COURS NEB5000 VIRO

PATHOGENESE DES INFECTIONS VIRALES NEUROTROPES

d'après le cours de Michel BRAHIC, Unité des virus lents, Institut Pasteur

INTRODUCTION

Lors d'une infection virale, la disparition des symptômes et la régression de la maladie ne s'accompagne pas forcément de l'élimination complète de l'agent infectieux. En effet, dans certains cas, le génome viral reste présent dans l'organisme et peut donner lieu ultérieurement à une maladie chronique évoluant parfois progressivement durant toute la vie de l'indivI du. Les infections virales persistantes représentent un problème majeur de santé publique. Elles sont impliquées dans de nombreuses pathologies humaines qui vont de maladies bénignes comme des infections herpétiques à des syndromes graves dont l'exemple le plus tristement célèbre est celui du SIDA, mais aussi des hépatites B ou C.

Virus	Famille	Cellules et tissus associés à l'infection persistante	Maladie
Virus herpès simplex (HSV1 et 2)	Herpèsvirus	Neurones	Herpès labial et génital, encéphalite, kératites
Virus de la varicelle	Herpèsvirus	Neurones	Varicelle-Zona
Cytomégalovirus (CMV)	Herpèsvirus	Lymphocytes, monocytes, rein, glandes salivaires	Pneumonie, encéphalite, rétinite, colite
Virus d'Epstein Barr	Herpèsvirus	Lymphocyte B, cellules épithéliales du pharynx	Mononucléose infectieuse, lymphome de Burkitt, cancer du nasopharynx
Virus JC	Polyomavirus	Rein, système nerveux central (SNC)	Leucoencéphalite multifocale progressive (LMP)
Virus de l'hépatite B	Hépadnavirus	Hépatocytes, pancréas (?), mœlle osseuse (?)	Hépatite chronique, cancer primitif du foie
Virus du papillome	Papillomavirus	Peau	Papillomes, carcinomes
Virus de la rougeole	Paramyxovirus	Neurones, cellules gliales	Panencéphalite sclérosante subaigüe (SSPE), MIBE
HIV 1 et 2	Rétrovirus	Lymphocytes, monocytes, microglie	Syndrome d'immunodéficience humaine (SIDA)
Virus LymphoTropes Humain (HTLV)	Rétrovirus	Lymphocytes	Leucémie (ATL), Paraparésie Spastique Tropicale (TSP)

Maladies induites par des virus persistant chez l'homme (d'après R. Ahmed, 1990)

La persistance virale est un phénomène complexe et représente un domaine d'étude important en virologie. Les infections virales persistantes ont été divisées schématiquement en deux types: les infections chroniques productives et les infections latentes. Lors d'une infection chronique productive, il y aproduction permanente de particules virales infectieuses. C'est le cas par exemple de l'infection par le virus de l'hépatite B (Marion et Robinson 1983). Par opposition, lors d'une infection latente, seul le génome viral est présent dans les cellules infectées. La production de particules virales n'apparaît qu'épisodiquement lors des périodes de réactivation. Un exemple de ce type d'infection chez l'homme est l'infection par les virus de l'herpes (Roizman et Sears 1987; Stevens 1989). Cette classification s'avère cependant un peu trop schématique étant donnée la complexité des mécanismes impliqués dans la persistance virale. En effet, l'infection peut être chronique ou latente suivant le type cellulaire infecté. Le virus de l'hépatite B donne une infection productive dans les hépatocytes alors qu'elle est latente dans les lymphocytes (Korba, Cote et al. 1988). Le virus Epstein-Barr (EBV) persiste de façon latente dans les lymphocytes B mais on observe également une infection productive des cellules épithéliales du pharynx (Korba, Cote et al.1988; Rickinson 1988; Yao, Rickinson et al. 1985). L'infection productive ou latente peut également dépendre de l'état d'activation des cellules. C'est le cas par exemple de l'infection des cellules par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) pour lequel l'infection est productive dans les macrophages et les cellules T CD4+ activées, alors qu'elle est latente dans les cellules au repos. Ces exemples illustrent bien la difficulté de définir de façon précise la nature d'une infection persistante.

L'établissement et le maintien de la persistance d'un virus dans un organisme est la résultante de nombreux mécanismes. Pour persister, plusieurs conditions sont nécessaires. De nombreuses stratégies permettant aux virus de remplir ces conditions ont été décrites. Trois aspects seront abordés dans ce chapitre:
1- les principaux mécanismes qui permettent à un virus d'établir une infection persistante
2- les sites d'infections persistantes virales avec en particulier un site privilégié: le système nerveux central
3- les gènes viraux qui contrôlent la persistance.
Ce dernier aspect est évidemment complexe et très vaste étant donné la diversité des mécanismes impliqués dans la persistance virale. Nous nous limiterons donc à la description d'un exemple précis, l'infection par le Virus de la ChorioMénigite Lymphocytaire (LCMV) pour lesquel il a été établi de façon clair un lien entre un gène et la capacité d'un virus à persister.

I- LES MECANISMES DE PERSISTANCE VIRALES

Pour persister, deux conditions majeures sont nécessaires. Tout d'abord, le virus ne doit pas lyser toutes les cellules infectées et son potentiel cytolytique doit être régulé. Ensuite, le virus doit échapper à la réponse immunitaire de l'hôte. Pour cela, les virus ont développé de nombreuses stratégies, dont voici quelques exemples:

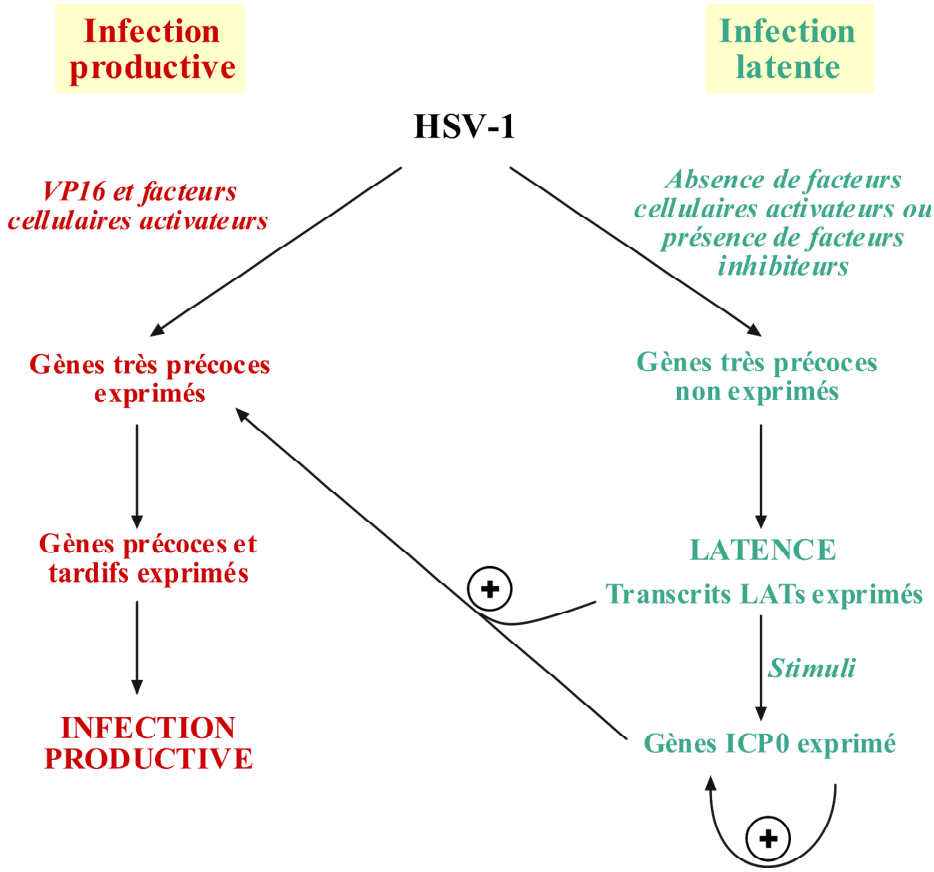
A - Régulation du potentiel lytique

Pour qu'un virus persiste dans un organisme, la première condition requise est la survie d'un certain nombre de cellules infectées. Certains virus se répliquent sans tuer la cellule infectée et ont donc une facilité particulière à établir un état de persistance. C'est le cas par exemple de certains rétrovirus et du virus LCMV. Le problème est différent pour des virus qui ont un potentiel cytolytique ou qui, lors du cycle viral, perturbent de façon importante le métabolisme cellulaire et donc l'intégrité de la cellule. Lors d'une infection persistante, ces virus doivent réguler leur potentiel lytique afin de limiter le taux de mortalité des

cellules infectées. Différentes stratégies ont été développées par les virus afin de limiter voire d'éliminer leur potentiel lytique.

