

Immunité anti-virale

Professeur Brigitte AUTRAN
Lab. Immunologie Cellulaire et Tissulaire
CHU Pitié-Salpêtrière
brigitte.autran@psl.ap-hop-paris.fr

Immunité anti-virale

- **Virus cytolitiques:**

- >> **Immunité protectrice**

- Infections aiguës résolutive avec Clearance virale:
 - Grippe
 - Rubéole, Oreillons, Rougeole
 - Hépatites HAV

- >> Immunité / Ré-infections induite / vaccins

- Persistance virale : HerpèsV
 - Herpès Simplex Virus (HSV)
 - Varicelle (Zona)

- >> Immunité / Ré-activations inductible / vaccins

- **Virus peu cytopathogènes:**

- >> **Immunité + ImmunoPathologie**

- Infections aiguës résolutive :
 - LCMV
 - Hépatites HBV (inconstante)

- >> Immunité / Ré-infections

- Persistance et Latence virale :
 - EBV (MNI, Lymphomes)

- >> Immunité / Ré-activations

- Persistance virale:
 - LCMV
 - Hépatites HBV > Cirrhose > K
 - Rétrovirus: VIH >> SIDA
 - Papillomavirus > Cancers

- >> Immunité +/- protectrice / virus

Immunité innée « humorale » anti-virale

- **Interférons de type – I: alpha, beta**
 - **Production: induite par les ARN m viraux** dans
 - Toute cellule infectée / virus
 - Cellules dendritiques plasmacytoïdes « DC2 »
 - **Fonctions:**
 - Inhibition de la réplication virale
 - Induction de molécules HLA (classe I)
 - Activation Lymphocytes NK

>> **Herpès Simplex Virus**
- **Chimiokines >> cellules immunocompétentes**
- **Complément:**
 - **Voie alterne:** faible activation / virus
 - **Voie classique:** dépend des IgG: tardive >> Chimioattraction, Opsonisation, Cytolyse

