

► La panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), une complication tardive de la rougeole, est encore présente lors d'épidémies de cette maladie dues aux insuffisances de la vaccination. Après un rappel historique, nous aborderons la physiopathologie de la PESS et l'importance des critères diagnostiques. De nombreux travaux portant sur les paramètres de l'immunité innée et sur ceux des réponses interféron tendent à montrer une baisse de l'activité de l'immunité cellulaire au cours de cette maladie. Nous formulons ici plusieurs hypothèses s'appuyant sur des publications concernant différentes formes de la maladie : congénitales, périnatales, formes à incubation courte, semblables à l'encéphalite aiguë à inclusions (EAI), formes d'évolution rapide, formes retrouvées chez les immunodéprimés ou chez l'adulte. Des formes familiales ont également été identifiées, suggérant une origine génétique. Selon la durée de la période de latence entre rougeole et la PESS, deux groupes de patients ont été individualisés, incitant à des analyses rétrospective et prospective des exomes de ces malades. La connaissance des gènes participant à la maladie devrait être utile pour la compréhension de la physiopathologie de la PESS mais aussi d'autres infections neurologiques tardives dues à des virus à ARN. ◀

Maladie virale, la rougeole guérit le plus souvent sans complication chez l'enfant immunocompétent. Mais elle peut être associée, dans quelques cas rares, à une encéphalomyélite aiguë disséminée, une réaction auto-immune démyélinisante, ou, en cas d'immuno-dépression, à une encéphalomyélite aiguë à inclusions

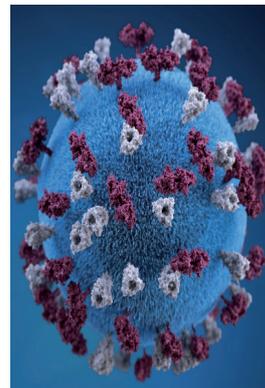
Vignette (© CDC/Allison M. Maiuri, MPH, CHES).

Cette revue, dont une version en anglais est disponible [9] est dédiée au Professeur Stéphane Thieffry, fondateur de l'école de neuropédiatrie à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris.

# La panencéphalite sclérosante subaiguë de la rougeole

## Une maladie mortelle encore présente et toujours mystérieuse

Pierre Lebon<sup>1</sup>, Antoinette Gelot<sup>2,3</sup>,  
Shen-Ying Zhang<sup>4,5,6</sup>, Jean-Laurent Casanova<sup>4,5,6</sup>,  
Jean-Jacques Hauw<sup>7</sup>



(EAI), d'évolution rapide, en quelques semaines. Pour des raisons encore mal connues, le virus de la rougeole est parfois à l'origine d'une panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), une encéphalite mortelle d'évolution subaiguë qui survient des années après l'infection par le virus. Des progrès dans la compréhension des déficiences génétiques du système immunitaire à l'origine de maladies

infectieuses ont été récemment réalisés [1]. Dans cette revue, nous faisons le point sur les bases génétiques potentielles de la PESS. La vaccination anti-rougeole ayant fortement diminué, nous présentons également les questions que posent encore la physiopathologie de cette infection, avec, en particulier, son incidence et les critères de son diagnostic.

### Une maladie difficile à identifier

Identifiée d'abord par James R. Dawson [2] dans les années 1930, puis par Ludo van Bogaert [3] dans les années 1940, la PESS est une complication de la rougeole. Elle survient tardivement après une longue période « d'incubation ou de latence », ce qui a rendu difficile

<sup>1</sup>Faculté de médecine, université Paris-Descartes, université de Paris, 15 rue de l'école de Médecine, 75006 Paris, France.

<sup>2</sup>Service de neuropathologie, hôpital Trousseau, 75012 Paris, France.

<sup>3</sup>Inmed, Inserm, Aix-Marseille université, Marseille, France

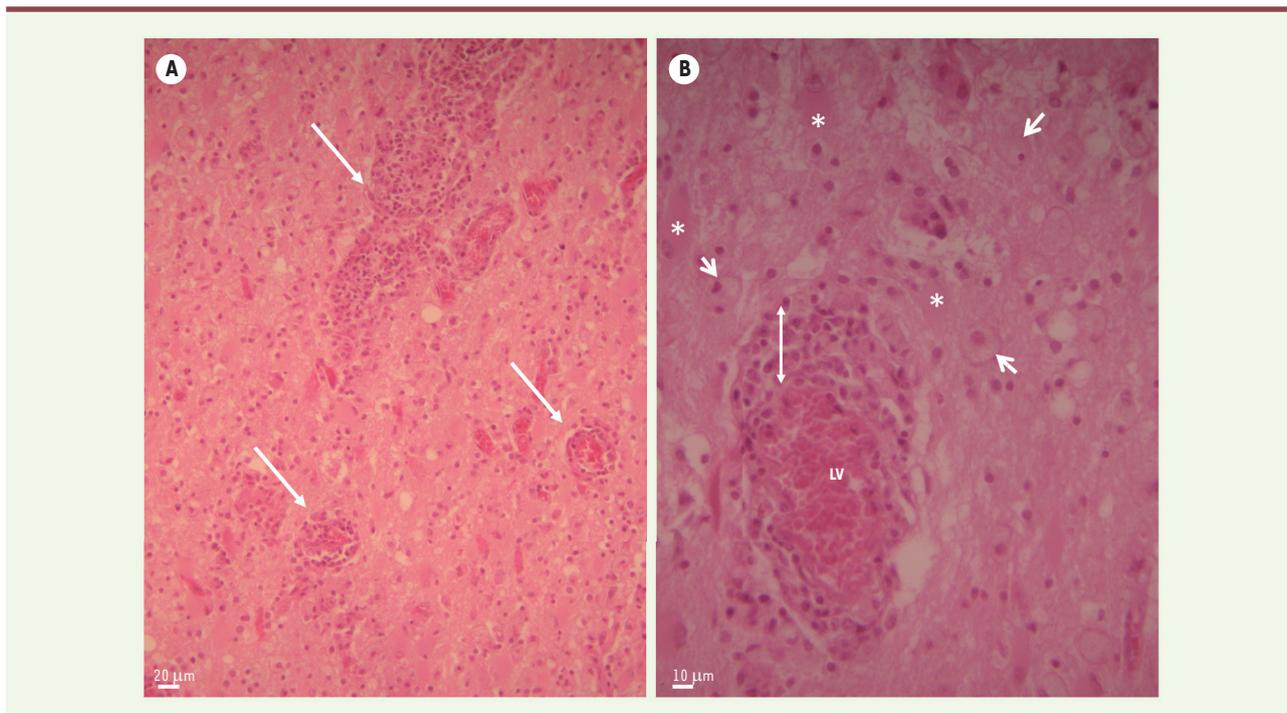
<sup>4</sup>Saint-Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller Branch, The Rockefeller University, New York, NY 10065, États-Unis.

