



UE : IMMUNOLOGIE

ENSEIGNANT : M. JAMIN

DATE : 29/01/2024

GROUPE : DROGOU Jeanne, PETESCH Juliette

REMARQUES : pas de grands changements, quelques précisions et reformulations. On a ajouté des schémas.

LES RÉPONSES IMMUNITAIRES ANTIVIRALES

Table des matières

I) Introduction	2
A) Les structures des virus	2
B) Les propriétés des virus	3
C) La réplication des virus	3
D) Dissémination des virus	6
II) Immunité naturelle	7
A) Les interférons	7
B) Les cellules NK	7
III) L'immunité cellulaire spécifique	9
A) La présentation des protéines virales	9
B) Les lymphocytes TCD8	10
C) Les lymphocytes TCD4+ $\alpha\beta$	14
D) Les lymphocytes TCD4+ $\gamma\delta$	15
E) Mécanismes d'échappement aux lymphocytes T	17
IV) Immunité humorale spécifique	18
A) Activation des anticorps	18
B) Fonctions des anticorps	19
1) Fonction d'exclusion des virions	19
2) Fonction de facilitation virale	20
3) Fonction de neutralisation virale	20
4) Fonction de destruction	21
C) Utilisation des anticorps	22
V) Conséquences	22
A) Les interactions avec le système immunitaire	22
1) Propriétés anti-inflammatoire de certaines protéines virales	23
2) Interférence avec le réseau des cytokines	23

3) Interférence avec la présentation de l'Ag	24
4) La sélection de virus mutants	25
B) Tolérance et auto-immunité	25
1) Tolérance par délétion clonales	26
2) Tolérance par anergie (non-réponse)	26
3) Tolérance par mimétisme moléculaire	26
C) Tumeur chez les immunodéprimés	27
1) Le déficit immunitaire	27
2) L'émergence de nouveaux virus	27
3) Les immunosuppresseurs	27
4) Les transplantés	27
5) Les autres tumeurs	28
VI) <i>Les approches thérapeutiques</i>	28

I) Introduction

A) Les structures des virus

On distingue 3 grandes familles de virus :

Adénovirus	Virus Herpes	Rétrovirus
<ul style="list-style-type: none"> - Diamètre : 80 nm (les + petits) - Capside avec des fibres protéiques, dans laquelle on retrouve de l'ADN génomique linéaire (<i>double brin</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diamètre : 100 nm - Bicouche lipidique avec glycoprotéines - Capside contenant ADN génomique linéaire bicaténaire (<i>double brin</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Diamètre : 100 nm - Bicouche lipidique avec glycoprotéines (<i>autour de la capsid</i>) - Capside contenant ARN génomique avec 2 copies monocaténares (<i>simple brin</i>), ils auront besoin d'une reverse transcriptase pour générer de l'ADN pour pouvoir utiliser le système de transcription et traduction de la cellule hôte pour pouvoir se répliquer.

Il va falloir générer de l'ADN à partir de l'ARN pour produire des glycoprotéines.

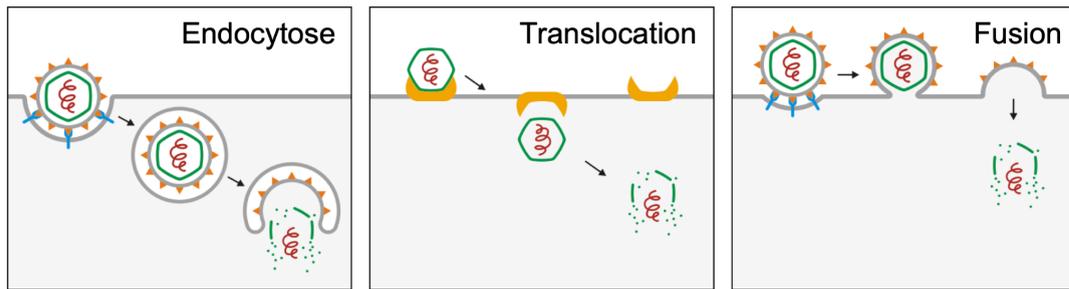
B) Les propriétés des virus

Les virus n'ont pas de capacité de synthèse de protéines intrinsèques, ni de métabolisme des sucres. Ils vont être contraints de faire appel aux processus moléculaires de l'hôte. Ils se multiplient en infectant une cellule.

Pour cela, ils se fixent sur des récepteurs (exprimés à la surface de la cellule), puis pénètrent dans la cellule selon divers mécanismes :

- Par **endocytose** des virus dans les vacuoles intracellulaires : fixation, invagination de la membrane (pour générer des vacuoles), et fermeture emprisonnant le virus dans des vésicules d'endocytose, puis relargage des différents composants viraux à l'intérieur de la cellule.
- Par **translocation** des virions entiers au travers de la membrane cellulaire et libération des différents composants viraux dans la cellule (ils se fixent sur des récepteurs, internalisation des récepteurs, libération composants viraux).
- Par **fusion** de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Pour pouvoir déverser dans le cytoplasme tout le contenu génomique du virion.

Une fois fixés à la membrane, les virus détournent la machinerie des cellules.



C) La réplication des virus

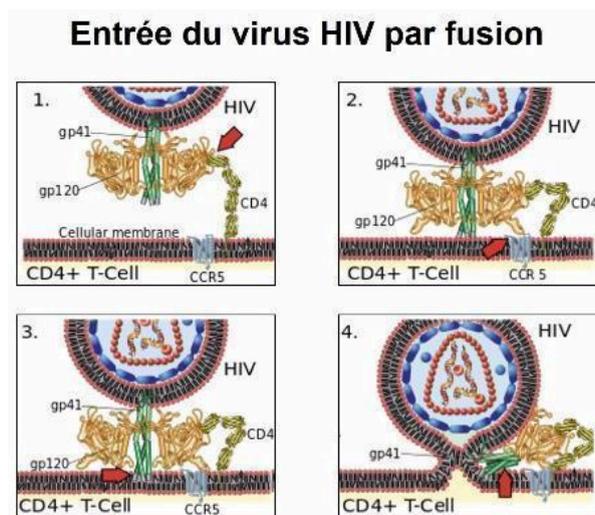
- réplication de leur acide nucléique par quelques virus
- Provoque la synthèse protéique, puis l'assemblage des constituants
- Libération des virions par lyse cellulaire ou par bourgeonnement de la membrane cellulaire ou nucléaire

Exemple de processus :

- fixation du virus à la membrane, adsorption, passage à travers la membrane
- libération des enzymes virales : détournement de la machinerie cellulaire pour provoquer la synthèse des protéines virales
- celles-ci s'assemblent pour reformer une capsid, englobant le matériel génétique
- permet ensuite un relargage du virion ou particule virale.

Certains virus peuvent répliquer leur propre acide nucléique. Ils provoquent la synthèse protéique puis l'assemblage des constituants. Il y a ensuite libération des virions par lyse cellulaire ou par bourgeonnement de la membrane cellulaire ou nucléaire. N'importe quelle cellule de l'organisme est susceptible d'être infectée de cette manière par un virus.

1. Entrée du virus HIV par fusion dans les LT CD4 :



Les LT sont principalement infectés par le VIH.

→ Il y a une interaction particulière entre la GP120 et la molécule CD4, à la surface des cellules. Cela rend l'infection cellule-spécifique car certains LT expriment la molécule CD4. Le virus cible spécifiquement la molécule CD4.

Les monocytes sont aussi capables d'exprimer une faible densité de CD4 et peuvent aussi être infectés par le virus VIH.

Cette interaction permet l'accrochage du virus à la membrane du LT.

→ S'en suit un changement de conformation, et la GP41 vient s'ancrer dans la membrane plasmique.

→ Rendant possible l'interaction entre le récepteur aux chémokines CCR5 et certaines séquences de la glycoprotéine virale (gp120), ce qui entraîne la fusion de la membrane plasmique avec la membrane virale, permettant ensuite le relargage des constituants du virus dans le cytoplasme du LTCD4.

Une fois que le virus est entré, il va se répliquer et se disséminer.

Ce mécanisme permet d'expliquer le tropisme du HIV pour les LTCD4.

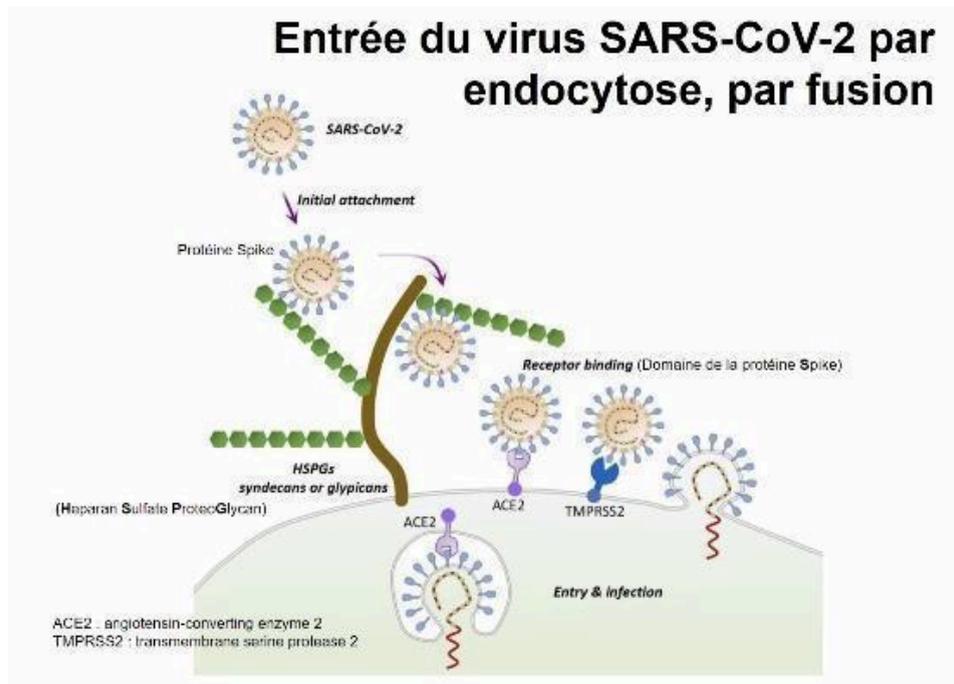
2. Autre exemple (encore hypothétique) : entrée du virus SARS-COV-2 par **endocytose**, par **fusion** :

On a pas encore vraiment compris comment il se fixe sur les cellules cibles. On a bien compris que le principal récepteur de ce virus c'est l'ACE, le récepteur de l'angiotensine, de l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine.