Phase de chimioattraction

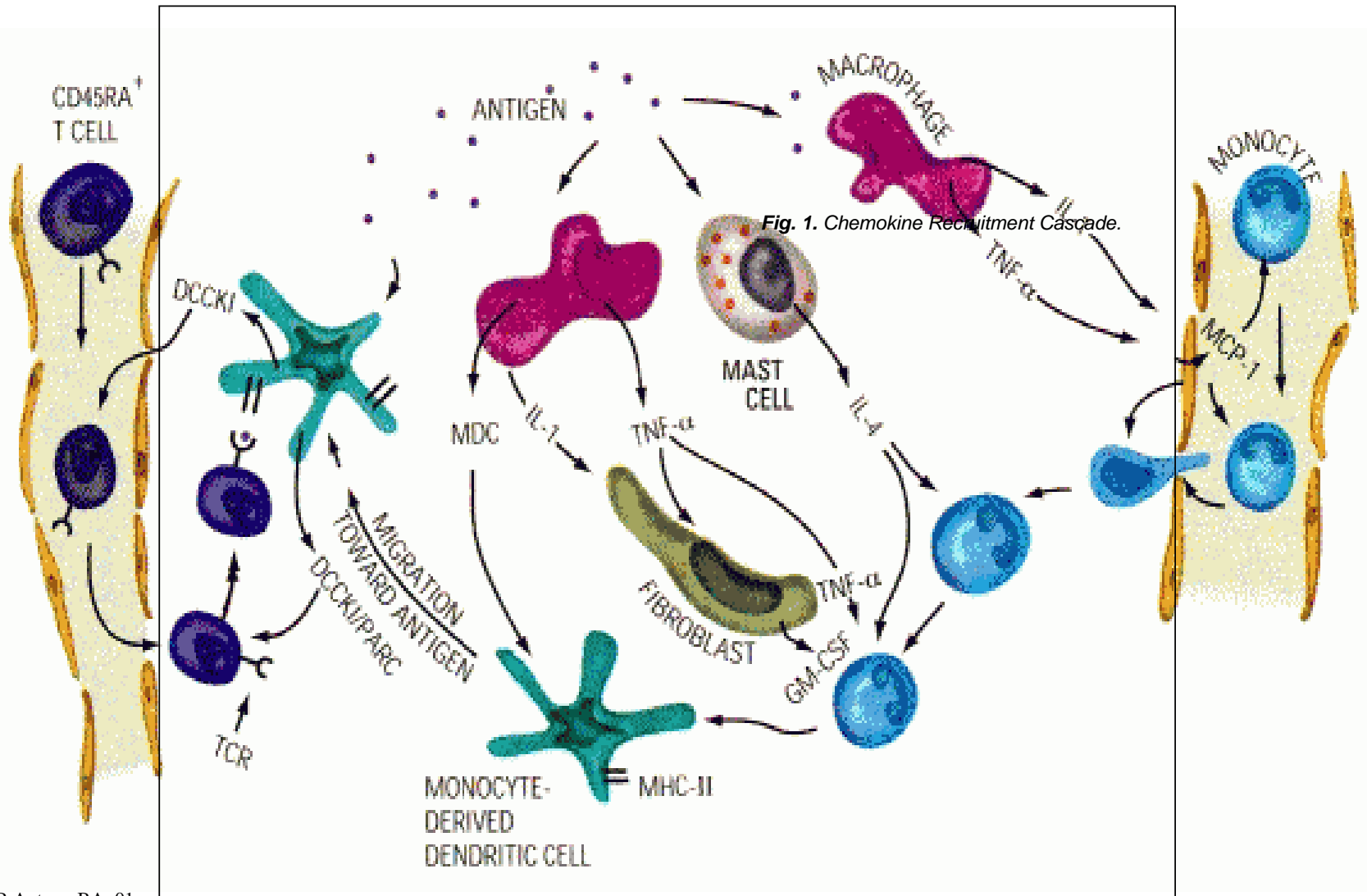


Fig. 1. Chemokine Recruitment Cascade.

Immunité Cellulaire anti-virale : Cinétique

Immunité innée : *mn, heures*

❖ Cellules Dendritiques

- Endocytent débris cellulaires
- Migrent > ganglions
- Présentent Ag /
- Activent Ly T
- Régulent : Cytokines DC1/DC2

❖ Macrophages

- Phagocytent cell. Mortes
(cross-présentation)
- Présentent les Ag

❖ Lymphocytes NK cytotoxiques

- Activité NK
- *Armés par les Ac : ADCC*

Immunité adaptative : *jours, sem*

❖ Ly CD4 auxiliaires :

- Régulateurs >> Cytokines régulatrices (Th1, Th2...,)
- Effecteurs >> Cytokines effectrices (IFN-gamma)

