

Infections virales persistantes du cerveau de l'enfant

L'aspect clinique des infections virales chroniques du cerveau dépend de plusieurs facteurs : le type de cellules infectées, l'intensité de l'expression du génome viral dans la cellule et les conséquences de cette expression, la nature et l'importance de la réponse immune. Certains de ces facteurs peuvent modifier les fonctions supérieures des neurones sans altérer leur viabilité, si bien que manquent tous les signes inflammatoires et de nécrose traditionnellement associés aux encéphalites virales. La présence d'anticorps antiviraux dans le liquide céphalo-rachidien est, dans ces cas, essentielle au diagnostic.

Marc Tardieu
Odile Boespflug

Un virus, pour induire une infection persistante, doit d'abord pénétrer dans le système nerveux central (SNC). Il se lie ensuite à une structure réceptrice à la surface d'au moins l'un des types de cellules cérébrales, puis rentre dans le cytoplasme [1, 2]. Au-delà, le virus et la réponse immunitaire qu'il induit conjuguent leur action pour modifier la survie et le fonctionnement des cellules (*figure 1*). Cependant le champ d'étude des infections chroniques du SNC a dû être élargi ces dernières années. Les critères neuropathologiques classiques associant nécrose et signes inflammatoires, considérés longtemps comme essentiels pour identifier une infection virale, sont insuffisants [2]. Ainsi, ont été décrites des infections virales qui n'induisaient ni inflammation ni lyse cellulaire importante, mais qui inhibaient plus subtilement certaines fonctions hautement différenciées des cellules infectées, sans modifier leur survie.

Le cerveau est constitué de nombreux types cellulaires en étroite interaction : les neurones, dont les caractéristiques biologiques principales sont la conduite d'un potentiel d'action électrique et l'élaboration de neurotransmetteurs ; les astrocytes, dont le rôle complexe associe des fonctions biochimiques liées à la

neurotransmission, des fonctions de présentation des antigènes étrangers, de soutien anatomique, et probablement de nutrition des neurones ; les oligodendrocytes qui forment la myéline ; les cellules microgliales qui sont les macrophages résidents du cerveau ; les cellules épendymaires bordant les ventricules et les cellules des endothéliums vasculaires. Toutes les cellules du cerveau ne constituent pas une cible pour tous les virus car elles n'ont pas, à leur surface, tous les récepteurs nécessaires. De la présence ou de l'absence d'un tel récepteur, va, en partie, dépendre la possibilité d'infection d'une lignée cellulaire par un virus donné, et donc finalement le type de maladie induite par ce virus. Plusieurs autres facteurs influent aussi sur la diversité clinique des infections virales persistantes du cerveau comme l'âge auquel l'infection s'est produite, l'importance de la réponse immunologique ou encore l'intensité de l'expression du génome viral dans la cellule infectée.

Quatre exemples d'infections virales persistantes

- **Fœtopathie et cytomegalovirus.** Les plus fréquentes des infections persistantes du cerveau de l'enfant sont anténatales, induisant une fœto-

ADRESSE

M. Tardieu : ancien chef de clinique.
O. Boespflug : chef de clinique. Inserm U. 56 et unité de neurologie pédiatrique, hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

pathie. Elles sont le plus souvent dues au cytomégalovirus (CMV) ou au virus de la rubéole. Le CMV induit des fœtopathies de gravité variable allant d'un grand retard mental à une atteinte modérée parfois réduite à une surdité (Tableau I)[3]. Quel est le mécanisme des lésions cérébrales? Elles sont surtout d'origine ischémique, le virus infectant les cellules de l'endothélium vasculaire. La cellule endothéliale infectée, de volume accru, obstrue le capillaire et provoque des lésions en aval [4]. L'ischémie est à l'origine de la microcéphalie, des anomalies de gyration* du cerveau (par destruction des neurones durant leur phase de migration), des calcifications (qui sont un mode de cic-

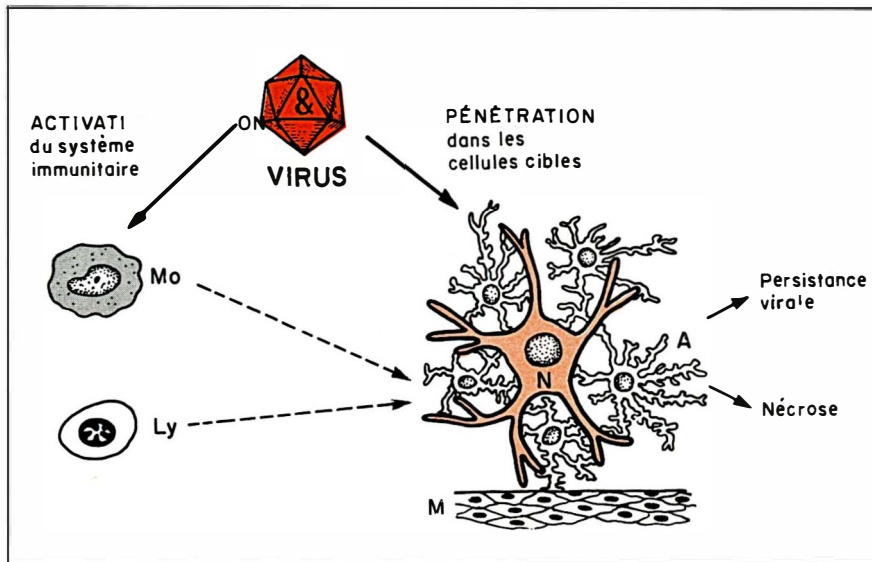


Figure 1. **Conséquences de l'infection virale sur la survie et le fonctionnement des cellules du système nerveux central.** Mo = macrophage; Ly = lymphocytes; A = astrocytes; N = neurones; M = cellules méningées.