1 - Restriction de l'expression de gènes viraux

Un exemple de régulation du potentiel lytique par restriction de l'expression de gènes viraux est l'infection des neurones par le virus de l'herpes simplex 1 (HSV-1). Après infection des tissus périphériques (muqueuses), le virus remonte par voie axonale rétrograde et une infection persistante latente s'établit dans les neurones, principalement les neurones des ganglions sensoriels. Le virus HSV-l est un virus lytique. La protéine virale VP16 est associée aux virions infectieux. Lors de l'infection productive, la protéine VP16 interagit avec des facteurs transcriptionnels comme le facteur Oct-l et induit ainsi la transcription des gènes très précoces. Les produits des gènes très précoces (ICPO, ICP4 et ICP27) vont trans-activer les gènes précoces et les gènes tardifs responsables de la lyse cellulaire. L'établissement de la latencœ dans les neurones est liée à une absence d'expression des gènes très précoces et donc une répression de l'activité cytolytique. Des données indiquent que la protéine VP16 n'est pas fonctionnelle dans les neurones. Deux hypothèses ont été avancées. D'une part, des facteurs cellulaires nécessaires à la fonction de la protéine VP16 seraient absents dans les neurones. En effet, He et al. ont montré que des neurones du système nerveux périphérique n'expriment pas le facteur Oct-1 (He, Treacy et al. 1989). D'autre part, il est possible que la fonction de la protéine VP16 soit inhibée par des facteurs neuronaux qui pourraient par exemple entrer en compétition pour la fixation sur le promoteur des gènes très précoces. Ainsi, lors d'une infection latente dans les neurones, un très faible nombre de transcrits du virus HSV-1 sont détectés. Les seuls gènes viraux exprimés sont les gènes codant poux les transcrits LATs (Latency-Associated Transcripts). Ce sont de petits ARNs antisens complémentaires de l'extrémité 3' de l'ARNm correspondant au gène très précoce ICPO (Stevens, Wagner et al. 1987). La répression des ARNm ICPO par les transcrits LATs avait été proposé comme mécanisme pouvant expliquer le maintien de la latence. Cependant, des virus mutants n'exprimant pas les transcrits LATs sont capables de produire une infection latente dans les neurones (Sedarati, Izumi et al. 1989). Les transcrits LATs ne semblent donc pas jouer de rôle dans l'établissement et le maintien de la latence. Ces molécules pourraient être impliquées dans la réactivation virale. La réactivation de la réplication du virus HSV-1 peut être induite par des stimuli externes tels que des stress physiques ou émotionnels. La réactivation est liée à l'expression des gènes très précoces activée en particulier par le produit du gène ICPO (Garcia- Blanco et Cullen 1991).



Régulation de la latence du virus HSV-1

L'expression des gènes très précoces est la première étapes de l'infection productive. Celle-ci requiert la fonction de la protéine VP16 en association avec des facteurs cellulaires. Dans les neurones, la protéines VP16 n'est pas fonctionnelle et la latence peut ainsi être établie. Durant cette phase, seuls les transcrits LATs sont détectés. Ceux-ci ne sont pas nécessaires au maintien de la latence mais sont probablement impliqué dans la réactivation de la réplication virales. Certain stimuli externes peuvent induire l'expression du gène ICP0. Le produit de ce gène active sa propre transcription ainsi que celle des autres gènes très précoces, conduisant à une infection productive.
(modifié d'après Garcia-Blanco et al., 1991)

2 - Génération de variants viraux

L'établissement et le maintien de la persistance virale peut faire appel à l'apparition de variants qui ont perdu leur pouvoir lytique. Un exemple de l'apparition de variants viraux lors d'une infection persistante est le cas du virus de la rougeole. Ce virus est responsable, chez l'enfant, d'un exanthème aigu peu étendu. Dans de rares cas, il peut donner lieu à une maladie neurodégénérative du système nerveux central (SNC), la panencéphalite sclérosante subaiguë (SSPE). Celle ci est dut à une infection persistante des neurones et des cellules gliales du SNC par des variants viraux. Cette maladie est caractérisée par l'absence de production de particules virales infectieuses. L'étude de matériel isolé à partir du SNC de patients atteints de SSPE a permis la mise en évidence de variants viraux défectifs, incapables de s'assembler et de produire un cycle lytique. Des mutations dans plusieurs gènes viraux ont été décrites. En particulier, il semble qu'une accumulation de mutations dans le gène codant pour la protéine de matrice (M) soit responsable d'une altération voire d'une absence de l'expression de cette protéine. Des mutations dans d'autres parties du génome ont également été décrites, notamment dans les gènes codant pour la protéine de fusion (F), pour l'hémagglutinine (H), ou pour la phosphoprotéine (P). Ces protéines sont nécessaires au cycle lytique et une

modification de l'expression de ces protéines, en particulier de la protéine M, pourrait expliquer l'absence de lyse cellulaire (Cattaneo et Billeter 1992; Hummel, Vanchiere et al. 1994).

B - Echappement au système immunitaire

Un aspect fondamental de la persistance virale est l'échappement au système immunitaire. Les virus ont développé diverses stratégies pour pouvoir persister au sein d'un organisme et échapper à l'élimination par le système immunitaire de l'hôte.

1 - Les effecteurs spécifiques contrôlant l'infection virale

Les deux principaux effecteurs contrôlant l'infection virale de façon spécifique sont les anticorps et les cellules T. Les anticorps peuvent reconnaître à la fois les particules virales libres et les cellules infectées. Les anticorps contrôlent l'infection en neutralisant le virus libre ou en tuant les cellules infectées. La lyse des cellules infectées se fait par la voie de cytotoxicité médiée par le complément ou par la voie de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Les anticorps responsables de la neutralisation virale ou de la lyse des cellules infectées sont dirigés contre des protéines structurales externes telles que les glycoprotéines d'enveloppe ou les protéines externes de capside.
Les lymphocytes T ont une action uniquement sur les cellules infectées et non sur le virus libre. Ils ne reconnaissent pas des protéines virales seules mais des peptides viraux présents à la surface des cellules infectées en association avec les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les peptides viraux reconnus proviennent à la fois des protéines structurales et des protéines internes non structurales. L'interaction cellule T - cellule infectée fait intervenir le récepteur cellulaire T (TCR), ainsi que d'autres molécules présentes à la surface des cellules T telles que les molécules CD4 ou CD8 et d'autres molécules d'adhésion. Les lymphocytes T agissent sur les cellules infectées soit par cytolyse directe, soit par relargage de lymphokines. Les cellules T CD8+ produisent des cytokines, en particulier les lymphokines à activité antivirale comme l'interféron γ (IFNγ) et le TNFα, mais la fonction essentielle des lymphocytes T CD8+ est la lyse des cellules infectées. Les lymphocytes cytotoxiques (CTLs) CD8+ reconnaissent les cellules exprimant l'antigène viral en association avec les molécules de classe I du CMH alors que les lymphocytes T CD4+ reconnaissent l'antigène en association avec les molécules de classe II du CMH. Les cellules T CD4+ ont plutôt une fonction immunorégulatrice et sont communément appelées T auxiliaires ou T "helper" (TH). Il existe deux types de lymphocytes T CD4+, les TH1 et les TH2. Ceux-ci diffèrent par la nature des lymphokines qu'ils produisent et donc par leur mode d'action au sein du système immunitaire. Ainsi, les lymphocytes TH1 produisent entre autres de l'interleukine-2 (IL-2), de l'IFNγ et du TNFα. et sont majoritairement impliqués dans le développement de l'hypersensibilité retardée (DTH) et l'activation des macrophages. Les lymphocytes TH2 secrètent essentiellement de l'IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10s et contrôlent plutôt la production d'anticorps par les cellules B.

2 - Les moyens d'échappement au système immunitaire

Comme nous venons de le voir, plusieurs effecteurs du système immunitaire peuvent intervenir lors d'une infection virale. L'échappement à la réponse immunitaire est donc le plus souvent le résultat d'une combinaison de stratégies utilisées par le virus .