Cette interaction se ferait (tout n'est pas encore très clair) en 2 étapes:

1- Une interaction du virus avec des glycoprotéines exprimées à la surface des cellules, en particulier des glycoprotéines qui comportent des héparanes sulfates qui sont capables d'interagir avec la protéine Spike (molécule la plus immunogène : qui est la cible des traitements anti-viraux) de l'enveloppe du virus. Cet accrochage au niveau de la glycoprotéine entraîne une modification de la conformation de ces héparanes sulfates, par repliement, pour ainsi **rapprocher le virus** du récepteur membranaire ACE et permet l'interaction de la protéine Spike avec le récepteur ACE (le ligand de la protéine Spike).

2- Cette interaction(1-) va favoriser une interaction avec un deuxième récepteur, la sérine protéase TMPRSS2 qui est exprimée à la surface des mêmes cellules. La double interaction de la protéine S favorise une forte fixation du virus à la surface des cellules cibles et favorise la **fusion par endocytose** de la membrane du virus avec la membrane de la cellule cible ainsi que la transmission de tout le matériel nucléaire à l'intérieur de la cellule cible infectée.



3. Les récepteurs des virus :

Chaque virus infecte un type particulier de cellules en fonction :

- **de l'expression de récepteurs** pour ce virus (un même virus pouvant utiliser plusieurs types de récepteurs)
- **de la capacité des cellules à assurer la réplication** (cellule permissive)

Il y a ainsi :

- une spécificité d'espèce des infections virales
- une localisation tissulaire préférentielle

Les récepteurs sont souvent des molécules de communications **intercellulaires**.

La liaison du virus va alors :

- induire des signaux
- participer à l'effet pathogène du virus.

En se liant, le virus bloque le rôle de ses récepteurs qui participent normalement à la communication.

On distingue plusieurs types de récepteurs des virus → un même virus se fixe sur différents types de récepteurs et plusieurs virus peuvent se fixer sur un même récepteur. Il y a des affinités spécifiques pour certains virus.

La fixation du virus déclenche les voies de transduction, cela mime l'interaction avec son ligand naturel.

Approche thérapeutique : fabriquer des récepteurs sous forme solubles sur lesquels va se fixer le virus (ce qui le leurre et l'empêche de se fixer sur une cellule de l'organisme).

<i>Superfamille des Ig</i>	<i>Intégrines</i>	<i>Glycanes</i>	<i>Autres</i>
<i>ICAM-1 (CD54) rhinovirus</i>	<i>$\alpha 2/\beta 1$ (CD49b/CD29) échovirus</i>	<i>ac. sialique - influenza</i>	<i>MCP (CD46) - rougeole</i>
<i>CD4 - HIV</i>	<i>$\alpha 1/\beta 3$ (GF) adénovirus</i>	<i>héparane sulfate - HSV galactosylceramide - HIV</i>	<i>DAF (CD55) - entérovirus</i> <i>CR2 (CD21) - EBV</i> <i>CCR5 - HIV</i>

Tableau pas à connaître

D) Dissémination des particules virales

Les virus peuvent rester à l'état latent à l'intérieur des cellules, pendant plusieurs jours/mois voire plusieurs années, puis être réactivés plus tard.

Les virus peuvent insérer leur génome dans celui de la cellule hôte. Cela a pour conséquences :

- une **multiplication virale** dépendante du cycle cellulaire,
- une **transformation cancéreuse** de la cellule avec perturbation du processus de réplication ce qui va générer la naissance d'une tumeur maligne.

Il y a de multiples moyens pour les virus de se disséminer dans l'organisme. La dissémination peut se faire :

- **Par contacts intercellulaires** : un LT pour déclencher une réponse immunitaire va entrer en contact avec une CPA, un LB ou d'autres LT. Au cours d'une discussion avec une cellule voisine, le virion va en profiter pour passer dans l'autre cellule, qui ne possède pas les récepteurs.
- **Par diffusion des virions dans le sang** : la virémie.
- **Par migration des cellules infectées** (lymphocytes, cellules dendritiques) qui propagent avec elles le virus qu'elles hébergent. *Exemple : Un LT associé au virus HIV peut diffuser et entraîner l'infection d'organes lymphoïdes secondaires.*

Les virus entre eux vont faciliter leurs réplifications.

Une **co-infection** par un 2ème virus permet des interactions virales :

- **HTLV1** (virus de la leucémie à cellules T) : forme des pseudovirions, formés par transcapsidation, en s'associant avec le VIH, qui se lie aux récepteurs de chaque virus. HTLV1 profite des récepteurs au VIH pour se disséminer et inversement, le VIH profite des récepteurs de HTLV1 pour se disséminer.
- **HHV6** (virus de l'herpès) : induit le CD4 à la surface des LT CD8+, ce qui peut les rendre sensibles à l'infection par le VIH (= cible). Il y a alors un détournement du processus de synthèse protéique pour obliger le LT CD8 à exprimer la molécule CD4, cela permet donc au VIH de s'attacher à la surface de la cellule qu'il n'aurait pas pu infecter seul.

II) Immunité naturelle (0-96h)

A) Les interférons (partenaire soluble)

Ce sont des cytokines, des **molécules solubles**, produite au cours des Réactions inflammatoire.

L'infection virale déclenche :

Production d'IFN de <u>type I</u> :	Production d'IFN de <u>type II</u> :
<ul style="list-style-type: none"> - IFNα par les monocytes - IFNβ par d'autres types cellulaires (fibroblastes, cellules épithéliales)-> lorsqu'elles sont infectées par un virus 	<p>IFNγ par les T activés Th1 et TCD8+, et par les NK</p>

Les interférons ont une **activité anti-virale** :

- Blocage de la pénétration des virus
- Blocage de l'initiation de la traduction des protéines virales
- Blocage du bourgeonnement, de la libération d'acide nucléique donc d'empêcher la dissémination des nouveaux virions
- Stimulation de l'expression des molécules HLA-I (HLA-II pour IFN γ) de la cellule infectée
- Favorise la présentation des peptides viraux car augmentation molécules HLA-I
- Préparation des cellules à l'activité cytotoxique des LT dans la réponse spécifique. Ils entraînent donc une meilleure efficacité de la réponse immunitaire spécifique.
- Protection des cellules non infectées de la cytotoxicité NK
- Inhibition de la croissance cellulaire, activité anti-tumorale. Favorise activité anti-tumorale

Ainsi les interférons ont une grande palette d'action, ciblant d'abord la capacité du virus à se répliquer et à se disséminer, et ensuite à permettre aux cellules de l'organisme à présenter les molécules virales pour favoriser la réponse spécifique anti-virales.

(Approche théra : une des pistes pour utiliser des nouveaux traitements. On va fabriquer en labo des interférons recombinants qu'on va injecter au patients pour favoriser l'ensemble de ces actions antivirales, pour bloquer, aider le SI à freiner et à se débarrasser d'une infection virales. C'est une des 1ères cytokines cible, à être utilisés dans la démarche des traitements antiviraux.)

B) Les cellules NK (partenaire cellulaire)

Elles produisent des **interférons (IFN)** et sont activées lors de l'immunité innée. Leur activité est augmentée après infection par les virus enveloppés.

Elles provoquent :

- Lyse des cellules infectées, en particulier par les réponses ADCC
- Destruction des virus enveloppés
- Production importante d'IFN γ → boucle d'amplification

La prolifération et la différenciation des cellules NK est contrôlée par:

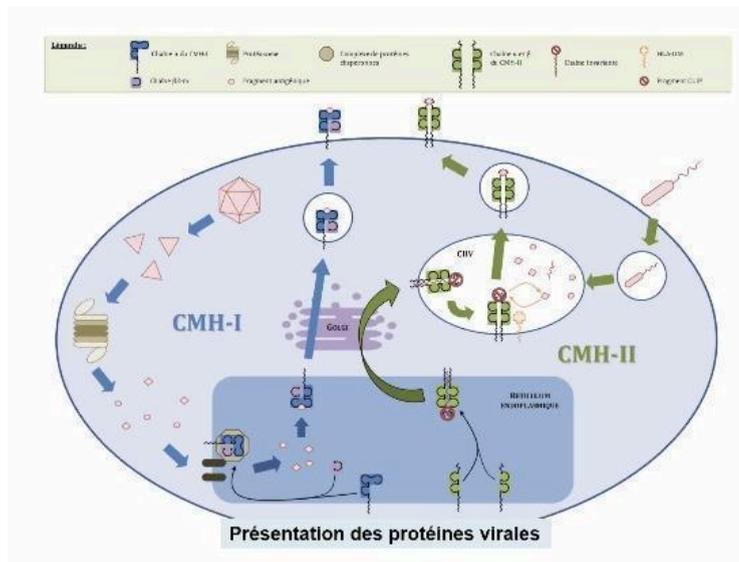
- Les **IFN** de type I
- L'**IL-12** (produite par les LT CD4 polarisés Th1) et l'**IL-2** (produite par les cellules dendritiques)

2 types de cellules NK :

Cytotoxique (CD16+ > CD56+)	Sécréteur de cytokines (CD56+ > CD16+)
<p>le CD16 va permettre la fixation de la cellule NK au Fcγ récepteur de l'IgG2. La cellule NK dite cytotoxique par l'IgG2 fixée à sa membrane et par sa production d'enzymes cytolytiques pourra ainsi lyser la cellule infectée : c'est la <u>réaction ADCC (= Toxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps)</u></p>	<p>production d'une grande quantité d'IFNγ et d'IL-2 qui vont permettre le <u>recrutement de macrophages et de polynucléaires neutrophiles</u> sur le site d'infection qui vont eux-mêmes permettre la <u>phagocytose des débris cellulaires de la réaction ADCC</u>.</p>

retrouver des molécules HLA-2 qui présentent un épitope. Cela va permettre l'activation des **LT CD4**.