* Anomalies de gyration: anomalie des circonvolutions cérébrales.

Tableau I				
COMPARAISON DE QUATRE ENCÉPHALITES CHRONIQUES SURVENANT CHEZ L'ENFANT				
	CMV congénital	PESS	Leucoencéphalite multifocale progressive	SIDA congénital
Caractéristiques				
Virus causal	Cytomégalovirus	Rougeole	Papovavirus	HIV
Age d'infection	anténatal	0-2 ans	tous	périnatal
Cellules cérébrales infectées	endothélium vasculaire	oligo, neurone, astrocyte	oligo	macrophage
Aspects cliniques				
Age de début	0-6 mois	10-12 ans	tous	0-5 ans
Retard mental	+	-	-	+
Démence acquise	-	+	+	-
Convulsion	+	+	-	-
Coma, troubles de la conscience	-	+	+	-
Atteinte motrice	±	±	+	++
Évolutivité	±	++	++	++ à ±
Méningite	±	-	-	-
Anticorps anti-viral dans le LCR	++	++	-	++
Neuropathologie				
Microcéphalie/ destruction neuronale	+	+	-	+
Démyélinisation	-	±	++	+
Calcification	++	-	-	++
Inflammation	+	+	-	+

trisation) (figure 2). La présence du virus dans le cerveau est probablement définitive, ce dont témoigne une sécrétion d'anticorps anti-CMV par des clones de lymphocytes présents à l'intérieur des enveloppes méningées. Cette sécrétion peut être facilement mise en évidence en comparant les titres d'anticorps anti-CMV dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le sang et en démon-

trant par électrophorèse des protéines du LCR sur gel d'Agar la présence de bandes d'immunoglobulines.

• **Panencéphalite sclérosante subaiguë et virus de la rougeole.** La panencéphalite sclérosante subaiguë est de mécanisme très différent (Tableau I). Le virus de la rougeole pénètre directement dans plusieurs types de cellules cérébrales, en parti-

RÉFÉRENCES

1. Tardieu M, Epstein RL, Weiner HL. Interaction of viruses with cell surface receptors. *Int Rev Cytol* 1982; 80: 27-62.
2. Southern P, Oldstone MBA. Medical consequences of persistent viral infection. *N Engl J Med* 1986; 314: 359-67.
3. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, et al. Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1987; 111: 343-8.
4. Marques Dias MJ, Harmant-van Rijckevorsel G, Landrieu P, Lyon G. Prenatal cytomegalovirus disease and cerebral microgyria: Evidence for perfusion failure, not disturbance of histogenesis, as the major cause of fetal cytomegalovirus encephalopathy. *Neuropediatrics* 1984; 15: 18-24.
5. Ter Meulen V, Stephenson JR, Kreth WH. Subacute sclerosing panencephalitis. In: Fraenkel-Conrat H, Wagner RR, eds. *Comprehensive Virology. Vol. 18. Virus-Host Interactions. Receptors, Persistence and Neurologic Disease*. New York: Plenum Press, 1983: 105-59.
6. Case Record 1986, n° 25. *N Engl J Med* 1986; 314: 1689-700.
7. Haase AT, Ventura P, Gibbs CJ Jr, Tournelotte WW. Measles virus nucleotide sequences: detection by hybridization *in situ*. *Science* 1981; 212: 672-5.
8. Fournier JG, Tardieu M, Lebon P, et al. Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral-blood and brain perivascular infiltrates of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 1985; 313: 910-5.
9. Hall WW, Choppin PW. Evidence for lack of synthesis of the M polypeptide of measles virus in brain cells in subacute sclerosing panencephalitis. *Virology* 1979; 99: 443-7.
10. Hall WW, Lamb RA, Choppin PW. Measles and subacute sclerosing panencephalitis virus proteins: lack of antibodies to the M protein in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 2047-51.

