

NEUROIMMUNOLOGIE VIRALE – VIRUS NEUROTROPES

d'après le cours de Monique LAFON - 15 Janvier 2001 mlafon@pasteur.fr

INTRODUCTION

Il est acquis que les règles qui régissent le fonctionnement du système immunitaire (SI) au niveau du système nerveux (SN) sont différentes de celles qui régissent le fonctionnement du système immunitaire global. Et qu'en cela il s'agit d'une particularité régionale au même titre que l'immunité mucoale.

L'ensemble des règles très particulières qui contrôlent l'accès du système immunitaire et son fonctionnement au niveau du système nerveux (moelle épinière, œil et cerveau) font de ces organes des sites « immun privilégié ». Ces organes constituent des lieux immunitairement privilégiés parce qu'ils sont à l'abri de la réponse immunitaire qui pourrait être délétère pour leur bon fonctionnement.

Le privilège immun résulte :

1. De la présence d'une barrière hémato-méningée imperméable aux anticorps et aux cellules immunitaires non activées
2. De mécanismes diminuant la présentation antigénique
3. De mécanismes induisant l'apoptose des cellules activées qui, elles, peuvent passer la barrière hémato-méningée
4. De la pauvreté en cellules présentatrices d'antigènes professionnelles
5. De l'absence de canaux lymphatiques
6. De la sécrétion de facteurs suppressifs

Ce privilège qui peut être interprété comme un moyen de protection des neurones dont les fonctions sont vitales pour l'organisme, peut néanmoins se retourner contre l'hôte lorsque le système nerveux est le siège d'une infection, puisque alors le système nerveux ne peut pas bénéficier des effets bénéfiques d'une réponse T cytotoxiques permettant le contrôle de l'infection par la destruction des cellules infectées.

Le système nerveux semble en effet appliquer la règle « mieux vaut encore un neurone infecté qu'un neurone mort ».

Si le système nerveux contrôle le fonctionnement du système immunitaire en son sein, il est aussi manifeste qu'il peut contrôler le fonctionnement du système immunitaire en périphérie en particulier en induisant une immunosuppression ou une inflammation périphérique. Ces perturbations peuvent apparaître à la suite d'une infection du SN, une blessure, un stress, une tumeur.

Le contrôle du SN sur le SI est rendu possible par :

1. le partage de récepteurs à neurotransmetteurs par les cellules immunitaires et neuronales qui sont ainsi sensibles toutes les deux aux cytokines et aux neurotransmetteurs
2. l'innervation des organes lymphoïdes par des terminaisons qui délivrent aux cellules

immunes des neurotransmetteurs et ou des cytokines

3. la sécrétion d'hormones par les neurones, véhiculées par la voie sanguine, qui régulent des fonctions immunes.

I- ACTION DU SYSTEME IMMUNITAIRE DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRALE

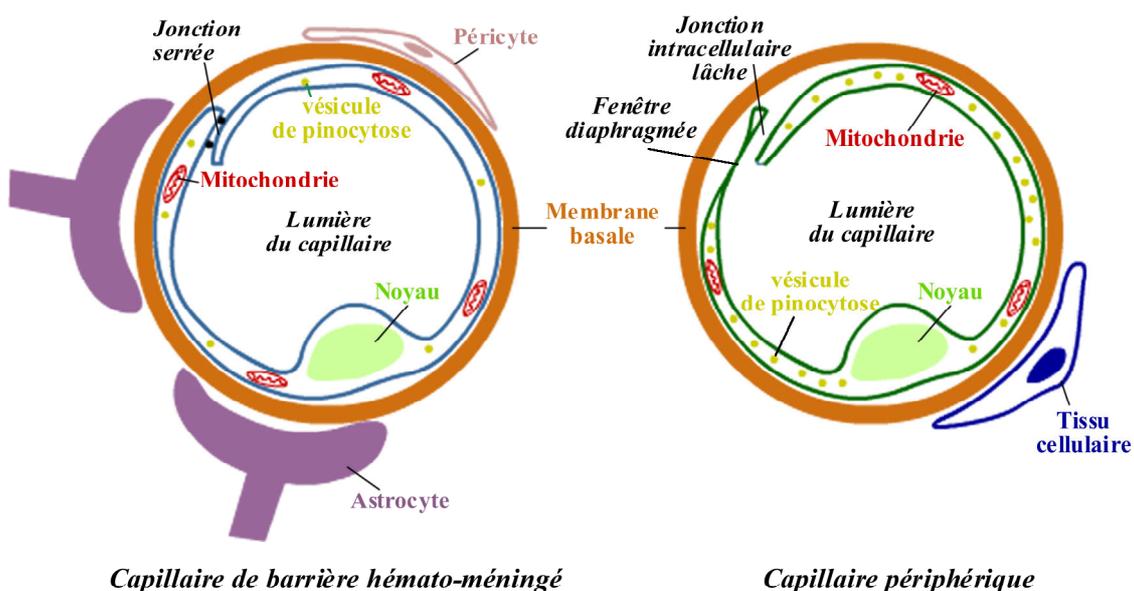
A - Le privilège immun

Le concept de privilège immun est fondé sur les expériences de greffe dans le SN par Medawar (Medawar 1948). Il a été formulé pour expliquer pourquoi des greffons allogéniques n'étaient pas rejetés quand ils étaient introduits dans le SN, l'œil ou les organes reproducteurs. Les greffons auraient été protégés de l'attaque des cellules tueuses par la limitation des échanges entre le SN et le sang et par un ensemble de mécanismes aboutissant à une mauvaise reconnaissance des tissus ou à une inactivation des mécanismes d'élimination immunitaires. Il a été montré par la suite que la réponse immune au niveau du SN était effectivement particulière. Elle se caractérise par :

