d'abord été décrit pour *Plasmodium fragile*, puis pour *Plasmodium falciparum* (fig. 1). Le rôle présumé des rosettes est de faciliter l'invasion des hématies saines par des mérozoïtes et de former des agglutinats au cours de l'accès pernicieux.

Les phénomènes de cyto-adhérence et de *rosetting* partagent beaucoup de caractéristiques biologiques, ce qui a amené certains auteurs à conclure à l'interaction entre ces deux phénomènes au cours de l'accès pernicieux.

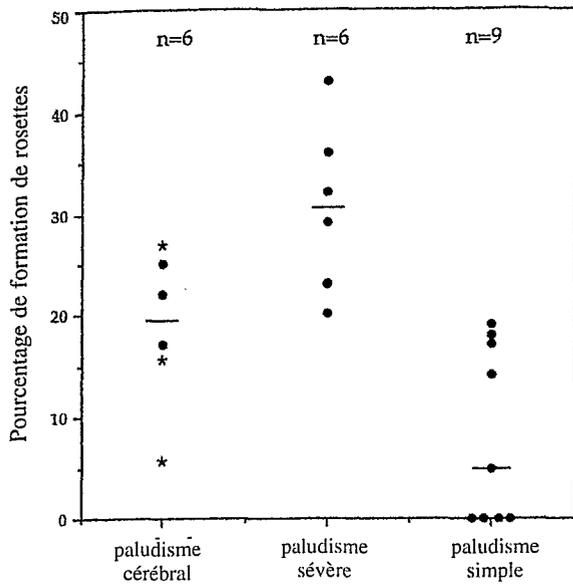


Figure 1 - Formation de rosettes au cours du paludisme.

LES CYTOKINES DANS L'ACCES PERNICIEUX

Rôle des cytokines dans le modèle expérimental souris-Plasmodium berghei

L'importance des cytokines dans la survenue des troubles neurologiques a été démontré chez la souris. GRAU et coll. ont utilisé des souris CBA/Ca infectées par des souches de Plasmodium berghei ANKA. Ces souris sont génétiquement capables de développer une symptomatologie neurologique et décèdent 6 à 14 jours après l'infection par Plasmodium berghei. Les lymphocytes L3T4+ helper (CD4+) sont indispensables au développement des lésions neurologiques. L'administration d'anticorps anti-L3T4+ empêche l'apparition des signes neurologiques. Des souris CBA/Ca thymectomisées et irradiées ne développent pas d'atteinte cérébrale. Le transfert de lymphocytes L3T4+ de souris décédées de lésions neurologiques à des souris infectées par Plasmodium berghei accélère l'évolution de la maladie.

L'activation des lymphocytes T induit la sécrétion d'interleukine-3 (IL-3), de Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) et d'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) qui augmentent le nombre des macrophages et stimulent leur activité : des études histo-pathologiques ont en effet mis en évidence chez la souris une accumulation de macrophages au niveau des capillaires cérébraux. Ces macrophages activés peuvent sécréter du TNF- $\alpha$  qui induit de nombreuses modifications au niveau des cellules endothéliales, entre autres la sécrétion d'IL- $\gamma$  et de GM-CSF. Le TNF- $\alpha$  est capable de réguler sa propre sécrétion et, par un mécanisme d'auto-amplification, provoque l'accumulation et la séquestration de macrophages au niveau des capillaires, créant une hyper-sécrétion de TNF- $\alpha$ . Le taux sérique de TNF- $\alpha$  chez la souris CBA/Ca infectée par Plasmodium berghei et développant des signes neurologiques est supérieur à celui observé chez la souris ne développant pas de symptomatologie neurologique.

GRAU et coll. ont montré aussi l'importance de l'IL-3 et du GM-CSF. L'injection simultanée d'anticorps anti-IL3 et anti-GM-CSF prévient, chez 80% des souris CBA/Ca infectées, l'élévation du taux de TNF- $\alpha$ , l'accumulation de macrophages dans la rate et les ganglions lymphatiques et l'apparition des signes neurologiques.