Effecteurs	Cibles	Moyen d'échappement	Exemples
Anticorps neutralisants	Virus libre	-Variation antigénique : au niveau des glycoprotéines d'enveloppe ou des résidus exposés à la surface de la capside -Anticorps bloquants : compétition avec des anticorps neutralisants	Lentivirus, FMDV
Cytotoxicité des anticorps médiée par le complément ou Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps (ADCC)	Cellules infectées	-Restriction de l'expression des protéines virales à la surface cellulaire -Variation antigénique dans les protéines eprimées à la surface cellulaire	Lentivirus
Cellule T	Cellules infectées	-Restriction de l'expression des protéines virales internes et externe	HIV
		-Supression de l'expression des molécules de classe I du CMH	Adénovirus
		-Réduction de l'expression de protéines cellulaires telles que les molécules d'adhésion LFA-3 et ICAM-1	EBV dans les lymphomes de Burkitt

Principaux mécanismes d'échappement au système immunitaire lors d'une infection persistante
(d'apès R. Ahmed et J.G. Stevens, 1990)

2-1 Variation antigénique

La variation antigénique est un moyen efficace pour échapper aux anticorps neutralisants. L'apparition de mutations correspondant à des sites majeurs de neutralisation permet l'échappement du virus à la réponse humorale. Les principaux exemples de virus capables d'accumuler des mutations d'une génération à l'autre sont les virus à ARN (Holland, De La Torre et al. 1991; Holland, Spindler et al. 1982). C'est le cas de nombreux lentivirus, comme le virus Visna (Clements, Gdovin et al. 1988; Narayan, Zink et al. 1988), le virus HIV, mais aussi certains picomavirus comme le virus de la fièvre aphteuse (FMDV) (Mateu, Martinez et al. 1989; Parry, Fox et al. 1990).

2-2 Génération d'anticorps non neutralisants

La présence d'un excès d'anticorps non neutralisants peut permettre au virus d'échapper aux anticorps neutralisants. En effet, la fixation d'anticorps non neutralisants sur la particule virale peut empêcher la fixation des anticorps neutralisants, soit par compétition directe pour un même site de fixation, soit par induction d'un changement conformationnel du virion masquant ainsi l'épitope normalement reconnu par l'anticorps neutralisant (Oldstone 1984). Le groupe d'A. Flamand a montré que, dans le cas du virus de la rage, environ 15% des anticorps anti-glycopotéine ne sont pas neutralisants. Ces anticorps reconnaissent en fait la configuration adoptée par la glycoprotéine dans des conditions de pH acide. Ainsi, à pH neutre, ces anticorps ne sont pas neutralisants car un nombre insuffisant d'anticorps sont

fixées sur les particules virales. En augmentant le temps ou la température d'incubation avec les anticorps, le nombre d'immunoglobulines fixées augmente et la neutralisation peut ainsi être induite. Ceci confirme que, dans le cas du virus de la rage, la neutralisation nécessite la fixation d'un grand nombre d'anticorps sur le virus (plus de 200 IgΓ par virion) (Flamand, Raux et al. 1993; Raux, Coulon et al. 1995).

2-3 Génération de particules interférentes défectives

Les particules interférentes défectives, ou DI, sont des particules qui possèdent un génome incomplet. Elles sont caractérisées par leur incapacité à se répliquer sans complémentation par le virus sauvage et par leur interférence avec la multiplication du virus sauvage. Les particules DI apparaissent au cours des cycles de réplication de nombreux virus tels que le virus de la grippe, le poliovirus, le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV), le virus de la rougeole, le virus de l'hépatite B (Barrett et Dimmock 1986). Ces particules peuvent former des complexes avec des anticorps neutralisants et limiter par compétition la neutralisation du virus sauvage. Il est probable que les particules DI jouent un rôle important dans l'établissement de la persistance virale (Huang et Baltimore 1970).

2-4 Restriction de l'expression des protéines virales

Dans plusieurs cas d'infections virales persistantes, il apparaît une diminution de l'expression des glycoprotéines virales à la surface membranaire de la cellule infectée. Ainsi, les neurones infectés par le virus HSV ne présentent pas de glycoprotéine membranaire à leur surface et ne sont donc pas reconnus par les anticorps qui pourraient être présents dans le liquide céphalorachidien (LCR) (Stevens 1989). La diminution d'expression des glycoprotéines lors d'infections persistantes a été décrite pour d'autres virus tels que les arénavirus, les paramyxovirus, les rétrovirus et les rhabdovirus.

Le mécanisme décrit ci-dessus concerne uniquement les protéines structurales. Comme nous l'avons vu, le système immunitaire est capable de reconnaître également des peptides issus de n'importe quelle protéine virale et en particulier des protéines internes non structurales. Ce mécanisme fait appel à la présentation des peptides par les molécules de classe I du CMH, les cellules infectées étant ensuite reconnues par les cellules T CD8+. Afin d'échapper à cette réponse immunitaire, les virus doivent limiter leur synthèse protéique. Un des moyens particulièrement efficace est l'intégration du génome viral au génome de l'hôte. Ceci est le cas des rétrovirus tels que le virus HIV ou le virus T lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1). Ces virus sont composés d'une molécule d'ARN simple brin qui est rétrotranscrite en ADN double brin (provirus) et intégrée dans le génome de l'hôte. Une fois intégrés, les pro virus sont stables et se répliquent avec l'ADN cellulaire. Dans le cas du virus HTLV-1, l'intégration est suivie d'un état de latence caractérisé par une absence d'expression. Le virus est ainsi à l'abri de la réponse immunitaire et les périodes d'incubation peuvent être très longues (jusqu'à 50 ans lors des infections par le virus HTLV-1). L'infection par le virus RTLV-1 demeure asymptomatique dans 95% des cas.

2-5 Réduction de l'expression de molécules cellulaires

Certains virus sont capable d'induire une régulation négative de l'expression des molécules de classe I du CMH à la surface cellulaire, ce qui est un moyen efficace d'empêcher la reconnaissance des cellules infectées par les cellules T cytotoxiques CD8+ (Joly, Mucke et al. 1991b). Un exemple bien étudié est celui des adénovirus. Plusieurs mécanismes de régulation négative de l'expression des molécules de classe I du CMH par les adénovirus ont été décrits. D'une part, la protéine virale E3 de l'adénovirus humain de type 2 formerait des complexes avec les molécules de classe I du CMH, empêchant ainsi le transport de ces molécules à la surface cellulaire (Andersson, Paabo et al. 1985; Burgert, Maryanski et al. 1987). D'autre part, l'adénovirus de type 12 inhiberait la synthèse protéique des molécules de classe I du CMH en agissant au niveau de la transcription des ARNm ou de leur transport à l'extérieur du noyau (Bernards, Schrier et al. 1983; Paabo, Nilsson et al. 1986).

L'inhibition de la présentation des antigènes par les molécules de classe I du CMH a également été décrite avec le virus HSV. La protéine virale ICP-47 agit au niveau des molécules TAP (Transporter Associated with antigen Processing"). Les protéines TAP sont ancrées dans la membrane du réticulum endoplasmique. Elle sont responsables de la translocation des peptides antigéniques du cytosol vers la lumière du réticulum où les antigènes s'associent avec les molécules de classe I du CMH. En se fixant aux protéines TAP, la protéine ICP-47 du virus HSV inhibe la translocation des peptides vers la lumière du réticulum et donc la prise en charge des antigènes par les molécules de classe I du CMH (Früh, Ahn et al. 1995; Hill, Jugovic et al. 1995).
De nombreuses autres molécules sont nécessaires à l'interaction cellule T / cellule infectée. C'est le cas des molécules d'adhésion. Des virus agissent également sur l'expression de ces molécules à la surface cellulaire et altèrent ainsi l'interaction des cellules infectées avec les cellules T. Le virus EBV induit une régulation négative des molécules LFA-3 et ICAM-1 dans les lymphomes de Burkitt, ce qui rend ces cellules résistantes à la lyse par les cellules T cytotoxiques (Gregory, Murray et al. 1988).

