

Vers l'éradication de la rougeole ?

Fabian T. Wild
Pierre-Olivier Vidalain
Christine Servet-Delprat
Chantal
Rabourdin-Combe

La rougeole reste toujours la cause principale de mortalité infantile dans le monde, bien que la mise au point d'un vaccin dans les années 1960 ait permis une réduction importante du nombre de cas cliniques. Si dans les pays industrialisés la rougeole est devenue une maladie bénigne, elle est encore responsable chaque année du décès de plus d'un million d'enfants dans les pays en voie de développement. La mortalité et la morbidité importantes observées dans ces pays résultent de l'immunosuppression induite par le virus de la rougeole qui permet aux infections secondaires, bactériennes et virales, de se manifester. Des infections secondaires aiguës sont observées dans les 4 à 6 semaines qui suivent la rougeole, lorsque le système immunitaire est perturbé. Ces infections secondaires sont beaucoup plus fréquentes dans les pays en voie de développement, ce qui a pour conséquence des taux de mortalité élevés (5 % contre 0,1 % dans les pays industrialisés) d'autant plus qu'elles sont associées à un âge précoce d'infection (avant 5 ans), une malnutrition et de mauvaises conditions d'hygiène. L'immunosuppression est due à la coexistence de plusieurs mécanismes qui commencent seulement à être compris. L'élaboration d'un vaccin efficace, mais non immunosuppresseur, ainsi que l'augmentation de la couverture vaccinale sont indispensables pour permettre l'éradication de la rougeole.

ADRESSES

F. Wild: Inserm U. 404, CERVI, 21, avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon Cedex 07, France. P.O. Vidalain, C. Servet-Delprat, C. Rabourdin-Combe: Inserm U. 503, École normale supérieure de Lyon, 46, allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France.

La rougeole reste, à l'heure actuelle, un vrai problème de santé publique. Pour l'année 1996, l'OMS faisait état de 36,5 millions de personnes infectées et plus d'un million de morts, principalement dans les pays en voie de développement. L'agent étiologique de la rougeole est un virus à ARN du genre morbillivirus,

auquel sont également rattachés le virus de la maladie de Carré (CDV) qui infecte une grande variété de carnivores, le virus de la peste des petits ruminants (PPRV) et le virus de la peste bovine (RPV). Des études épidémiologiques ont montré qu'il fallait des populations d'au moins 400 000 personnes pour que la rougeole reste endémique. Les infec-

tions par le virus de la rougeole sont strictement limitées à l'homme et aux primates. Il y a environ 4000 ans, avec le développement de l'élevage et l'installation de l'homme dans des villes regroupant plusieurs milliers d'individus, au Moyen-Orient, en Chine et en Inde, le RPV aurait franchi la barrière des espèces pour s'adapter à l'homme, permettant l'émergence et le maintien d'un nouveau virus : le virus de la rougeole. Nous analysons ici la nature de l'immunosuppression induite par le virus de la rougeole [1]. Les vaccins contre la rougeole induisent ce même phénomène, bien qu'à un degré moindre. De plus, il est difficile d'immuniser de très jeunes enfants. Ces différents éléments conduisent à discuter la nécessité de la mise au point d'une nouvelle génération de vaccins.

Interaction virus-cellule

Le génome du virus de la rougeole est formé d'un unique ARN monocaténaire négatif de 15 894 nucléotides. Dans la particule virale, ce génome est protégé par la nucléoprotéine et par les protéines P et L qui assurent la transcription et la réplication du virus, ces trois protéines s'associant au génome viral pour former la nucléocapside. La protéine de matrice assure l'interface entre cette nucléocapside et la queue cytoplasmique des glycoprotéines transmembranaires H et F qui hérissent la surface de l'enveloppe virale (figure 1). L'infection commence par l'attachement du virus à son récepteur sur la cellule hôte par la protéine H. Dans le cas des souches vaccinales du virus de la rougeole, nous avons montré que le récepteur cellulaire est le co-facteur membranaire CD46, de la superfamille des régulateurs du complément (*m/s* 1994, n° 2, p. 234 et 1999, n° 12, p. 1458) [2]. L'interaction de la protéine H avec le CD46 induit un changement conformationnel de la protéine H, qui entraîne sa dissociation de la protéine F. Ainsi libérée, la protéine F activée peut alors induire, grâce à son domaine hydrophobe, la fusion des membranes opposées, ce qui conduit au passage de la ribonucléocapside virale dans le cytoplasme où commence la transcription. Peu de choses sont connues sur le processus