L'implication de l'IFN- $\gamma$  a été démontrée par la prévention des troubles neurologiques et de l'hyperproduction de TNF- $\alpha$  par l'injection chez la souris d'anticorps anti-IFN- $\gamma$ .

De faibles doses d'IL-1a ou d'IL-1b injectées à des souris parasitées par Plasmodium berghei évitent l'apparition de troubles neurologiques ainsi que l'élévation de la parasitémie.

Contrairement aux autres cytokines, l'IL-6 n'est pas impliquée dans la survenue des troubles neurologiques mais est vraisemblablement un médiateur de l'hypergammaglobulinémie de l'infection palustre. Une élévation marquée du taux d'IL-6 est décelable dans le sérum de souris infectées par Plasmodium berghei et l'injection d'anticorps monoclonaux anti-IL-6 quatre jours après l'infestation prévient de manière significative l'élévation au septième jour des taux d'IgG mais pas d'IgM.

Concentrations plasmatiques des cytokines chez l'Homme infecté par Plasmodium falciparum

Plusieurs études ont rapporté une élévation de la concentration plasmatique des cytokines au cours d'un accès simple ou sévère à Plasmodium falciparum (tableau I).

Tableau I - Comparaison des taux plasmatiques de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et de GM-CSF chez des malades atteints de formes de paludisme cérébrales, sévères ou simples.

	Concentrations en cytokines en pg/ml <sup>a</sup>		
	TNF- $\alpha$	IL-6	GM-CSF
Sujets témoins (n = 6)	< 6 <sup>b</sup>	< 3 <sup>b</sup>	4,9 (4,3-5,6)
Paludisme cérébral (n = 10)	111 <sup>c</sup> (44-280)	101 (38-266)	4,1 (3,4-4,8)
Paludisme sévère (n = 10)	149 <sup>c</sup> (71-312)	133 (69-253)	4,5 (3,8-5,3)
Paludisme simple (n = 26)	45 <sup>c</sup> (29-71)	33 (15-71)	5,2 (4,4-6,3)

a : moyenne géométrique (intervalle de confiance 95%)  
 b : p < 0,003, test U de Mann-Whitney  
 c : p < 0,005, test de Kruskal-Wallis

\* Le TNF- $\alpha$  :

La relation entre l'augmentation du TNF- $\alpha$  et la rupture des schizontes a été démontrée. In vitro, la stimulation des monocytes et des macrophages humains par des antigènes bruts ou purifiés de Plasmodium falciparum induisent la sécrétion de TNF- $\alpha$  qui peut être inhibée par la chloroquine et la pentoxifylline. La relation entre sévérité de l'accès palustre et concentrations élevées de TNF- $\alpha$  a été décrite dans plusieurs études. Mais l'élévation

importante du TNF- $\alpha$  ne semble pas être spécifique de l'accès pernicieux, les taux pouvant augmenter lors de toute manifestation d'un paludisme sévère. Les concentrations plasmatiques de TNF- $\alpha$  sont en relation avec de nombreux facteurs cliniques et biologiques indicateurs de gravité, la température, la parasitémie, la concentration de lactate, et inversement liées avec le nombre de plaquettes, la glycémie, le taux d'hémoglobine et l'âge.

Si la participation du TNF- $\alpha$  reste discutable pour certains auteurs, son mode d'action dans le cadre de l'accès pernicieux est en revanche inconnu pour l'instant et les hypothèses sont plurielles : induction de l'expression des récepteurs ICAM-1 sur les cellules endothéliales, propriétés pro-coagulantes du TNF- $\alpha$ , induction d'une hypoglycémie ou d'une acidose lactique, action directe du TNF- $\alpha$  sur les cellules endothéliales ou par l'intermédiaire de substances toxiques (PAF, radicaux libres de l'oxygène), induction de la synthèse d'oxyde nitrique.