Le complexe peptide viral / HLA-2 ne concerne **que les CPA**, ce qui active la réponse immunitaire des LT CD4.



Les HLA de types 1 et 2 permettent une présentation des virions aux LT CD8.

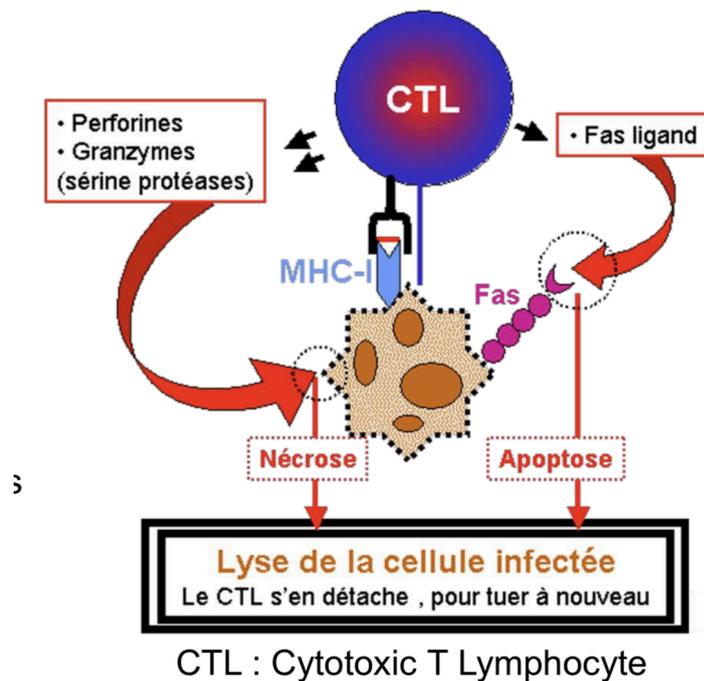
S'il n'y a pas de HLA, pas de présentation, le virus reste à l'état latent, il n'y a pas d'immunité mise en place. L'adénovirus peut aussi interférer avec le transport HLA-1 et donc temporairement empêcher que la cellule infectée soit la cible des LT.

B) Les lymphocytes T CD8

Les LT CD8 détruisent les cellules infectées.

Leur **TCR** permet la reconnaissance des peptides viraux/épitopes présentés par molécules **HLA-1**. Le LT CD8 est capable de détruire les cellules infectées par 2 processus :

- Une fois qu'ils sont activés, ils produisent des enzymes protéolytiques : **perforines**, **granzymes** (sérine protéases) qui provoquent la **lyse** des cellules infectées, qui meurent par **nécrose**.
- Parallèlement, le LT CD8 activé va voir l'expression de **Fas ligand** augmentée, à sa surface. De son côté la cellule infectée exprime le récepteur Fas. L'interaction Fas/ Fas ligand va déclencher des signaux pro-apoptotiques et donc la voie de l'**apoptose**.



Le LT CD8 pour pouvoir induire ces 2 processus de lyse cellulaire a besoin d'être lui même activé et de percevoir des signaux qui sont émis au cours de la réponse immunitaire cellulaire par le LT CD4 qui lui est activé par les cellules dendritiques avec les molécules HLA-2. celui-ci se polarise par la suite en Th1 et produit des interleukines (IL-2,IFN γ) qui vont activer le TCD8 et les cellules NK (cf. cours S3).

Une fois activé, le TCD8 va exprimer un phénotype particulier CD25, CD57 qui est un reflet de son activité cytotoxique. Il va donc pouvoir interagir avec la cellule infectée grâce à son TCR. Cette interaction est stabilisée par de signaux de co-stimulation tels que :

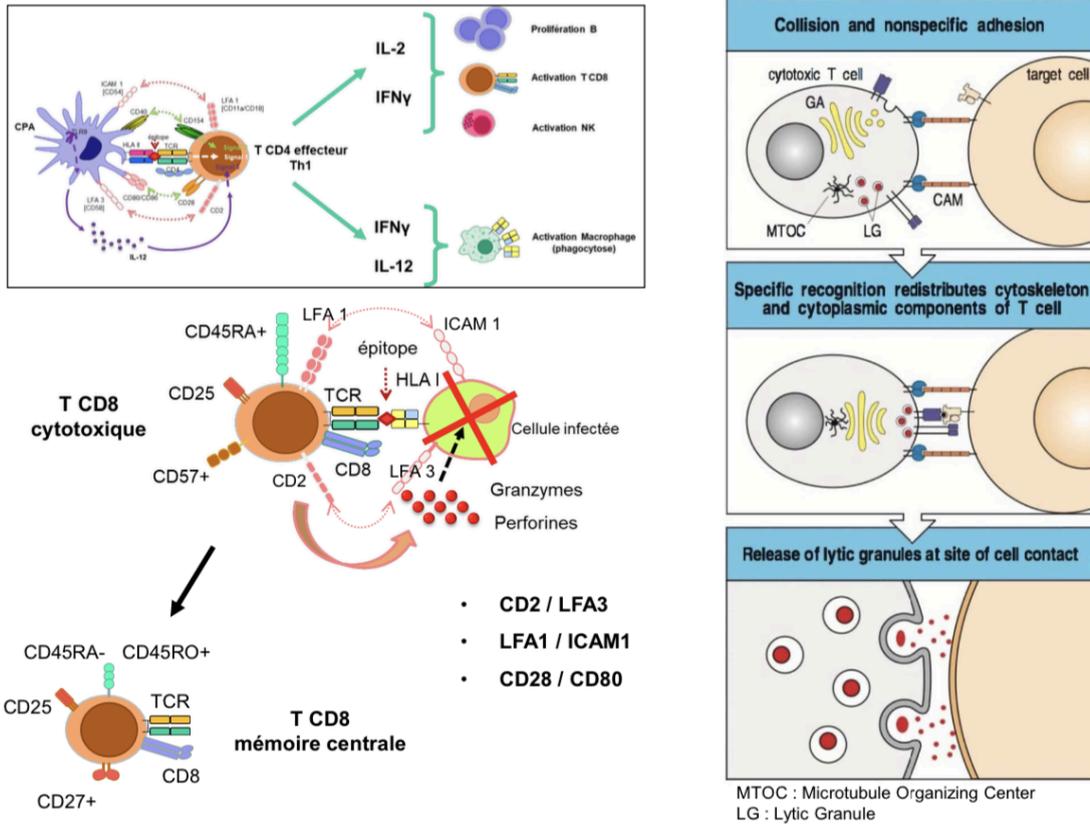
- ★ CD2 / LFA3
- ★ LFA1 / ICAM1
- ★ CD28 / CD80

Les CD2, LFA1, CD28 sont exprimés par le LT et LFA3, ICAM1, CD80 sont des ligands exprimés par la cellule infectée.

Ainsi l'interaction va pouvoir durer dans le temps. Au niveau intracellulaire, il va y avoir recrutement, **polarisation par le cytosquelette qui est modifié**. Ainsi par la polarisation toute les vésicules qui contiennent des enzymes cytolitiques viennent au niveau de la zone de contact entre le TCD8 et la cellule infectée et fusionnent avec la MP pour libérer leurs enzymes cytolitiques.

Autrement dit, c'est parce qu'il y a un **contact cellulaire stabilisé** avec la mise en jeu des intégrines, qu'il y a la production de cytokines, IL-2 et IFN γ par le TCD4 pour venir activer le TCD8. Et ainsi ce TCD8 au niveau intracellulaire va subir des modifications (cytosquelette...)

A contrario, les LT CD8 pourront recevoir des **signaux d'inhibition** par les **cytokines de LT D4 polarisés Th2 = IL-4 et IL-10**.



L'activation des LT C8 permet aussi à une partie d'entre eux de se différencier en LT CD8 mémoires (CD45RO+, CD27+).

Une fois que le TCD8 a dialogué avec la 1ère cellule infectée, elle va être détruite par lyse et relargage des enzymes cytolitiques. A ce moment-là, le contact cellule-cellule va se défaire, le contact intégrine-intégrine va se défaire et le LT CD8 va pouvoir s'attacher avec la cellule infectée voisine. Et mise en place de réponse immunitaire : **regroupement des TCR, migration des vésicules lytiques, relargage des granules perforine et granzyme pour lyser la 2ème cellule infectée.** Donc de proche en proche, le LT CD8 va pouvoir lyser l'ensemble des cellules infectées.

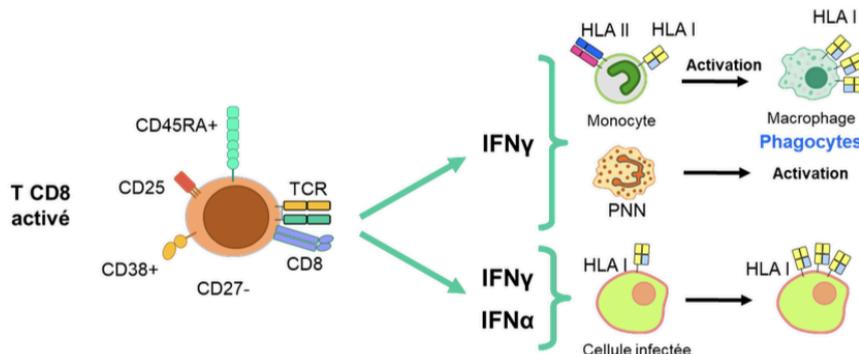
En plus de cette activité cytotoxique (via les granzymes et les perforines), il existe d'autres lymphocytes TCD8 qui sont **capables de sécréter des cytokines** (IFNα, IFNγ). Ces LTCD8 dits "**activés**" ont un phénotype un peu différent de ceux vus jusqu'à présent puisque ce sont des cellules qui expriment CD38 (alors que les LTCD8 cytotoxiques se reconnaissent à l'expression de CD57). Ces LTCD8 "activés" vont sécréter :

- de l'**IFNγ** et de l'**IFNα**, qui agissent en complément de tous les autres IFN déjà produits par les autres cellules et favorisent le **déclenchement des processus de dégradation** d'éléments viraux et la dégradation de la cellule infectée par lyse : **recrutement sur le site de cellules phagocytaires**, macrophages et polynucléaires notamment.
- **IFNγ** : favorise l'expression des molécules HLA-1 à la surface des cellules infectées, donc plein d'épitopes, ce qui permet à ces cellules infectées d'être reconnues par différents LTCD8.