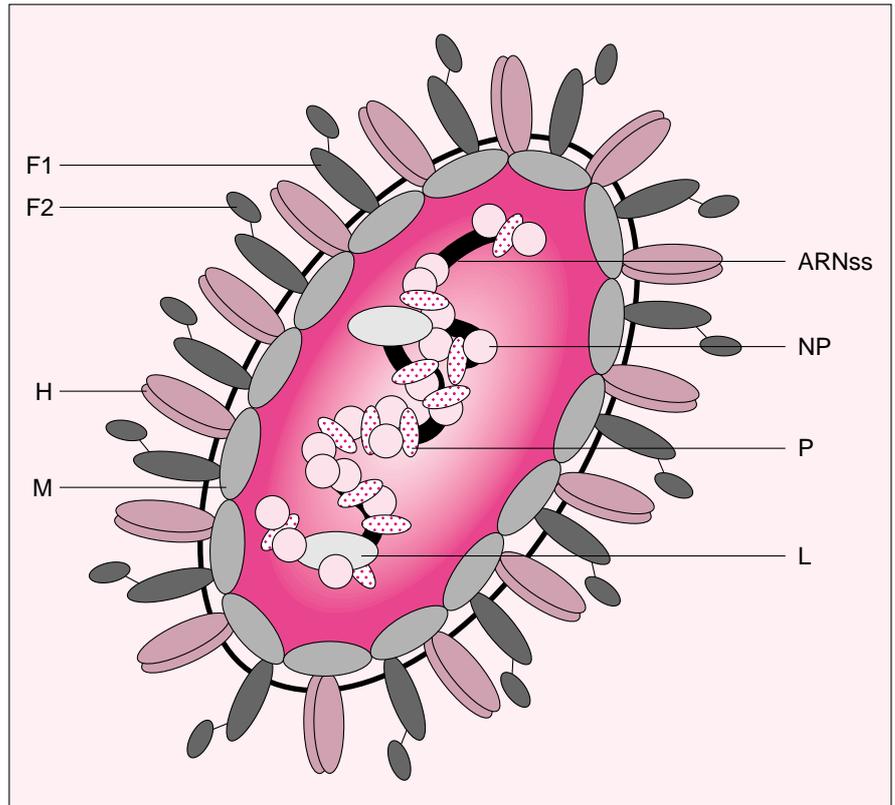


Figure 1. **Représentation schématique du virus de la rougeole.** ARNss: génome viral ARN simple brin négatif. Protéines virales: H: hémagglutinine; NP: nucléoprotéine; F1 + F2: protéine de fusion; P: phosphoprotéine; L: grande protéine; P + L: polymérase; M: protéine de matrice.

réel de fusion, mais au moins deux régions sur la protéine F sont impliquées. Après sa synthèse, le précurseur F0 est glycosylé et clivé en deux sous-unités: F1 et F2. Ce clivage est nécessaire à la fusion, car il libère une région hydrophobe à l'extrémité amino-terminale de la protéine F1 (peptide de fusion), responsable de l'interaction avec la membrane cellulaire. A l'extérieur de la région transmembranaire, une région d'hélices α dite région *leucine zipper* [3] est aussi impliquée dans le processus de fusion et probablement dans la multimérisation de la protéine F pour former le pore de fusion. Les peptides homologues de cette région bloquent la fusion mais pas l'attachement du virus au récepteur cellulaire [4]. Cette fusion entre la membrane virale et la membrane cellulaire permet la libération de la nucléocapside dans le cytosol. Le génome viral (brin -) est alors transcrit en ARNm par la polymérase L/P, ce qui permet la synthèse des protéines virales. Puis

début la synthèse d'un ARN antigénomique (brin +) qui sert de matrice pour la synthèse de nouveaux génomes viraux (brin -). Ces génomes encapsidés par les protéines NP, P et L s'associent ensuite aux protéines M, H et F sur la face interne de la membrane cellulaire pour permettre le bourgeonnement des particules virales néosynthétisées. Le virus de la rougeole se propage également en induisant des fusions cellulaires. L'expression de H et de F à la surface des cellules infectées leur permet en effet d'interagir et de fusionner avec des cellules saines exprimant CD46 à leur surface. Par ce mécanisme, le virus de la rougeole induit la formation de cellules géantes multinucléées (syncytiums) observées *in vitro* et *in vivo*.

Cellules cibles/ phénomène d'atténuation

A l'état naturel, le virus de la rougeole se propage par aérosols et

infecte les voies respiratoires. Le virus de la rougeole se multiplie au niveau de la muqueuse respiratoire (cellules épithéliales?) puis gagne les ganglions lymphatiques drainants, véhiculé semble-t-il, par les macrophages alvéolaires et/ou les cellules dendritiques [5-7]. Les ganglions seraient un site important de réplication, responsables de la première virémie [8]. Le virus passe ensuite dans la circulation sanguine où il est véhiculé par les leucocytes et disséminé au niveau des organes lymphoïdes secondaires dans lesquels sa réplication conduit à une deuxième phase de virémie qui étend l'infection à tout l'organisme. Dans les organes lymphoïdes secondaires, les cellules endothéliales des capillaires sanguins, les lymphocytes et les macrophages sont infectées [9]; toutefois, il est probable que d'autres cellules, comme les cellules dendritiques, interviennent dans ces différentes vagues de virémie [6].