<sup>5</sup>Inserm UMR 1163, Laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, hôpital Necker, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

<sup>6</sup>Université Paris-Descartes, institut Imagine, 24 boulevard Montparnasse, 75015 Paris, France.

<sup>7</sup>Académie nationale de médecine, 75006 Paris, France

[pierre.lebon@parisdescartes.fr](mailto:pierre.lebon@parisdescartes.fr)



**Figure 1.** Coupe de cerveau d'un enfant de huit ans atteint de PESS (inclusion en paraffine et colorée hématoxyne/éosine). **A.** À faible grossissement. Les flèches simples indiquent une vascularite diffuse. **B.** À fort grossissement. La double flèche montre un nodule périvasculaire ; \* indique les aspects de démyélinisation et les petites flèches, des macrophages activés. LV : lumière vasculaire (cliché réalisé au laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Saint Vincent de Paul et de l'hôpital Trousseau, Paris) (figure adaptée de [9]).

la découverte de sa cause initiale. Rien n'avait en effet incriminé le virus de la rougeole avant que Michel Bouteille *et al.* [4], en 1965, ne découvrent, à l'examen en microscopie électronique du tissu cérébral de patients, des inclusions hélicoïdales ressemblant aux nucléocapsides des paramyxovirus, qui se sont révélées être celles du virus morbilleux<sup>1</sup> [5]. Ainsi, pour la première fois, il était montré qu'une infection virale de l'enfance pouvait, après plusieurs années, être à l'origine d'une atteinte du système nerveux central chez l'adulte, en l'absence d'atteinte clinique d'autres organes.

La PESS se caractérise par des lésions cérébrales, dont une démyélinisation de la substance blanche cérébrale, des manchons lymphocytaires périvasculaires, une prolifération des cellules gliales (ou gliose), une neuronophagie (une attaque des neurones par la microglie), et, surtout, des inclusions éosinophiles, formées d'éléments viraux, dans le noyau et le cytoplasme des neurones et des cellules gliales (Figure 1). De nombreux essais d'isolement d'un virus à partir du liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients ou de broyats de cerveaux réalisés *post-mortem*, se révélèrent pourtant négatifs. Mais, en 1969, une nouvelle technique permit d'isoler du système nerveux central (SNC) un virus. Joseph V. Baublis et Francis E. Payne [6] effectuèrent une co-culture de cellules isolées d'une biopsie cérébrale d'un patient atteint de PESS avec des cellules sensibles au virus de la rougeole (éliminant ainsi les anticorps neutralisants d'un virus qui auraient été

présents dans la biopsie et auraient interféré avec les observations). Ils réussirent la fusion des deux types de cellules, faisant émerger un virus qui s'est révélé apparenté à celui du virus de la rougeole. Celui-ci ne put être isolé facilement, et les virus qui le furent, présentaient souvent des mutations : mutations de la protéine M [7] et des protéines d'enveloppe F (fusion) et Ha (hémagglutinine), conduisant à un défaut d'assemblage des virions. Il fut ensuite montré que les mutations des protéines F et Ha augmentent le pouvoir fusogénique du virus entre cellules infectées et non infectées et donc sa neuro-pathogénicité [8-10]. Ces défauts expliquaient aussi les difficultés de la production du virus dans des cultures cellulaires, mais également l'absence d'anticorps anti-protéine M chez certains malades.

### Une maladie rare

La PESS est une maladie rare. Avant la vaccination contre la rougeole, sa fréquence était estimée entre 1 et 10 pour 100 000 cas de rougeole par an [11], selon les pays et l'âge des patients (18/100 000 avant cinq ans et 1/100 000 après cinq ans) [12]. Elle était très élevée en Papouasie-Nouvelle Guinée [13-14] et plus fréquente chez les garçons et les patients ayant contracté la

<sup>1</sup> Lié au virus de la rougeole.

rougeole avant cinq ans, plus encore si ces sujets l'avaient contracté avant l'âge d'un an [14]. Aujourd'hui, la PESS reste mortelle, dans des délais qui varient entre un et cinq ans, selon les traitements testés. Ainsi, chez les malades ayant reçu un traitement par des stéroïdes, son évolution est plus rapide, de quelques mois. Dans les pays dans lesquels la vaccination contre la rougeole des jeunes enfants est réalisée précocement, la PESS a presque totalement disparu [15]. Le vaccin utilisé est une souche de virus atténué, peu pathogène, sauf chez les enfants traités par immunosuppresseurs [16] et, exceptionnellement, chez les enfants ayant un défaut génétique de la réponse antivirale [17, 18]. Dans ces situations, le tableau clinique reste celui d'une encéphalomyélite aiguë à inclusions (EAI), comme celle qui peut survenir après une rougeole chez certains enfants [19].

### Un diagnostic aujourd'hui aisé

Le diagnostic de PESS ne pose plus de difficultés, sauf pour certaines formes dites atypiques pour lesquelles les critères cliniques et biologiques ne sont pas toujours validés [20]. Cliniquement, les présentations sont le plus souvent psychiatriques (68 % des cas, à un âge moyen de neuf ans) ou neurologiques (25 %, à un âge moyen de six ans). Les 8 % de formes associées à des troubles visuels apparaissent à l'âge de neuf ans en moyenne [21]. Les signes neuropsychiatriques sont d'évolution progressive : baisse des capacités cognitives et des performances scolaires, changements de comportements, épilepsie. Ils évoluent ensuite avec des myoclonies (contractions musculaires, brèves et brusques), un mutisme, une akinésie (difficulté à initier les mouvements), une spasticité généralisée et, finalement, un état végétatif [22, 23]. L'électroencéphalogramme (EEG) montre des complexes périodiques, constitués des ondes Q, R et S, pathognomoniques<sup>2</sup> [24]. Même s'ils sont toujours présents, ces complexes peuvent être différents selon le stade de la maladie [22-23]. Trois groupes de patients ont ainsi été décrits selon ces complexes : bilatéraux symétriques, bilatéraux mais asymétriques, et unilatéraux [21]. L'apport de l'imagerie cérébrale reste modeste pour le diagnostic de PESS : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre l'atteinte des substances blanche et grise, et l'IRM de diffusion permet de suivre l'évolution de la maladie. Des aspects de restriction de diffusion, de mauvais pronostic, ont également été rapportés [25].