Intérêt : il y aura autant de peptides viraux différents qu'il y a de molécules HLA de classe I, et donc autant de clones LTCD8 différents qui pourront être recrutés et participer à la lyse de ces cellules infectées

- **TNF α** : permet d'accélérer la dégradation des ARNm du HBV = **inactivation virale**.

Ils contribuent ainsi à amplifier la signalisation.



Exemple de la guérison des infections à faible cytopathogénicité (ex : HBV) :

- Par l'action des **TCD8 cytotoxiques**
- Associée à une production de lymphocytes **T mémoire** permettant une mise en jeu rapide, efficace, ample et robuste lors d'une nouvelle infection par un virus dont les peptides peuvent s'associer aux molécules HLA-I. Souvent cette réponse anti-virale va être conditionnée par la mise en jeu de lymphocytes mémoires mais ce n'est que lorsqu'il y a une 2ème infection virale qu'ils interviennent ; la réponse immunitaire sera alors plus efficace.

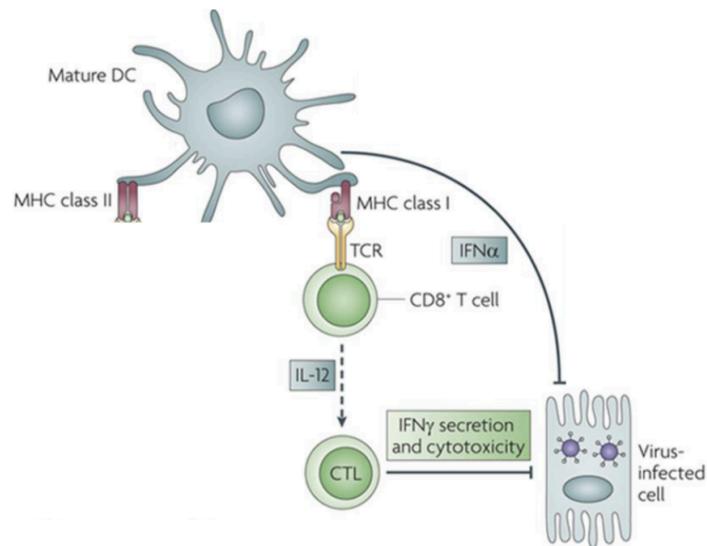
La réponse TCD8 anti-virale est contrôlée :

→ elle peut être amplifiée tant qu'il y a des cellules infectées qui présentent des molécules HLA associées à des peptides viraux. L'amplification des LT CD8 se fait par des **cytokines** en particulier par l'**IL-2** (produite par les LT CD4) qui permet la prolifération des LT CD8 et différenciation terminale en CD8 mémoire.

→ Cette réponse anti-virale ne sera efficace que si il y a une **forte expression des molécules HLA-1** (sous le contrôle des IFN) par les cellules infectées / cibles, pour pouvoir présenter une grande quantité de peptides viraux.

*Remarque : Certains traitements peuvent avoir un effet sur l'action cytotoxique, quand on traite des patients avec des **immunosuppresseurs** (cyclosporine A, glucocorticoïdes) par exemple (on veut freiner la réponse immunitaire pour obliger le système immunitaire à accepter le greffon). La contrepartie, c'est que ces immunosuppresseurs inhibent la réponse TCD8, et donc qu'en cas d'infection virale, la réponse TCD8 pourra être freinée. En somme, ces immunosuppresseurs, qui doivent favoriser l'acceptation du greffon, vont également avoir pour effet secondaire de **faciliter l'infection par les virus**.*

→ Cette défaillance (inefficace, insuffisante) de la réponse cytotoxique pourra être caractéristique de nombreuses pathologies associées à des déficits immunitaires ou bien spontanés, ou bien iatrogènes comme c'est le cas avec les immunosuppresseurs.

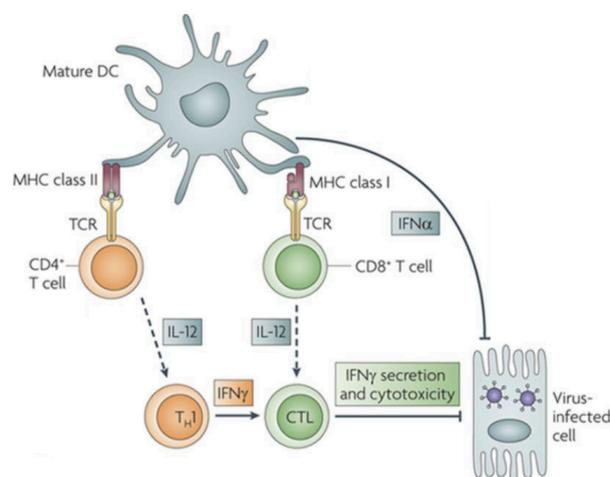


Résumé : les LT CD8 peuvent être stimulés par leur TCR quand les CPA présentent un épitope par leur molécules HLA-1. Quand ces LTCD8 sont activés, ils vont migrer vers les sites infectés ou ils sont capables par leur TCR de reconnaître les peptides viraux présentés à la surface des cellules infectées par les molécules HLA-1. Et donc par leur action cytotoxique et leur production d'interférons, ils favorisent l'élimination de la cellule infectée et des particules virales en parallèle.

Les interférons qui sont produits à la fois par les LTCD8 et les CPA augmentent l'expression des molécules HLA-1 par les cellules de l'immunité et favorisent l'action inhibitrice/destructrice des LTCD8 cytotoxique.

Mais cette réponse anti-virale par les LT CD8 est sous contrôle des LT CD4.

C) Les lymphocytes T CD4+αβ



Les TCD4 expriment des TCR composés de deux chaînes α et β (forme un dimère), on parle de TCR $\alpha\beta$. Cela représente 90% de LTCD4 du sang périphérique.

Ils participent à la mise en jeu des TCD8, ce sont des lymphocytes **helpers Th1**.

Les LTCD4 Th1 sont activés car leur TCR reconnaît les molécules HLA-2 sur les CPA, qui présentent un peptide viral.

Les T CD4+ Th1 participent au développement de la guérison de l'infection.

Cette reconnaissance va entraîner l'activation des LT CD4, qui vont se polariser en Th1.

Ils vont acquérir des fonctions effectrices, ils vont produire de grandes quantités d'**IL-12, IL-2** et **IFN γ** .

- **IL 12 et IL2** : activent les TCD8.

- **IFN γ** : favorise l'expression des molécules HLA-1 par les cellules infectées mais aussi l'activation des LTCD8 cytotoxiques et des cellules NK.

Résumé : TCR reconnaît le complexe HLA-1 / peptides viraux \rightarrow activation des LT ; ils deviennent alors des LT CD8 capables de sécréter des granules lytiques. Celles-ci vont détruire les cellules infectées.

Pour que cette réaction soit favorisée, il y a besoin de LTCD4 de type 1. Ces derniers sont activés par leur TCR $\alpha\beta$ qui a reconnu un HLA-II présenté par une CPA. Après activation, le LTCD4 $\alpha\beta$ va se polariser en Th1, il va alors produire :

- de grandes quantités d'IL-2 \Rightarrow prolifération de **LT CD8**
- de grandes quantités d'IFN \Rightarrow favorise l'expression des molécules de **HLA-I**

Cette polarisation Th1 se fait au détriment de la polarisation Th2.

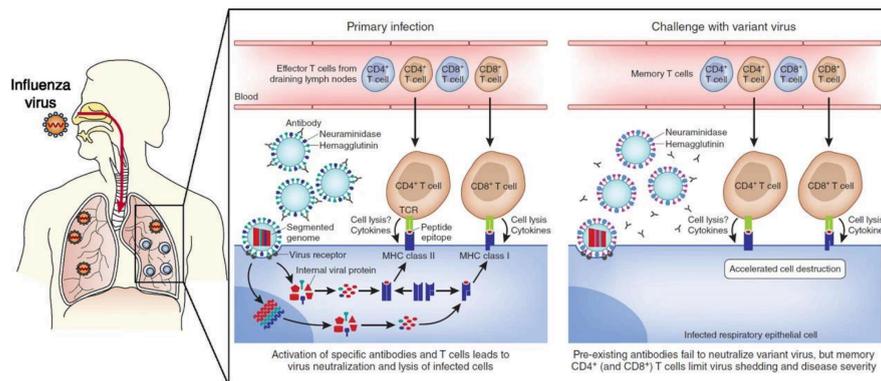
Donc la perception par le TCR d'un peptide viral entraîne une polarisation Th1 qui favorise l'activité cytotoxique des LT CD8.

Remarque : en cas d'infection bactérienne concomitante à l'infection virale, il peut y avoir une **polarisation préférentielle** des TCD4 en Th2 plutôt qu'en Th1. Cette polarisation Th2 induit une production de cytokines (IL-10 et IL-4) qui vont avoir un effet inhibiteur sur l'action des Th1 et par conséquent l'activation des TCD8 cytotoxiques (on peut donc également avoir un contrôle négatif des TCD4 dans la réponse cytotoxique).

Donc balance entre **les CD4** qui se polarisent en Th1 et qui aident la réponse CD8 anti-virales et les **clones CD4** qui se polarisent en Th2 et qui eux freinent l'action anti-virale des CD8.