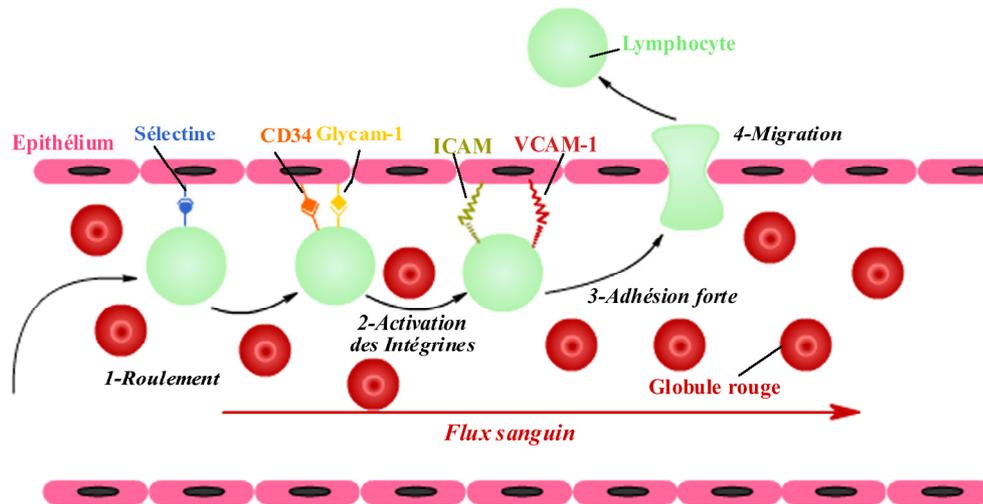
1. Faible expression de CMH et de molécules de co-stimulation sur les cellules du cerveau ou sur les cellules endothéliales des capillaires
2. Barrière hémato-méningée (qui limite les passages des cellules du système immunitaire en particulier les lymphocytes T et B)
3. Cytokines immunosuppressives sécrétées par les cellules gliales (PG ou TGF- β) (Transforming Growth Factor β).
4. Environnement qui favorise les réponses de type Th2

B - La barrière hémato méningée (Blood Brain Barrier = BBB)

Elle est constituée par les parois des capillaires sanguins qui irriguent le système nerveux. Elle règle le passage des cellules immunitaires et des protéines dans le SN. Elle est là pour théoriquement protéger le système nerveux des invasions de pathogènes ou de toxines microbiennes. Elle est imperméable aux protéines grâce à ses jonctions serrées et la faiblesse du flux transcellulaire.



Dans le SN sain, très peu de cellules immunes passent la BBB. C'est seulement lors d'une inflammation, que certaines cellules sont capables de s'immiscer au travers. L'inflammation induit l'expression de molécules d'adhésion (ICAM, VCAM) et de présentation des antigènes (CMH de classe I et II) qui attirent les neutrophiles et permettent le passage des monocytes et des lymphocytes dans le SN inflammé. Le passage des monocytes et des lymphocytes activés au travers de la BBB s'effectue en trois étapes: roulement, adhésion, migration. Ces trois étapes mettent en jeu différentes paires de molécules adhésives.



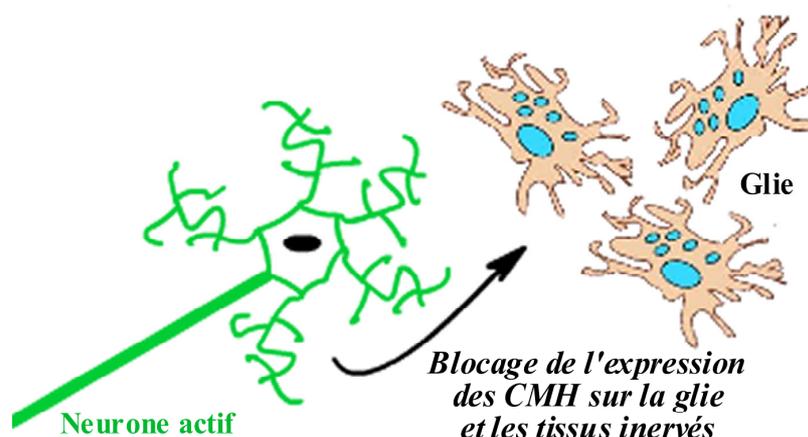
Passage des lymphocytes activés au travers de la BBB.

Les cytokines $TNF-\alpha$, $IL-1$ et $IFN-\gamma$ favorisent l'expression de ICAM et autres intégrines et favorisent l'attraction des lymphocytes et monocytes dans le SN.

Les lymphocytes T ont du mal à se déplacer dans le parenchyme du fait de l'absence de canaux lymphatiques, néanmoins il semble qu'il y ait une préférence pour la matière blanche et une sélection en faveur des lymphocytes CD8 (Carson et al, 1999).

C - La faible expression des molécules de présentation des antigènes (CMH) dans le SN est un phénomène actif

Un système nerveux sain n'exprime que peu de CMH class I et II. Les neurones électriquement actifs (vivants) down-régulent l'expression des molécules de classe I et II sur les cellules gliales environnantes.



La mort électrique des neurones s'accompagne de l'arrêt de cette répression. Il y a alors expression des CMH de classe II sur les gliales environnantes et expression des CMH de classe I sur les neurones.

La section des terminaisons faciales des nerfs crâniens s'accompagne d'une réorganisation des synapses et de l'expression de novo des molécules CMH de classe I et II sur les cellules gliales activées (Kreutzberg, 1996) et aussi sur les cellules des tissus innervés (Finsen et al, 1993). Il en est de même lorsque l'activité électrique est bloquée (traitement à la tetrodotoxine) (Gendersen et MaeWen, 1994). Si les neurones sont en bon état, il y a abrogation de l'augmentation de CMH de classe II sur les cellules gliales environnantes induites par le traitement avec de l'IFN- γ . L'empoisonnement de l'activité électrique des neurones avec de la tetrodotoxine annule cet effet (Neuman et al, 1996).