Le diagnostic biologique est avant tout immunologique avec une hyperimmunisation contre le virus morbilleux. Chez les patients atteints de PESS, les anticorps anti-virus de la rougeole, qui circulent à des titres très élevés dans le sang, sont capables de précipiter des antigènes d'un autre virus de la même famille, comme le virus canin de la maladie de Carré, ce qui n'est pas le cas des anticorps d'enfants ayant eu une rougeole sans complication [26]. Les traces de cette hyperimmunisation se retrouvent dans le liquide céphalo-rachidien des patients. Son analyse est ainsi indispensable au diagnostic de PESS car l'absence de méningite est quasi constante chez ces malades. La concentration de protéines dans le

LCR est normal (moins de 0,30 g/L), mais celle des gammaglobulines y est élevée (elle représente 20 à 50 % des protéines du LCR). Ces immunoglobulines sont spécifiques du virus de la rougeole et, à l'électrophorèse, présentent un profil oligoclonal. La synthèse d'anticorps anti-virus de la rougeole est intrathécale (dans le SNC). La seule mesure de ces anticorps dans le LCR n'est cependant pas suffisante pour poser le diagnostic, même si l'absence de ces anticorps écarte le diagnostic de PESS. Leur titre dans le LCR doit en effet être comparé à celui du sérum et évalué par rapport à la quantité de protéines contenues dans le LCR : le rapport des titres d'anticorps anti-virus de la rougeole entre sérum et LCR est en effet réduit si on le compare aux titres d'anticorps spécifiques d'autres virus : poliovirus, rubéole, etc. [5]. À noter que les titres d'Ig(immunoglobulines)M spécifiques du virus de la rougeole dans le LCR ou dans le sérum sont négligeables. La réponse primaire (IgM) est en fait bien antérieure à la survenue de la PESS : elle a été induite lors de la première infection par le virus, à l'enfance. Les rares IgM retrouvées dans la PESS sont en fait faussement positives. Elles sont dues au facteur rhumatoïde, un auto-anticorps d'isotype IgM [27]. Les méthodes sérologiques utilisées et les données obtenues devraient ainsi toujours être mentionnées dans les publications pour confirmer le diagnostic de PESS. Dans les formes classiques de PESS, la synthèse d'anticorps anti-virus de la rougeole évaluée dans le LCR des patients (par des méthodes de détection sensible comme l'inhibition de l'hémagglutination [I-Ha], l'ELISA [*enzyme-linked immunosorbent assay*], ou un test de neutralisation de l'effet cytopathique du virus) est permanente. La méthode évaluant la fixation du complément sur les immunoglobulines reste délicate à réaliser dans le LCR et est moins sensible que les autres méthodes. Une absence d'anticorps, déterminée par cette dernière méthode, alors que l'examen clinique est en faveur du diagnostic de PESS, doit donc être contrôlée par une autre méthode sérologique (et non par biopsie cérébrale). Quand il s'agit d'une EAI, les anticorps anti-viraux sont souvent absents du LCR et du sérum (ou avec un titre très bas) lorsque les signes neurologiques apparaissent, mais des titres plus élevés peuvent être observés quelques semaines après, si le système immunitaire du patient redevient de nouveau fonctionnel [28]. Étonnamment, la présence d'anticorps anti-virus de la rougeole a également été mise en évidence dans le LCR de certains patients présentant une sclérose en plaques. Il ne s'agit cependant pas d'une réponse spécifique aux antigènes du virus de la rougeole mais, plus probablement, d'une stimulation

<sup>2</sup> Spécifiquement associés à la maladie.

par le virus d'Epstein-Barr (EBV)<sup>3</sup> de lymphocytes B spécifiques du virus de la rougeole qui auraient été enfermés dans le SNC de ces patients. Dans la PESS, les cultures virales et la recherche de l'ARN viral dans le LCR restent négatives [29] alors qu'elles sont positives à partir d'extraits de prélèvements cérébraux. Le diagnostic de PESS ne peut ainsi être posé que si les trois critères – clinique, électroencéphalographique et biologique – sont remplis.

### Un mécanisme énigmatique

La physiopathologie de la PESS est mal comprise. En effet, pourquoi seul un faible pourcentage de la population développe-t-il cette maladie après une rougeole ? Cette rareté fait supposer un facteur de prédisposition génétique, au moins dans certains cas. La date à laquelle, après la rougeole, le virus envahit le SNC reste également inconnue : lors de la virémie de la rougeole ou au moment des premiers signes de PESS ? Quels sont les événements qui apparaissent entre la rougeole et les premiers signes neurologiques de la PESS ? Pourquoi la durée de l'incubation varie-t-elle entre deux et 40 ans ?

### Une invasion cérébrale latente

Lors de l'infection, le virus de la rougeole ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) (située entre le système vasculaire sanguin et le cerveau), sauf dans des contextes particuliers : infection *in utero*, infection néonatale sans transmission des anticorps maternels, traitements immunosuppresseurs, immunodéficience transitoire ou d'origine génétique et, peut-être, défaut de perméabilité de la BHE. Ainsi, après la neuro-invasion par le virus et même si les réponses immunitaires, cellulaires et humorales adaptatives ne sont pas ou peu perturbées, le virus pourrait se multiplier malgré la présence des anticorps dans le cerveau, sans qu'il n'y ait d'expression clinique, jusqu'à l'émergence de mutants viraux au cours du temps, favorisant l'envahissement du tissu cérébral par ceux-ci.