L'isolement du virus de la rougeole à partir de cellules d'enfants infectés, en utilisant des lignées fibroblastiques ou épithéliales, est long (3 à 4 semaines) et peu efficace. En revanche, le virus peut être isolé rapidement si des lignées de lymphocytes B, humains ou simiens [10], sont utilisées. Chez le singe, la comparaison de la pathogénicité de virus isolés à partir de cellules Vero (cellules épithéliales de singe) et B95a (lymphoblastes B de singe) a montré que les premiers virus avaient un phénotype atténué, alors que les seconds induisaient des symptômes cliniques semblables à ceux de la rougeole chez l'homme [11]. D'autres études ont montré que les isolats B95a virulents infectaient difficilement les fibroblastes humains CD46⁺ ou des lignées cellulaires épithéliales, que l'infection ne pouvait pas être inhibée par des anticorps anti-CD46, et qu'elle ne modifiait pas l'expression du CD46 [12]. Ces observations ont conduit à l'hypothèse selon laquelle les isolats du virus de la rougeole provenant de lignées cellulaires B utilisaient un récepteur cellulaire différent du CD46.

Pour étudier le processus d'atténuation, un virus isolé à partir de cellules B95a a été adapté pour la culture sur cellules Vero et les mutations se produisant durant ce processus ont été

identifiées. Trois changements d'acides aminés ont été observés dans la protéine H ainsi que d'autres mutations au niveau des protéines P, C et L impliquées dans la transcription et la réplication virale [13]. Il reste à déterminer si l'atténuation est associée aux mutations touchant la transcriptase/réplécase ou la glycoprotéine d'enveloppe H. Il se pourrait que les mutations de la transcriptase/réplécase précèdent celles s'opérant au niveau de la protéine H, afin de permettre un plus haut niveau de réplication. Les mutations de la protéine H correspondraient alors à la sélection de variants par différents récepteurs.

Une immunosuppression efficace

Une des caractéristiques de l'infection par le virus de la rougeole est qu'alors qu'une réponse immunitaire spécifique se met en place, les réponses immunitaires contre d'autres antigènes sont inhibées. Cette phase d'immunosuppression dure de une à six semaines et a été décrite pour la première fois en 1908 par von Pirquet [14]. Elle résulte certainement de la superposition de plusieurs mécanismes, qui agissent de manière décalée dans le temps et qui, à ce jour, demeurent en grande partie incompris.

Un des mécanismes susceptibles d'expliquer la mise en place d'une immunosuppression serait l'incapacité d'activer les lymphocytes T [14 bis]. Le virus de la rougeole est en effet capable d'infecter les cellules présentatrices de l'antigène et de perturber leurs fonctions. Ainsi, les monocytes infectés par le virus de la rougeole ne présentent plus les antigènes du virus de la rubéole alors que les antigènes du virus de la rougeole sont présentés [15]. Par ailleurs, les cellules dendritiques, une fois infectées par le virus de la rougeole, sont incapables d'induire la prolifération de lymphocytes T syngéniques et/ou allogéniques [6, 7]. Il a été montré *in vitro* que le virus de la rougeole inhibe la production d'IL-12 par les monocytes et les cellules dendritiques [6, 16]. Plus récemment, nous avons montré que l'engagement de la molécule CD40 exprimée sur les cellules dendritiques a

pour conséquence une maturation anormale des cellules dendritiques infectées par le virus de la rougeole (figure 2). Dans les conditions physiologiques, l'interaction entre les cellules dendritiques et les lymphocytes T activés, au niveau des organes lymphoïdes secondaires, est relayée par un ensemble de molécules dont le couple CD40/CD40L. L'infection par le virus de la rougeole, en modifiant la signalisation intracellulaire induite par l'engagement du CD40, empêcherait les cellules dendritiques d'activer efficacement les lymphocytes T.

Un autre mécanisme possible est une inhibition directe, par le virus de la rougeole, des fonctions lymphocytaires. Historiquement, ce mécanisme fut le premier étudié. Les différentes données de la littérature s'accordent sur le fait que le virus de la rougeole inhibe la prolifération des lymphocytes T et B qu'il infecte, suggérant un arrêt en phase G1 du cycle cellulaire des lymphocytes infectés [17, 18]. Une étude plus récente [19] montre un blocage en phase G0: cette inhibition de la sortie de la phase G0 serait due à une inhibition de la synthèse d'ARN. Cependant, et de manière surprenante, les cellules bloquées en phase G0 sont normalement activées puisqu'elles expriment CD69, CD71 et CD25. Certains résultats montrent également l'existence d'un facteur soluble suppresseur. En effet, le surnageant des cellules T et B infectées contient un facteur capable d'inhiber la prolifération de cellules T non infectées [20, 21]. Ce facteur qui ne serait ni l'IL-10, ni le TGF β (*transforming growth factor* β) aurait un poids moléculaire supérieur à 100 kDa et ne serait produit que par les cellules lymphoïdes infectées par le virus de la rougeole. D'autres résultats montrent que les protéines d'enveloppe sont impliquées dans ce mécanisme de suppression. En effet, en utilisant des leucocytes isolés du sang, le groupe de ter Meulen a montré qu'il est possible d'inhiber la prolifération des lymphocytes activés par un mitogène (la PHA) lorsqu'ils sont cultivés en présence de leucocytes sanguins irradiés exprimant les antigènes du virus de la rougeole. Cet effet suppresseur des cellules infectées est strictement dépendant de contacts