Les TCD4+ mémoire participent à la protection contre une nouvelle infection. La production de lymphocytes T mémoire permet une mise en jeu rapide lors d'une nouvelle infection par un virus dont les peptides peuvent s'associer aux molécules HLA-II et HLA-I.

➤ Les T CD4+ mémoire participent à la protection contre une nouvelle infection



Keslo A, Nat Medicine, 2012

exemple du virus de la grippe (:

Grippe virus à ARN: lorsque celui-ci infecte les cellules pulmonaires. Lors de la primo infection, les récepteurs permettent l'accrochage du virus à la surface des cellules pulmonaires. Il va y avoir fusion, intégration et transmission du génome viral dans les cellules pulmonaires infectées.

Par le protéasome il va y avoir élimination et destruction des particules virales qui ont pu être présentées par HLA-1. Et par l'association avec les molécules HLA-2 il va pouvoir avoir présentation des épitopes viraux à la surface des cellules pulmonaires.

Lorsque les lymphocytes T présents dans la circulation (CD4 et CD8) vont migrer vers les poumons.

Les LCD4 par leur TCR spécifiques du peptide viral vont reconnaître l'épitope présentés par les molécules **HLA-II**

LCD8 par leur TCR spécifiques vont reconnaître un épitope viral présenté par les molécules **HLA-I**: ce qui entraîne leur activation. Parmi lesquelles certains vont devenir des LT mémoire.

Puis parallèlement, il y'a des Ac qui sont produits qui vont se fixer à la surface des cellules virales, par reconnaissance des épitopes (en particulier neuraminidase et hémagglutinine). Cela participe à la neutralisation du virus en occupant l'hémagglutinine. Cela empêche l'hémagglutinine de venir se fixer sur son récepteur présent à la surface de la cellule cible.

Ensuite, lorsqu'il y a une nouvelle infection, les cellules mémoires vont intervenir et vont être capables très rapidement de pour voir reconnaître les épitopes présentés par les molécules HLA1 et 2. TCD4, TCD8 et les anticorps présents ici vont favoriser la neutralisation et freiner la fusion de la particule virale avec la membrane des cellules pulmonaires. Et ainsi, ces cellules mémoires participent à l'élimination du virus de manière beaucoup plus efficace.

C'est le fait que lors de la primo-infection il a eu génération de LT mémoires qu' en cas d'infection secondaire (ré-infection), c'est beaucoup plus rapidement neutralisé et ça permet de freiner la dissémination du virus.

La production des LT CD4 mémoires a elle aussi son importance, en particulier dans les virus saisonniers (ex : grippe) ou de pandémie (ex : SARS-CoV-2), et ces LT CD4 mémoires, pour une raison qu'on ignore, ont une durée de vie plus ou moins longue en fonction du virus (certains

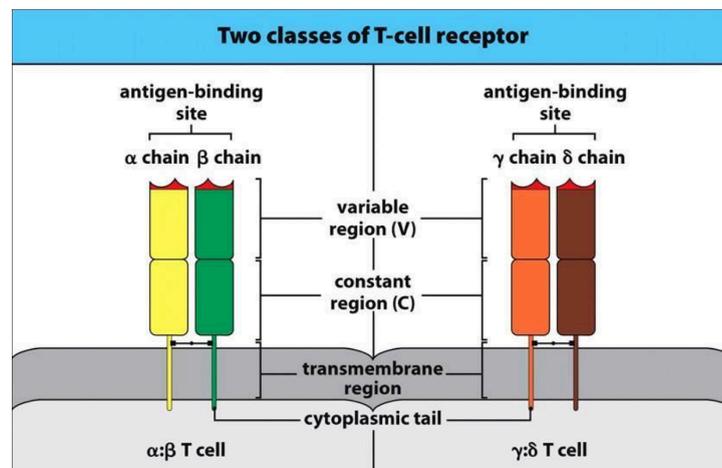
restent même toute notre vie). L'un des grands espoirs des scientifiques aujourd'hui était que les LT CD4 mémoires spécifiques au SARS-CoV-2 puisse aussi vivre longtemps, mais malheureusement on s'est aperçu que ce n'était pas le cas (leur durée de vie est d'environ 3 à 4 mois, ce qui explique les fréquents rappels vaccinaux).

D) Les lymphocytes TCD4+ $\gamma\delta$

Il y a une 2ème famille de LTCD4 qui intervient dans la réponse virale . Ils expriment, eux, un TCR $\gamma\delta$.

C'est une sous-population de LTCD4 qui synthétise des protéines γ et δ , et non $\alpha\beta$. L'association de ces protéines γ et δ va former un dimère.

Petite proportion : ~1 à 2% de LT $\gamma\delta$ dans le sang.



→ Les Lymphocytes T $\gamma\delta$ sont situés principalement à l'intérieur des tissus au niveau des muqueuses = **première ligne de défense au niveau des muqueuses**. Mis en jeu assez tardivement.

Il y en a donc très peu dans le sang périphérique.

→ **Ils sont impliqués selon l'expression des chaînes de leur TCR** dans la reconnaissance de certains virus :

- Les T γ 4+ et T γ 1/2+: dans l'infection par le virus *Influenza A* chez la souris (grippe).
- Les T γ 9+ / δ 2+ : reconnaît l'EBV chez l'Homme (mononucléose infectieuse).
- Les T δ 1+ : dans l'infection VIH au stade SIDA.

Ces gamma/delta sont les plus efficaces pour neutraliser ces virus.

On a là une sous population de LT spécialisés dans la reconnaissance de certains virus. Comme ils sont peu nombreux, ils sont difficiles à repérer à l'état normal. Quand la présence de ces LT $\gamma\delta$ est augmentée, cela signifie qu'ils sont stimulés.

On s'est récemment rendu compte qu'ils n'étaient pas mis en jeu directement en réponse à l'infection virale mais plutôt à l'état de **stress cellulaire** engendrée par celle-ci. Lorsqu'une

cellule est infectée, elle augmente l'expression des protéines de la famille des HSP, en particulier **HSP60**. Cette protéine a la capacité d'activer les $\text{LT}\gamma\delta$.

C'est cette augmentation d'expression de HSP60 qui va entraîner l'activation des $\text{LT}\gamma\delta$.

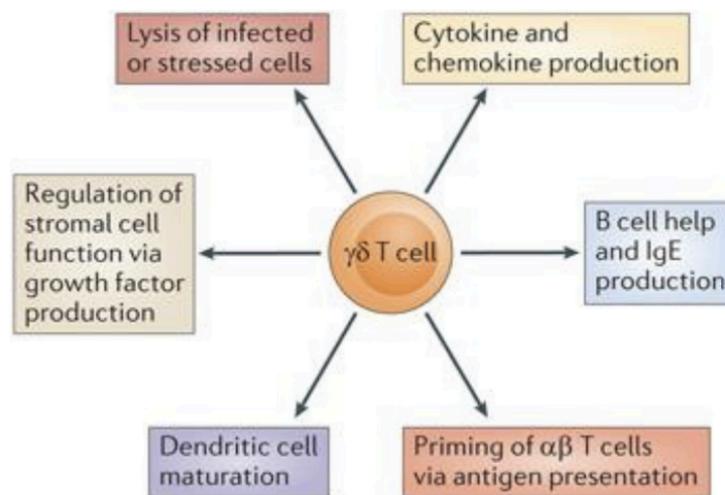
Rôles des $\text{LT}\gamma\delta$:

- Lyse des cellules infectées.
- Recrutement d'autres cellules en produisant eux-mêmes des cytokines.
- Participe à la réponse immunitaire humorale (comme les $\text{LTCD4}\alpha\beta$) en recrutant des LB.
- Activation et maturation des cellules dendritiques (CPA) et des $\text{LT}\alpha\beta$ donc participant à la mise en place de la réponse immunitaire adaptative Th1.

Elles ont un rôle indirect

Réponse immunitaire spécifique = mise en jeu :

- des **LT CD8 cytotoxiques** (reconnaît les HLA-1 qui présentent les peptides viraux)
- des **LT CD4 $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$**



E) Mécanismes d'échappement aux lymphocytes T

Face à cette réponse anti-virale mettant en jeu une armada de LT, les virus vont mettre en place des processus d'échappement pour éviter leur élimination.

→ La principale stratégie mise en place est la **mutation du génome viral**. Ce qui fait que lorsque la machinerie de production codéique de la cellule infectée est utilisée, les nouvelles glycoprotéines virales ne vont plus être reconnues efficacement par les TCR, spécifiques des glycoprotéines initiales.

La mutation peut se faire de 2 façons :

- En **changeant les glycoprotéines de surfaces** (via le génome)
- En **changeant juste une seule base du génome**

Le virus *Influenza A* (virus de la grippe) par la mutation de son génome va entraîner des **modifications de ses glycoprotéines de surface au cours des années**" (hémagglutinine, neuraminidases). *Cela veut dire qu'au fil des années, la capacité des LT à réagir et de reconnaître les particules virales glycosylées est modifiée et perdue. La réponse anti-virale initiale qui avait pu être mise en jeu grâce à l'activation de clone de LT (dont le TCR était capable de reconnaître les glycoprotéines virales) n'est plus possible parce que le LT ne reconnaît plus les glycoprotéines qui ont changé. La réponse adaptative ne peut pas avoir lieu, le virus de la grippe échappe au système immunitaire.*

Le LCMV murin va substituer 1 base d'ADN génomique avec **changement d'1 acide aminé**, cela entraîne la modification d'un codon donc modification de la protéine formée.

Cette modification peut tout à fait entraîner un changement de conformation de la protéine qui induit une **perte de reconnaissance par le TCR** des LT et donc, de cette manière, le virus échappe au déclenchement de la réponse anti-virale.

Plus on cherche et plus on trouve un nombre important de virus qui peuvent mettre en place cette stratégie d'échappement que ce soit le VIH, le CMV, le virus de la rougeole, le virus des oreillons, la rage, la dengue, etc...