### Une infection congénitale

Les PESS peuvent survenir après une rougeole contractée par le fœtus quelques jours avant la naissance. L'enfant est alors contaminé par le passage transplacentaire du virus à partir de sa mère infectée, alors qu'elle n'a pas encore développé une réponse immunitaire adaptative à l'origine de la production d'anticorps spécifiques du virus. En raison de l'immaturation de son système immunitaire et / ou de sa barrière hémato-encéphalique, l'invasion du système nerveux central du fœtus est alors probablement immédiate. La transmission du virus au fœtus aura donc lieu en l'absence d'anticorps spécifiques, avant même que le système immunitaire de la mère ait été sollicité. L'interféron produit par la mère en réponse au virus, dans son sang, ne franchit pas la barrière placentaire [30]. Il ne peut donc protéger le fœtus. Cela explique la survenue rapide de la PESS chez ces enfants (entre quatre et treize mois après l'infection primaire) [9] (Tableau I).

### Une infection néonatale

Dans le cas d'une infection néonatale [31], le nouveau-né est contaminé par sa mère, en moyenne 17 jours après sa naissance. Il s'agit là d'une infection qui s'est réalisée par voie orale ou/et aérienne, à partir de la mère infectée. L'incubation de la PESS chez l'enfant ainsi infecté est longue : trois ans et demi. Il est probable que l'inoculum viral est, dans ce cas de contamination, moins important, en raison de la stimulation des organes lymphoïdes de l'enfant à la porte d'entrée du virus, puis de celle de ses cellules lymphoïdes sanguines. Il est possible que la différence de durée d'incubation entre les formes congénitales et néonatales soit due à la quantité de virus capables d'atteindre le système nerveux central : plus l'inoculum serait important, plus courte serait la période de latence de la PESS (les anticorps anti-rougeole de la mère étant absents dans ces deux contextes). Une PESS déclarée dans les deux à trois premières années de vie doit donc faire penser à une rougeole périnatale, chez la mère.

### Les autres modes d'infection

D'autres situations favorisent une neuro-invasion précoce par le virus de la rougeole : un traitement immunosuppresseur ou une immunodéficience transitoire, ou encore un déficit de l'immunité innée et/ou acquise. Des antécédents d'infection virale, peu avant une rougeole, ont été rapportés. Ces épisodes infectieux ont pu favoriser la neuro-invasion par le virus de la rougeole. C'est le cas des infections par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [9] qui pourrait aider au transfert du virus morbilleux dans le système nerveux central en induisant une diminution du nombre de lymphocytes CD4<sup>+</sup> et une altération de la BHE [32]. Des infections par d'autres virus ont également parfois précédé une infection par le virus de la rougeole, par exemple, ceux responsables de la varicelle [33] et des oreillons [34] ou une infection par l'EBV [35]. Ces viroses, qui précèdent la rougeole, pourraient supprimer ou diminuer temporairement la stimulation de la réponse interféron par le virus de la rougeole (Lebon *et al.* résultats non publiés) et ainsi permettre sa pénétration dans le SNC. Cette interaction entre deux virus, l'un facilitant l'autre, a pu être reproduite dans un modèle expérimental [36]. D'autres antécédents, avant la survenue d'une rougeole, ont été signalés. Ainsi, dans l'étude de Pascale Bonifas-Galup *et al.* [21], sur 51 enfants examinés, huit avaient eu des infections graves au moment de la latence précédant la survenue de la PESS. Sept avaient un retard psychomoteur, trois ont eu un traumatisme crânien et deux une épilepsie ancienne. Toutes ces antécédents pourraient avoir favorisé l'apparition d'une

<sup>3</sup> Le virus d'Epstein-Barr serait l'élément déclencheur de la sclérose en plaques, chez les personnes à risque de développer cette maladie.

Année d'identification	Rougeole maternelle. Jours avant (-) ou après (+) la naissance	Rougeole de l'enfant (âge en jours)	Temps d'incubation de la PESS (mois)	Protéines du LCR (mg/L)	Titre d'anticorps anti-rougeole (sérum/LCR)	Âge du décès (mois)
1994	- 1	4	4	Nc	512/16	16
2004	- 1	Pas de signes	5-10	241	> 5(positif)/5	36
2005	- 3	10	13	250	512/128	Nc
2002	- 2	Pas de signes	18	290	25 000/2 500	28
1995	+ 17	27	42	240	512/32	Nc

**Tableau I. Variabilité de la période d'incubation de la PESS dans quatre cas de rougeole congénitale et un cas de rougeole néonatale.** Les cas sont classés selon la période de latence de la PESS. Les références aux études sont consultables dans [9].

PESS (ou d'une EAI, que l'on peut assimiler à une PESS « aiguë », dont la période d'incubation est brève, de deux à douze mois).

Dans les années 1980, nous avons observé trois cas d'encéphalite aiguë retardée semblables à une EAI [37, 38]. Ces encéphalites étaient survenues trois mois après une rougeole déclarée chez des enfants, alors qu'ils n'étaient pas traités par immunosuppresseur et n'avaient pas de maladie immunodépressive connue. Peu de paramètres de l'immunité avaient alors été étudiés, mais les titres d'anticorps anti-virus de la rougeole étaient anormalement faibles, au début des signes neurologiques chez les enfants ayant eu une rougeole quelques mois auparavant. Les titres d'anticorps anti-rougeole dans le sang et le LCR de ces enfants augmentèrent néanmoins une à deux semaines après le début des signes neurologiques. Cette « paralysie immunitaire » transitoire, après la rougeole, qui reste encore d'origine inconnue, aurait permis la neuro-invasion du virus. Plusieurs cas de PESS d'incubation courte ont été rapportés par la suite [39].

Dans les PESS d'incubation longue, entre deux à vingt ans, la neuro-invasion par le virus pourrait être contemporaine d'une virémie importante, suite à l'inefficacité de la réponse antivirale que les patients développent. Chez des malades traités par cyclophosphamide, un agent alkylant anti-mitotique utilisé dans le traitement de cancers, au moment de leur rougeole, trois cas de PESS étayaient cette hypothèse [28, 40, 41]. Chez ces patients, des atteintes neurologiques sont en effet survenues de deux à huit ans après une rougeole qui avait été contractée 15 jours après l'arrêt du traitement. Le déficit immunitaire subséquent de ce traitement s'était révélé suffisant pour permettre la neuro-invasion du virus. Mais la récupération d'une immunité fonctionnelle chez ces patients a empêché une évolution rapide vers une EAI. Si ces patients ont pu reconstituer leurs fonctions immunitaires, ils n'ont cependant pas éliminé le virus de leur SNC ; leurs réponses immunitaires pourraient avoir sélectionné des virus défectifs, mutés au niveau de leurs protéines d'enveloppe.