\* *Les interleukines 6, 1 et 8 :*

Les concentrations plasmatiques élevées d'IL-6 ont aussi été considérées comme facteur de gravité au cours du paludisme. Comme pour le TNF- $\alpha$ , les concentrations plasmatiques et rachidiennes d'IL-6 sont plus élevées chez des patients présentant une ataxie cérébelleuse séquellaire que chez des sujets ne présentant pas de séquelle. De plus, les concentrations d'IL-6 sont corrélées à celles du TNF- $\alpha$  et à la parasitémie.

L'IL-1 existe sous deux formes, une forme essentiellement membranaire, l'IL-1a, et une forme sécrétée et circulante, l'IL-1b. Les résultats obtenus concernant l'IL-1 sont encore contradictoires.

L'élévation de l'IL-8 a été rapportée au cours d'accès sévères, avec persistance de l'élévation pendant la période de convalescence.

\* *L'interféron  $\gamma$  :*

Au cours d'un accès simple ou pernicieux à *Plasmodium falciparum*, les concentrations plasmatiques d'IFN- $\gamma$  ne sont pas augmentées ou sont faiblement élevées, avec un retour rapide à la normale dans les 24 heures. Les concentrations d'IFN- $\gamma$  sont corrélées à celles du TNF- $\alpha$  et de l'IL-1a et inversement corrélées à l'âge. L'augmentation des concentrations d'IFN- $\gamma$  n'est pas liée à la gravité de la maladie et des concentrations modérément élevées en dehors de toute infection palustre semblent protéger de la survenue d'un éventuel accès palustre en zone d'endémie.

\* *L'interleukine 10 :*

Des études récentes ont suggéré le rôle régulateur

de l'IL-10 dans certaines maladies parasitaires. Parmi ses fonctions, l'IL-10 inhibe la production par les macrophages de nombreuses cytokines (IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- $\alpha$ ) et des radicaux d'oxyde nitrique. Plusieurs études ont montré que les concentrations d'IL-10 sont plus élevées au cours des accès pernicieux ou des accès palustres sévères par rapport aux accès palustres simples, mais aussi que les concentrations d'IL-10 et de TNF- $\alpha$  sont positivement corrélées. L'IL-10 pourrait être soit un facteur inhibant les réponses immunitaires au cours du paludisme, à l'origine des formes graves, soit un des nombreux marqueurs de l'activation du système immunitaire, dont la réponse inappropriée pourrait conduire à l'accès pernicieux, soit un mécanisme de régulation empêchant la sécrétion excessive des cytokines par le système immunitaire.

## CONCLUSION

Malgré les nombreux travaux sur le sujet, les mécanismes de l'accès pernicieux sont loin d'être élucidés. Bien que la séquestration des hématies parasitées dans les capillaires cérébraux soit plus fréquente et plus importante au cours des accès pernicieux, il n'existe aucun argument qui puisse prouver le rôle causal de la séquestration des hématies parasitées dans la survenue des troubles neurologiques. A l'inverse, la présence de rosettes n'est que très rarement décrite alors que la capacité à former des rosettes *in vitro* semble être un facteur de virulence pour un isolat donné.

La participation des cytokines dans la physiopathologie de l'accès pernicieux n'a pas été clairement démontrée. Il devient de plus en plus évident que les mécanismes décrits dans le modèle murin diffèrent de la physiopathologie de la maladie chez l'Homme. Les différences les plus marquées se situent au niveau de la clinique et des lésions histologiques, en particulier la séquestration des cellules dans les capillaires cérébraux, les leucocytes pour la souris, les hématies parasitées pour l'Homme. Contrairement à la pathologie humaine, le rôle des cytokines a été très bien démontré chez la souris dans la survenue des troubles neurologiques et dans d'autres complications comme l'hypoglycémie, l'acidose lactique et l'hypotension.

Les travaux menés ont eu le grand mérite d'orienter les recherches dans le domaine de l'accès pernicieux vers des perspectives différentes. Malheureusement, les récents échecs des thérapeutiques adjuvantes par les immunoglobulines ou par les anticorps anti-TNF- $\alpha$  prouvent que notre compréhension de l'accès pernicieux est encore bien modeste.