

PATHOGENIE DES MENINGITES PURULENTES A LA LUMIERE DE QUELQUES DONNEES RECENTES (RAPPORT)

F.A.D.Căruntu, F.A.F.Căruntu

Clinique des Maladies Infectieuses,
Université de Médecine et Pharmacie, Bucharest

Après plus de 50 ans d'antibioticothérapie, les résultats obtenus dans les méningites purulentes sont encore insatisfaisants. Les recherches récentes se basant surtout sur le modelage expérimental et sur la biologie moléculaire ont beaucoup enrichi les connaissances sur la pathogénie, sans pour autant être suivies - au moins pour le moment - de répliques thérapeutiques efficaces adéquates. Le processus infectieux, avec quelques variations d'une espèce bactérienne à une autre, commence par la colonisation de la muqueuse naso-pharyngienne, effectuée par deux mécanismes possibles de jonction bactérie-cellule, l'association et l'adhérence.

L'association, propre surtout aux bactéries Gram-positives, consiste en leur fixation par l'intermédiaire de certaines protéines superficielles sur d'autres protéines de la matrice extracellulaire de la cellule eukaryote (fibronectine, collagène etc.), la colonisation épithéliale ou, parfois, à profondeur réduite en résultant.

L'adhérence est rencontrée surtout chez les bactéries Gram-négatives qui ont des ligands - lectines appelées adhésines - se trouvant dans les structures superficielles bactériennes, les piles (fimbries) ou la capsule. Les ligands s'accouplent aux radicaux spécifiques de certains récepteurs (glycolipides ou glycoprotéines) à la surface des cellules eukaryotes qu'ils colonisent ensuite.

L'étape suivante est l'envahissement et la traversée de l'épithélium respiratoire supérieur dont les cellules ne sont pas des phagocytaires professionnelles. Le processus de l'internalisation intraépithéliale des bactéries, qui est sous ample étude, bénéficie de la participation de la superfamille des intégrines qui ont une très haute affinité envers les ligands bactériens. Les intégrines transmettent des signaux transmembranaires qui déterminent le réarrangement du cytosquelette cellulaire par polymérisation des filaments d'actine. Les bactéries et les cellules eukaryotes communiquent entre elles ("cross talk") par des signaux transmembranaires: thyrosine phosphorylation des récepteurs cellulaires. Cela peut déclencher une explosion ("burst") respiratoire et l'activation de la cascade de l'acide arachidonique qui peuvent liquider une partie des bactéries, mais peuvent aussi être nocives par rapport aux cellules eukaryotes. Les bactéries

échappées aux vacuoles d'endocytose dans les cytoplasme envahissent les cellules voisines et pénètrent dans les phagocytes, déterminant la bactériémie, dont les détails sont moins étudiés.

Il suit l'envahissement hémotogène des méninges par percement de la barrière hémato-méningée (au niveau des plexus choroïdes dans les ventricules latéraux) et de celle hémato-cérébrale (au niveau d'autres capillaires cérébraux). La prolifération sous-arachnoïdienne des bactéries, favorisée par l'équipement immunologique pauvre d'ici, affecte l'organisme-hôte tant par voie directe spécifique (toxines et enzymes cytotoxiques et/ou neurotoxiques, superantigènes etc.) que surtout indirecte, non-spécifique, par déclenchement d'une réponse inflammatoire locale et systémique exagérée, faisant mal tant aux bactéries envahissantes mais aussi aux cellules eucaryotes.

Les produits de désintégration des parois cellulaires bactériennes (endotoxine, peptidoglycane, acide téichoïque etc.) activent beaucoup de cellules (le système monocyto-macrophagique, les polymorphonucléaires neutrophiles, les lymphocytes T, les thrombocytes, les endothéliums). Les cellules activées libèrent des cytokines, dont certaines avec un fort effet pro-inflammatoire (IL 1, IL 6, TNF α , INF γ) et d'autres anti-inflammatoires, de régulation (IL 4, IL 10, transforming growth factor α).

Les mêmes produits bactériens activent en même temps directement aussi la cascade du complément, de la coagulation et du métabolisme de l'acide arachidonique (avec production de prostaglandines, prostacyline, thromboxanes, leucotriènes, tous des médiateurs chimiques de l'inflammation). La suite en est la libération de produits cytotoxiques surtout pour l'endothélium (radicaux libres, y compris d'oxygène, monoxyde d'azote, protéases etc.). L'agression contre les endothéliums du tissu nerveux mène à des altérations fonctionnelles et à des lésions du système nerveux central: microthromboses, œdème cérébral, modifications du LCR, hypertension intracrânienne, altérations du métabolisme des tissus nerveux etc.

L'altération des endothéliums dans le reste de l'organisme mène à l'installation du syndrome de sepsis qui inclut des dysfonctions organiques variées, hypotension, différentes manifestations d'hypoperfusion. Les résultats en sont variables: détresse respiratoire aiguë de l'adulte, insuffisance rénale aiguë, choc endotoxinique, syndrome de dysfonction organique multiple, phénomènes possiblement associés à la méningite purulente.

À présent il existe de nombreuses recherches de thérapie adjuvante qui essaient de compléter la thérapie antimicrobienne, en attaquant les différentes phases spécifiques, mais surtout celles non-spécifiques de la pathogénie.