Les formes de PESS de l'adulte avec une latence de 20 à 40 ans [42] posent la question d'une neuro-invasion tardive, juste avant l'apparition des signes neurologiques. La persistance du virus serait rendue

possible par un défaut génétique qui gênerait l'assemblage des virions, ou par un défaut de clairance du virus ayant pour origine une lacune de l'immunité. Vérifier si le virus aurait pu persister sous la forme d'un ADN, comme c'est le cas dans les chorio-méningites lymphocytaires, dues à un virus à ARN non rétroviral [9, 43], est une piste intéressante à considérer. Une réexpression du virus serait ainsi possible à partir de son ADN et un variant viral à pouvoir fusiogène élevé pourrait apparaître, au cours de ces longues périodes d'incubations, dans les cellules mononucléées du sang et ainsi franchir tardivement l'endothélium cérébral.

Des formes de PESS d'évolution « fulminante » ont été rapportées. La plupart de ces formes ont été aggravées par un traitement inapproprié par des stéroïdes ou des analogues, ce qui laisse supposer un rôle important de l'immunité cellulaire dans le contrôle du processus infectieux intracérébral [9].

Les réponses immunitaires innée et adaptative ont été explorées dès la connaissance de l'implication possible du virus de la rougeole dans la PESS [29, 44]. La réponse interféron de type I (IFN-1) semble être impliquée dans certains cas de PESS. *In vitro*, la production d'IFN-1 par des cellules mononucléées isolées du sang périphérique et infectées par le virus de la rougeole est variable : sur six malades non traités, la réponse de leurs cellules était normale dans deux cas, diminuée de 75 % dans deux cas, et réduite de 90 % dans les deux autres cas restants ; stimulées par le virus Sendai (SeV) ou par le virus Herpes simple de type 1 (HSV1), ces cellules avaient pourtant une production d'interféron similaire à celle de cellules contrôle [45]. Paradoxalement, malgré la présence des composants viraux dans le SNC (ARN et protéines), les IFN-1 n'ont pas été détectés dans le plasma de neuf patients sur onze [46] ou dans le LCR et

le sérum chez 20 patients souffrant de PESS [45, 47]. Cela pourrait être dû à la présence massive dans le SNC d'anticorps neutralisants anti-Ha et/ou d'anticorps anti-ARN viral [48].

Jean H. Joncas *et al.* [49] ont cependant retrouvé « une activité interféron-like » dans trois (sur huit) LCR de patients. Même si l'interféron n'a pas été détecté dans le LCR, il pourrait être présent à une faible concentration dans le tissu nerveux central lésé car la protéine Mx (ou *interferon-induced GTP-binding protein Mx*, une protéine cellulaire antivirale inductible par l'interféron) y a en effet été mise en évidence [50]. Cependant, les inclusions tubulo-réticulaires, témoins de la présence d'IFN-1, n'ont jamais été observées dans le SNC et le sang des malades, indiquant des concentrations faibles ou nulles d'interféron [9]. À l'opposé, ces inclusions ont été retrouvées chez des enfants immunodéprimés atteints d'encéphalite subaiguë qui ne souffraient pas de PESS [51].

### Des traitements possibles

La production d'interféron *in vitro* et *in vivo* peut être restaurée par un traitement par la molécule antivirale isoprinosine, qui stimule sa sécrétion, mais aucun résultat positif n'a pu être observé dans le temps avec ce traitement pour les patients atteints de PESS [46]. De même, l'IFN- $\gamma$  n'a pu être détecté ni dans le LCR ni dans le sérum de ces patients [45, 47]. *In vitro*, l'IFN- $\gamma$  n'est induit ni par le virus de la rougeole [52], ni par la PHA (phytohémagglutinine) dans la plupart des cellules de patients (neuf patients sur onze), bien que la réponse à des mitogènes soit parfois normale *in vivo* [46]. Une perte de réponse de l'immunité cellulaire contre le virus de la rougeole, mesurée par l'évaluation de la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques, a par ailleurs été observée. Elle pourrait expliquer l'absence de réponse interféron et donc la persistance du virus [53]. Le traitement de la PESS reste donc encore incertain et nécessite d'être défini, les multiples pistes proposées n'ayant permis que de prolonger la durée de survie des patients [54].

### Des anomalies immunologiques

Dans la PESS, plusieurs paramètres immunologiques du sang et du LCR subissent des modifications. Lors des phases d'aggravation de la maladie, les concentrations de  $\beta$ 2-microglobuline soluble, de récepteur soluble de l'interleukine-2 (sCD25), ou de CD8 soluble sont en effet diminuées dans le sérum et sont, en revanche, augmentées dans le LCR des patients [9]. Les concentrations de néoptérine, de ferritine, ou de créatine kinase sont également augmentées dans le LCR [9]. C'est aussi le cas de l'indoléamine-2,3-dioxygénase (IDO) sérique, probablement sous l'effet des faibles quantités d'IFN- $\gamma$  sériques qui stimulent aussi la voie métabolique de la kynurénine dans le LCR (menant à la production d'acide quinoléique neurotoxique) [9]. Un profil particulier des cytokines de type Th2 est également retrouvé : les concentrations d'IL(interleukine)-4 et d'IL-10 sont en effet diminuées dans le sérum, comme celles d'IL-4 et d'IL-6 dans le LCR. À l'opposé, les concentrations d'IFN- $\gamma$  et d'IL-2 sont augmentées dans le sérum des patients, ce qui est en faveur de l'activation d'un profil Th1, pro-

inflammatoire [9]. Chez les patients, le pourcentage de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et de cellules NK (*natural killer*) parmi les cellules CD45<sup>+</sup> est élevé alors que celui des lymphocytes T CD3<sup>+</sup> totaux et des lymphocytes T activés (CD3<sup>+</sup>/HLA-DR<sup>+</sup>) est réduit. Un traitement par l'IFN- $\alpha$  et l'isoprinosine permet une augmentation de tous ces sous-populations de lymphocytes, en particulier les lymphocytes T CD3<sup>+</sup> [9]. Dans les lésions cérébrales, les cellules myéloïdes résidentes et les cellules infiltrantes produisent plus de cytokines pro-inflammatoires : IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*), LTX (lymphotoxine), IFN- $\gamma$  [9]. *In vitro*, l'analyse de la sécrétion des cytokines produites par des cellules sanguines isolées de patients (ou PBMC, pour *peripheral blood mononuclear cell*) stimulées par des peptides du virus de la rougeole montre que les voies IL-12/IFN- $\gamma$  et IL-23/IL-17 sont anormalement activées dans ces cellules [9]. Cependant aucune altération d'origine génétique n'a été démontrée jusqu'à présent concernant ces protéines.