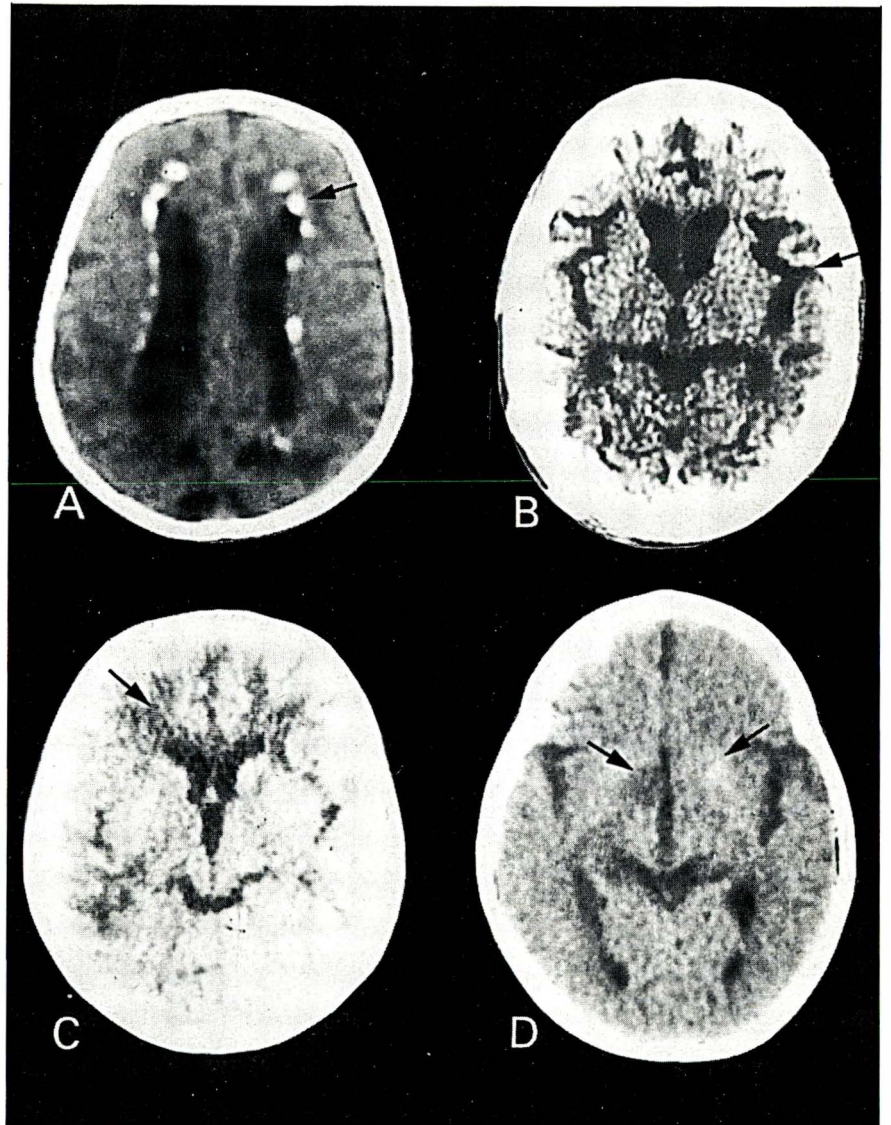


Figure 2. **Quatre exemples d'infections virales persistantes. Aspects scannographiques.** A. infection congénitale à CMV (calcifications périventriculaires); B. panencéphalite sclérosante subaiguë (atrophie corticale); C. leucoencéphalite multifocale progressive (clarté de la substance blanche) (collection Dr Aicardi); D. syndrome de déficit immunitaire acquis périnatal (calcifications; clarté).

culier les oligodendrocytes, les neurones et les astrocytes [5, 6]. Le pourcentage de cellules infectées est, d'après des études par hybridation *in situ* sur coupe tissulaire, de l'ordre de 5 à 10% [7, 8]. Deux points sont particulièrement curieux: la séquence des événements cliniques ou virologiques et le mode de persistance du virus dans le cerveau. C'est durant les deux premières années de vie qu'a lieu, en règle, l'infection par le virus de la rougeole, infection dont l'aspect clinique est banal. Une dizaine d'années plus tard l'encéphalite débute cliniquement par une altération discrète des fonctions cognitives. S'installent ensuite une démence progressive, différents types de convulsions et de myoclonies puis une dégradation profonde de l'état de l'enfant qui devient grabataire et finalement décède. Il existe tout au long de la maladie, et probablement même avant les premiers signes cliniques, une production intense d'anticorps anti-rougeole dans le LCR. Aucune des nombreuses études faites n'a démontré l'existence de déficit immunitaire chez ces enfants. Comment le virus a-t-il pu pénétrer dans le SNC, ce qui n'est pas le cas au cours des rougeoles habituelles, et comment peut-il persister si longtemps dans les cellules? Le problème a été en partie résolu ces dernières années: le génome viral est exprimé dans la cellule infectée, mais l'un des ARN messagers codant pour l'un des polypeptides viraux n'est pas traduit [9-14]. L'absence de ce polypeptide viral M (pour matrice) empêche le virion de se former à nouveau pour sortir du cytoplasme et infecter d'autres cellules. L'absence de traduction de l'ARN messager paraît dépendre de l'état de maturation de la cellule hôte, en particulier le neurone, comme l'ont suggéré des expériences *in vitro* [15, 16].

• **Leucoencéphalite multifocale progressive et virus JC.** Au cours de la leucoencéphalite multifocale progressive, seuls les oligodendrocytes sont infectés par un papovavirus, le virus JC (d'après les initiales du premier malade reconnu) (*Tableau I*). Les oligodendrocytes sont progressivement détruits et les astrocytes proches sont hypertrophiés avec une curieuse déformation de leur noyau.