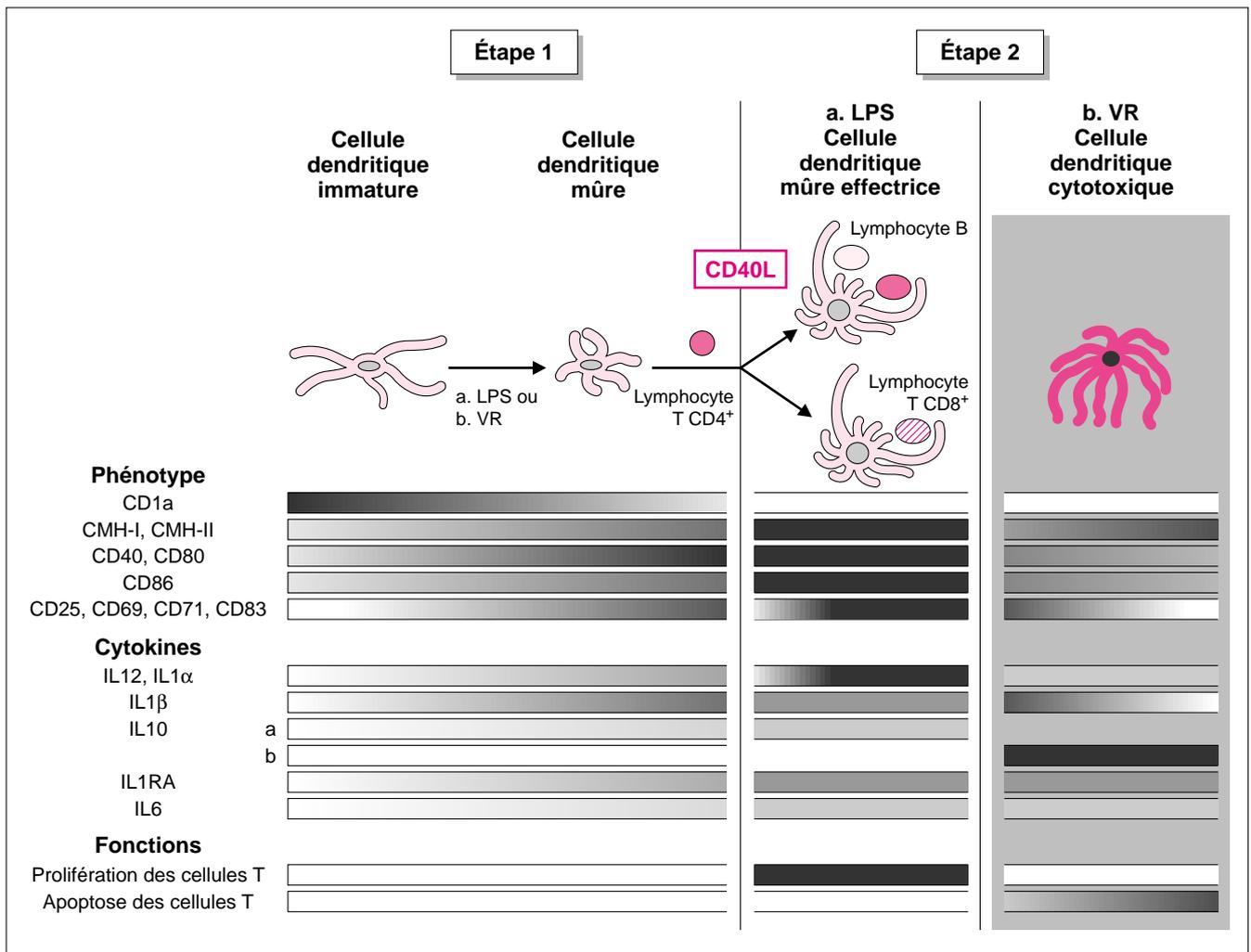


Figure 2. **Le virus de la rougeole met en route le processus de maturation des cellules dendritiques mais altère l'intégration du signal de maturation finale CD40L.** Lorsqu'il infecte les cellules dendritiques, le virus de la rougeole induit leur passage du stade immature au stade mûr au même titre que d'autres signaux de maturation connus tels que le lipopolysaccharide bactérien (LPS). Une maturation phénotypique et une modification du profil de cytokines sont observées au niveau des cellules dendritiques infectées par le virus de la rougeole ou traitées par le LPS (étape 1). Physiologiquement, la molécule CD40L exprimée sur la membrane des lymphocytes T activés interagit avec la molécule CD40 exprimée sur la membrane des cellules dendritiques. Cette interaction induit la différenciation terminale des cellules dendritiques en cellules mûres effectrices, capables d'induire la prolifération des lymphocytes T (étape 2a). À l'inverse, les cellules dendritiques infectées par le virus de la rougeole sont incapables de soutenir une prolifération lymphocytaire. Récemment, nous avons montré que l'infection des cellules dendritiques par le virus de la rougeole modifie la signalisation intracellulaire relayée par CD40, ce qui se traduit par une induction de l'IL-10 et un défaut d'expression des molécules co-stimulatrices (CD80, CD86) et des cytokines (IL-12, IL-1 α et IL-1 β) (étape 2b). Cette altération de la signalisation intracellulaire suite à l'engagement des molécules CD40 exprimées à la surface des cellules dendritiques infectées par le virus de la rougeole pourrait expliquer leur incapacité à soutenir la prolifération T.