Les variations de réponses interféron et cytokiniques que l'on observe chez les patients pourraient donc avoir pour origine le processus de neuro-invasion du virus ou des variants génétiques viraux, le stade de la maladie ou le terrain génétique du malade. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur le seul examen des modifications immunologiques observées.

### Les formes familiales

Seule, l'étude génétique des patients pourrait permettre de mieux comprendre les origines de la maladie, pour plusieurs raisons : sa rareté, le taux élevé de consanguinité constaté chez les patients dans certaines régions (dans une étude réalisée en Turquie, Serhat Guler *et al.* évaluent à 42 % le taux de consanguinité chez les parents de patients [55]) et, surtout, l'existence de formes familiales de PESS. En effet, 12 familles comportant chacune deux enfants atteints de la maladie dans la même fratrie, dont une famille de jumeaux, ont été décrites [9]. Chez 22 de ces enfants (soit 11 familles), les signes cliniques sont apparus à l'âge moyen de 9,6 ans (entre cinq et 19 ans) (Tableau II). Six familles (parmi les 12) ont été bien documentées. Pour cinq d'entre elles, les périodes d'incubation de la PESS se sont avérées identiques pour les deux enfants de la même famille. Selon la durée de l'incubation, deux groupes ont pu être individualisés : autour de huit ans de latence, pour six enfants de trois familles ; autour de trois ans, pour deux autres familles. Cette différence de latence entre les deux groupes suggère l'existence possible d'une origine génétique impliquant des gènes

Genre : Masculin (M) Féminin (F)	Âge de la rougeole	Âge d'apparition de la PESS (années)	Latence (années)	Consanguinité (oui/non)	Année de la détection de la PESS
M	Nc	11	Nc	Nc	1962
M	Nc	8	Nc	Nc	
F	Nc	8	Nc	Nc	1964
M	Nc	19	Nc	Nc	
M	Nc	11	Nc	Nc	1968
M	Nc	9	Nc	Nc	
M	4 ans	13	9	Nc	1972
M	2 ans	11	9	Nc	
M	Nc	7	Nc	non	1982
F	Nc	9	Nc	non	
M	Nc	8	Nc	Nc	1983
M	Nc	9	Nc	oui	
F	15 mois	11	9,5	oui (jumelle)	1985
F	15 mois	9	7,5	oui (jumelle)	
F	3 ans	10	7	Nc	1989
M	1 ans	8	7	Nc	
M	5 ans	7	2	Nc	2003/4
M	2 ans	5	2,5	Nc	
M	11 ans	14	3	non	2008
M	3 ans	5	2	non	
M	4 ans	10	6	Nc	1992
M	2 ans	13	11	Nc	
M	Nc	Nc	Nc	Nc	2020
M	Nc	Nc	Nc	Nc	
<b>Ratio F/M :</b> 5/19	<b>Moyenne :</b> 3,2 ans	<b>Moyenne :</b> 9,6 ans	<b>Moyenne :</b> 6,5 ans		

**Tableau II. Cas familiaux de PESS. Familles comportant deux enfants atteints dans la même fratrie.** Les références aux études sont consultables dans [9]. Nc : non connu.

différents. Dans la sixième famille, la durée de la latence chez les deux enfants était différente, avec un écart de cinq années entre les deux déclenchements de la maladie (Tableau II).

Six autres familles ont été rapportées. Chez ces familles de jumeaux, un seul des enfants avait développé une PESS [9]. Chez ces jumeaux discordants la cause génétique ne peut être exclue mais une étude

génétique reste nécessaire. Dans les formes familiales, l'incubation de la PESS dure trois ans et six mois moins longtemps que ce qui est observé dans les formes sporadiques de la maladie, avec une apparition des signes à l'âge de 11 ans en moyenne (entre neuf et 18 ans) [9]. Certains polymorphismes de gènes codant des molé-

cules participant à l'immunité ont été associés à la PESS : *IL2*, *IL17*, *IL18*, *IL28*, *IL29*, *TLR4*, *PD1* et *TNF* [9], mais aucun déficit fonctionnel des protéines n'a pu être démontré.

## Commentaires et conclusions

Le diagnostic de la PESS est fondé sur trois critères indissociables : critères cliniques, électrophysiologiques, et biologiques. La synthèse intrathécale des anticorps anti-virus de la rougeole chez les patients nécessite d'être évaluée. C'est elle qui différencie la PESS des autres complications neurologiques de la rougeole : l'encéphalite aiguë à inclusions et l'encéphalite post-infectieuse.

Outre les variations du génome du virus de la rougeole, plusieurs processus permettent son invasion dans le SNC, préalable au développement d'une PESS ou d'une ÉAI : la transmission materno-fœtale, l'infection par un second virus, une thérapie immunosuppressive au moment de la rougeole, une immunodépression occasionnelle, qui pourrait être d'origine génétique. Néanmoins, dans les formes familiales de PESS, les gènes impliqués ne sont pas encore connus. Les connaître permettrait de mieux comprendre le mécanisme de cette maladie due au virus de la rougeole, mais aussi les mécanismes d'autres complications neurologiques d'infections par des virus à ARN, dont l'apparition est retardée [56].