Cette encéphalite n'est observée que chez des sujets ayant un déficit immunitaire, le plus souvent acquis (traitement immunosuppresseur, infection par le virus de l'immunodéficiência humaine) [17]. L'expression clinique est dramatique et dépend de la destruction de la substance blanche: une démence s'installe, assez rapidement associée à une ataxie, à une atteinte de la vision et à des paralysies des membres (*figure 2*). L'évolution se fait en quelques mois vers le décès. Le virus causal est très répandu et l'infection initiale, souvent inapparente, a lieu durant l'enfance dans la majorité de la population normale. Là encore, la raison de l'éclosion d'une symptomatologie cérébrale tardivement après l'infection primaire, chez des sujets en état d'immunodépression, est inconnue.

• **HIV et atteinte nerveuse.** Le virus de l'immunodéficiência humaine (Sida) (HIV, *human immunodeficiency virus*) provoque, outre le déficit immunitaire, une atteinte du SNC. Après transmission materno-fœtale du virus, la symptomatologie cérébrale dépend essentiellement du HIV car, à cet âge, les autres infections opportunistes du cerveau (toxoplasmose, infection à CMV) sont rares. La fréquence de l'atteinte clinique est d'environ un tiers des nourrissons infectés, bien que les infections intracérébrales cliniquement inapparentes soient probablement beaucoup plus fréquentes [18-20]. Les atteintes les plus sévères associent successivement une atteinte motrice puis un arrêt du développement psychomoteur. Il existe également une dyspraxie* bucco-faciale gênant la parole, la déglutition et la mastication [20]. La gravité de l'atteinte neurologique paraît liée à l'âge précoce de début, à la profondeur du déficit immunitaire et probablement à l'origine géographique des malades. Le LCR ne comporte ni hypercellularité ni hyperprotéinorachie, mais une production intrathécale d'anticorps anti-HIV est très fréquente. Quelles sont les cellules

infectées dans le cerveau? Toutes les études concordent maintenant pour constater que le HIV infecte essentiellement les macrophages du cerveau (la microglie) [21, 22]. Neurones et astrocytes ne sont probablement altérés qu'indirectement, peut-être du fait de facteurs neurotrophiques ou neurotoxiques d'origine macrophagique dont les productions seraient modifiées par l'infection. Ces quatre exemples montrent la diversité des conséquences d'une persistance virale dans une cellule du système nerveux. Une meilleure compréhension de ces infections ne peut passer que par une approche expérimentale. Celle-ci doit étudier la reconnaissance par un virus de sa cellule hôte, les conséquences intracellulaires de l'infection, et enfin l'interaction complexe du système immunitaire et du système nerveux. Ces points vont être discutés dans la suite de ce travail.

Interaction virus-cellule hôte

Il est possible d'obtenir des cultures de neurones et d'astrocytes à partir de cortex cérébral ou de moelle épinière embryonnaire. Suivant les conditions de culture et l'origine du prélèvement, les pourcentages respectifs de neurones, d'astrocytes, de fibroblastes, voire de cellules microgliales, varient. L'origine des cellules est reconnue par leur morphologie et par la présence de marqueurs antigéniques spécifiques, soit à leur surface soit dans leur cytosquelette, dont la *figure 3* montre des exemples. Il a été bien démontré que les neurones et les astrocytes en culture étaient capables d'une maturation phénotypique, particulièrement bien étudiée pour les activités liées à la neurotransmission (synthèse, fixation membranaire et captation transmembranaire de neurotransmetteurs) et pour les activités électrophysiologiques (capacité de conduction de différence de potentiel) [23].

L'interaction directe d'un virus donné et de neurones ou d'astrocytes peut ainsi être étudiée en l'absence d'autres facteurs, en particulier immunitaires. Ainsi, par différentes techniques, peut-on étudier la capacité de fixation du virus sur la membrane, la présence d'antigène viral

* *Dyspraxie*: défaut d'utilisation de la bouche et de la langue.

RÉFÉRENCES

11. Wechsler SL, Weiner HL, Fields BN. Immune response in subacute sclerosing panencephalitis: reduced antibody response to the matrix protein of measles virus. *J Immunol* 1979; 123: 884-9.
12. Sheppard RD, Raine CS, Bornstein MB, Udem SA. Measles virus matrix protein synthesized in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *Science* 1985; 288: 1219-21.
13. Carter MJ, Willcocks MM, ter Meulen V. Defective translation of measles virus matrix protein in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *Nature* 1983; 305: 153-5.
14. Cattaneo R, Rebmann G, Baczkó K, et al. Altered ratio of measles virus transcripts in diseased human brains. *Virology* 1987; 160: 523-6.
15. Miller CA, Carrigan DR. Reversible repression and activation of measles virus infection in neural cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 1629-33.
16. Cattaneo R, Schmid A, Billeter MA, et al. Multiple viral mutations rather than host factors cause defective measles virus gene expression in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *J Virol* 1988; 62: 1388-97.
17. Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy 30 years later. *N Engl J Med* 1988; 318: 315-6.
18. Belman AL, Ultman MH, Horoupian D, et al. Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18: 560-6.
19. Epstein LG, Sharer LH, Oleske JM, et al. Neurologic manifestation of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 1986; 78: 678-87.
20. Tardieu M, Blanche S, Rouzioux C, et al. Atteintes du système nerveux au cours des infections à HIV1 du nourrisson. *Arch Fr Pediatr* 1987; 44: 495-9.
21. Vazeux R, Brousse N, Jarry A, et al. AIDS subacute encephalitis. Identification of HIV-infected cells. *Am J Pathol* 1987; 126: 403-10.
22. Price RW, Brew B, Sidtis J, et al. The brain in AIDS. Central Nervous System HIV1 infection and AIDS Dementia Complex. *Science* 1988; 239: 586-92.