→ **Mais cela a pour conséquences :**

- **Une perte de liaison au TCR** : Le système immunitaire de l'hôte a une nécessité de produire de nouveaux clones T(CD4 ou CD8) exprimant de nouveaux TCR spécifiques du nouveau peptide muté. C'est la mise en place du **répertoire** (nouveaux clones, synthèse de nouvelles chaînes $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$). Or c'est un processus qui se fait **au hasard** donc il faudra du temps avant que ne soit généré un clone de LT exprimant de TCR capable de reconnaître cette glycoprotéine mutée ou ce changement de conformation. Puis il faudra du temps pour que ce TCR rencontre l'Ag cible (virus). Pendant ce temps, l'infection virale peut s'installer et durer plusieurs années, surtout si le virus est à l'état latent.

- **Un état d'anergie** : Lorsqu'il y a une diminution de l'affinité du TCR pour le peptide viral, le LT va percevoir des signaux d'activation de faible intensité, et parfois insuffisant pour entraîner leur activation. Ce sont des lymphocytes qui vont rester dans un état réfractaire, insensible à une stimulation antigénique ; c'est ce que l'on va appeler un état d'anergie (= incapables de réagir). Lorsqu'il rencontre le peptide initial (non-muté, originel), il est incapable de déclencher une réponse cytotoxique efficace car cet état d'anergie le met dans un état réfractaire. Le clone de LT est toujours présent mais inactif, inefficace et aucune réponse n'est possible vis-à-vis du peptide viral non muté original.

Bilan :

- Réponse immunitaire innée : avec les cellules NK et les IFN γ .
- Réponse immunitaire cellulaire adaptative : avec activation des LT CD8, LT CD4 mais pour être complète, la réponse adaptative a besoin de la réponse humorale avec mise en jeu de LB (avec production d'Ig, de molécules solubles).

IV) Immunité humorale spécifique : mise en jeu des LB**A) Activation des anticorps**

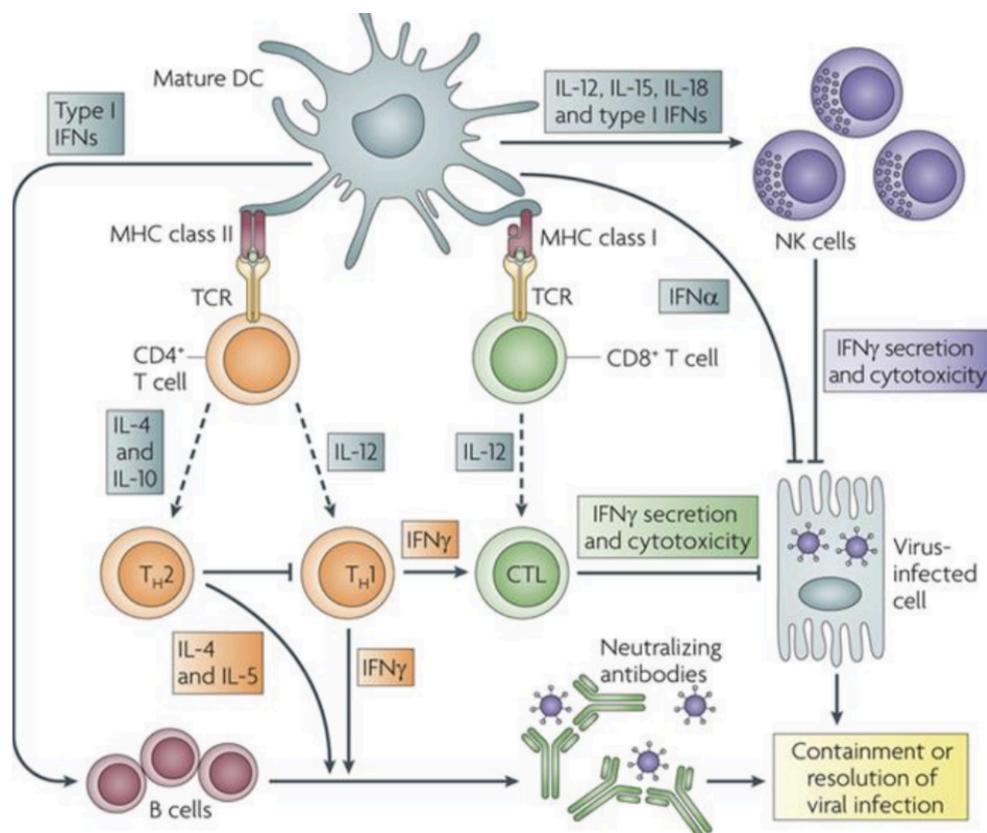
1er signal : activation par le BCR

2ème signal : les **LB** sont activés par la perception de différents signaux : les **IFN** de type 1 (IFN γ) produits par les cellules dendritiques, et les **cytokines** produites par les LT.

Au sein d'un organe lymphoïde secondaire, les signaux seront perçus par les LB environnants qui s'activeront pour engager leur processus de différenciation terminale, en **plasmocytes** (cellules productrices d'Ac).

Ces Ac sont spécifiques de la particule virale à l'origine de cette cascade d'activation immunitaire, et permettent de neutraliser cette particule virale. La réponse immunitaire humorale agit contre le virus pour résoudre la réponse infectieuse.

Donc action conjointe entre réponse humorale et réponse cellulaire.



B) Fonctions des anticorps

On a plusieurs modes d'actions des Ac pour neutraliser le virus :

- Fonction d'exclusion des virions
- Fonction de facilitation virale
- Fonction de neutralisation virale
- Fonction de destruction virale

1) Fonction d'exclusion des virions

a) La reconnaissance des virions va générer des **complexes immuns (complexe Ag/virus/Ac)**.

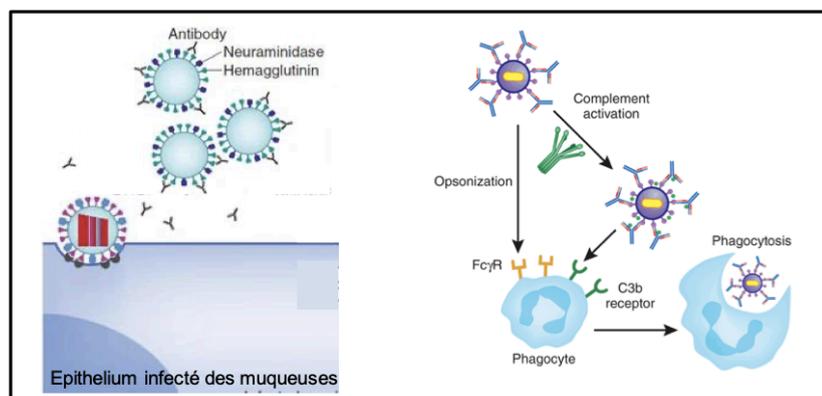
Ce complexe va empêcher la fixation du virus à l'**épithélium des muqueuses**, soit l'adhésion du virion à la membrane de la cellule cible (on parle d'ailleurs d'anticorps "d'exclusion").

Ex : Ig A sécrétoires contre des entérovirus ou des virus respiratoires.

b) En formant des **complexes Ac/virus**, cela favorise l'accrochage du système du complément pour générer ainsi dans le sang les **complexes Ac/virus/complément**. Ces complexes sont captés par des cellules phagocytaires exprimant :

- des récepteurs FcR (récepteurs pour le fragment Fc des Ig)
- ou des C3R (récepteur pour le composant C3 du complément) qui sont exprimés par des macrophages (ex : le virus de la polio capté par les macrophages grâce au C3R)

Ces cellules permettent une internalisation puis une phagocytose des complexes Ac/virus/complément.

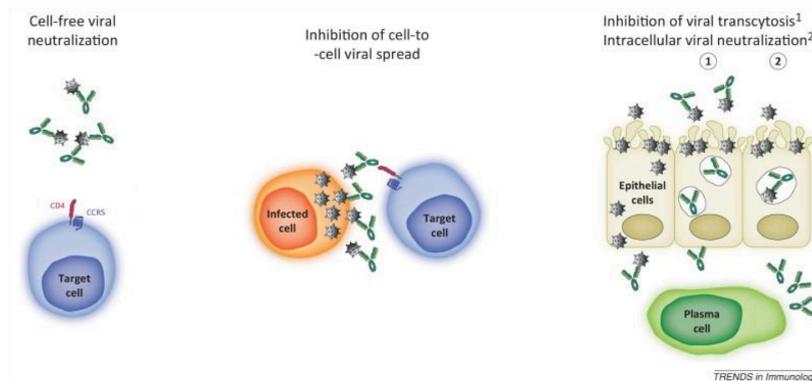


2) Fonction de neutralisation virale

Quand les **Ac sont de forte affinité** avec le virus (in vitro), ils génèrent des **complexes virus/Ig** pour empêcher le virus de venir s'accrocher sur le récepteur de la cellule cible. Le virus peut mettre en place des systèmes de contamination des cellules voisines. La neutralisation des particules virales quand elles sont reléguées par les cellules infectées empêchera donc l'infection des cellules voisines. La dissémination virale est, de ce fait, bloquée par la présence des Ig.

Cela se fait :

- Surtout vis-à-vis des virions extra-cellulaire
- Par blocage de l'interaction entre le virus et son récepteur
- Par inhibition de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule cible
- Par désorganisation des molécules d'enveloppe empêchant la réplication du virus
- Par inhibition de la transcytose : il peut y avoir une internalisation des Ac par les cellules infectées et reconnaissance des particules virales par les vésicules lysosomales. À ce moment-là, on observera la formation d'un complexe Ig/particules virales à l'intérieur de la cellule infectée inhibant la capacité de la particule virale à se répliquer ou à être relarguée.