entre les cellules infectées et non infectées et serait en partie sous le contrôle des protéines H et F exprimées à la surface des cellules infectées [22]. La nucléoprotéine du virus de la rougeole pourrait également jouer un rôle dans l'établissement de l'immunosuppression. Sous forme libre, elle se lie aux récepteurs mem-

branaires, aux IgG de type II et inhibe la production d'anticorps par les lymphocytes B *in vitro* [23]. Ces différents mécanismes sont séduisants car ils permettent de comprendre comment l'infection d'un petit nombre de cellules peut inhiber la prolifération et/ou la fonction d'une population plus importante.

Enfin, la mort par apoptose des différents acteurs d'une réponse immunitaire spécifique pourrait participer à l'immunosuppression induite par le virus de la rougeole. *In vitro*, la lignée de monocytes THP1, les cellules épithéliales de singe Vero et les lymphocytes T infectés meurent par apoptose [24-26]. Cependant, aucune modifi-

cation du nombre de monocytes dans le sang n'a été décrite *in vivo*. *In vitro*, les cellules épithéliales thymiques et les cellules dendritiques infectées par le virus de la rougeole meurent également par apoptose [6, 27]. Par ailleurs, nous avons montré *in vitro* que les cellules dendritiques infectées par le virus de la rougeole induisent l'apoptose de lymphocytes activés en présence desquels elles sont cultivées, sans que ces derniers ne soient directement infectés par le virus [6]. Un des facteurs de mort responsable de cette apoptose des cellules non infectées pourrait être TRAIL [27 bis]. Enfin, les monocytes et les cellules épithéliales thymiques infectés par le virus de la rougeole seraient également capables d'induire l'apoptose des thymocytes. C'est ce que suggère une étude réalisée *in vivo* dans un modèle de souris SCID (*severe combined immuno-deficient*) chez lesquelles sont implantés des fragments de thymus et de foie fœtaux [28].

L'infection par le virus de la rougeole aurait donc pour conséquence une mort par apoptose à la fois des cellules présentatrices d'antigènes et des lymphocytes T, ce qui expliquerait l'immunosuppression induite par ce virus. Une fois le virus de la rougeole éliminé, la régénération de ces deux populations cellulaires permettrait le rétablissement d'une immunité efficace.

Les complications

L'immunosuppression entraînée par l'infection par le virus de la rougeole est également à l'origine de trois types d'encéphalites postinfectieuses, relativement rares (0,1 % dans les pays industrialisés), mais particulièrement graves. Ainsi, l'encéphalite aiguë postinfectieuse apparaît dans la semaine suivant l'éruption. Elle est caractérisée par une infiltration de lymphocytes et une démyélinisation du système nerveux central. L'absence du virus de la rougeole dans le cerveau de ces patients, et la présence de lymphocytes T périphériques dirigés contre la protéine basique de la myéline [29] suggèrent une étiologie auto-immune de la maladie [9]. Une autre complication neurologique qu'entraîne l'infection par le virus de la rougeole est l'encéphalite à corps d'inclusion qui n'est

observée que chez les patients immunodéprimés, dans les mois suivant l'infection. Fatale, cette complication résulterait de l'infection progressive des cellules neuronales et gliales, en l'absence de réponse immunitaire adéquate. Enfin, la pan-encéphalite sclérosante subaiguë est beaucoup plus rare (0,01 %) mais toujours fatale. Elle est observée 5 à 10 ans après l'infection par le virus de la rougeole, souvent chez des enfants infectés avant l'âge de deux ans. Il s'agit d'une infection persistante du système nerveux central avec une perte progressive des fonctions motrices et des facultés mentales. L'analyse des virus présents dans le cerveau des patients a montré des mutations dans la protéine de matrice et des délétions dans la queue cytoplasmique de la protéine F. Ces mutations conduisent à une infection défectueuse dans laquelle les particules virales ne sont pas formées, l'infection passant de cellule à cellule, par fusion.

Vaccination-épidémiologie

Le programme d'éradication de la rougeole est fondé sur la stratégie adoptée pour l'éradication du virus de la poliomyélite. Il comprend trois phases : (1) augmentation de la couverture vaccinale, afin de diminuer la transmission de la rougeole ; (2) introduction d'un calendrier vaccinal en deux injections, avec en plus, dans certains pays, des journées nationales de vaccination afin de contrôler la maladie ; (3) maintien d'une période de vaccination après l'éradication.