Les neurones silencieux électriquement expriment les CMH de classe I et β 2-microglobuline en culture hippocampale dissociées et aussi in vivo sur des motoneurones spinaux (Neumann et al, 1997, Linda et al., 1998)

Le contrôle de l'expression en surface des CMH pourrait s'effectuer par transferts ioniques, par l'intermédiaire des signaux transitant par des molécules d'adhésion, ou des facteurs solubles. On sait que les neurotransmetteurs ou neuropeptides (norepinephrine, et VIP (Vaso-active Intestinal Peptide) agissent directement en culture d'astrocytes pour s'opposer à l'effet de l'interféron qui est de stimuler l'induction des CMH de classe I (Frohman et al. 1988 a et b). Les neurotrophines qui peuvent être produites par les neurones (Thoenen et al, 1995, Lo, 1995) comme le NGF (Nerve Growth Factor) et la NeuroTrophine 3 (NT-3) "down-régulent" l'expression des molécules de CMH sur les cultures d'astrocytes (Neumann et al, 1998).

Si le niveau d'expression des CMH est faible dans le parenchyme nerveux (dans la zone spongieuse du cerveau), certaines zones en sont riches: c'est le cas des macrophages dans les espaces perivasculaires, dans les méninges et les plexus choroïdes qui expriment fortement ces molécules ce qui en fait des présentatrices potentielles, en particulier si ces cellules portent le phénotype de cellules dendritiques matures. La présence de cellules présentatrices professionnelles dans certaines zones du SN pourrait expliquer que les greffes introduites dans les plexus choroïdes (qui secrètent le liquide céphalo-rachidien) ou au niveau des méninges (enveloppes conjonctives qui séparent le crâne de l'encéphale) soient rejetées, à la différence de celles qui sont réalisées dans le parenchyme nerveux.

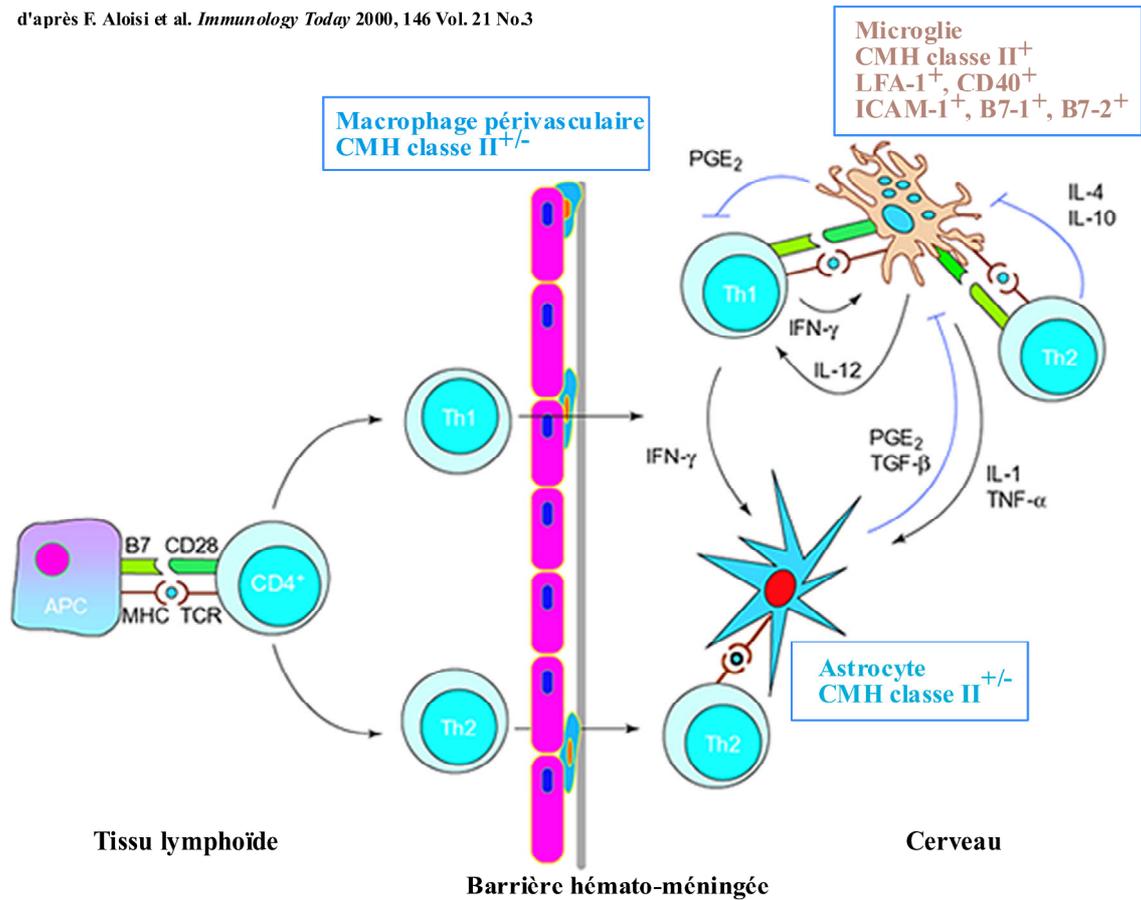
D - Les cellules présentatrices d'antigènes:

Parmi les cellules de la glie qui peuvent présenter les antigènes, les meilleures présentatrices seraient les cellules microgliales car elles expriment les molécules du CMH de classe II ainsi que les molécules d'adhésion. Les astrocytes up-régulent rarement les molécules du CMH de classe II et n'expriment pas de molécules d'adhésion.