2-6 Induction d'une immunosuppression

L'un des moyens particulièrement efficace pour échapper au système immunitaire est peut être d'agir directement sur les effecteurs contrôlant l'infection. Plusieurs mécanismes ont été décrits; en voici quelques exemples:
L'une des stratégies développées par les virus est l'induction d'un état de tolérance. Dans ce cas, l'immunosuppression est spécifique du virus et le système immunitaire n'est globalement pas perturbé. Un exemple particulièrement étudié est le cas de l'infection par le Virus de la ChorioMéningite Lymphocytaire (LCMV). Des souris infectées par voie intrapéritonéale à l'âge adulte éliminent le virus par une réponse spécifique médiée par les cellules T CD8+. En revanche, lorsque les souris sont infectées à la naissance ou in utero, le virus persiste durant toute la vie de l'animal. La persistance est liée à l'absence de réponse cellulaire T CD8+ dirigée contre le virus. Ainsi, lors de l'exposition précoce au virus LCMV, il y adélétion thymique des cellules T dirigées contre le virus. Cette sélection négative des clones CLTs CD8+ spécifiques du virus LCMV conduit au développement d'un état de tolérance vis à vis du virus et permet l'établissement de la persistance (Ahmed et Stevens 1990; Oldstone 1989).
Contrairement à l'immunosuppression spécifique évoquée ci-dessus, des virus peuvent induire un boulversement important du système immunitaire conduisant à une immunosuppression généralisée. C'est le cas de certains virus qui se répliquent dans les cellules du système immunitaire, en particulier dans les cellules lymphoïdes. Ainsi, l'infection des cellules T CD4+ et des macrophages par le virus HIV aboutit à une immunodéficience généralisée. Un autre exemple est celui du virus de la rougeole qui peut induire une immunosuppression généralisée suite à une infection des lymphocytes.
Certains virus perturbent la réponse immunitaire en interférant avec le mode d'action des cytokines. Ce mécanisme a été décrit en particulier avec les poxvirus dont le représentant est le virus de la vaccine (pour revue, Alcami et Smith 1994). Le gène B15R de ce virus code pour une glycoprotéine soluble qui présente une forte analogie avec le récepteur de l'interleukine-1β (IL-1β). La glycoprotéine virale est capable de fixer l'IL-1β et d'inhiber ainsi la fixation de la cytokine sur son récepteur cellulaire (Alcami et Smith 1992; Spriggs, Hruby et al. 1992). Les poxvirus peuvent égale met agir au niveau de la production de l'IL-1β. Celle-ci est produite sous forme d'un précurseur qui doit être clivé par une protéase, l'ICE (IL-1β Converting Enzyme). Le virus cowpox code pour une protéine, crmA (Cytokine Response Modifier A) qui inhibe l'action de l'ICE et donc la production d'IL-1β mature (Ray, Black et al. 1992). L'IL-1β joue entre autres un rôle important dans l'initiation

des réponses inflammatoires et immunitaires lors d'une infection. L'inhibition de l'activité de cette cytokine peut ainsi faciliter la propagation du virus au sein de l'hôte.
La synthèse de molécules virales homologues à des cytokines pourrait également être à l'origine d'une perturbation de la réponse immunitaire. Le virus Epstein-Barr code pour une protéine (BCRF1) qui présente une forte homologie de séquence avec l'interleukine-10 (IL-10) (Moore, Vieira et al. 1990). IL-10 est une cytokine produite par des cellules T de la voie TH2 et inhibe la production de cytokines (en particulier l'IFNγ) par les cellules de la voie TH1. La protéine BCRF1 possède in vitro des propriétés analogues à celles de l' IL-10 (Hsu, De Waal Malefyt et al. 1990), à savoir l'inhibition de la production d'IFNγ par des cellules T. Ces résultats suggèrent que lors d'une infection par le virus Epstein-Barr, la protéine virale BCRF1 pourrait perturber les réponses immunitaires de la voie TH1 et faciliter ainsi l'échappement du virus au système immunitaire.
En conclusion, les mécanismes par lesquels un virus peut échapper à la réponse immunitaire sont variés. La liste citée ci-dessus est non exhaustive et illustre seulement la diversité des stratégies que peuvent utiliser les virus. il est très probable que dans la plupart des cas, l'infection persistante est la résultante de plusieurs de ces mécanismes. Un aspect important de la persistance virale est le site de persistance. Celui ci joue un rôle primordial dans la capacité du virus à persister. En effet, le virus peut se dissimuler dans des sites peu accessibles au système immunitaire.

II- LES SITES DE PERSISTANCES VIRALES

A - Généralités

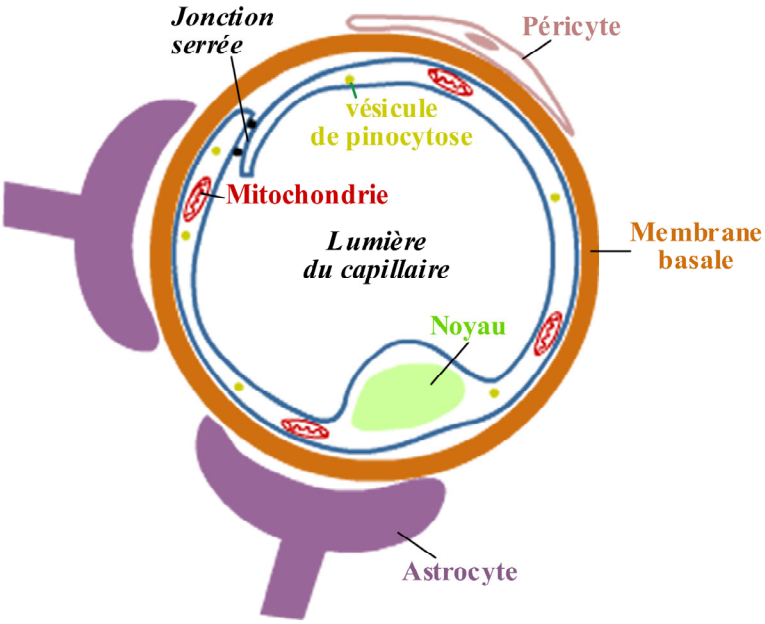
De nombreux organes peuvent être des sites d'infection virale. Ceux ci dépendent de la famille de virus concernée, de l'hôte mais aussi du stade de l'infection virale. Ainsi, un même virus peut infecter un tissu donné lors de l'infection précoce et persister ensuite dans un autre organe. C'est le cas par exemple du virus de la rougeole qui, lors de l'infection précoce, se réplique majoritairement dans les cellules épithéliales de la peau, de la trachée respiratoire, de l'oropharynx et des conjonctives. Dans de rares cas, l'infection est suivie par une maladie tardive due à une infection persistante du SNC.
Dans le cas des infections persistantes à cytomégalovirus (CMV), le virus peut être retrouvé dans différents tissus comme les tissus lymphoïdes, les reins, les glandes salivaires et être à l'origine de pathologies variées comme des pneumonies, des encéphalites, des rétinites.
Malgré la diversité des tissus concernés par les infections persistantes, les tissus lymphoïdes et le système nerveux sont les deux sites les plus courants. L'infection des cellules du système immunitaire permet une dissémination de l'agent infectieux dans l'organisme mais peut en plus conduire à une immunossupression de l'hôte, favorisant ainsi le maintien de la persistance virale. Le système nerveux, et en particulier le SNC est un site privilégié de persistance virale car il est relativement isolé du système immunitaire.

B - Le système nerveux central

1 - Données anatomiques sur le SNC

Le SNC est propice aux infections virales persistantes. Cette facilité à maintenir une infection persistante est due en grande partie au fait que le SNC est un tissu isolé de la circulation sanguine par la barrière hémato-encéphalique. Ehrlich fut le premier à identifier la présence de cette barrière. Il observa qu'après iniection intraveineuse de substances colorées se fixant à l'albumine. on retrouvait ces colorants dans tous

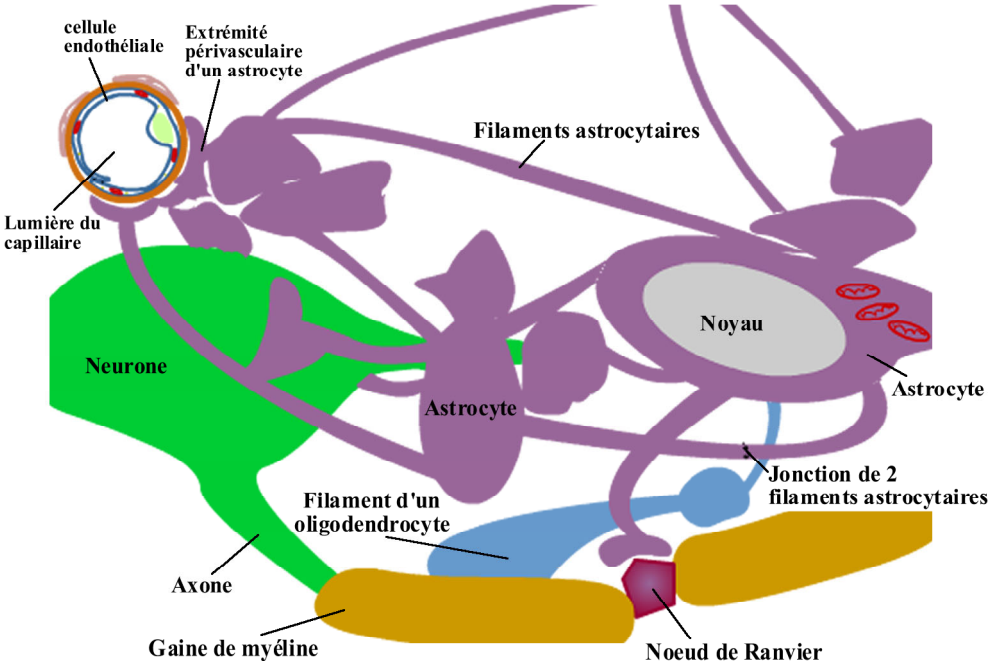
les organes de l'organisme, à l'exception du cerveau et de la moelle épinière. La barrière hémato-encéphalique comprend des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires sanguins (Goldstein et Betz 1986). Ces jonctions serrées empêchent l'entrée des constituants sanguins solubles ou cellulaires à l'intérieur du SNC. Les prolongements cytoplasmiques de cellules gliales du SNC, les astrocytes, sont associés aux cellules endothéliales et participent également à la formation de la barrière hémato-encéphalique.