Les vaccins antiorbilleux utilisés actuellement furent développés à partir de virus isolés dans les années 1950. Après isolement sur cellules de reins humains, les virus ont été adaptés à des embryons de poulets et cultivés sur des fibroblastes de poulets, jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment atténués pour donner une réponse immune chez l'enfant en l'absence de symptômes cliniques. Ces vaccins ont été utilisés durant les 30 dernières années et ont réduit l'incidence de 130 millions à 35 millions de cas annuels de rougeole et la mortalité infantile de 7-8 millions à environ un million. Cela a encouragé l'OMS à proposer un programme

d'éradication en utilisant les vaccins existants. Ceux-ci induisent un taux de séroconversion supérieur à 95 % dans des conditions optimales. Cependant, la présence d'anticorps maternels durant la première année de vie réduit beaucoup l'efficacité de ces vaccins. L'OMS recommande donc de ne pas vacciner les enfants avant l'âge de 9 mois. Dans la plupart des pays industrialisés où les enfants sont infectés plus tardivement, la vaccination est recommandée entre 12 et 24 mois.

Le vaccin vivant atténué semble induire les mêmes effets d'immunosuppression transitoire que l'infection virale puisqu'une diminution de la réponse cutanée aux antigènes de rappels et une diminution de la réponse *ex vivo* à la tuberculine, ainsi qu'une diminution du nombre de leucocytes dans le sang ont été décrites [30]. Cependant le virus atténué ne provoque pas une « immunosuppression clinique » même chez les enfants mal nourris probablement du fait de sa moindre virulence. En revanche, chez des enfants vaccinés à l'âge de 5 mois, l'augmentation de la mortalité, dans les 3 ans suivant la vaccination avec un vaccin à titre élevé, pourrait s'expliquer par une immunosuppression accrue (*m/s 1992, n°10, p.1120*). Une diminution du pourcentage des lymphocytes T CD4⁺, 2 à 3 ans après la vaccination, ainsi qu'une diminution de leur prolifération ont été observées chez ces enfants [31]. Il est donc extrêmement important de comprendre ces mécanismes avant d'envisager de nouvelles stratégies vaccinales.

Perspectives

En dépit d'un grand succès, il manque au vaccin vivant atténué contre la rougeole actuellement utilisé certaines propriétés cruciales dans un programme réussi d'éradication. Si l'infection naturelle par le virus de la rougeole confère une immunité à vie, le vaccin actuel ne semble pas assurer une immunité à long terme. En effet, la rougeole peut infecter les enfants vaccinés, même dans des cas de séroconversion prouvée [32-34]. De plus, l'importation d'un virus « sauvage » a, en 1997, provoqué une épidémie au Brésil alors que la rougeole avait été,

en 1996, éradiquée du sous-continent sud-américain à la suite d'une campagne de vaccination efficace [35]. La disponibilité d'une large banque de données sur la séquence des différents souches du virus a permis de faire des études épidémiologiques et moléculaires. Elles seront d'une grande utilité pour étudier l'épidémiologie des souches sauvages circulantes. Il est nécessaire de développer un vaccin n'induisant pas d'immunosuppression afin d'empêcher l'infection des populations vaccinées par des germes opportunistes. Dans ce but, il est capital de comprendre le rôle respectif des différentes protéines virales dans les mécanismes responsables de l'immunosuppression induite par le virus de la rougeole. Enfin, ce nouveau vaccin devra être efficace même en présence d'anticorps maternels; un tel vaccin serait particulièrement intéressant dans les pays en développement où les infections par la rougeole se produisent très tôt dans la vie.

Une nouvelle génération de vaccins utilisant différents vecteurs sont actuellement à l'étude sur des modèles animaux. Des vecteurs viraux comme la vaccine et les adénovirus ont été utilisés pour exprimer les protéines H, F et NP et induisent une bonne réponse immune, humorale et cellulaire [36-38]. Cependant, bien que les réponses cellulaires ne soient pas affectées par la présence d'anticorps maternels ou d'anticorps administrés passivement, la réponse humorale est supprimée [37, 39]. En revanche, chez des singes immunisés avec des préparations ISCOM* contenant les deux glycoprotéines du virus de la rougeole, on notait de forts taux d'anticorps même en présence d'anticorps maternels [37]. Il a également été montré que les vaccins ADN induisaient de bonnes réponses immunes contre le virus de la rougeole [40] et pourraient avantageusement remplacer les vaccins de nature protéique, particulièrement sensibles à la chaleur. A l'avenir, ces nouveaux vaccins pourraient permettre l'éradication du virus de la rougeole ■

Remerciements

Nous remercions B. Maret pour son aide dans l'édition de ce manuscrit.

* ISCOM : *adjuvant* (immunostimulating complex).