Les réponses de type Th1 sont favorisées par la production d'IL-12, celles de type Th2 par la production d'IL-4. Les cellules résidentes ne produisent pas d'IL-4. Par contre, la microglie activée produit de l'IL-12. Les astrocytes n'en produisent pas mais en inhibent la production par la microglie activée (Aloi et al, 1997).

La microglie activée et les astrocytes agressés produisent des cytokines (IL-10, TGF- β) et des prostaglandines qui limitent l'installation d'une réponse Th1.

La microglie activée produit MIP-1 α , plutôt un attracteur de Th1, alors que les astrocytes secrètent MCP-1 qui serait plutôt un attracteur de Th2.



Régulation de la réponse intracérébrale des cellules T par les CPAs du SNC

Les cellules présentatrices du SN sont donc en majorité des cellules présentatrices non professionnelles d'efficacité limitée.

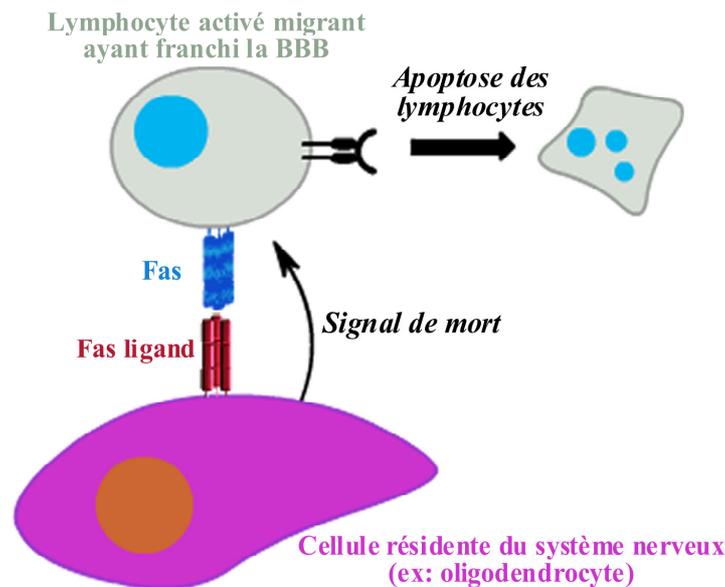
E - Destruction des lymphocytes activés

1 - Présentation par des cellules non professionnelles induit l'apoptose des lymphocytes :

Les astrocytes et la glie ne sont pas d'efficaces présentatrices d'antigène qui ne permettent pas l'activation complète des lymphocytes. Au contraire, elles induisent leur destruction par apoptose. (Gold et al 1996, Ford et al, 1996)

2 - Fas/Fas ligand: apoptose des cellules T porteuses de Fas

La molécule Fas est un récepteur de surface appartenant à la famille des récepteurs au TNF, qui transduit des signaux de mort lorsqu'il se lie à son ligand (FasL) (Suda et Nagata, 1994, Nagata et Godstein, 1995)(Bellgrau et al, 1995). Les cellules du cerveau (astrocytes et peut être neurones) peuvent exprimer FasL, (Bechman et al, 1999). Les lymphocytes activés même sans spécificité antigénique pour les constituants du cerveau passent la barrière (Hickey et al, 1991). Il a été proposé que les lymphocytes activés, porteurs de Fas, soient éliminés par apoptose en rencontrant le ligand de Fas (Ohmori et al, 1992). Ce mécanisme permettrait ainsi de réduire l'action des lymphocytes activés qui passent la barrière.



Elimination des lymphocytes activés par intercation Fas/Fas-ligand

Ce mécanisme pourrait aussi être impliqué dans la destruction des oligodendrocytes lors des atteintes de sclérose en plaques puisque ces cellules présentes dans les plaques de démyélination expriment Fas (D'Souza et al, 1996). Néanmoins, le processus de mort cellulaire générée dans les oligodendrocytes serait différent de celui observé dans les lymphocytes puisqu'il n'aboutirait pas à la fragmentation de l'ADN (non marquées par la technique TUNEL).