Capillaire de barrière hémato-méningé

La barrière hémato-encéphalique est formée par les cellules endothéliales des capillaires sanguins et est caractérisée par l'existence de jonction serrées. Les prolongements astrocytaires associés aux cellules endothéliales participent à la formation de la barrière hémato-encéphalique

Celle ci permet le maintien de l'intégrité du SNC en contrôlant l'entrée de diverses substances par un transport actif spécifique à travers la barrière.
Le SNC est composé d'un nombre restreint de types cellulaires, les neurones et les cellules gliales. Les corps cellulaires neuronaux sont regroupés dans une zone macroscopiquement distincte, la substance grise. Par opposition, la substance blanche comprend les axones. Les neurones sont les cellules spécialisées dans la conduction et la transmission de signaux électrochimiques. Il existe différents types de neurones. Ceux ci ont des rôles bien spécifiques et il est probable que la sensibilité à une infection virale peut varier d'un type neuronal à l'autre.
Les cellules gliales sont divisées en plusieurs catégories: les oligodendrocytes, les astrocytes et les cellules microgliales.

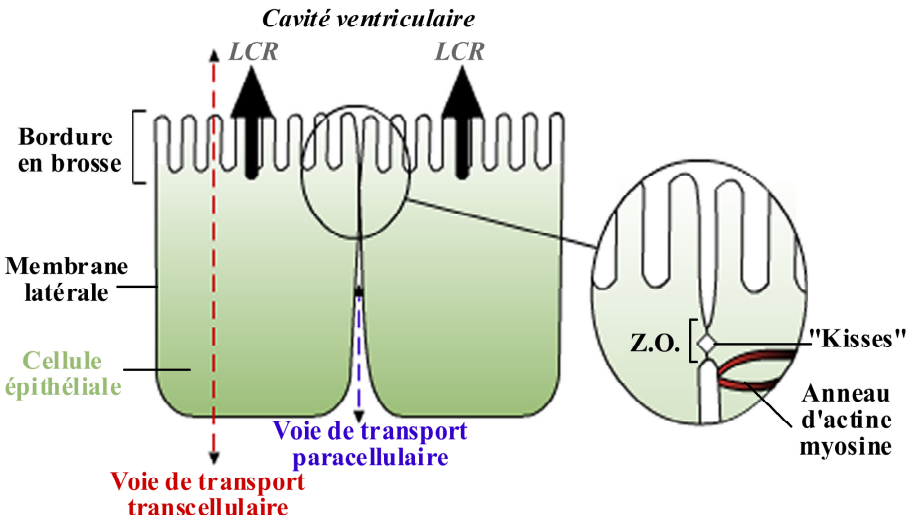


Représentation schématique des différents types cellulaires du SNC

La figure montre la complexité des intéractions entre les différents types cellulaire: les neurones, les oligodendrycites dont la gaine de myéline entoure les axones, les astrocytes qui établissent des liens avec différentes cellules et en particulier avec les cellules endothéliales des capillaires sanguins pour former la barrière hémato-encéphalique (d'après Kinelberg et Noremberg, 1989)

Les oligodendrocytes possèdent un petit corps cellulaire et de longs prolongements cytoplasmiques. Ces cellules sont responsables de la formation de la gaine de myéline qui entoure les axones et qui joue le rôle d'isolant électrique. Les protéines de myéline sont synthétisées dans le corps cellulaire puis sont ancrées dans la membrane des prolongements cytoplasmiques des oligodendrocytes. La gaine de myéline est une structure lamellaire, composée par des enroulements successifs de prolongements cytoplamiques condensés autour de l'axone. La propagation de l'influx nerveux est permise par l'existence de lacunes dans la gaine de myéline, appelées noeuds de Ranvier. La densité des canaux à Na+ est très élevée au niveau des noeuds tandis que les régions de menbrane situés entre les noeuds en contiennent peu ou pas. Les ions ne peuvent pas traverser la membrane axonale dans les régions myélinisées. Le potentiel d'action est donc généré au niveau du noeud de Ranvier et la dépolarisation se propage le long de l'axone jusqu'au noeud suivant. Une telle propagation du potentiel d'action permet une conduction rapide de l'influx nerveux. Notons enfin que dans le système nerveux périphérique, la gaine de myéline est formée non pas par les prolongements cytoplasmiques des oligodendrocytes mais par les cellules de Schwann.
Les astrocytes sont les cellules gliales les plus nombreuses. Ils sont présents dans tout le SNC, à la fois dans la substance grise et la substance blanche. Leurs fonctions sont multiples. Comme on l'a vu, ils jouent un rôle structural essentiel dans la formation de la barrière hémato-encéphalique. Mais ils assurent également de multiples fonctions fondamentales pour l'équilibre métabolique et fonctionnel du neurone. En effet l'astrocyte fournit aux neurones des facteurs de croissance (NGF) et des facteurs neurotrophiques. Chez l'embryon, le précurseur des astrocytes intervient dans la migration des neurones et le guidage des axones grâce à des molécules de surface permettant l'adhérance des neurones à la glie. A l'âge adulte, les astrocytes jouent un rôle essentiel dans la régulation de la transmission nerveuse en agissant à la fois sur l'équilibre ionique et sur le taux extraneuronal des neuromédiateurs (Tardy 1991). Les astrocytes pourraient également être impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire. En effet, bien que les données in vivo restent

controversées, l'expression des molécules de classe II du CMH à la surface des astrocytes ainsi que leur capacité de présentation des antigènes ont été clairement
démontrés in vitro (Fontana, Fierz et al. 1984). L'expression peut être stimulée in vitro par des cytokines telles que l'IFNγ ou lors d'infections virales avec par exemple la souche JHM du virus de l'hépatite murine (Massa, Brinkmann et al. 1987; Massa, Dorries et al. 1986). D'autre part, le niveau d'expression des molécules de classe I du CMH est relativement faible mais peut également être stimulée par l'IFNγ ou lors d'infections virales comme cela a été démontré in vitro et in vivo avec le virus de l'hépatite murine (MHV) (Gilmore, Correale et al. 1994; Gombold et Weiss 1992). La vaste répartition anatomique des astrocytes dans le SNC laisse présager de multiples fonctions et est l'indice d'échanges importants. Ces cellules établissent des liens avec les différentes cellules du SNC. Leurs prolongements cytoplasmiques sont en contact avec des neurones, mais aussi avec les cellules épendymaires et les olygodendrocytes.
Initialement décrite au début du siècle, la microglie doit son appellation à un caractère morphologique qui, dans le tissu adulte, la différencie des autres types cellulaires gliaux que sont les astrocytes et les oligodendrocytes: un corps cellulaire de dimension réduite et de longs prolongements tortueux et ramifiés. L'origine embryologique des cellules microgliales fait encore l'objet de controverses. La microglie proviendrait de l'envahissement du tissu par des monocytes circulants. Dans le cerveau immature, ces cellules sont désignées sous le terme de macrophages cérébraux ou cellules microgliales amiboïdes. Au cours du développement, les cellules amiboïdes se différencient en cellules microgliales ramifiées par une involution du corps cellulaire et la perte des fonctions de phagocytose ainsi que l'émission de prolongements. Dans les conditions physiologiques, les macrophages paraissent exclus du tissu nerveux proprement dit, à l'exception de quelques régions cérébrales comme la neurohypophyse. Cependant, lors de lésions du tissu nerveux et donc en particulier de la barrière hémato-encéphalique, les macrophages sont fréquemment retrouvés dans le SNC. Lors d'une altération du tissu nerveux, l'origine des macrophages recrutés semble être diversifiée. Une infiltration de monocytes circulants et leur transformation en macrophages est claire dans de nombreux contextes impliquant une altération des parois vasculaires. Mais les macrophages cérébraux peuvent également provenir d'une transformation "inverse" de cellules microgliales ramifiées impliquant au niveau morphologique une hypertrophie du corps cellulaire associée à une rétraction des prolongements. Les macrophages cérébraux se distinguent des cellules microgliales ramifiées du cerveau adulte par leur morphologie, leurs caractères ultrastructuraux témoignant d'une activité de phagocytose, et l'expression de divers marqueurs. Enfin, quelques données sur les interactions entre le sang, le liquide céphalorachidien (LCR) et le parenchyme cérébral devraient nous permettre de mieux comprendre certains aspects du mode d'entrée des virus dans le SNC. Les plexus choroïdes sont le site principal de production du LCR. L'épithélium choroïdien est composé d'une rangée de cellules épithéliales qui forment des invaginations dans les cavités ventriculaires.