3) Fonction de destruction

2 manières :

1) Les Ac reconnaissent et se fixent sur des molécules virales exprimées par les cellules infectées : permet à la cellule NK, qui exprime des Fc-gamma-récepteurs, de reconnaître le fragment Fc de l'Ig qui est accrochée à la surface de la cellule infectée (forme un pont cellule NK-cellule cible. Cette cellule NK va ainsi percevoir des signaux d'activation qui vont favoriser le relargage des vésicules qui contiennent perforine, granzyme... La cellule NK détruit donc la cellule infectée : c'est la réaction d'ADCC (Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity).

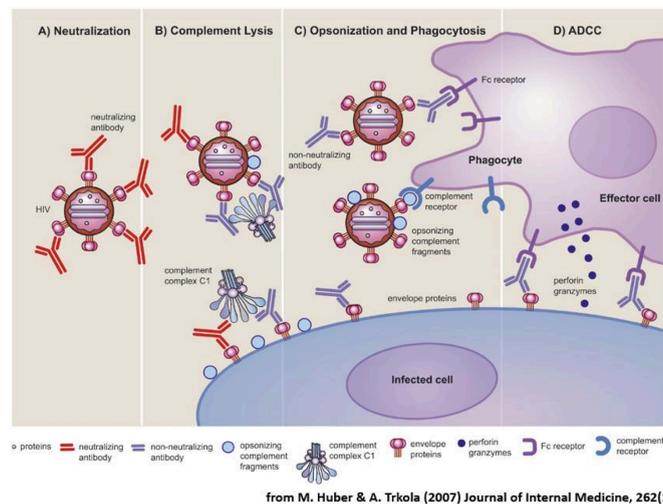
→ Les LB participent indirectement à la cytotoxicité (via les Ac).

2) Les Ac se fixent directement sur les particules virales pour former des complexes immuns : permet la fixation des molécules du complément (cascade). Permet la destruction :

- a) par le processus de **violyse**
- b) par **opsonisation** (endocytose) : accrochage sur les Fc-gamma-récepteurs des phagocytes, puis internalisation et élimination
- c) par **phagocytose** du complexe immun virus/Ac/complément : ce complexe sera reconnu par les macrophages ou autres cellules ayant une propriété de phagocytose. On a une double reconnaissance du Fc de l'Ig par le Fcγ récepteur (quand il s'agit d'une IgG) mais aussi reconnaissance par le C3b exprimé par les macrophages. Cette double reconnaissance permet la phagocytose de la particule opsonisée. Il y a

destruction par cytolyse grâce à la mise en place et à l'activation du système du complément par l'intermédiaire des Ig.

Résumé : La réponse antivirale va être à court terme mise en jeu par la RI innée (cellules NK). Puis, à partir de 96 h : RI spécifique (volant cellulaire avec LTCD4 et 8 / volant humoral avec l'activation des LB, production d'Ac)



4) Fonction de facilitation virale (ADE : Antibody-Dependent Enhancement)

Les Ac vont contribuer à la propagation du virus. Le **complexe Ac/virus/complément** peuvent parfois **favoriser la pénétration du virus** dans la cellule cible. Cela permet alors l'accès du virus à des cellules dépourvues de récepteurs spécifiques du virus, mais qui possèdent le FcR et le C3R (ex : virus de la dengue).

Le complexe Ac/virus/complément peut être également détourné pour favoriser l'infection concomitante (ou **co-infection**) car on sait que lorsqu'une cellule est infectée, elle est activée. Cela induit l'expression du FcR ou autres récepteurs pour le complément, où pourra se fixer le VIH par exemple, qui s'associe au virus de l'herpès I ou au CMV. Le VIH va ainsi être capable d'infecter une cellule qui n'exprime pas le récepteur pour le virus mais qui a le récepteur FcR concomitant avec l'un des virus. (Co-infection)

C) L'utilisation des anticorps:

→L'immunothérapie:

- Par **administration passive** d'Ac (infections comme rougeole, hépatite A et B, varicelle) qui agissent sur les virions extra-cellulaire en empêchant la pénétration dans la cellule hôte
- A condition d'être administrée avant ou immédiatement après contact avec le virus, surtout dans les infections avec une phase de virémie

- Par administration orale (gammaglobulines : Ig humaines ou IgG du colostrum = Ig bovines) aurait un effet protecteur et curatif dans les diarrhées par rotavirus grevées (mais mortalité importante chez les nourrissons) (*ne se fait plus aujourd'hui*)

→ L'immunoprophylaxie passive

- Par utilisation d'Ac polyclonaux (gammaglobulines humaines) : les anticorps reconnaissent de nombreux épitopes du même virus afin d'être plus efficaces dans la neutralisation de celui-ci.
- Car les Ac monoclonaux neutralisants auraient un risque de sélection des sérotypes résistants
- Mais possibilité d'utiliser des Ac monoclonaux pour épitope viral principal (ex : protéine Spike pour le SARS-CoV-2)

V) Conséquences

A) .. des interactions particules virales - système immunitaire

Certaines protéines virales peuvent avoir des activités anti-virales.

Il y a 3 interactions principales avec le système immunitaire :

- Propriétés anti-inflammatoires de certaines protéines virales
- Interférence avec le réseau de cytokines
- Interférence avec la présentation de l'antigène

1) Propriétés anti-inflammatoire de certaines protéines virales

Les virus ont développé des **propriétés d'échappement** : certaines protéines virales ont ainsi des propriétés inflammatoires, par homologie avec des composants du système immunitaire :

→ La protéine VCP (*virus complement control protein*) du [virus de la vaccine](#) homologue à la C4 binding protéine (C4b) du système du complément. Cette protéine **bloque** la cascade du complément, par inhibition de la C3 convertase impliquée dans la formation du complexe d'attaque membranaire, qui clive normalement le C3 en C3b. Ainsi cette protéine détourne le complément pour empêcher virolyse, la lyse des cellules infectées par le virus dépendante du complément.

→ Le virus Herpès [HSV-1](#) exprime des glycoprotéines gE et gI capables de lier les FcγR (recepteur des IgG) et donc de l'occuper. Par cette action, elles empêchent les FcγR de reconnaître le fragment Fc = encombrement stérique. Inhibition de la fixation des anticorps aux FcγR. De cette façon, en empêchant la rencontre et la fixation avec le FcγR, on bloque l'activation des macrophages et la mise en place du processus d'ADCC par les cellules NK. Plus simplement, il s'agit de "neutraliser la neutralisation des anticorps".

→ L'EBV exprime des glycoprotéines (GP230 et 220) homologues du C3d (fragment du complément)

Permet la liaison du virus au CR2 (CD21) à la surface des lymphocytes B.

CD21 capte les "cellules" opsonisées donc le virus va en voir une opportunité de sortie

Le C3d est capable de venir se fixer sur son récepteur, le CR2 (ou CD21) : normalement, c'est un co-récepteur d'activation du BRC. A cause de l'EBV, il ne va plus pouvoir remplir son rôle : la GP230 et 220 va se fixer à sa place sur le récepteur. L'EBV va freiner l'activabilité des **LB** et donc par ex freiner leur différenciation en plasmocyte.

Un certain nombre de lymphomes à EBV touchent tout particulièrement les LB.

→ La GP41 du VIH a une structure homologue à celle du composant C3.

Cela **protège** par homologie avec C3, le virus contre l'action de complément en se liant à différents récepteurs comme le CD59 ou différentes protéines solubles comme au facteur H et à la properdine. Ces éléments sont impliqués dans la cascade d'activation du complément. Le virus détourne la mise en place de la cytolysé complément dépendante grâce à l'homologie du GP41 avec le C3.

2) Interférence avec le réseau des cytokines

→ La protéine crmA du Poxvirus (cell associated cytokine response modifying protein A) inhibe la caspase ICE (enzyme de conversion de l'il1 β quand il se fixe sur son récepteur).

Inhibe la caspase ICE et inhibe les signaux d'apoptose déclencher par Fas: **protège** la cellule infectée.

L'IL-1 sera bloqué par cette inhibition de la voie de signalisation intracellulaire. L'une des conséquences est d'empêcher le processus d'apoptose car quand le Fas-ligand vient s'accrocher sur Fas, il déclenche le processus d'apoptose. Ce processus est complexe, il met en jeu la mise en place de caspase ; or crmA bloque la voie d'activation des caspases et bloque la voie de signalisation intracellulaire pro apoptotique. Il y a donc **protection** de la cellule infectée.

→ La protéine BCRF-1 de l'EBV est une protéine homologue de l'IL-10.

Possède les mêmes propriétés **immunosuppressives** et anti-inflammatoires (anti-th1)

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire produite par les cytokines anti-Th2 pour inhiber les cytokines Th1 et freiner le développement de la réponse anti-inflammatoire et antivirale en empêchant activation TCD8.

Ses protéines BCRF1 ont les mêmes propriétés que l'IL-10 et sont capables de mimer l'action des IL-10 par ses propriétés immunosuppressives et ses propriétés anti-TH1 donc anti-inflammatoires. L'EBV détourne à son avantage le développement de la réponse TH2 pour bloquer le développement de la réponse anti-TH1, anti-inflammatoire.

→ Les protéines US27, 28, 33 du CMV sont des protéines capables d'induire l'expression de récepteurs de chimiokines. Elles **neutralisent** donc l'expression de l'IL-8 et des chimiokines β . Or l'IL-8 est une cytokine pro-inflammatoire donc il y a un détournement pour neutraliser l'IL-8 et l'empêcher d'aller sur des récepteurs qui permettent la mise en

place de la réponse inflammatoire et antivirale par neutralisation. *Rôle de neutralisation des chimiokines par recrutement de l'expression des nouveaux récepteurs à chimiokines.*

→ **Adénovirus**: exprime E1A 289R et 243R: **inhibition** de la signalisation intracellulaire Jak/STAT et **diminution** de l'expression du CMH-I. Donc peu de présentation de l'épitope viral, ainsi elles ne vont plus pouvoir être la cible des TCD8.

3) Interférence avec la présentation de l'Ag

→ **L'adénovirus 3** a une protéine **E3** qui est capable de se lier aux molécules HLA-I dans le RE.