dans le cytoplasme (figure 4), la multiplication virale par titration séquentielle du virus dans le surnageant de culture. On peut également apprécier le type de lésions cellulaires provoquées par le virus, lésions qui sont parfois différentes d'une cellule à l'autre. C'est le cas d'un coronavirus, le MHV3, qui provoque en 36 heures de larges plages de lyses visibles d'abord sous forme de syncytium lorsqu'il infecte, *in vitro*, des cellules méningées [24]. Ce même virus, utilisé au même titre infectieux, ne détruit les neurones qu'en sept jours avec peu de syncytium formé alors que la réplication virale est intense dès le deuxième jour post-infectieux. Quant aux astrocytes, leur morphologie n'est que peu altérée au long cours alors qu'ils deviennent chroniquement infectés [24]. Cela nous a permis d'étudier plusieurs fonctions, liées aux activités de neurotransmission, de neurones et d'astrocytes infectés, mais non détruits par un virus. Il a été, ainsi, démontré dans les neurones et astrocytes infectés, des altérations sélectives d'affinité du récepteur pour certaines benzodiazepines ou d'activité de recaptation du GABA* alors que les activités de synthèse du GABA ou de l'acétylcholine étaient préservées de même qu'étaient normales d'autres activités de captation membranaires comme celle du glucose et de la choline [25]. Dans le même ordre d'idées, l'infection par le virus de la lymphochorio-méningite (LCMV) peut induire chez certaines souris une infection chronique des cellules synthétisant l'hormone de croissance, sans lyse cellulaire ni inflammation [26]. Cette infection provoque un retard de croissance et des hypoglycémies par défaut de synthèse de l'hormone de croissance. *In vitro*, l'infection par le LCMV de cellules neuroblastiques en culture peut altérer sélectivement certaines activités enzymatiques, comme l'acétylcholine estérase ou la choline-acétyl-transférase [27, 28]. Ainsi, dans plusieurs systèmes expérimentaux, l'infection virale chronique de cellules nerveuses peut ne s'accompagner ni de nécrose, ni

* GABA = acide γ amino-butyrique.

d'inflammation, mais entraîner des altérations des fonctions différenciées sans perturbation des fonctions vitales de la cellule (une altération des « fonctions de luxe » de la cellule) [27]. Ce peut être l'un des mécanismes de l'atteinte très progressive des neurones et des astrocytes au cours des encéphalites chroniques où, souvent, la destruction neuronale est tardive par rapport au début des signes cliniques. Ce n'est pas le seul et il est probablement intriqué avec les conséquences de la réponse immune intracérébrale stimulée par la présence d'antigènes viraux à la surface de cellules du SNC.

Virus, cerveau et système immunitaire

Le cerveau est un organe relativement isolé de l'action du système immunitaire pour plusieurs raisons. La première est l'absence, dans le système nerveux, de drainage lymphatique, et la présence de la barrière hémato-méningée, barrière physique à l'entrée dans le cerveau de nombreuses substances. Cependant, des résultats expérimentaux nouveaux ont montré que cette barrière n'était pas absolue et que des lymphocytes T activés (quel que soit l'antigène utilisé pour cette activation) peuvent la traverser. Ainsi le système nerveux n'est pas isolé mais paraît patrouillé en permanence par des lymphocytes T activés. Un autre argument en faveur de l'isolement relatif du SNC est constitué par les expériences de greffes hétérologues dans le SNC, qui n'ont souvent montré que des rejets incomplets. A ces données anciennement connues, s'est ajouté un dernier facteur d'isolement immunologique du système nerveux : la très faible expression des différentes molécules du complexe majeur d'histocompatibilité à la surface des cellules cérébrales, expression qui est pourtant indispensable pour la présentation des antigènes et l'adhérence des lymphocytes T, à la surface des cellules infectées [29, 30]. Ainsi, lorsque des antigènes viraux persistent à la surface d'une des cellules constitutives du cerveau, une stimulation du système immunitaire peut s'établir, avec les restrictions que nous venons de voir. La réponse immune peut retentir sur les neu-

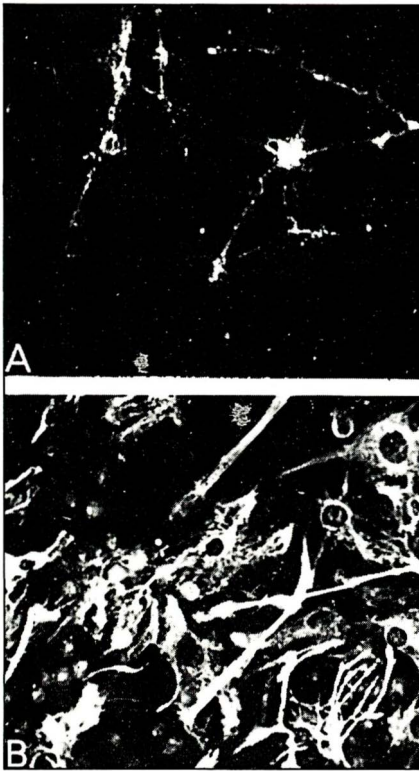
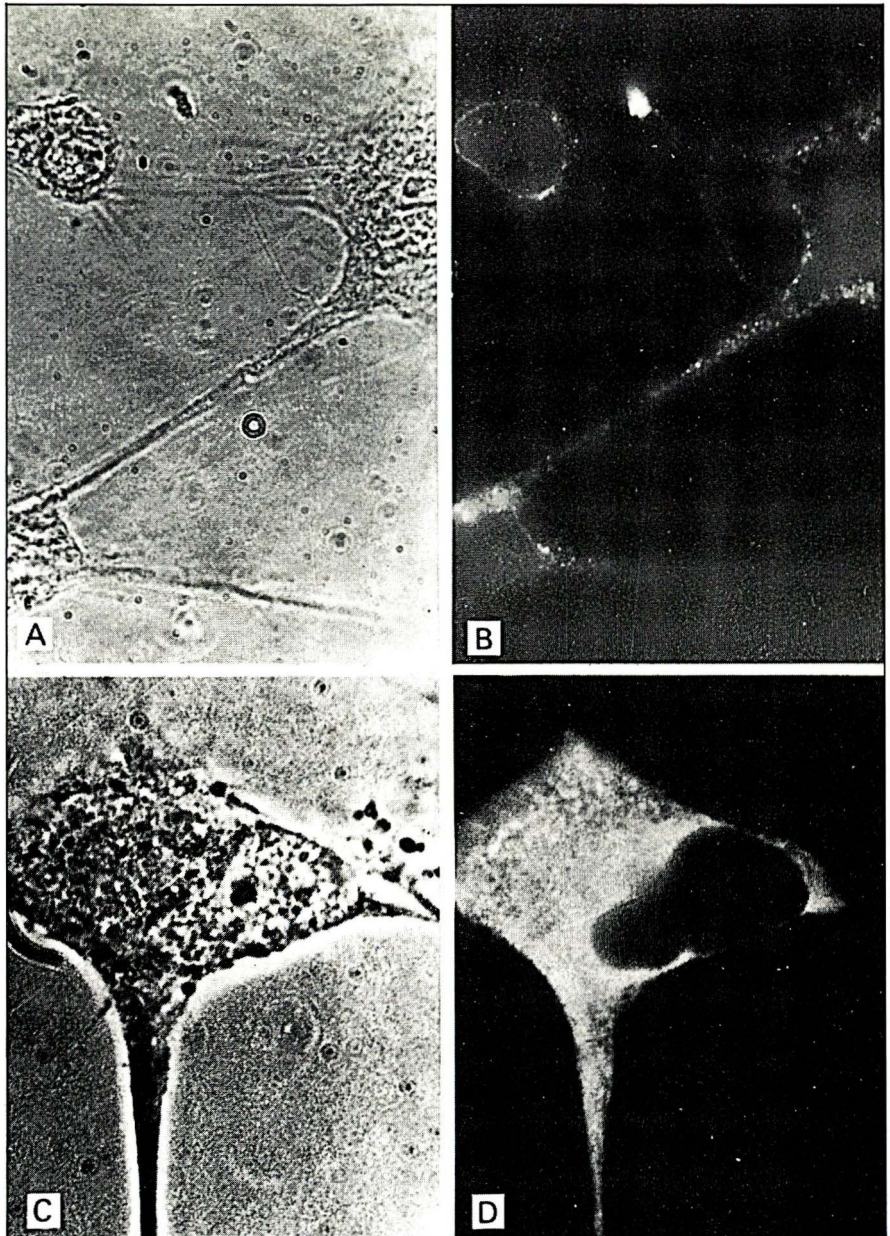


Figure 3. **Marquage antigénique spécifique du cytosquelette des neurones et des astrocytes.** Cliché A : neurones (anticorps anti-neurofilaments). Cliché B : astrocytes (anticorps anti-GFAP); visualisation par immunofluorescence indirecte. (GFAP = glial fibrillary acidic protein).

Figure 4. **Mise en évidence par immunofluorescence indirecte de particules virales ou d'antigène viral.** Clichés A-B : particules virales (virus III de l'hépatite de souris) à la surface d'un neurone 30 minutes après infection. Clichés C-D : antigène viral (même virus) à l'intérieur du cytoplasme d'un neurone 24 heures après infection.



rones et les astrocytes; elle s'auto-amplifie également par l'intermédiaire de sécrétion de cytokines qui, elles aussi, agissent sur les cellules cérébrales.

Antigénicité croisée et anticorps anti-idiotypes

Des anticorps engendrés à l'occasion d'une réponse immune normale contre un virus peuvent reconnaître fortuitement certaines structures antigéniques à la surface de cellules

du système nerveux. Beaucoup de protéines virales partagent des épitopes avec des protéines cellulaires, comme cela a été bien démontré à l'aide d'anticorps monoclonaux [31]. On peut citer également dans ce cadre les homologies de séquences décrites, par exemple, entre la protéine P3 du virus de la rougeole et la protéine basique de la myéline, la protéine VP2 du virus polio et le récepteur à l'acétylcholine [32]. De plus, l'infection virale provoque la sécrétion d'un premier type d'an-

ticorps qui, par son antigénicité propre, provoque la sécrétion d'un deuxième anticorps qui reconnaît le premier. Ce deuxième anticorps dit anti-idiotype peut reconnaître les mêmes structures que le virus lui-même, c'est-à-dire en particulier les éventuels récepteurs pour le virus à la surface des cellules cérébrales. L'existence de ces anticorps anti-idiotypes et leur capacité à reconnaître sélectivement une des lignées cellulaires du cerveau a été démontrée expérimentalement et peut représen-

RÉFÉRENCES

23. Boespflug O, Swaiman KF. Neurotransmitter changes during development of cortical neuronal cultures. *Dev Neurosci* 1986; 8 : 102-10.
24. Tardieu M, Boespflug O, Barbé T. Selective affinity of a neurotropic coronavirus (MHV3) for ependymal cells, neurons and meningeal cells. *J Virol* 1986; 60 : 574-82.
25. Tardieu M, Boespflug O, Godfraind C. Selective tropism of MHV3 for CNS cells and consequences of MHV3 infection on CNS cells activities. In: Lai M, Stohman S, eds. *Coronaviruses*. New York: Plenum Press, 1987; 437-70.
26. Oldstone MBA, Rodriguez M, Daughaday WH, et al. Viral perturbation of endocrine function: disorder of cell function leading to disturbed homeostasis and disease. *Nature* 1984; 307 : 278-80.
27. Oldstone MBA. Molecular anatomy of viral disease. *Neurology* 1987; 37 : 453-60.
28. Oldstone MBA, Holmstoen J, Welsh RM Jr. Alterations of acetylcholine enzymes in neuroblastoma cells persistently infected with lymphocytic choriomeningitis virus. *J Cell Physiol* 1977; 91 : 459-72.
29. Tardieu M. Neuropathies et encéphalopathies immunes. In: Griscelli C, Priour AM, ed. *Immunopathologie et Rhumatologie Pédiatriques*. Paris: Doin, 1988 (sous presse).
30. Lipkin WI, Tyler KL, Waksman BH. Viruses, the immune system and central nervous system diseases. *TINS* 1988; 11 : 43-5.
31. Tardieu M, Powers ML, Hauser SL, Weiner HL. Autoimmunity following viral infection: Demonstration of monoclonal antibodies against normal tissue following infection of mice with reovirus and demonstration of shared antigenicity between virus and lymphocytes. *Eur J Immunol* 1984; 14 : 561-5.
32. Oldstone MBA. Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 1987; 50 : 819-20.
33. Nepom JT, Weiner HL, Dichter MA, et al. Identification of a hemagglutinin specific idotype associated with reovirus recognition shared by lymphoid and neural cells. *J Exp Med* 1982; 155 : 155-67.
34. Wong GHW, Bartlett PF, Lark-Lewis I, et al. Inducible expression of H2 and Ia antigens on brain cells. *Nature* 1984; 310 : 688-91.
35. Fontana A, Fierz W, Wekerle H. Astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T-cell lines. *Nature* 1984; 307 : 273-6.
36. Massa PT, Dorries R, ter Meulen V. Viral particles induce Ia antigen expression on astrocytes. *Nature* 1986; 326 : 543-6.

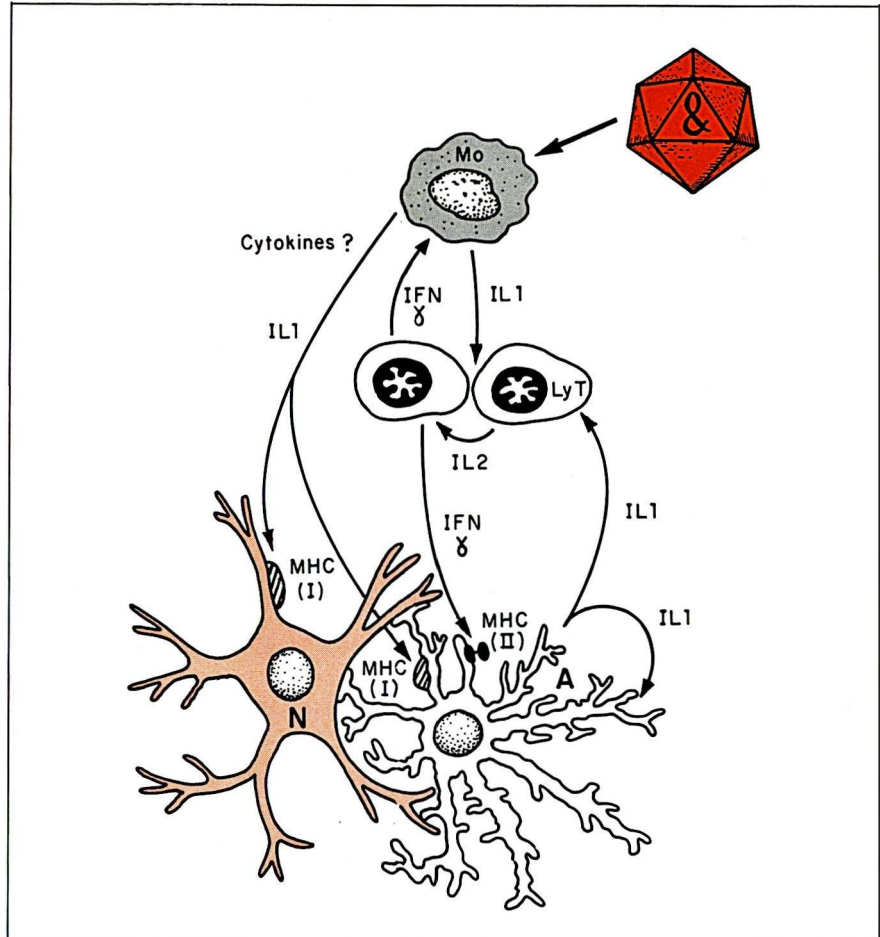


Figure 5. **Schéma du rôle des cytokines dans l'interaction du système immunitaire et du système nerveux central.** IL = interleukine; IFN = interféron; LyT = lymphocyte T; MHC = complexe majeur d'histocompatibilité.

ter un élément important de l'auto-immunité post-virale [33].

Neurones, astrocytes et cytokines

Le retentissement, sur les neurones et les astrocytes, des cytokines, sécrétées lors de l'infection virale, est encore très mal connu, en particulier en pathologie humaine. Nous avons vu cependant qu'un mécanisme possible de l'encéphalopathie liée au Sida était la sécrétion de facteurs solubles par les cellules microgliales infectées par le HIV.

En premier lieu, l'interféron γ sécrété par les cellules immunes lors de l'infection, mais également certains virus comme celui de la rougeole, peuvent induire l'expression d'anti-

gènes du complexe majeur d'histocompatibilité à la surface des cellules cérébrales. Ainsi, *in vitro*, l'expression des antigènes de classe I peut être induite à la surface des neurones et des astrocytes et celle des antigènes de classe II à la surface des astrocytes et des cellules de l'endothélium vasculaire [34-36] (figure 5). Sur des coupes tissulaires, reflétant mieux la situation *in vivo*, ces antigènes sont observés sur les cellules gliales après infection virale, alors qu'ils ne sont pas exprimés dans les régions ayant subi un traumatisme mécanique. L'expression *in vivo* des antigènes de classe II à la surface des astrocytes reste cependant encore discutée. Les astrocytes pourraient ainsi, grâce à leur capacité d'expression des antigènes de classe II du complexe

majeur d'histocompatibilité, prendre le rôle, dans le cerveau, de cellules présentatrices d'antigène aux lymphocytes T [34-36].

Les astrocytes sont également capables de sécréter des cytokines intervenant dans la réponse immune, comme l'interleukine I (IL1) qui augmente la sécrétion d'interleukine II (IL2) par les lymphocytes T (et donc amplifie la réponse immune), comme l'interféron β , l'IL3 ou la lymphotoxine (figure 5). Une prolifération des astrocytes est induite lorsqu'ils sont soumis à l'IL1, ce qui est vraisemblablement la cause des réactions gliales à proximité des foyers inflammatoires [34-36].

Les effets d'autres cytokines, souvent sécrétées par les lymphocytes et les macrophages activés comme les neuroleukines, le *tumor necrosis factor* (TNF), l'*epidermal growth factor* (EGF) ou les *fibroblasts growth factors* (FGF) n'ont encore été étudiés qu'*in vitro* mais ils paraissent de grande importance. Elles sont sécrétées très rapidement au cours de l'infection virale. Leur action sur les cellules du SNC pourrait expliquer certaines altérations précoces du fonctionnement neuronal et astrocytaire avant l'installation de la réponse anticorps ou de certaines réponses immunes cellulaires.

Conclusion

Plusieurs notions se dégagent de l'étude des infections virales persistantes du cerveau : (1) la sémiologie clinique est variable, dépendant en particulier du type de cellules du SNC infectées : une interaction spécifique s'établit entre le virus et sa cellule cible dans le cerveau ; (2) reconnaître l'infection virale chronique est parfois difficile car les signes inflammatoires et de nécrose peuvent manquer. La recherche d'une sécrétion intrathécale d'anticorps est l'examen biologique de routine le plus utile ; (3) l'intrication est complexe entre le métabolisme de la cellule chroniquement infectée, le génome viral et la réponse immune engendrée. Les connaissances nouvelles en neuro-immunologie et en neurobiologie permettent une approche de très grand intérêt qui n'en est qu'à son tout début ■

m/s n° 9 vol. 4, novembre 88

Summary

Chronic viral infections of CNS induce various diseases including foetopathies and late-onset encephalitis such as subacute sclerosing panencephalitis. The induced diseases depend upon the type and the maturation of the infected cell as well as upon the intensity of viral genomic expression in the cells. Thus, chronic viral infection may induce alterations of highly differentiated cellular functions without perturbation of vital functions. Immune response modifies the activities of neurones and astrocytes through, for example, molecular mimicry between viral and cellular proteins or anti-idiotypic antibodies recognizing viral receptors on cytoplasmic outer membrane. Cytokines, which are secreted both by some immune and CNS cells, are part of a complex network of interactions between the CNS and the immune system.

TIRÉS A PART

M. Tardieu.