RÉFÉRENCES

- Lafaix C. La rougeole : un modèle d'immunodépression acquise. *Med Sci* 1990; 6 (suppl) : 12-8.
- Naniche D, Varior-Krishnan G, Cervoni F, et al. Human membrane cofactor protein (CD46) acts as a cellular receptor for measles virus. *J Virol* 1993; 67 : 6025-32.
- Buckland R, Wild TF. Leucine zipper motif extends. *Nature* 1989; 547 : 6216-8.
- Wild TF, Buckland R. Inhibition of measles virus infection and fusion with peptides corresponding to the leucine zipper region of the fusion protein. *J Gen Virol* 1997; 78 : 107-11.
- Esolen LM, Ward BJ, Moench TR, Griffin DE. Infection of monocytes during measles. *J Infect Dis* 1993; 168 : 47-52.
- Fugier-Vivier I, Servet-Delprat C, Rivailler P, Risoan MC, Liu YJ, Rabourdin-Combe C. Measles virus suppresses cell-mediated immunity by interfering with the survival and functions of dendritic and T cells. *J Exp Med* 1997; 186 : 813-23.
- Grosjean I, Caux C, Bella C, et al. Measles virus infects human dendritic cells and blocks their allostimulatory properties for CD4⁺ T cells. *J Exp Med* 1997; 186 : 801-12.
- Katz M. Clinical spectrum of measles. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 191 : 1-12.
- Moench TR, Griffin DE, Obriecht CR, Vaisberg RT, Johnson RT. Acute measles in patients with and without neurological involvement; distribution of measles virus antigen and RNA. *J Infect Dis* 1988; 158 : 433-42.
- Kobune F, Sakata H, Sugiura A. Marmoset lymphoblast cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J Virol* 1990; 64 : 700-5.
- Kobune F, Takahashi H, Terao K, et al. Nonhuman primate models of measles. *Lab Animal Science* 1996; 46 : 315-20.
- Schneider-Schaulies J, Schnorr JJ, Brinckmann U, et al. Receptor usage and differential downregulation of CD46 by measles virus wild-type and vaccine strains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 : 3943-7.
- Takeda M, Kato A, Kobune F, et al. Measles virus attenuation associated with transcriptional impediment and a few amino acid changes in the polymerase and accessory proteins. *J Virol* 1998; 72 : 8690-6.
- Von Pirquet C. Das Verhalten der kulturen tuberculinreaktion während der mäsren. *Dtsch Med Wochenschr* 1908; 30 : 1297-300.
- Amigorena S. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *Med Sci* 1999; 15 : 931-8.
- Leopardi R, Ilonen J, Mattila L, Salmi AA. Effect of measles virus infection on MHC class II expression and antigen presentation in human monocytes. *Cell Immunol* 1993; 147 : 388-96.
- Karp CL, Wysocka M, Wahl LM, et al. Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science* 1996; 273 : 228-31.
- McChesney MB, Kehrl JH, Valsamakis A, Fauci AS, Oldstone MBA. Measles virus infection of B lymphocytes permits cellular activation but blocks progression through the cell cycle. *J Virol* 1987; 61 : 3441-7.
- McChesney MB, Altman A, Oldstone MBA. Suppression of T lymphocyte function by measles virus is due to cell cycle arrest in G1. *J Immunol* 1988; 140 : 1269-73.
- Naniche D, Reed SI, Oldstone MB. Cell cycle arrest during measles virus infection: a G0-like block leads to suppression of retinoblastoma protein expression. *J Virol* 1999; 73 : 1894-901.
- Fujinami RS, Sun X, Howell JM, Jenkin JC, Burns JB. Modulation of immune system function by measles virus infection: role of soluble factor and direct infection. *J Virol* 1998; 72 : 9421-7.
- Sun X, Burns JB, Howell JM, Fujinami RS. Suppression of antigen-specific T cell proliferation by measles virus infection: role of a soluble factor in suppression. *Virology* 1998; 246 : 24-33.
- Schlender J, Schnorr JJ, Spielhoffer P, et al. Interaction of measles virus glycoproteins with the surface of uninfected peripheral blood lymphocytes induces immunosuppression *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 13194-9.
- Ravel K, Castelle C, Defrance T, et al. Measles virus nucleocapsid protein binds to FcγRII and inhibits human B cell antibody production. *J Exp Med* 1997; 186 : 269-78.
- Esolen LM, Park SW, Hardwick JM, Griffin DE. Apoptosis as a cause of death in measles virus-infected cells. *J Virol* 1995; 69 : 3955-8.
- Ito M, Yamamoto T, Watanabe M, Ihara T, Kamiya H, Sakurai M. Detection of measles virus-induced apoptosis of human monocytic cell line (THP-1) by DNA fragmentation ELISA. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996; 15 : 115-22.
- Ito M, Watanabe M, Ihara T, Kamiya H, Sakurai M. Measles virus induces apoptotic cell death in lymphocytes activated with phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) plus calcium ionophore. *Clin Exp Immunol* 1997; 108 : 266-71.
- Valentin H, Azocar O, Horvat B, et al. Measles virus infection induces terminal differentiation of human thymic epithelial cells. *J Virol* 1999; 73 : 2212-21.
- Vidalain PO, Azocar O, Lamainville B, Astier A, Rabourdin-Combe C, Servet-Delprat C. Measles virus induces functional TRAIL production by human dendritic cells. *J Virol* 2000 (sous presse).
- Auwaerter PG, Kaneshima H, McCune JM, Wiegand G, Griffin DE. Measles virus infection of thymic epithelium in the SCID-hu mouse leads to thymocyte apoptosis. *J Virol* 1996; 70 : 3734-40.
- Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RL, et al. Measles encephalomyelitis-clinical and immunologic studies. *N Engl J Med* 1984; 310 : 137-41.
- Fireman P, Friday G, Kumate G. Effects of measles vaccine on immunological responsiveness. *Pediatrics* 1969; 43 : 264-6.