La vaccination contre la rougeole est efficace pour prévenir la PESS. Elle évite aux jeunes enfants d'être infectés par le virus de la rougeole et les protège de la PESS ultérieurement, dans le cas d'une immunodéficience transitoire. La vaccination par une souche atténuée du virus de la rougeole est sans danger chez les enfants immunocompétents. De rares cas d'ÉAI peuvent survenir néanmoins si la vaccination a été pratiquée, par erreur, alors que l'enfant est en cours de traitement immunosuppresseur [16], ou chez des enfants ayant un défaut génétique de l'immunité innée : déficience des récepteurs de l'interféron IFNAR2 [18] et IFNAR1 [57], ou de l'immunité adaptative : dépression du nombre des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> ou dysgammaglobulinémie [17]. De telles altérations n'ont pas été montrées jusqu'ici dans la PESS, indiquant, au moins dans les formes familiales, que les gènes impliqués pourraient intéresser d'autres voies de défense immunitaire. ♦

## SUMMARY

### Measles subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): A still present and still mysterious fatal disease. History, Diagnosis and Assumptions

Subacute sclerosing panencephalitis, a late complication of measles, is still present during epidemics of this disease due to insufficient vaccination. After a historical review, the importance of the diagnostic criteria and the pathophysiology of SSPE are discussed. Numerous studies on the parameters of innate immunity and interferon responses tend to show a decrease in the activity of cellular immunity. Several hypotheses are formulated based on the publications of the different forms of the disease: Congenital, perinatal, forms with short incubation similar to acute inclusion encephalitis (AIE), rapidly evolving forms, forms of the immunocompromised, or even adults. Familial forms have been identi-

fied, suggesting a genetic cause. Based on the duration of the latency period, two groups have been individualized, prompting a retrospective and prospective analysis of the exomes of these patients. The knowledge of the genes involved should be useful for the understanding of the pathophysiology of SSPE and other late neurological RNA virus infections. ♦

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement la rédaction de médecine/sciences, en particulier Thierry Jouault, rédacteur en chef adjoint, pour son aide et ses judicieux conseils dans l'élaboration de cette revue.

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Zhang SY, Jouanguy E, Zhang Q, et al. Human inborn errors of immunity to infection affecting cells other than leukocytes: from the immune system to the whole organism. *Curr Opin Immunol* 2019 ; 59 : 88-100.
2. Dawson R. Cellular Inclusions in Cerebral Lesions of Lethargic Encephalitis. *Am J Pathol* 1933 ; 9 : 7-16.3.
3. van Bogaert L. Une leuco-encéphalite sclérosante subaiguë. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1945 ; 8 : 101-20.
4. Bouteille M, Fontaine C, Vedrenne C. Sur un cas d'encéphalite subaiguë à inclusions. Étude anatomo-clinique et ultrastructurale. *Rev Neurol* 1965 ; 113 : 454-8.
5. Connolly JH, Allen IV, Hurwitz LJ, Millar JH. Subacute sclerosing panencephalitis. Clinical, pathological, epidemiological, and virological findings in three patients. *Q J Med* 1968 ; 37 : 625-44.
6. Baublis JV, Payne FE. Measles antigen and syncytium formation in brain cell cultures from subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Proc Soc Exp Biol Med* 1968 ; 129 : 593-7.
7. Satoh Y, Higuchi K, Nishikawa D, et al. M protein of subacute sclerosing panencephalitis virus, synergistically with the F protein, plays a crucial role in viral neuropathogenicity. *J Gen Virol* 2021 ; 102 : 001682
8. Ayata M, Takeuchi K, Takeda M, et al. The F gene of the Osaka-2 strain of measles virus derived from a case of subacute sclerosing panencephalitis is a major determinant of neurovirulence. *J Virol* 2010 ; 84 : 11189-99.
9. Lebon P, Gelot A, Zhang SY, et al. Measles Sclerosing Subacute Panencephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Rev Neurol (Paris)* 2021 ; 177 : 1059-68.
10. Mathieu C, Bovier FT, Ferren M, et al. Molecular Features of the Measles Virus Viral Fusion Complex That Favor Infection and Spread in the Brain. *mBio* 2021 ; 12 : e0079921.
11. Gutierrez J, Issacson R, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol* 2010 ; 52 : 901-7.
12. Saha V, John TJ, Mukundan P, et al. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in south India. *Epidemiol Infect* 1990 ; 104 : 151-6
13. Lucas KM, Sanders RC, Rongap A, et al. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea: a high incidence in young children. *Epidemiol Infect* 1992 ; 108 : 547-53.
14. Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol* 2019 ; 61 : 1139-44.
15. Rebière I, Drucker J. Epidemiological surveillance of measles in France. *Santé* 1994 ; 4 : 189-90.
16. Mitus MA, Holloway HA, Evans AE, Enders JF. Attenuated measles vaccine in children with acute leukemia. *Am J Dis Child* 1962 ; 103 : 413-8.
17. Bitnun A, Shannon P, Durward A, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 855-61.
18. Duncan CJ, Mohamad SM, Young DF, et al. Human IFNAR2 deficiency: Lessons for antiviral immunity. *Sci Transl Med* 2015 30 ; 7 : 307ra154.