❖ Lymphocytes CD8 cytotoxiques

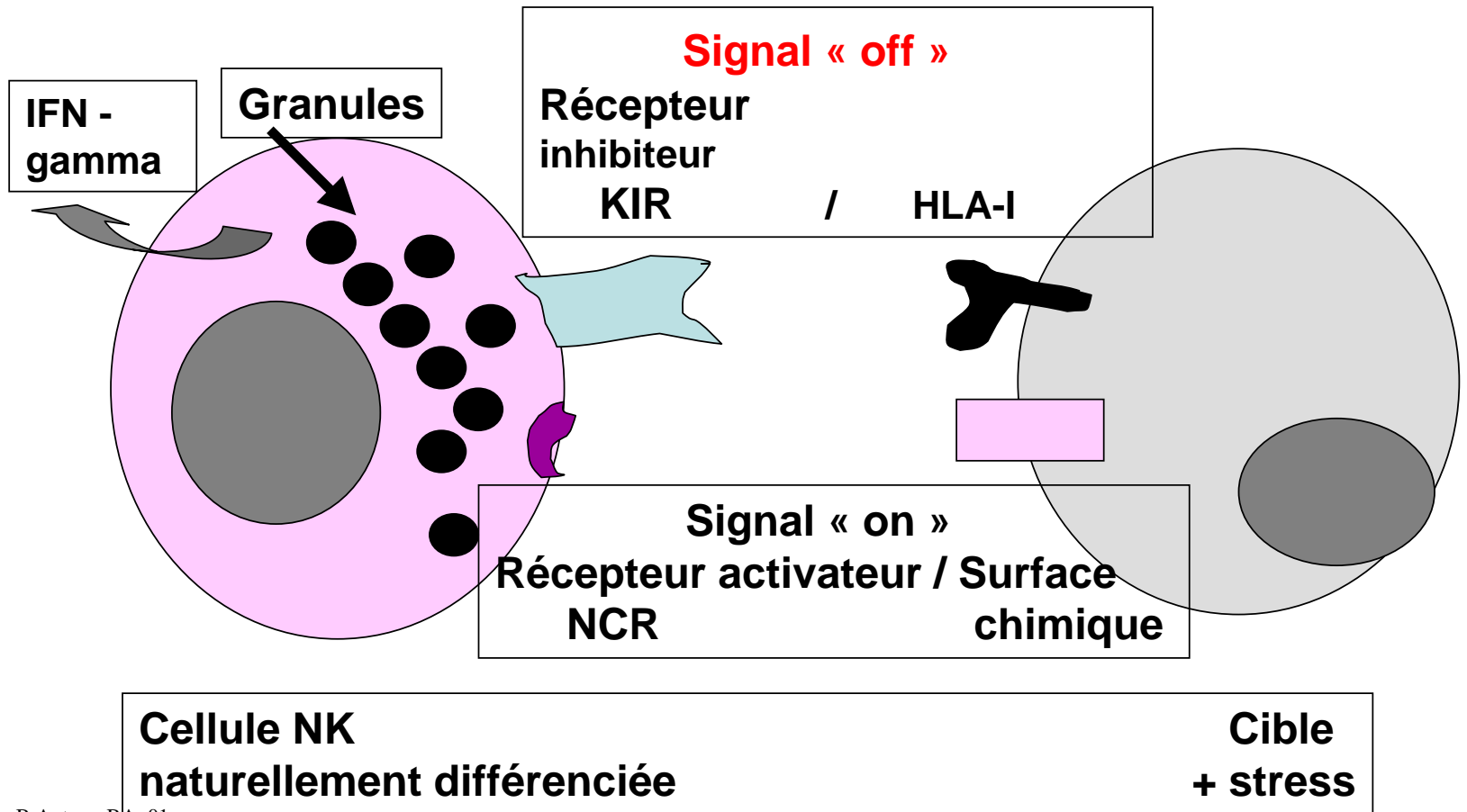
- Effecteurs: Détruisent cellules infectées
- Régulateurs?

❖ Lymphocytes B

- >Ig: Commutation, Mutations somatiques
- Différencient > plasmocytes
- Présentent Ag