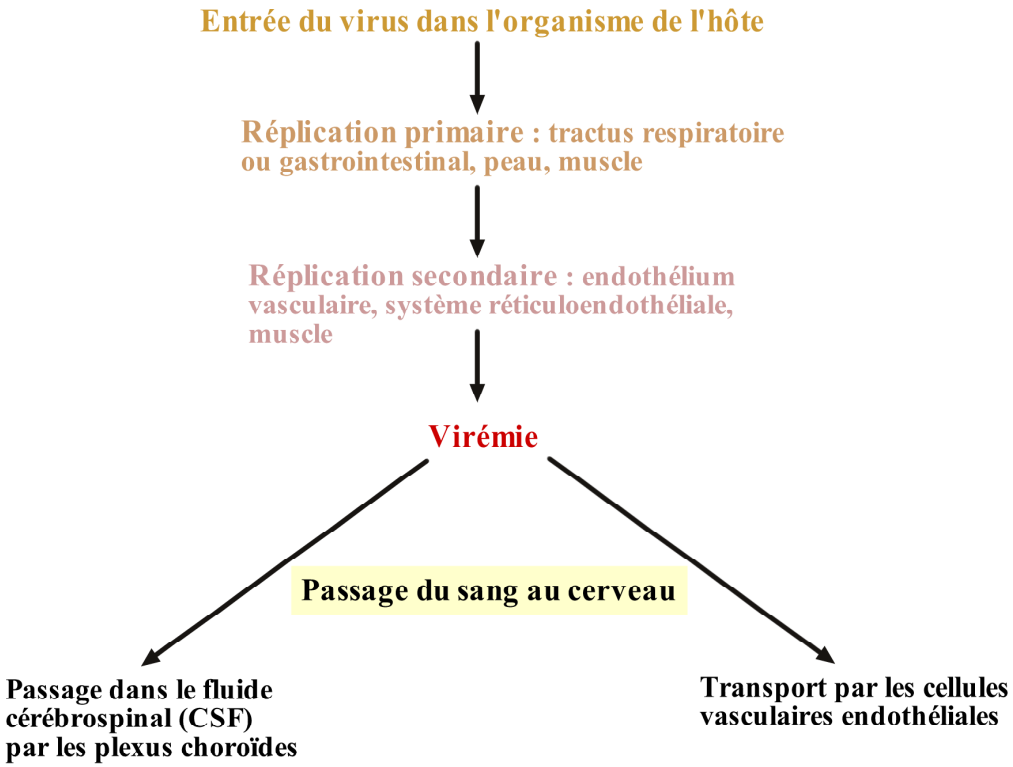
Représentation schématique de l'épithélium choroïdien

La structure de la Zonula Occludens (ZO), ou jonction serrée, est représentée dans la partie agrandie de la figure. Les voies de transport (transcellulaire ou paracellulaire) des molécules à travers les plexus choroïde sont indiquées. Le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) est synthétisé dans le plexus choroïde et est dirigé dans les ventricules à travers les microvillosité de la bordure en brosse

Des protéines, des virus, des anticorps ainsi que certaines substances chimiques peuvent entrer assez facilement dans les espaces interstitiels des plexus choroïdes. La sélectivité de leur passage intervient par la suite au niveau de la zone épithéliale laminaire qui constitue la barrière entre le sang et le LCR (Maxwell et Pease 1956; Van Deurs et Koehler 1979). En effet, des jonctions serrées joignent les cellules épithéliales choroïdales adjacentes, créant ainsi une barrière entre le sang et les ventricules. Le transport des molécules à travers l'épithélium choroïdal dépend de la charge et de la taille des molécules. Le transport via des vésicules joue probablement un rôle prépondérant dans le transfert des macromolécules par les plexus choroïdes. Une fois qu'une substance a pénétré dans le LCR, le transfert à l'intérieur du parenchyme cérébral se fait relativement facilement (Brightman 1967). Notons que l'utilisation de certains médicaments destinés à traiter des infections du SNC utilisent cette voie d'entrée.

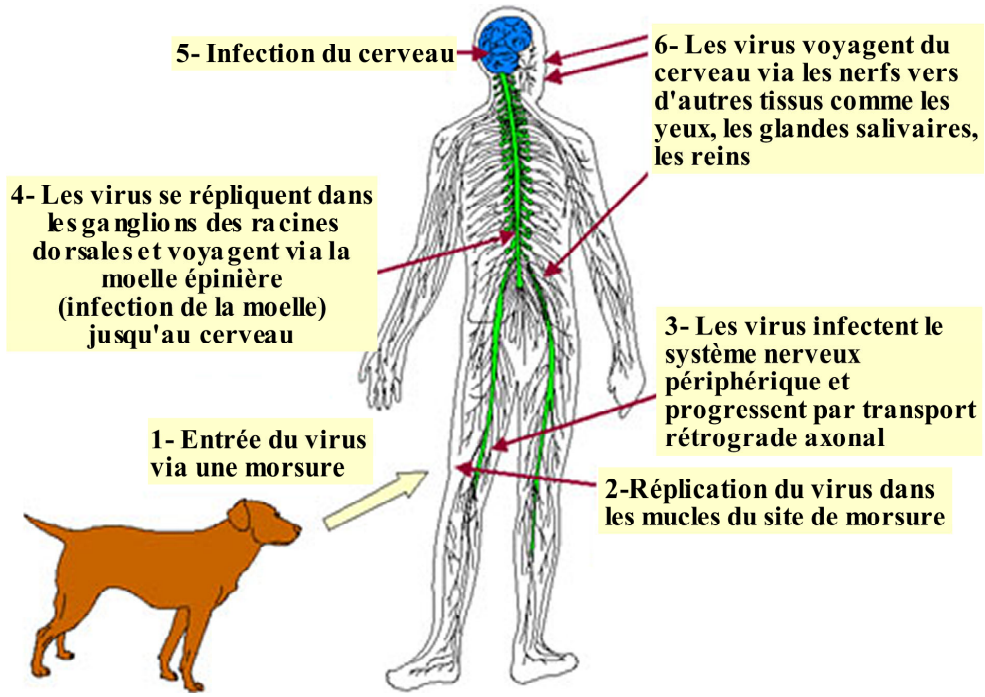
2 - Infections persistantes du SNC

L'intégrité du SNC est protégée par la barrière hémato- encéphalique. Cependant, un grand nombre d'infections virales peuvent se propager jusqu'au SNC. Quels sont les mécanismes qui permettent à un virus d'entrer dans le SNC en dépit de l'existence de la barrière hémato-encéphalique? Généralement, le virus se réplique dans un site primaire d'infection puis atteint ensuite le SNC. Il y adeux voies possibles d'entrée dans le SNC: par le sang en traversant la barrière hémato-encéphalique ou par transport axonal rétrograde (Griffin 1990). L'entrée par la voie sanguine est la plus répandue.



Exemple d'entrée dans le SNC par la voie hématogène d'une infection par un entérovirus
(d'après Schlitt et al., 1991)

En effet, une infection virale est habituellement suivie d'une virémie qui permet la propagation du virus dans tout l'organisme. Les virus peuvent alors entrer dans le SNC en infectant directement les cellules endothéliales des capillaires sanguins du cerveau. Après inoculation intrapéritonéale, le virus Semliki passe du sang dans le SNC par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux (Pathak et Webb 1974; Soilu-Hanninen, Eralinna et al. 1994). D'autres virus infectent les cellules épithéliales des plexus choroïdes et passent ensuite dans le liquide céphalorachidien. C'est probablement le cas du virus Visna pour lequel on retrouve de l'ADN proviral dans les cellules des plexus choroïdes (Brahic, Stowring et al. 1981). Il a été suggéré que l'entrée dans le SNC pourrait se faire via l'infection de lymphocytes ou de macrophages dans les cas du virus de la maladie de Carré du chien (Canine Distemper virus ou CDV) (Summers, Griesen et al. 1978), des virus HTLV-1 et HIV mais ces données restent controversées.
Le second moyen d'entrée dans le SNC est le transport par voie axonale rétrograde depuis la périphérie. En effet, la périphérie est innervée par des axones. Ainsi, des neurones peuvent avoir des prolongements cytoplasmiques qui atteignent la peau et les muscles et.. des substances peuvent être transportées du SNC vers la périphérie mais aussi de la périphérie vers le SNC. Le transport axonal est la voie d'entrée dans le SNC du virus de la rage (Murphy 1977), du virus HSV (Baringer 1975), ainsi que de certains réovirus. Lors de l'infection naturelle par le virus de la rage (morsure), les premiers sites de réplication du virus sont les myocytes. La réplication active du virus lui permet d'envahir les jonctions neuromusculaires et d'être finalement transporté par voie axonale (figure 5) (Schlitt, Chronister et al. 1991).



Exemple d'entrée dans le SNC par la voie axonale lors de l'infection par le virus de la rage

Notons cependant que, chez la souris, il a été montré que la souche CVS du virus de la rage pénètre directement dans les terminaisons nerveuses sans multiplication dans le muscle. Ce virus peut emprunter à la fois les voies sensitives et motrices (Coulon, Derbin et al. 1989). Dans le cas du poliovirus, la propagation du virus peut conduire à une infection des neurones moteurs de la corne antérieure de la mœlle épinière ainsi que du cerveau et être à l'origine de la poliomyélite. Le virus peut atteindre la moelle épinière par la voie sanguine après réplication dans le tractus gastrointestinal mais peut également emprunter la voie nerveuse. L'infection du système nerveux par le poliovirus conduit à une destruction des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière, conduisant à une paralysie précoce suivie d'une atrophie musculaire. Rappelons tout de même que à la suite de l'infection par le poliovirus, peu d'individus développent la maladie nerveuse.
Le SNC a longtemps été considéré comme un tissu inaccessible aux effecteurs de la réponse immunitaire à cause de la présence de la barrière hémato-encéphalique. Cependant, des études ont montré que des lymphocytes T activés pouvaient entrer dans le SNC à faible niveau dans les conditions normales et à des taux élevés lors de maladies neurologiques comme la sclérose en plaques ou l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) (Hickey, Hsu et al. 1991; Wekerle, Linington et al. 1986). L'EAE est induite chez les animaux après immunisation avec la protéine basique de la myéline (MBP) ou par transfert de cellules T CD4+ spécifiques de la myéline. L'entrée des lymphocytes dans le SNC est contrôlée par la barrière hémato-encéphalique et en particulier par les cellules endothéliales qui la constituent. Quel que soit le tissu, le passage des leucocytes à travers l'endothélium nécessite une intéraction entre des molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales et les récepteurs correspondant présents à la surface des leucocytes. Dans les conditions physiologiques normales, l'adhésion des lymphocytes sur les cellules endothéliales du SNC est très limitée, ce qui peut expliquer la restriction du passage des lymphocytes non activés à travers la barrière. Cependant, lors de processus inflammatoires, il y a induction de l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales du SNC, telles que ICAM-1, VCAM-1, LFA-3. D'autre part, la perméabilité de l'endothélium est modulée par des cytokines telles que l'IL-1 et le TNF-α. Ainsi, suite à une réaction inflammatoire, il y aurait augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ainsi qu'une induction de l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules

endothéliales. Ces changements pourraient être responsables de l'infiltration des cellules immunitaires dans le SNC (pour revue, Couraud 1994).
Un aspect important de la persistance virale dans le SNC est la nature des cellules infectées. Ainsi, une infection des neurones est un moyen supplémentaire de rester à l'abri de la réponse immunitaire car ces cellules n'expriment normalement pas de molécules de classe I du CMH. Dans ces conditions, des neurones infectés ne sont pas reconnus par les cellules T CD8+ et échappent donc à la lyse par les CTLs. Lors de l'infection persistante par le virus LCMV, les neurones sont quasiment les seules cellules infectées du SNC. Durant cette période, le transfert par voie intracranienne de CTLs spécifiques du virus LCMV ne permet pas d'éliminer le virus du SNC (Joly, Mucke et al. 1991a). En revanche, dans des souris transgéniques exprimant une molécule de classe I (Db) sous contrôle du promoteur neuronal NSE (Neuron-Specific Enolase), le transfert de clones CTLs permet une élimination presque totale du virus (RaIl, Mucke et al. 1995). Ces résultats montrent que la persistance du virus LCMV dans le SNC est fortement liée à l'absence d'expression des molécules de classe I du CMH à la surface des neurones. Cependant, lors de la perte de fonctionnalité du neurone, il peut y avoir induction de l'expression de molécules de classe I du CMH à la surface cellulaire (Neumann, Cavalié et al. 1995). On ne peut donc pas écarter l'hypothèse que les perturbations entrainées lors d'une infection virale pourraient conduire à une expression des molécules de classe I à la surface des neurones infectés.
Les pathologies dûes à des infections virales du SNC sont variées. Elles dépendent en grande partie du type cellulaire infecté. Ainsi, les infections des neurones peuvent conduire à des encéphalites ou des paralysies comme dans le cas des infections par le poliovirus. L'infection du SNC peut conduire à une démyélinisation (revue Fazakerley). Chez l'homme, plusieurs infections virales du SNC sont associées à des lésions de démyélinisation. C'est le cas en particulier avec les virus HTLV-1, HIV, le virus de la rougeole ou encore le virus JC. Chez l'animal, c'est le cas du virus Visna, du virus de Theiler, du virus MHV, du virus Semliki (Semliki Forest virus), du virus de la maladie de Carré du chien. La plupart de ces virus infectent les oligodendrocytes qui sont les cellules responsables de la production de myéline. Cependant, il existe des cas de démyélinisation sans infection des oligodendrocytes. Le virus de la maladie de carré du chien induit une démyélinisation dans le SNC alors qu'il n'infecte que très rarement les oligodendrocytes. Il a été proposé que la démyélinisation induite par ce virus pourrait être une conséquence de l'infection et de l'altération des fonctions des astrocytes (Summers et Appel 1987; Zurbriggen, Vandevelde et al. 1986). Ainsi, la démyélinisation n'est pas forcément dûe à un effet directe du virus sur les oligodendrocytes. Elle peut également être médiée par la réponse immunitaire. L'implication du système immunitaire dans la démyélinisation a entre autre été montré lors de l'infection par le virus Semliki. En effet, dans des souris athymiques nu/nu, le virus établit une infection persistante dans le SNC sans provoquer de lésions de démyélinisation. Les lésions apparaissent par transfert de cellules T dans ces souris (Fazakerley, Amor et al. 1983; Fazakerley et Webb 1987). Des expériences de déplétion en lymphocytes T CD4+ ou CD8+ ont montré que la démyélinisation est médiée par les cellules T CD8+ (Subak-Sharpe, Dyson et al. 1993).
En conclusion, bien que n'étant pas complètement à l'abri des réponses immunitaires, le SNC est un tissu relativement propice aux infections virales persistantes. Le tropisme représente un aspect important de la persistance puisque l'accès du virus à un site peu accessible au système immunitaire conditionne l'établissement et le maintien de la persistance. La capacité d'un virus à infecter tel ou tel type cellulaire et à persister dans ces cellules est avant tout contrôlée par un certain nombre de déterminants génétiques du virus.

III- LES DETERMINANTS GENETIQUES VIRAUX DE LA PERSISTANCE

A - Généralités

De nombreuses études s'intéressent à l'identification de déterminants génétiques de la persistance. Cette approche fait souvent appel à des souches virales très proches au niveau génomique et ayant des phénotypes différents. Dans plusieurs systèmes, il apparaît clairement qu'une modification d'un seul

nucléotide peut changer la pathologie induite par le virus. Par exemple, le changement C->U en position 472 dans la partie 5' non codante du génome du polio virus de type 3 abolit la capacité de réplication du virus dans le SNC de la souris et le rend non virulent (La Monica, Almond et al. 1987). De même, une substitution Arg->Glu ou Gly en position 333 dans la glycoprotéine d'enveloppe de la souche CVS du virus de la rage rend le virus non virulent chez la souris (Seif, Coulon et al. 1985). Les modifications génétiques n'entraînent pas forcément des changements d'acides aminés puisqu'elles existent également dans des régions non codantes. Ceci illustre bien la complexité des interactions hôte-virus qui contrôlent l'infection et la pathologie. Des mutations au niveau nucléotidique peuvent entraîner des modifications dans la capacité de réplication du virus ou dans des interactions avec des facteurs cellulaires. Des changements d'acides aminés peuvent modifier des épitopes et donc altérer la reconnaissance par la réponse immunitaire. Un changement d'acide aminé peut également modifier l'interaction du virus avec son récepteur cellulaire et donc moduler le tropisme viral.
Dans ce chapitre, nous nous limiterons à la description d'un exemple pour lequel il a été établi de façon claire un lien direct entre des mutations ponctuelles, le tropisme du virus et sa capacité à persister. Il s'agit du Virus de la ChorioMéningite Lymphocytaire (LCMV).