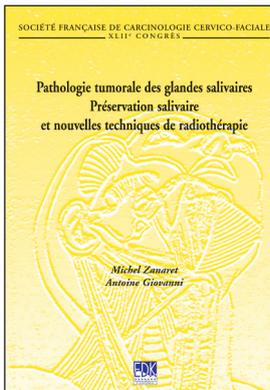


## RÉFÉRENCES

19. Aicardi J, Goutieres F, Arsenio-Nunes ML, Lebon P. Acute measles encephalitis in children with immunosuppression. *Pediatrics* 1977 ; 59 : 232-9
20. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravi V. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): an insight into the diagnostic errors from a tertiary care university hospital. *J Child Neurol* 2007 ; 22 : 683-8.
21. Bonifas-Galup P, Hamano KC, Sebroza J, et al. Different clinical and electroencephalographic aspects of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). A propos of 51 cases. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983 ; 13 : 224-31.
22. Chabrol B, Mancini J, Dulac O, et al. *Neurologie pédiatrique*. 3<sup>rd</sup> edition. Paris : M-S Flammarion Lavoisier, 2010 : p403-94
23. Häusler M, Aksoy A, Alber M, et al. A Multinational Survey on Actual Diagnostics and Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Neuropediatrics* 2015 ; 46 : 377-84.
24. Radermecker J. Clinical and electroencephalographic aspects of subacute sclerosing leukoencephalitis. *Rev Neurol (Paris)* 1951 ; 84 : 680-4
25. Prasad C, Netravathi M, Kulanthaivelu K, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: Restricted Diffusion and Clinical Evolution. *Neurol India* 2022 ; 70 : 275-80.
26. Lebon P, Chany C, Turpin JC. Demonstration of antibodies precipitating an antigen of Carrés disease virus in the serum of patients with LESS. *C R Acad Hebd Seances Acad Sci D* 1972 ; 274 : 1757-60.
27. Ziola B, Salmi A, Panelius M, Halonen P. Measles virus-specific IgM antibodies and IgM-class rheumatoid factor in serum and cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1979 ; 13 : 462-74.
28. Loirat C, Danon F, Broyer M. Subacute sclerosing panencephalitis appearing during nephrotic syndrome treated with immunosuppressive agents. *Arch Fr Pediatr* 1971 ; 28 : 1083-91.
29. Lebon P, Freymuth F. Virus de la rougeole : immunodépression, diagnostic. *Médecine thérapeutique/pédiatrie* 2010 ; 13 : 343-52.
30. Pons JC, Lebon P, Frydman R, Delfraissy JF. Pharmacokinetics of interferon-alpha in pregnant women and fetoplacental passage. *Fetal Diagn Ther* 1995 ; 10 : 7-10.
31. Sawaiishi Y, Abe T, Yano T, Ishikawa K, Takada G. SSPE following neonatal measles infection. *Pediatr Neurol* 1999 ; 20 : 63-5
32. Krivine A, Force G, Servan J, et al. Measuring HIV-1 RNA and interferon-alpha in the cerebrospinal fluid of AIDS patients: insights into the pathogenesis of AIDS Dementia Complex. *J Neuroviral* 1999 ; 5 : 500-6.
33. Cavlek TV, Sternak SL, Kaic B, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in Croatia (1994-2004). *Acta Microbiol Immunol Hung* 2007 ; 54 : 57-63.
34. Comert S, Vitriuel A, Alper Gursu H, et al. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as acute disseminated encephalomyelitis. *Indian J Pediatr* 2006 ; 73 : 1119-21.
35. Lackmann GM, Hannen M, Madjlessi F, et al. Rapid progressive subacute sclerosing panencephalitis in a 2-year-old child with congenital athyreosis. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 196-9.
36. Oldstone MB, Dales S, Tishon A, et al. Role for dual viral hits in causation of subacute sclerosing panencephalitis. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 1185-90.
37. Lyon G, Ponsot G, Lebon P. Acute measles encephalitis of the delayed type. *Ann Neurol* 1977 ; 2 : 322-27.
38. Ponsot G, Lebon P, Lyon G. Acute delayed measles encephalitis. *J Neurol Sci* 1978 ; 39 : 99-109.
39. Aulakh R, Tiwari A. Subacute sclerosing panencephalitis in a toddler: changing epidemiological trends. *Case Rep Pediatr* 2013 ; 2013 : 341462.
40. Coulter JB, Balch N, Best PV. Subacute sclerosing panencephalitis after drug-induced immunosuppression. *Arch Dis Child* 1979 ; 54 : 640-2.
41. Fukuya H, Ohfu M, Tomoda Y, et al. A case of subacute sclerosing panencephalitis developing 8 years after immunosuppressive treatment for acute lymphocytic leukemia. *No To Hattatsu* 1992 ; 24 : 60-4
42. Garg RK, Sharma PK, Kumar N, Pandey S. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Older Adulthood. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2019 ; 9.
43. Klenerman P, Hengartner H, Zinkernagel RM. A non-retroviral RNA virus persists in DNA form. *Nature* 1997 ; 390 : 298
44. Moulia RL, Reinert P, Goust JM. Immunologic abnormalities in subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1090
45. Lebon P, Schuller E, JD Degos JD, et al. CSF alpha and gamma interferons in acute and subacute and multiple sclerosis: comparative study. Cellular and humoral immunological components of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis In : *Cellular and Humoral immunological components of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis*. Ed. A Lowenthal and J. Raus. Paris: Plenum Press, 1986 : 429-436.
46. Gadoth N, Kott E, Levin S, Hahn T. The interferon system in subacute sclerosing panencephalitis and its response to isoprinosine. *Brain Dev* 1989 ; 11 : 308-12.
47. Lebon P, Boutin B, Dulac O, et al. Interferon gamma in acute and subacute encephalitis. *Br Med J* 1988 ; 296 : 9-11.
48. Schuller E, Delasnerie N, Lebon P. DNA and RNA antibodies in serum and CSF of multiple sclerosis and subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neurol Sci* 1978 ; 37 : 31-6.
49. Joncas JH, Robillard LR, Boudreault A, et al. Letter: Interferon in serum and cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *Can Med Assoc J* 1976 ; 115 : 309.
50. Ogata S, Ogata A, Schneider-Schaulies S, Schneider-Schaulies J. Expression of the interferon-alpha/beta-inducible MxA protein in brain lesions of subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci* 2004 ; 223 : 113-9.
51. Lyon G, Griscelli C, Fernandez-Alvarez E, et al. Chronic progressive encephalitis in children with x-linked hypogammaglobulinemia. *Neuropédiatrie* 1980 ; 11 : 57-71.
52. Hara T, Yamashita S, Aiba H, et al. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroviral* 2000 ; 6 : 121-6
53. Dhib-Jalbut S, Jacobson S, McFarlin DE, McFarland HF. Impaired measles-specific cytotoxic T-cell response in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci* 1988 ; 540 : 645-8
54. Memon SA, Afzal SS, Tukruna A, et al. Trends and Treatment of Sub-Acute Sclerosing Panencephalitis: An Updated Review. *Glob Pediatr Health* 2021 ; 8 : 2333794X211065330
55. Guler S, Kucukkoc M, Iscan A. Prognosis and demographic characteristics of SSPE patients in Istanbul, Turkey. *Brain Dev* 2015 ; 37 : 612-7.
56. Griffin DE. Immune responses to RNA-virus infections of the CNS. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 493-502.
57. Hernandez N, Bucciol G, Moens L, et al. Inherited IFNAR1 deficiency in otherwise healthy patients with adverse reaction to measles and yellow fever live vaccines. *J Exp Med* 2019 ; 216 : 2057-70.

### TIRÉS À PART

P. Lebon



**Bon de commande à retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex**  
**Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org**

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Pathologie tumorale des glandes salivaires** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**  
 en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |