



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. II

N. 28

PIERRE LÉPINE

LES INFECTIONS VIRALES A EVOLUTION LENTE

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

LES INFECTIONS VIRALES A EVOLUTION LENTE

PIERRE LÉPINE

Académicien Pontifical

SUMMARIVM — Auctor describit quid repertum sit in recentissimis investigationibus, quod attinet ad ea vira neurotropha, quorum tarda est evolutio; ostendit quanti sit momenti ea vira in nerveo systemate compere, quippe quae multorum diuturnorum morborum sint causa (ut ex. gr. morbi Parkinsoniani postencephalitici, syringomyeliae, morbi Schilder-Foix).

Le domaine de la virologie ne cesse de s'étendre: nous avons ici même montré ses implications dans les problèmes de l'hérédité et de l'évolution.

Il revient à CONSTANTIN LEVADITI d'avoir, en 1922, souligné l'importance capitale tant du point de vue théorique que du point de vue pratique, de l'affinité, immédiate ou progressive, que présentent certains virus pour le système nerveux. Il a ainsi défini, sous le terme expressif et qui a fait fortune, *de virus neurotropes* les virus qui, quel qu'en soit le mode d'infection de l'organisme, aboutissent par voie nerveuse ou sanguine au système nerveux central pour s'y développer après un période d'incubation parfois très prolongée et déclencher les manifestations pathologiques par lesquelles ils se manifestent à nous.

Note présentée le 17 Avril 1970 au cours de la Session Plénière de l'Académie Pontificale des Sciences.

Nous avons appris depuis qu'il n'existe pas de virus qui soient strictement neurotropes, c'est-à-dire qui ne puissent se multiplier qu'au sein du système nerveux central, site unique de leur localisation dans l'organisme. L'expérience a démontré, en particulier, que les deux virus considérés autrefois comme présentant les exemples les plus typiques de neurotropisme pur, le virus de la poliomyélite et celui de la rage, étaient l'un constamment un entérovirus et l'autre originellement un virus septicémique comme le sont les arbovirus responsables des encéphalites saisonnières.

Le neurotropisme est donc toujours un caractère acquis: qu'il soit pour une souche donnée d'un virus, permanent ou occasionnel, il traduit dans tous les cas une affinité croissante dont le développement par sélection ou par adaptation au cours des passages renforce le potentiel redoutable du virion qui en est porteur.

Nous savons aussi que des virus, si banaux que leur caractère pathogène a pu être parfois mis en doute, peuvent devenir si les circonstances ou le terrain s'y prêtent, de dangereux virus neurotropes: ainsi un virus herpétique paraît bien avoir été l'agent de la grande épidémie d'encéphalite léthargique type von Economo qui a sévi sur le monde de 1918 à 1923.

L'un des traits qui frappent le plus dans le déroulement des affections à virus neurotropes, c'est la longueur de la période d'incubation qui intervient à partir du moment où le virus a atteint le système nerveux. Le virus rabique nous a depuis longtemps habitués à de telles incubations anormales: alors que celle de la maladie est habituellement de 20 à 60 jours, on peut la voir se prolonger sans aucun symptôme pendant de longs mois, voire plusieurs années. Le cas publié par L. GAVRILA, G. JURASOG et E. LUCA en 1967, observé dans des conditions ne laissant place à aucun doute, a eu une incubation d'une durée de 19 ans et 6 mois. Il semble donc y avoir à la faveur de relations virus-cellules qualifiées d'*endosymbiotiques* (FERNANDES, WIKTOR et KOPROWOSKI, 1964) une sorte

de « mise en réserve » du virus dont la présence ne se manifesterait qu'à l'occasion d'un choc inducteur ou d'un fléchissement de la résistance immunitaire, donnant à la maladie l'apparence d'un déclenchement spontané.

De ce fait, nombre d'affections chroniques du système nerveux central, dont l'étiologie nous reste souvent complètement inconnue, semblent de plus en plus relever d'infections virales à évolution lente (assez improprement qualifiées aux U.S.A. de « slow viruses »).

Les recherches expérimentales récentes, portant sur la scrapie du mouton et chez l'homme sur le Kuru d'un part, et sur l'encéphalite sclérosante subaiguë d'autre part, en ont apporté l'irréfutable démonstration.

La scrapie est une maladie du mouton connue depuis des siècles, et étudiée en Ecosse depuis 1720. C'est une maladie incurable, évoluant en un an environ, dont la symptomatologie et les lésions anatomo-pathologiques sont étrangement semblables à celles de la sclérose en plaques chez l'homme. La maladie a été longtemps considérée comme héréditaire et due à un gène récessif, opinion unanimement admise jusqu'au moment où J. CUILLE et P.L. CHALL, (1936) ont transmis la maladie, de mouton à mouton par injection sous-cutanée ou intracérébrale de matériel cérébral pathologique avec une incubation de 1 à 5 ans, et du mouton à la chèvre avec une incubation de 7 à 18 mois.

En 1959, W.J. HADLOW attirait l'attention sur l'analogie de la scrapie du mouton non seulement avec la sclérose en plaques mais aussi avec une autre affection très mystérieuse de l'espèce humaine, le Kuru.