B - Le Virus de la ChorioMéningite Lymphocytaire (LCMV)

Le virus LCMV est un arénavirus. La persistance de ce virus dans la souris ainsi que le rôle des CTLs CD8+ dans l'infection ont été largement étudiés. Lorsque des souris adultes sont infectées par voie intrapéritonéale par la souche sauvage Armstrong (ARM), il y ainduction d'une forte réponse cellulaire T CD8+ et le virus est éliminé de l'organisme en deux semaines. Le phénotype de ce virus est noté schématiquement: CTL + , P- (présence de CTLs spécifiques du virus, absence de persistance dans les souris adultes). Par opposition, lorsque des souris sont infectées in utero ou à la naissance, les clones CTLs CD8+ spécifiques du virus sont délétés lors de la maturation thymique et il y ainduction d'un état de tolérance vis à vis du virus. Celui-ci persiste durant toute la vie de l'animal. L'immunosuppression est spécifique des clones réagissant contre le virus et on n'observe pas d'immunossupression généralisée. De nombreux tissus sont infectés, en particulier le SNC, la rate le foie et les reins. Dans des souris infectées de façon persistante, des virus ont été isolés à partir du SNC et des organes lymphoïdes. Dans tous les cas, les virus isolés à partir du SNC ont le même phénotype que la souche sauvage ARM, (CTL +, P-), lorsqu'ils sont inoculés à des souris adultes. En revanche, des variants viraux ont été isolés à partir des organes lymphoïdes. C'est le cas de la souche ARM clone 13 (ARM c.13). Ce virus a été isolé à partir de la rate d'une souris infectée de façon persistante. Lorsque des souris adultes sont infectées avec le virus ARM c.13, il y a dissémination de l'infection dans de nombreux organes et le virus persiste pendant plusieurs mois. Cette infection persistante est associée à une immunosuppression généralisée et à une sensibilité accrue aux infections opportunistes. Le phénotype de ce virus est noté CTL -, p+ (pas de réponse cytotoxique cellulaire et persistance du virus chez les souris adultes) (Ahmed, Jamieson et al. 1987; Ahmed, Salmi et al. 1984). La capacité du variant ARM c.13 à induire une immunossupression et à persister est liée à l'apparition de mutations responsables d'un tropisme préférentiel pour les macrophages. Des études in vitro montrent que le variant ARM c.13 pénètre beaucoup plus efficacement dans les macrophages que la souche sauvage ARM. De plus, la souche ARM se réplique très mal dans les macrophages, contrairement au clone 13. Cette différence est spécifique des macrophages puisqu'elle ne s'observe pas dans d'autres types cellulaires. La différence de tropisme est confirmée par les études i n vivo dans des souris infectées à l'âge adulte par l'une ou l'autre des deux souches. Avec la souche ARM sauvage, il y a très peu de macrophages infectés, une baisse rapide de la virémie et le virus reste dans les sites primaires d'infection (le foie, la rate, les poumons) avant d'être éliminé. En revanche, il y aune infection massive des macrophages avec le variant ARM c.13, une augmentation de la virémie et une dissémination du virus dans de nombreux organes, y compris le SNC (Matloubian, Kolhekar et al. 1993). Ainsi, l'infection des macrophages par le clone 13 joue un rôle primordial pour l'établissement de la persistance: les macrophages permettent une dissémination du virus dans tout l'organisme et donc l'accès à des sites privilégiés de persistance. D'autre part, l'infection des

macrophages peut être à l'origine de l'immunosuppression. En effet, ces cellules jouent un rôle clé dans la présentation des peptides viraux aux cellules T, par les voies des classes I ou II du CMH. Elles modulent également la réponse immunitaire par production de cytokines. La perturbation de la fonction des macrophages peut donc être à l'origine de l'immunossupression observée lors de l'infection persistante par le variant ARM c.13.
Le tropisme de ce virus pour les macrophages lui confère la capacité de persister. Celle-ci est liée à l'apparition de deux mutations dans le génome viral: une mutation Lys->Glu en position 1079 dans la polymérase et une mutation Phe->Leu en position 260 dans la glycoprotéine d'enveloppe. Il est probable que la mutation dans la glycoprotéine d'enveloppe module l'efficacité d'interaction du virus avec un récepteur cellulaire macrophagique. En effet, l'efficacité de fixation et de pénétration du virus ARM c.13 dans les macrophages est supérieure à celle du virus sauvage ARM. Mais le tropisme pour les macrophages ne fait pas seulement appel à une interaction virus- récepteur puisque la mutation dans la polymérase est également nécessaire à l'infection de ces cellules. Le mécanisme par lequel cette mutation joue un rôle dans l'infection des macrophages n'est pas connu. Cette mutation affecte le taux d'ARN viral seulement dans les macrophages, ce qui suggère que l'acide aminé 1079 de la polymérase est important pour l'interaction avec des facteurs cellulaires spécifiques du macrophage.
En conclusion, le virus LCMV représente un exemple pour lequel on a pu identifier des mutations et corréler ces mutations à une modification du tropisme viral et à la capacité du virus à persister. Cet exemple illustre également l'importance du tropisme pour la persistance virale.

BIBLIOGRAPHIE:

-Marion et Robinson 1983
-Roizman et Sears 1987
-Stevens 1989
-Korba, Cote et al. 1988
-Rickinson 1988
-Yao, Rickinson et al. 1985
-He, Treacy et al. 1989
-Stevens, Wagner et al. 1987
-Sedarati, Izumi et al. 1989
-Garcia- Blanco et Cullen 1991
-Cattaneo et Billeter 1992
-Hummel, Vanchiere et al. 1994
-R. Ahmed et J.G. Stevens, 1990
-Holland, De La Torre et al. 1991
-Holland, Spindler et al. 1982
-Clements, Gdovin et al. 1988
-Narayan, Zink et al. 1988
-Mateu, Martinez et al. 1989
-Parry, Fox et al. 1990
-Oldstone 1984
-Flamand, Raux et al. 1993
-Raux, Coulon et al. 1995
-Barrett et Dimmock 1986
-Huang et Baltimore 1970
-Stevens 1989

-Joly, Mucke et al. 1991b
-Andersson, Paabo et al. 1985
-Burgert, Maryanski et al. 1987
-Bernards, Schrier et al. 1983
-Paabo, Nilsson et al. 1986
-Früh, Ahn et al. 1995
-Hill, Jugovic et al. 1995
-Gregory, Murray et al. 1988
-Oldstone 1989
-Alcami et Smith 1994
-Alcami et Smith 1992
-Spriggs, Hruby et al. 1992
-Ray, Black et al. 1992
-Moore, Vieira et al. 1990
-Hsu, De Waal Malefyt et al. 1990
-Goldstein et Betz 1986
-Kinelberg et Noremberg, 1989
-Tardy 1991
-Fontana, Fierz et al. 1984
-Massa, Brinkmann et al. 1987
-Massa, Dorries et al. 1986
-Gilmore, Correale et al. 1994
-Gombold et Weiss 1992
-Maxwell et Pease 1956
-Van Deurs et Koehler 1979
-Brightman 1967
-Griffin 1990
-Pathak et Webb 1974
-Soilu-Hanninen, Eralinna et al. 1994
-Brahic, Stowring et al. 1981
-Summers, Griesen et al. 1978
-Murphy 1977
-Baringer 1975
-Schlitt, Chronister et al. 1991
-Coulon, Derbin et al. 1989
-Hickey, Hsu et al. 1991
-Wekerle, Linington et al. 1986
-Couraud 1994
-RaIl, Mucke et al. 1995
-Neumann, Cavalié et al. 1995
-Summers et Appel 1987
-Zurbriggen, Vandevelde et al. 1986
-Fazakerley, Amor et al. 1983
-Fazakerley et Webb 1987
-Subak-Sharpe, Dyson et al. 1993
-La Monica, Almond et al. 1987
-Seif, Coulon et al. 1985
-Ahmed, Jamieson et al. 1987
-Ahmed, Salmi et al. 1984

-Matloubian, Kolhekar et al. 1993