RÉFÉRENCES

31. Garenne M, Leroy O, Beau JP, Sene I. Child mortality after high-titre measles vaccines: prospective study in Senegal. *Lancet* 1991; 338: 903-9.
32. Pedersen IR, Mardhorst CH, Gilkmann G, von Magnus H. Subclinical measles virus infection in vaccinated seropositive individuals in arctic Greenland. *Vaccine* 1989; 7: 345-8.
33. Edmonston M, Addiss D, McPherson J, Berg J, Circo S, Davis J. Mild measles and secondary vaccine failure during a sustained outbreak in a highly vaccinated population. *JAMA* 1990; 163: 2467-71.
34. Whittle HC, Aaby P, Samb B, Jensen H, Bennett J, Simondon, F. Effect of subclinical infection on maintaining immunity against measles in vaccinated children in West Africa. *Lancet* 1999; 353: 98-102.
35. de Quadros CA, Olivé JM, Hersh BS, et al. Measles elimination in the Americas. *JAMA* 1996; 275: 224-9.
36. Wild TF, Bernard A, Spehner D, Drillien R. Construction of vaccinia virus recombinants expressing several measles virus proteins and analysis of their efficacy in vaccination of mice. *J Gen Virol* 1992; 73: 359-67.
37. Van Binnendijk RS, Poelen MCM, Van Amerongen G, de Vries P, Osterhaus, ADME. Protective immunity in macaques vaccinated with live attenuated recombinant, and subunit measles vaccines in the presence of passively acquired antibodies. *J Infect Dis* 1997; 175: 524-32.
38. Fooks AR, Jeevarajah D, Lee J, et al. Oral or parenteral administration of replication-deficient adenoviruses expressing the measles virus haemagglutinin and fusion proteins: protective immune responses in rodents. *J Gen Virol* 1998; 79: 1027-31.
39. Galletti R, Beauverger P, Wild TF. Passively administered antibody suppresses the induction of measles virus antibodies by vaccinia-measles recombinant viruses. *Vaccine* 1995; 13: 197-201.
40. Cardoso AI, Sixt N, Vallier A, Fayolle J, Buckland R, Wild TF. Measles virus DNA vaccination: antibody isotype is determined by the method of immunization and by both the antigen and the coimmunized antigen. *J Virol* 1998; 72: 2516-8.

TIRÉS À PART

F. Wild.

Summary

Towards measles eradication?

Measles virus, a member of the morbillivirus family, has a natural host-range of man and monkeys in captivity and has no other reservoir in nature. More than one million children die annually from measles and its complications and so this disease has been targeted by the WHO for eradication. The presently used vaccine was derived by multiple passages in chick embryo fibroblasts and has an efficiency of approximately 95%. Measles induces a transitory immunosuppression in children and it is during this period that secondary infections (bacterial and viral) may induce clinical complications. The mechanisms involved in the immunosuppression are multiple, but their relative importance needs to be evaluated. These include deregulation of cytokine synthesis, antigen presentation, antibody synthesis, proliferation and apoptosis. The cells implicated have been identified as macrophages, dendritic cells and B and T lymphocytes. Both wild-type viruses and vaccines induce the phenomenon, the latter to a lesser extent. The mechanisms contributing to the different phenomena are reviewed. The WHO eradication strategy is discussed in relationship to certain practical problems such as the early infection of children in developing countries and the inefficiency of attenuated vaccines in the presence of maternal antibody. The use of a new generation of vaccines which are under development may overcome some of the problems of the present vaccine.

AFM

Association Française
contre les Myopathies

Myologie 2000

congrès international de myologie

27 au 31 mars 2000 Nice, France

En mars 2000, l'AFM organise à Nice **son premier congrès international de myologie**. Son objectif : témoigner de la renaissance de la myologie en tant que discipline médicale et scientifique à part entière. Pendant 5 jours, elle réunira tous les meilleurs spécialistes internationaux de cette discipline : biologistes, physiologistes, médecins, scientifiques traiteront de tous les aspects du muscle.

Renseignements - Inscriptions

AFM - Myologie 2000

Secrétariat Permanent du Conseil Scientifique
13, place de Rungis - 75013 PARIS
Tél. : 01 44 16 27 00 - Fax : 01 45 80 37 36
e-mail : dlduguet@mail.afm.genethon.fr