F - Cytokines immunodépressives

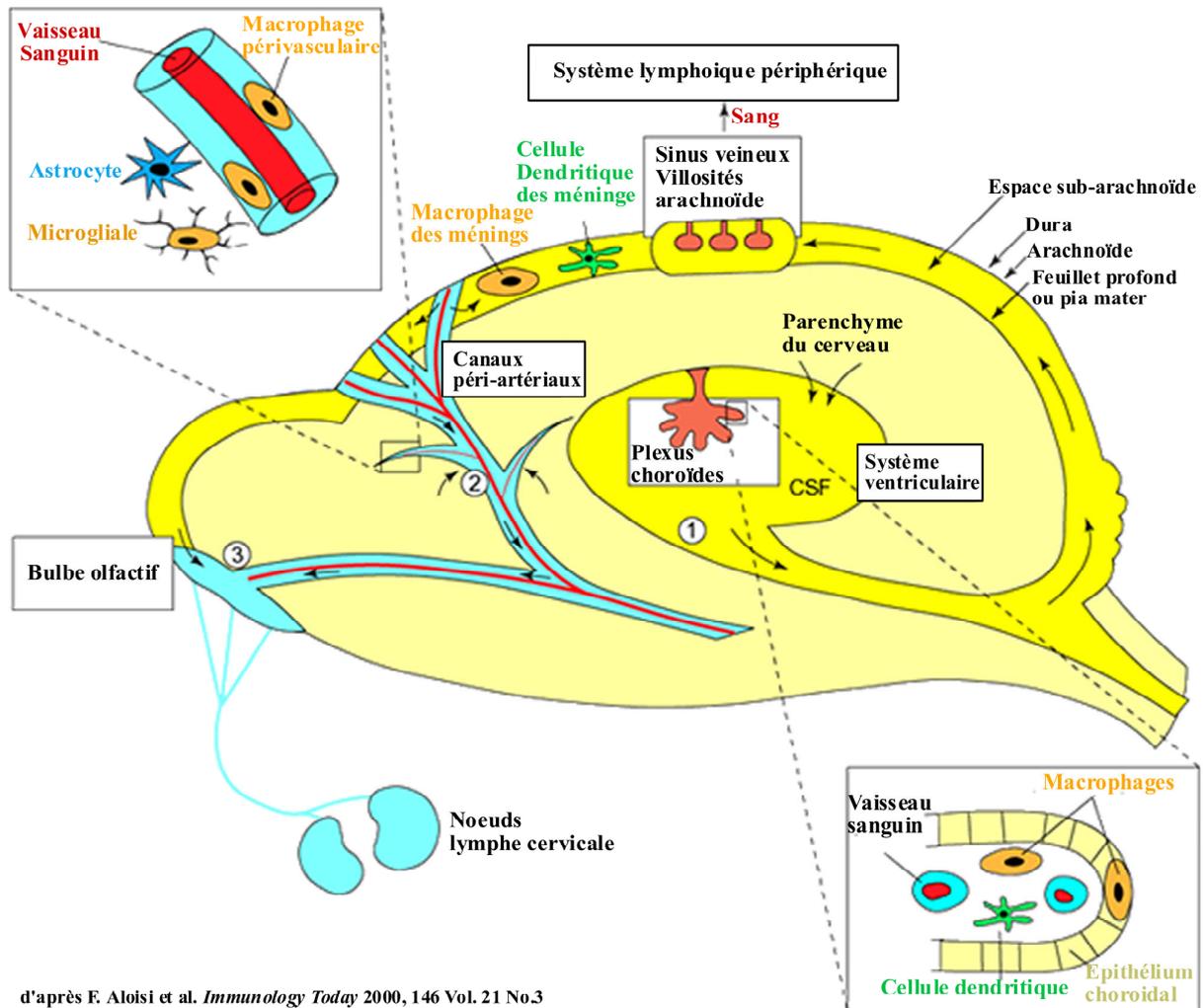
Les céramides, le TGF- β présents dans les extraits de SN peuvent supprimer l'activation des lymphocytes T (Irani, 1997).

Les facteurs solubles immunosuppresseurs comme la VIP, l' α -Melanocyte Stimulating Hormone (α -MSH), le Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) sont des inhibiteurs d'une réponse de type Th1 (Taylor et al, 1994).

G - Echappement du système

Malgré les mécanismes de protection mis en place dans le SN, une certaine réponse immunitaire peut se mettre en place dans le SN infecté. Son ampleur est moindre qu'en périphérie et elle se caractérise par une réponse de type Th2 qui n'aboutit pas à la clairance de l'infection. L'absence de contrôle de l'infection peut alors induire soit la mort de l'hôte, soit l'installation d'une infection chronique ou latente. Ce qui peut expliquer que le matériel génétique de si nombreux virus soient communément retrouvés dans le système nerveux adulte sain.

Le privilège immunitaire peut être complètement annulé lors de certaines infections du système nerveux. Il s'agit des infections qui re-larguent des antigènes viraux dans le liquide céphalorachidien ou qui infectent les méninges.



d'après F. Aloisi et al. *Immunology Today* 2000, 146 Vol. 21 No.3

Les antigènes sont visibles dans le cerveau lorsque:

l'Ag est capturé par des CPA professionnelles ; lors de l'infection des méninges, des cellules endothéliales (Macrophage et dendritique) ; lors d'infection en périphérie ; lors d'un passage d'un virus, d'un corps apoptotique ou d'un antigène dans le LCR

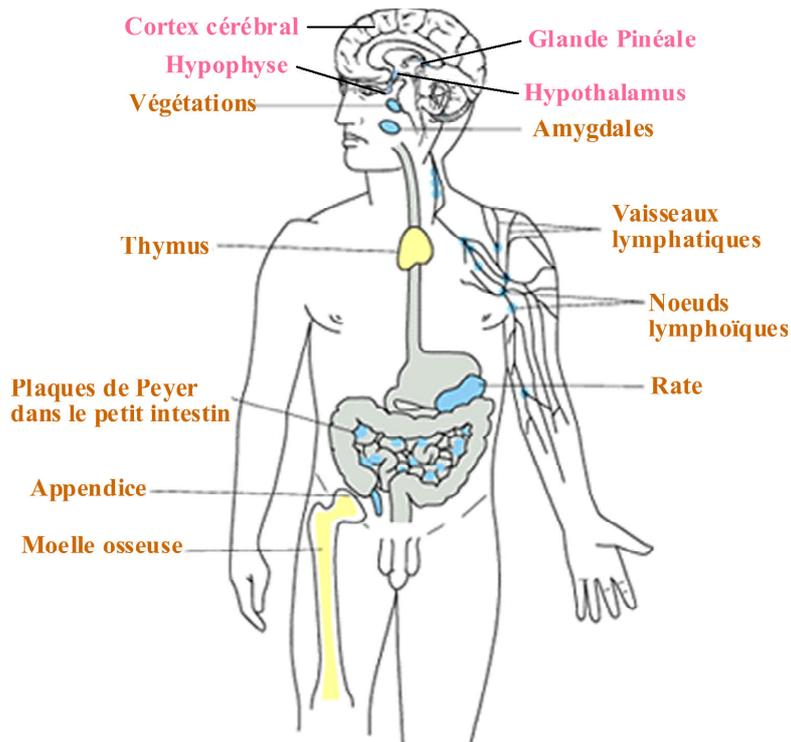
Dans ce cas les antigènes viraux sont capturés par les cellules présentatrices professionnelles des méninges ou des plexus choroïdes (cellules dendritiques ou macrophages perivasculaires) ou drainés par le liquide céphalorachidien vers les ganglions cervicaux (Aloisi et al, 2000) (Czerr et Knopf, 1992). La présentation par les dendritiques (Fisher, 2000, Carson, 1999) permet l'installation d'une réponse immune classique sans biais Th2, qui peut aboutir à la clairance des cellules infectées, soit par cytototoxicité (à condition que les cellules infectées expriment des molécules de CMH de classe I fonctionnelles), soit par la sécrétion de substances antivirales comme l'IFN- γ .

H - Illustration : pathogénicité de deux souches neurotropes de virus de la rage

Voir articles Galelli et al, 2000, Camelo et al, 2000, Baloul et al. 2002. La pathogénicité de la souche de rage dépend de sa capacité à induire une réponse immune. L'infection par la souche apathogène présente des caractéristiques qui lèvent le privilège immunitaire. La réponse immune déclenchée induit la clairance de l'infection. Même si l'animal reste paralysé, il survit mais le virus ne boucle pas son cycle. Dans le cas de l'infection par le virus pathogène, le privilège immunitaire du SN est maintenu. Le virus n'induit pas de réponse immunitaire spécifique. Le virus boucle son cycle. L'animal meurt.

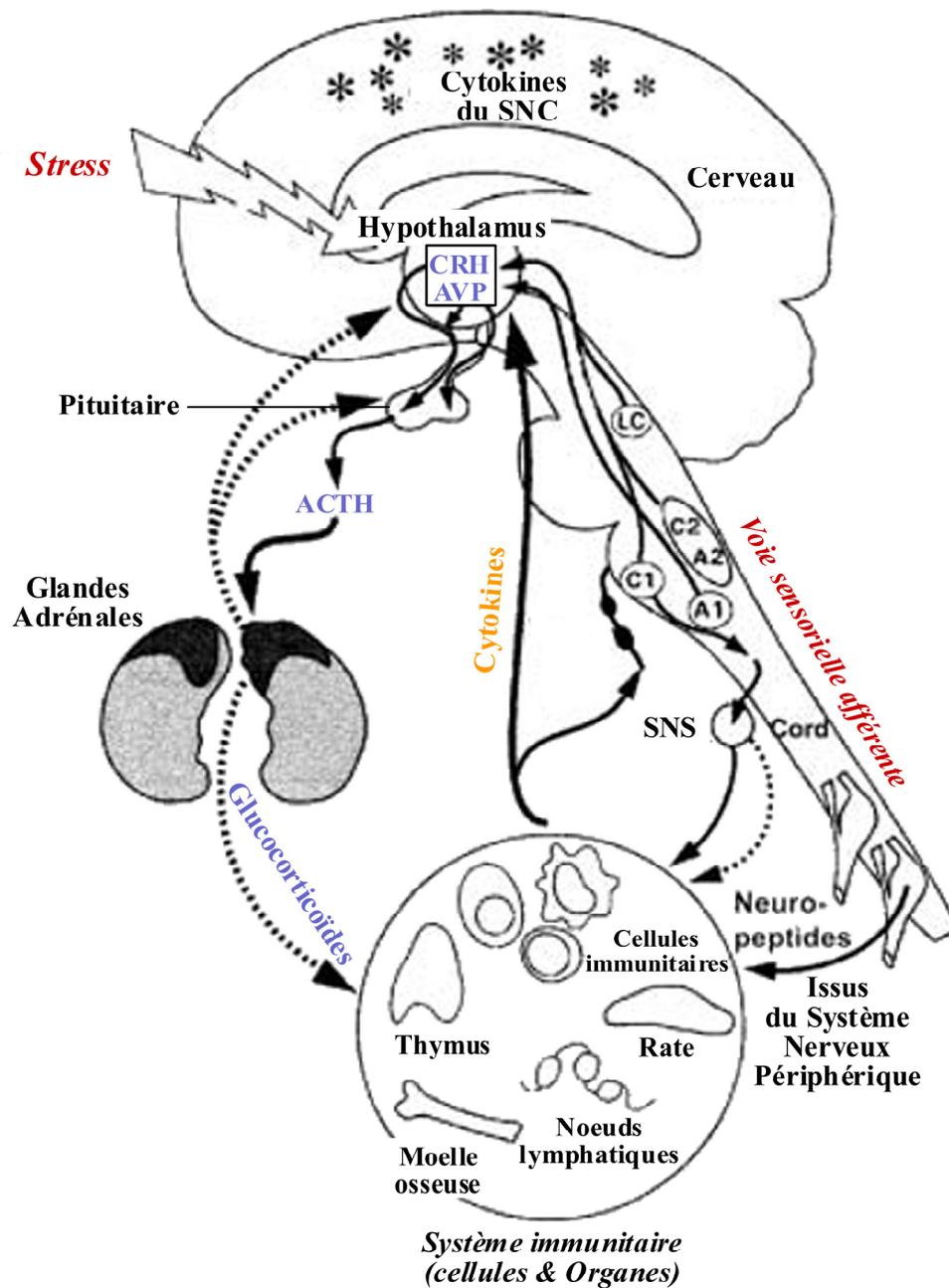
II- ACTION DU SYSTEME NERVEUX SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Les lésions du cerveau induisent une immunosuppression. Ainsi des lésions de l'hypothalamus réduisent la cellularité du thymus et de la rate, et diminuent aussi la réponse à la conA (4 jours après la lésion) (Cross et al, 1980, Rozman et al, 1985,) il en est de même de lésions dans l'amygdale centrale ou la formation réticulaire latérale (petrovicky et al, 1994).



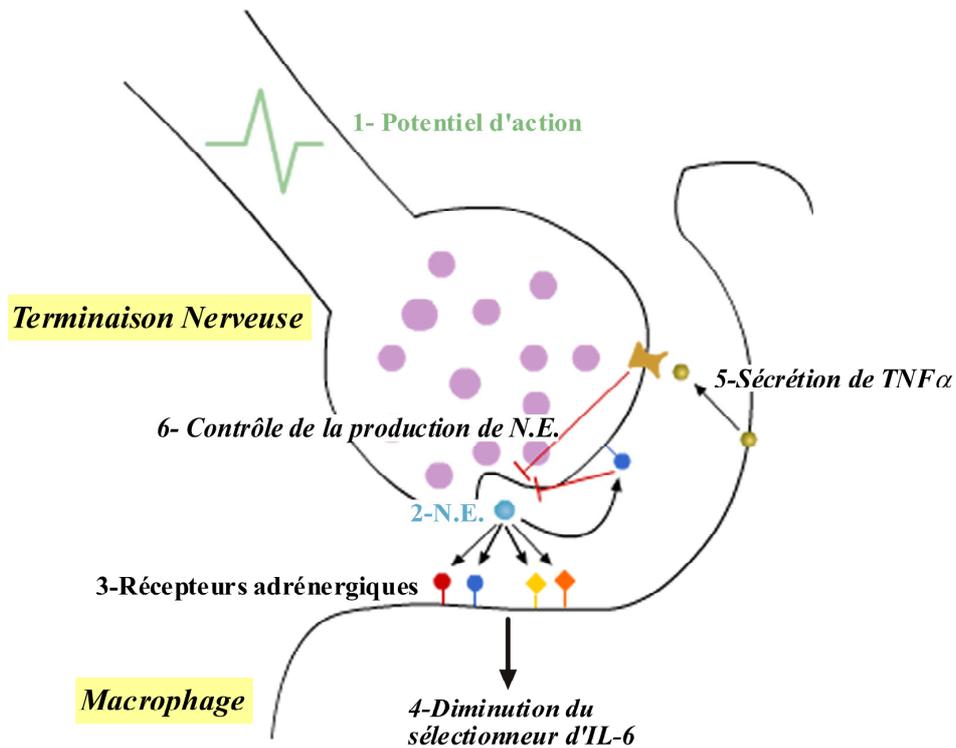
Système immunitaire et système nerveux communiquent

Néanmoins toutes les lésions n'induisent pas l'immunosuppression ainsi on n'observe pas d'immunosuppression si les lésions touchent l'hippocampe, le raphé. Des lésions dans ces régions du cerveau au contraire stimulent la réponse aux mitogènes. Les hormones corticostéroïdes peuvent jouer un rôle de contrôle (Rozman et al, 1985) mais pas toujours (Perry et Lodmell, 1990).



*Voie humorale au travers de l'axe Hypothalamus-Pituitaire-Adrénargique (HPA)
(CRH : Coticotrope Releasing Hormone, ACTH : Adrenecorticotrop Hormone)*

Le contrôle de la réponse immunitaire peut aussi s'effectuer au travers de l'innervation des organes lymphoïdes périphériques. Les terminaisons nerveuses véhiculent des neuromédiateurs qui peuvent moduler le fonctionnement des cellules du système immunitaire. Parmi les neuromédiateurs actifs, on peut citer les catécholamines et plus particulièrement la norepinéphrine. Les cellules du système immunitaire expriment des récepteurs de ces neuromédiateurs.



Interaction entre une terminaison nerveuse et un macrophage de la rate

Sous l'action d'un Potentiel d'action(1), la norepinephrine (N.E.) est excrétée par la terminaison nerveuse à proximité du macrophage(2), et se lie aux récepteurs adrénergiques du macrophage(3). La liaison de la N.E. à la membrane du macrophage diminue le sélecteur d'IL-6(4). En retour, le macrophage, par sécrétion de TNF α (5), peut contrôler la production par la terminaison nerveuse de N.E.(6).

Une régionalisation du cerveau en ce qui concerne l'action des cytokines n'est pas exclue (patterson et al, 1993). Ainsi les mastocytes sont présents en plus grand nombre dans le thalamus que dans d'autres parties du cerveau et la susceptibilité des astrocytes et des microglies aux cytokines varie en fonction de leur origine (ex: TGF- β induit la croissance des astrocytes lorsque ceux ci sont issus du brainstem mais pas de la forebrain, Johns et al 1992) Les patients hémiparétiques à la suite de lésion unilatérales du CNS ne vont pas développer d'inflammation dans les membres paralysés.

Le privilège immunitaire du cerveau s'étend en dehors du CNS : Les tumeurs du cerveau s'accompagnent de sécrétion de TGF- β qui réduit la réponse immunitaire en périphérie. L'infection de certains neurones par le virus pseudo-rabies (virus de la Maladie d'Aujeszky), induit une inflammation de la vessie chez le rat (Jasmin et al, 1998). Cette inflammation ne résulte pas de l'infection de la vessie ni de celles des nerfs afférents. La section des voies sympathiques de la vessie protège l'animal infecté de l'inflammation de l'organe.

Illustration: l'immunosuppression induite par le virus de la rage (Camelo et al, 2000), inflammation de la vessie lors de l'infection par le virus de la maladie d'Aujeszky (Jasmin et al, 1998).