Cela va avoir pour conséquence d'**inhiber** l'accrochage des peptides viraux sur les molécules **HLA-I** et donc empêcher la présentation des peptides aux CPA et il n'y aura pas de réaction inflammatoire. Les LTCD8 ne seront pas activés. E3 occupe déjà les molécules HLA-1.

→ La protéine produite à partir du gène VL11 par le CMV favorise la translocation des molécules HLA-I dans le cytosol = **internalisation** puis entraîne leur **dégradation** par le protéasome. Perturbe la présentation par les molécules HLA-I.

Cela diminue la densité d'expression des molécules HLA-I à la surface des cellules infectées et entraîne la translocation dans le cytosol jusqu'au protéasome pour déclencher le processus de dégradation par le protéasome.

Le CMV met en place un système de machinerie moléculaire pour diminuer la présence de HLA-I en surface et inhiber l'association des peptides viraux avec HLA-I et donc diminuer la mise en jeu des LTCD8. Ainsi, on n'aura pas de réponse immunitaire spécifique.

→ La glycoprotéine GP42 de l'EBV se fixe au niveau des endosomes sur la chaîne β de HLA DR

De cette façon, elle **inhibe** la formation de complexe HLA II / peptides viraux et ainsi inhibe la présentation des peptides par les CPA. Cela empêche l'activation des LTCD4.

4) La sélection de virus mutants

- La réponse cellulaire et la réponse humorale participent à la sélection de virus avec des épitopes modifiés.
- Les substitution d'aa au sein de l'épitope viral peuvent modifier l'affinité de la liaison AC-Ag : la réponse AC exerce une forte pression de sélection favorisant l'émergence de nouveaux sérotypes chez l'hôte infecté de manière persistante ou dans les infections aiguës.
- Dépend du type de virus, de son mode de transmission, du site de multiplication

→ **La sélection de mutant de virus Influenza**

- Les Ac neutralisants sont anti-HA (= anti-hémagglutinines)
- Des modifications mineures apparaissent progressivement, sous la pression de la réponse immunitaire d'années en années : **antigenic drift** (à chaque épidémie).
- La structure de HA est modifiée par le virus tous les 20 ans (antigenic **shift**).

=> Ne retenir que le fait qu'il y a une dérive qui fait que les anticorps initialement protecteurs ne le sont plus avec l'évolution du virus.

- Conséquence : HA modifie la fixation du virus aux cellules épithéliales. Les Ac anti-HA sont protecteurs.
- L'**antigenic shift** fait que les anti-HA développés lors des épidémies précédentes ne sont plus protecteurs.
- La nouvelle épidémie est alors grevée d'une forte mortalité.

→ **La sélection de mutant du virus VIH**

- Des AC neutralisants sont produits au cours de ces infections virales persistantes.
- Par mutation successive au niveau des séquences hypervariables de la gp120, le virus échappe à l'action des AC neutralisants.

→ **Conditions**

- Ces processus de mutation/sélection supposent une **réplication virale**.
- Il faut aussi une interaction entre le virus et le système immunitaire de l'hôte : soit **au niveau des populations** lors d'épidémies successives (grippe)
- Soit **dans l'organisme d'un individu** chroniquement infecté (VIH)

B) Tolérance et auto-immunité

Tous ces détournements vont être susceptibles de mettre en place une tolérance dans le thymus. Or c'est à cet endroit que sont produits les LT capables de reconnaître les Ag du non-Soi et éviter les LT auto-réactifs capables de reconnaître les molécules du Soi.

Mais les virus ("ces petits malins") sont capables de perturber ce processus de tolérance et en particulier le MMTV. Il y a plusieurs mécanismes de tolérance :

- Tolérance par délétion clonale
- Tolérance par anergie
- Tolérance par mimétisme moléculaire

1) Tolérance par délétion clonale

- Le **MMTV** (virus des tumeurs mammaires) est à l'origine de la destruction des thymocytes au sein du **thymus** qui reconnaissent le super Ag MIs codés par MMTV. Les LT qui expriment un TCR spécifique de ce virus sont éliminés. Donc lorsqu'il y a infection, aucune réponse antivirale ne s'instaure ! Il détourne le système de tolérisation.
- Il semble être la conséquence d'une infection du thymus par le virus au niveau des cellules épithéliales, des cellules dendritiques et des macrophages qui pourront se retrouver dans le thymus. Ces cellules participent à la présentation de l'Ag pour la mise en place des clones de thymocytes mais ils vont perturber la présentation de l'Ag, par modification du répertoire immunitaire de l'individu

→ une tolérance s'installe face à la délétion clonale.

2) Tolérance par anergie (non réponse)

Au sein des organes lymphoïdes secondaires, l'activation des LT dépend de l'affinité de leur TCR pour les peptides viraux situés sur les molécules HLA-II des CPA. Il semblerait que certains virus puissent modifier leurs glycoprotéines pour **diminuer l'affinité** de l'interaction HLA-II / peptide viral / TCR du LT spécifique. Il peut exister une inactivation des LT spécifiques suite au 1er contact avec l'antigène.

Il y aura alors une tolérance (état d'anergie des LT) vis-à-vis de ces particules virales.

Néanmoins, cette tolérance semble être un état **réversible** en présence de signaux d'activation (concentrations très élevées de CD28, IL-2). A ce moment-là, les LT peuvent proliférer et de nouveaux être sélectionnés car IL-2 génère la molécule de CD28, or c'est une molécule de coactivation qui favorise l'interaction entre la CPA et le LT. C'est une piste de traitement moléculaire ciblée contre une réponse anti-virale déficitaire.

3) Tolérance par mimétisme moléculaire

La pression de sélection par la réponse immunitaire de l'hôte favorise l'émergence de **virus mutants**, dont la constitution antigénique se rapproche de celle de l'hôte.

Ainsi, au sein du thymus : il y a perte de distinction des peptides du Soi et des peptides viraux, en cas de résidence prolongée du virus (infection chronique).

La conséquence est une non-réponse au virus ou l'induction d'une réponse auto-immune. On aura des infections chroniques contre ces particules virales, qui se mettent en place progressivement (plusieurs années).

C) Tumeur chez les immunodéprimés

1) Le déficit immunitaire (modification de l'équilibre des interactions virus-hôtes)

Il peut être dû à :

- Un **traitement** :

- chimiothérapie / radiothérapie

- greffés ou transplantés (receveurs de moelle osseuse ou d'organe) sous traitements immunosuppresseurs, qui peuvent faciliter l'activation virale et la dissémination des particules virales (même si les virus sont inoffensifs en temps normal)*

Les traitements empêchent la réaction antivirale de se mettre en place.

Dans les pays du tiers monde: Une **non-maîtrise des infections** (SIDA). Le LTCD4 infecté par le virus du sida ne sera plus en mesure de déclencher une réponse anti-grippale quand le virus

viendra infecter une cellule, par malnutrition. Il y aura alors des infections en cascade. La malnutrition est un facteur d'inhibition de réponse anti-virale.

*Chez les patients immunodéprimés (ex : patients transplantés), les infections opportunistes même avec des virus peu pathogènes au départ sont capables de déclencher des réponses virales importantes, alors que chez l'individu non immunodéprimé elles seraient inoffensives.

2) L'émergence de nouveaux virus

Dans le cas du virus de l'**Influenza**, une prolongation de son infection chez un immunodéprimé favorise la sélection de mutants, susceptibles d'entraîner une infection prolongée chez l'hôte normal. De plus, **des virus** peu ou pas pathogènes sont détectés chez des immunodéprimés (certains HPV chez les transplantés, parvovirus B19, HHV6...).

3) Les immunosuppresseurs (pts 3-4-5 passés vite)

Les traitements immunosuppresseurs peuvent modifier l'évolution d'une infection virale (surtout s'ils sont administrés au moment de l'inclusion d'une réponse T cytotoxique).

Une corticothérapie au stade initial de l'hépatite B fait disparaître les signes cliniques extra-hépatiques, atténue l'ictère, mais transforme une infection aiguë bénigne en une infection subaiguë ou chronique incurable.

4) Les transplantés

Les virus de l'herpès HSV-1 et HSV-2 sont les infections les plus fréquentes. On parle de virus opportunistes. Ils provoquent des ulcérations buccales et sont à l'origine de surinfections bactériennes.

HZV est réactivée sous forme de zona par réaction du greffon contre l'hôte.

CMV : infection transmise par la moelle osseuse ou l'organe greffé (greffe d'un donneur séropositif à un receveur séronégatif). Les formes sont des primo-infections graves / sévères. D'où l'importance de la sérologie pré-greffe.

5) Les autres tumeurs

Virus des papillomes HPV entraînent des infections à multiples formes cliniques (cancer du col de l'utérus, verrues, condylomes acuminés, dyskératoses).

HBV ou HCV entraînent une infection chronique donne des hépatocarcinomes.

Virus de l'herpès HHV8 ou KSHV entraînent un risque de provoquer des sarcomes de Kaposi.

Rétrovirus HTLV1 entraîne une leucémie T ou des myélopathies progressives.

VI) Les approches thérapeutiques

Les modes d'action des virus:

- **Administration de récepteurs solubles** : au moment de la contamination, pour empêcher l'infection des cellules cibles (empêcher l'interaction avec les glycoprotéines des membranes)

L'immunité naturelle:

- **IFN alpha recombinant** : dans le traitement de certaines infections (papillomatoses laryngées, zona, kératite herpétique, hépatite B et C) (stimuler la RI naturelle)

L'immunité cellulaire spécifique:

- **Tentative d'immunothérapie adoptive** dans le traitement de certaines infections (CMV) : **injection de lignées T du donneur développées *in vitro* par stimulation avec des CPA présentant des Ag viraux** (objectif : utiliser le rôle protecteur des LT CD8 spécifiques, capables de détruire les cellules infectées / ready to use / marche chez les souris).

L'immunité humorale spécifique:

- **γ-globulines (Ac polyclonaux)** : immunoprophylaxie passive vis-à-vis d'infections comme la rougeole, hépatite A et B, varicelle (si administration avant ou juste après contact avec le virus).