Le Kuru, affection considérée jusqu'alors comme génétique sévit sur une seule tribu de Nouvelle Guinée: il a été particulièrement étudié à partir de 1963 par D.C. GAJDUSEK et ses collaborateurs qui en ont éclairci l'étiologie. C'est une affection à caractère quasi fatal (on ne compte que 9 p. cent de guérisons) qui atteint de préférence les femmes et les jeunes enfants,

plus rarement les hommes, et se manifeste par une ataxie cérébelleuse progressive avec myoclonies évoluant en un an environ. Elle apparaît entre l'âge de 10 et 25 ans, aucune femme ne dépassant cet âge, et entraîne une réduction progressive de la population qui, malgré une natalité très élevée, diminue au rythme de 12 pour mille par an. L'étiologie en doit être attribuée à la pratique anthropophagique rituelle qui impose aux femmes de consommer la cervelle des adultes défunts pour transmettre à leur descendance l'esprit du mort. L'agent infectieux siège bien dans la matière cérébrale: l'injection de celle-ci détermine chez le chimpanzé, après une incubation de deux ans, une maladie qui reproduit dans ses moindres traits la maladie humaine.

L'encéphalite sclérosante subaiguë, maladie désignée par de multiples synonymes: leuco-encéphalite sclérosante subaiguë (LUDO VON BOGAERT, 1945), panencéphalite (PETTE et DORING), encéphalite à inclusions (DAWSON, 1933), spongicytose cérébrale, est une affection redoutable à évolution inexorable atteignant le plus souvent de jeunes adultes. Son début est insidieux, sa symptomatologie motrice et sensorielle, avec myoclonies, troubles psychiques et cécité, son évolution progressive et fatale.

C'est un Français, M. BOUTEILLE qui a le premier, en 1965, incriminé le virus de la rougeole comme agent étiologique de cette encéphalite si particulière. Conolly, en 1967, a apporté la preuve de cette origine en montrant que sur des coupes de cerveau frais d'encéphalite sclérosante les neurones atteints fixaient électivement en immunofluorescence les anticorps morbilleux spécifiques. La même année, LEGG (1967) confirmait par l'étude sérologique de 22 malades la constance des anticorps morbilleux dans l'encéphalite sclérosante: de nombreux travaux ont, depuis, solidement assis cette donnée. Ils ont également établi sur un nombre maintenant très élevé d'observations, que la période d'incubation de l'encéphalite sclérosante subaiguë est de 4 à 20 ans, alors que nous ne con-

naissions jusqu'ici que l'encéphalite morbilleuse aiguë dont l'incubation est courte.

Rappelons enfin que le très banal virus herpétique est capable de localisations sur le système nerveux avec détermination d'un syndrome à évolution lente: l'observation de D. PAULIAN (1932) portant sur un sujet inoculé d'herpès qui a succombé 7 ans après à une sclérose latérale amyotrophique présente une valeur tragiquement expérimentale.

Toutes ces observations sont, évidemment, du plus haut intérêt. Elles apportent une éclatante confirmation, grâce aux méthodes modernes de la virologie et de l'immunologie, aux recherches poursuivies il y a 40 ans avec C. LEVADITI sur l'encéphalite herpétique du singe et celle du lapin, la maladie de SCHILDER-FOIX chez le singe, l'encéphalite léthargique chez l'homme.

Ces travaux ont trouvé une conclusion synthétique dans l'étude sur les leuconévrites (C. LEVADITI, P. LÉPINE et R. SCHOEN, 1930) qui divise les ectodermoses neurotropes en deux groupes: les *polionévrites* et les *leuconévrites* suivant que les altérations histologiques principales intéressent la substance grise ou la substance blanche.

Les premières, parmi lesquelles on rangeait la poliomyélite, l'encéphalite épidémique, l'herpès expérimental, le zona, ont une incubation courte et une évolution aiguë. Les secondes, où étaient rangées les encéphalomyélites diffuses et disséminées, la maladie de SCHILDER-FOIX, la sclérose en plaques, les encéphalites post-infectieuses ont une incubation longue et une évolution prolongée souvent entrecoupée de rémissions cliniques; leur mécanisme est expliqué par des troubles du métabolisme de la myéline (action lipolytique ou lipotrophique) résultant de l'atteinte des oligodendrocytes par le virus, ce qui entraîne la démyélinisation des cylindraxes et la phagocytose de la myéline dans les formes lipolytiques, l'hypertrophie de l'oligodendrogliose et la perte de la fonction lipogénique dans les formes lipotrophiques.

On conçoit ainsi qu'un même virus, par exemple celui de la rougeole ou celui de l'herpès, puisse, suivant qu'il s'attaque aux neurones ou à l'oligodenglie réaliser soit après une incubation courte une infection aiguë à forme encéphalitique, soit après une incubation prolongée une infection lente à évolution progressive et à symptomatologie plus ou moins systématisée. Dans ce dernier groupe s'inscrivent probablement la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson de l'adulte, les encéphalites post-infectieuses, la sclérose latérale amyotrophique et l'amyotrophie musculaire progressive.

Il est à présumer que nous apprendrons beaucoup des recherches en cours orientées par cette conception des infections virales à évolution lente.