BIBLIOGRAPHIE:

MHC Class I et II sur neurones et microglie

- Corriveau RA et al. 1998. Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity. *Neuron* 21: 505-520
- Finsen BR et al. 1993. Induction of microglial immunomolecules by anterogradely degenerating mossy fibers in the rat hippocampal formation. *J Chem Neuroanat* 6 : 273-275
- Frohman et al. 1988a. Norepinephrine inhibits γ -interferon induced MHC class II in cultured astrocytes via p2 adrenergic signal transduction mechanisms *PNAS* 85 : 1292-1296
- Frohman et al. 1988b. Vasoactive intestinal polypeptide inhibits the expression of MHC class II antigens on astrocytes. *J Neurol. Sci.* 88: 339-346.
- Gundersen K et al. 1994. Nerve-evoked electrical activity regulates molecules and cells with immunological function in rat muscle tissue. *Eur J Neurosci* 6 : 1113-1118
- Kreutzberg GW .1996. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci*, 19: 312-318
- Joly E and Oldstone 1991. Viral persistence in neurones explained by lack of major histocompatibility class I expression. *Science* 253: 1283-1285.
- Linda H et al. 1998. Expression of MHC class I and β 2-microglobulin in rat spinal motoneurons. Regulatory influences of IFN- γ and axotomy. *Exp Neurol*150: 282-295
- Lo DC. 1995. Neurotrophic factors and synaptic plasticity. *Neuron.* 15: 979-981.
- Neumann H et al. 1995. Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 269: 549-552
- Neumann H et al. 1996. Neuronal control of MHC class II inducibility in rat astrocytes and microglia. *Eur J Neurosci.* 8 : 2582-2590
- Neumann H et al. 1997a. MHC class I gene expression in single neurons of the central nervous system: Differential regulation by interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *J exp Med* 185: 305-316
- Neumann H et al. 1997b. Interferon- γ gene expression in sensory neurons. Evidence for autocrine gene regulation. *J. exp med*. 186: 2023-2031.
- Neumann H et al. 1998. Neurotrophins inhibit class II inducibility of microglia: involvement of the p75 receptor. *PNAS* 95: 5779-5784.
- Tchélingérian et al. 1993. Localization of TNF- α and IL-1 α immunoreactivities in striatal neurons after surgical injury to the hippocampus. *Neuron.* 10: 213-224.
- Thoenen et al. 1995. Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science* 270: 593-598

Apoptose des lymphocytes T

- GoldR et al, 1996. Antigen presentation by astrocytes primes rat T lymphocytes for apoptotic cell death. *Brain.*119: 651-659
- Ford et al, 1996. Microglia induce CD4 T lymphocyte final effector function and death. *J exp Med* 184: 1737-1745.
- Bellgrau et al. 1995. A role of CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature.* 377: 630-632.
- Griffith et al, 1995. Fas ligand induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 270. 1189-1192.
- Nagata S and Goldstein P. 1995. The Fas death factor. *Science* 267: 1449-56.
- Suda T and Nagata S. 1994. Purification and characterisation of the fas-fasL that induces apoptosis. *J exp Med.* 179:873-879.
- Aggarwal et al, 1995. Fas antigen signals proliferation of normal human diploid fibroblasts and its mechanism is different from TNF receptor. *FEBS letter:* 364:5-8.
- D 'Souza et al. 1996. Multiple sclerosis : Fas signaling in oligodendrocyte cen death. *J exp Med*184: 2361-2370.

Bechman I 1999. FasL (CD95L, Apo1L) is expressed in the normal rat and human brain. *Glia* 27: 62-74.

Hickey et al. 1991. T-lymphocyte entry into the central nervous system. *J Neurosc. Res* 28 : 254-260.

Ohmori et al. 1992. In situ demonstration of proliferating cells in the rat central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: evidence suggesting that most infiltrating lymphocytes do not proliferate in the target organ. *Lab Invest* 66: 54-62.

Facteurs suppresseurs

Irani et al, 1997. Regulation of brain-derived T cells during acute central nervous system inflammation. *J Immunol.* 158: 2318-26.

Taylor et al. 1994. Identification of alpha melanocyte stimulating hormone suppresses antigen stimulated T cell production of INF- γ . *Neuroimmunomodulation.* 1:188-194.

Historique du privilège immun

Medawar P 1948. Immunity to homologous grafted skin. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye. *Br. J Exp Pathol.* 29:58-69

Streilein JW 1995. Unraveling immune privilege. *Science.* 270: 1158-1159.

Jasmin et al. 1998. Activation of CNS circuits producing a neurogenic cystitis: evidence for centrally induced peripheral inflammation. *J Neurosci.* 18: 10016-29.

Cserr H and Knopf P. 1992. Cervical lymphatics, the blood brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today.* 13:507-512.

Cellules présentatrices dans le SN

Fisher H-G et al. 2000. Phenotype and functions of brain dendritic cells emerging during chronic infection of mice with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol.* 164: 4826-4834.

Carson MJ et al. 1999. Disproportionate recruitment of CD8+ T cells into the central nervous system by professional antigen presenting cells. *Am J Pathol.* 154: 481-494.

Aloisi F. 2000. Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today.* 21 : 141-147

Aloisi et al, 1997. IL-12 production by central nervous system microglia is inhibited by astrocytes. *J Immunol.* 159: 1344-1351.

Barrière Hémato-méningée

Tous les articles du numéro 5 de *Journal of NeuroVirology* 1999

Virus de la rage

Galelli et al. 2000. Abortive rabies virus central nervous infection is controlled by T lymphocyte local recruitment and induction of apoptosis. *J Neurovirol.* 6: 359-372.

Camelo et al, 2000. Absence of the P55Kd TNF- α receptor promotes survival in rabies virus acute encephalitis. *J Neuro Virol.*

Camelo et al. 2000. Selective role for the P55 Kd TNF- α receptor in immune unresponsiveness induced by an acute viral encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2000

Irwin et al. 1999. Basis of rabies virus neurovirulence in mice : expression of MHC class I and class II mRNAs. *J neuroViro.* 5: 485-494.

Peny and Lodmell. 1990. Murine susceptibility to street rabies virus is unrelated to induction of host lymphoid depletion. *J Immunol.* 144: 3552-3557.