Cellules NK : Cytotoxicité Naturelle, Non spécifique d'antigène

- Régulée Négativement par le CMH-I
- mais **Non restreinte par le CMH-I**



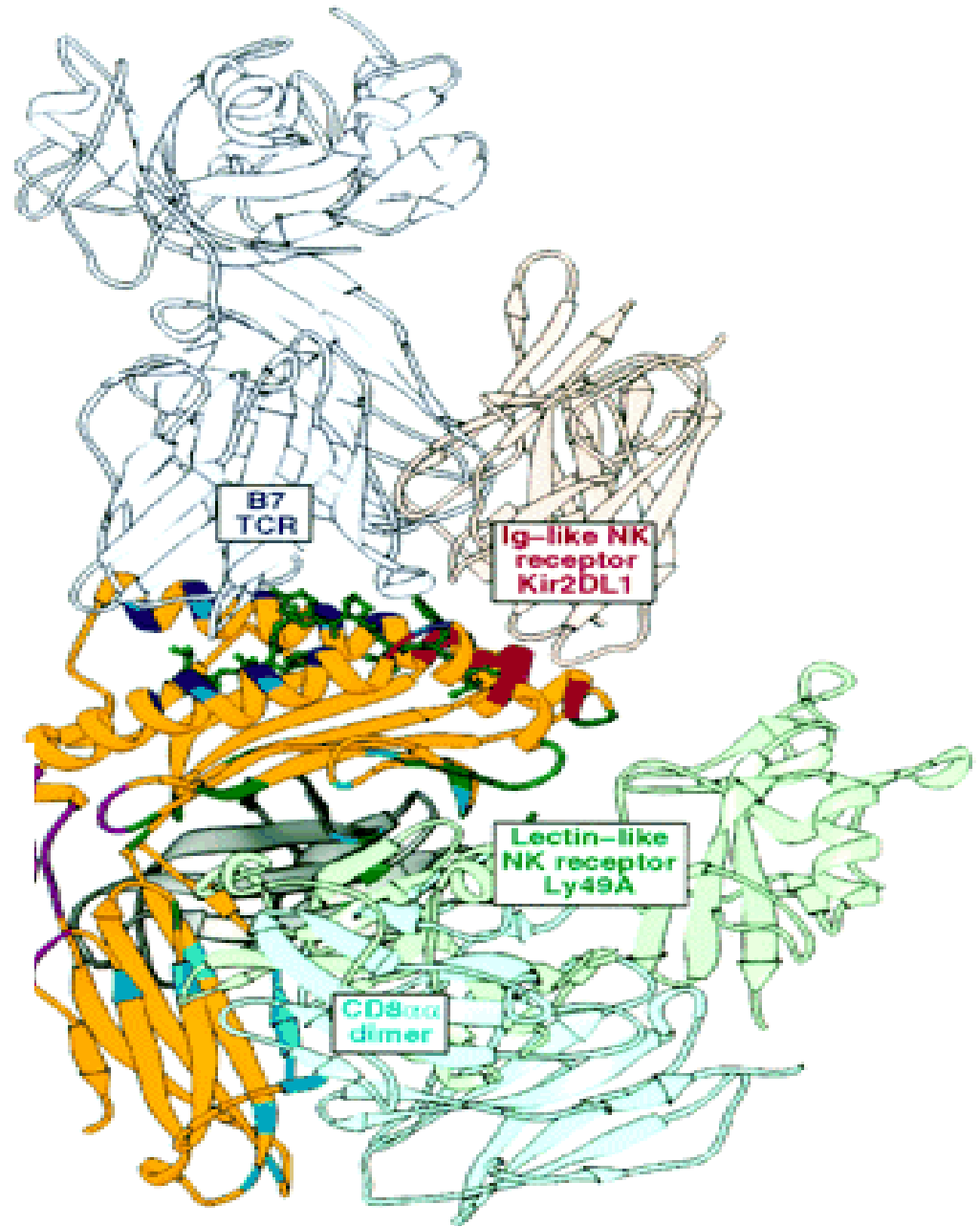
Le complexe :

HLA-Class-I + Ag

TCR

CD8

KIR / KIR



Immunité Cellulaire anti-virale : Cinétique

Immunité innée : *mn, heures*

❖ Cellules Dendritiques

- Endocytent débris cellulaires
- Migrent > ganglions
- Présentent Ag /
- Activent Ly T
- Régulent : Cytokines DC1/DC2

❖ Macrophages

- Phagocytent cell. Mortes
(cross-présentation)
- Présentent les Ag

❖ Lymphocytes NK cytotoxiques

- Activité NK
- *Armés par les Ac : ADCC*

Immunité adaptative : *jours, sem*

❖ Ly CD4 auxiliaires :

- Régulateurs >> Cytokines régulatrices (Th1, Th2...,)
- Effecteurs >> Cytokines effectrices (IFN-gamma)

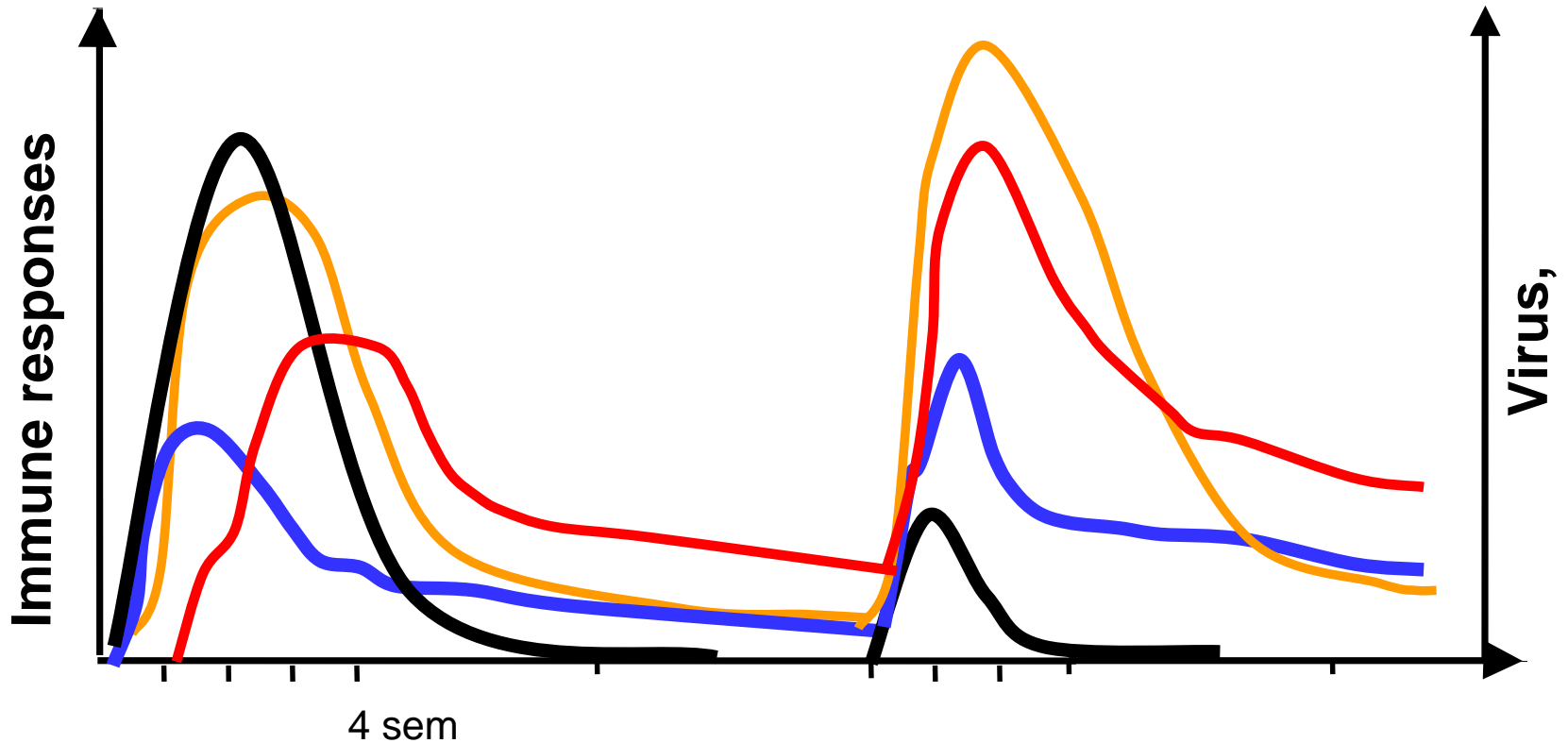
❖ Lymphocytes CD8 cytotoxiques

- Effecteurs: Détruisent cellules infectées
- Régulateurs?

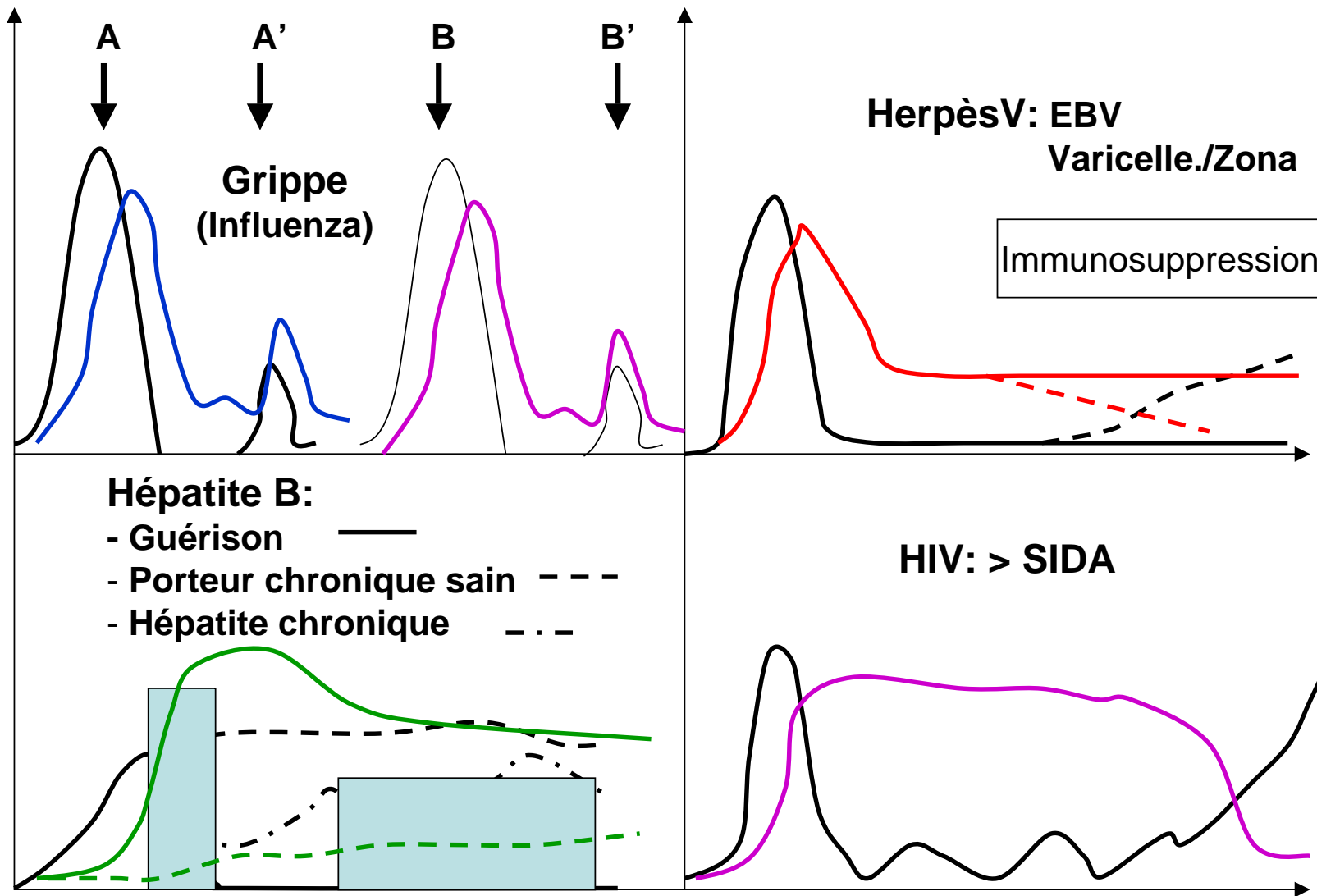
❖ Lymphocytes B

- >Ig: Commutation, Mutations somatiques
- Différencient > plasmocytes
- Présentent Ag

Aspects Cinétiques et quantitatifs des réponses immunes primaires et mémoires lors des infections virales



Profils d'Infections virales et réponses immunitaires



Présentation de l'antigène et rôle des Cellules Dendritiques

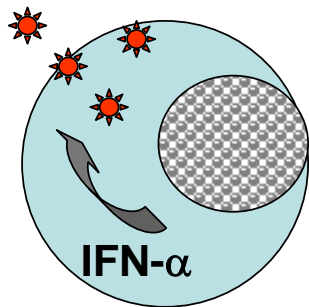
1. Inflammation locale:

Cellule + virus: IFN-alpha, Chemok

Apoptose 

= **signal Danger >> DC**

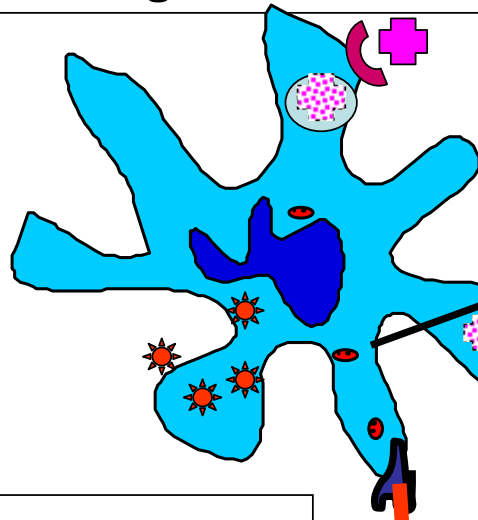
=> Récepteurs de danger : Toll R,.....



2. CD immature:

Capte l'Ag

Apprête l'Ag (processing)

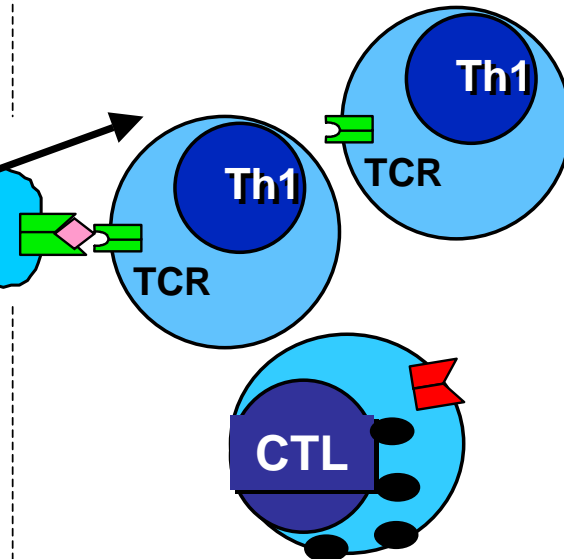


3. Migration > Ganglions

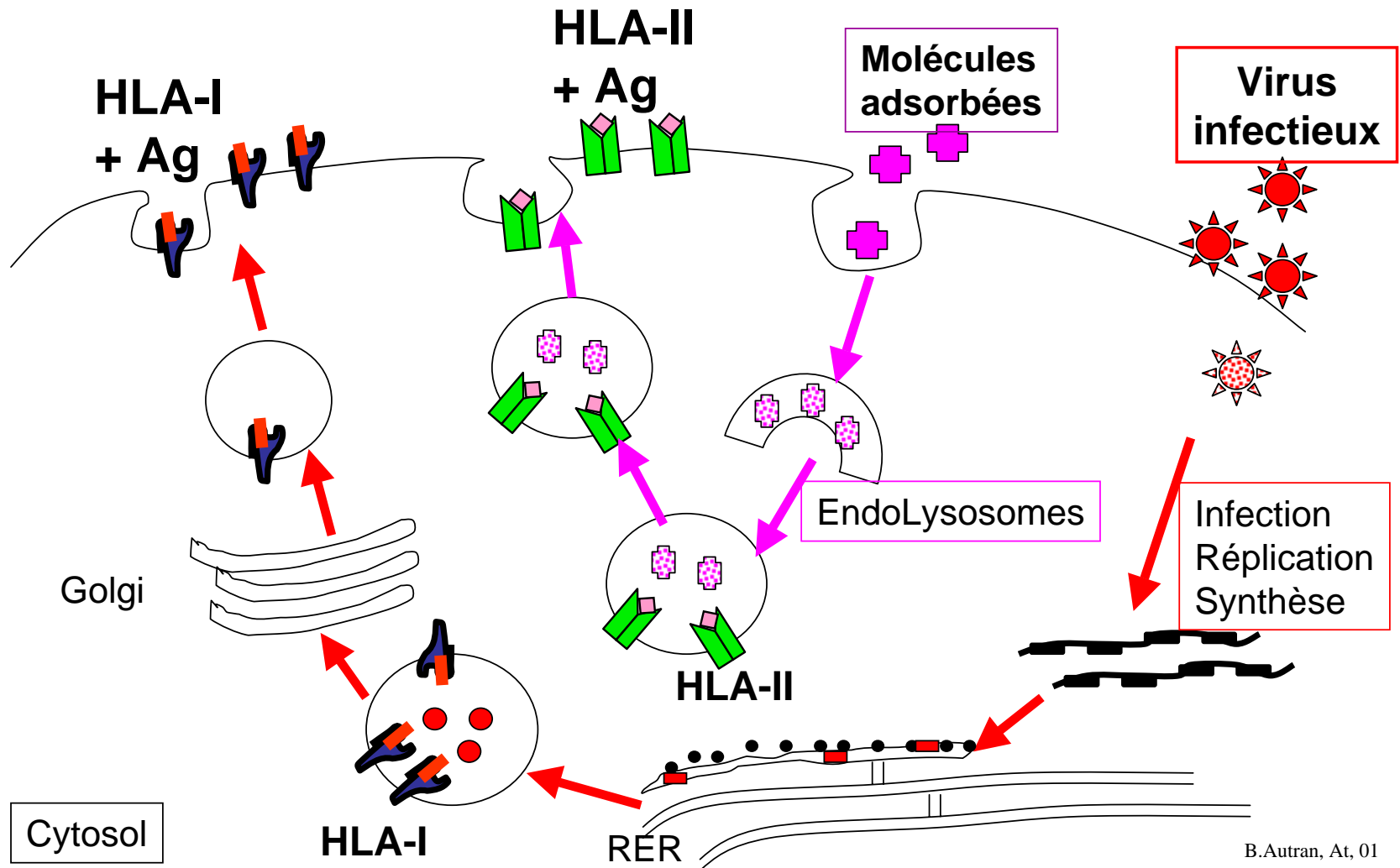
→ CD Mature:

Présente l'Ag aux Ly T

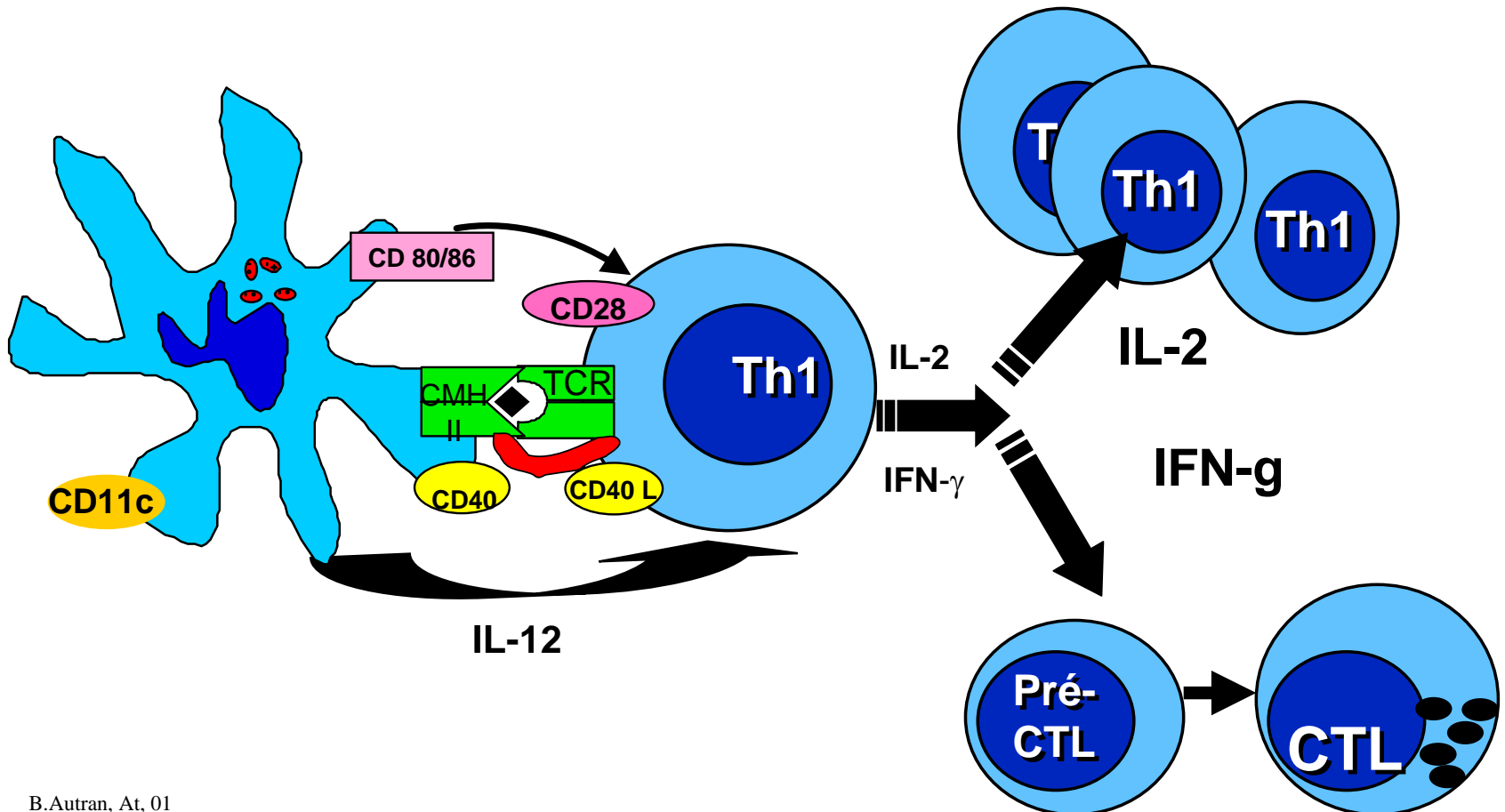
Active les Ly T



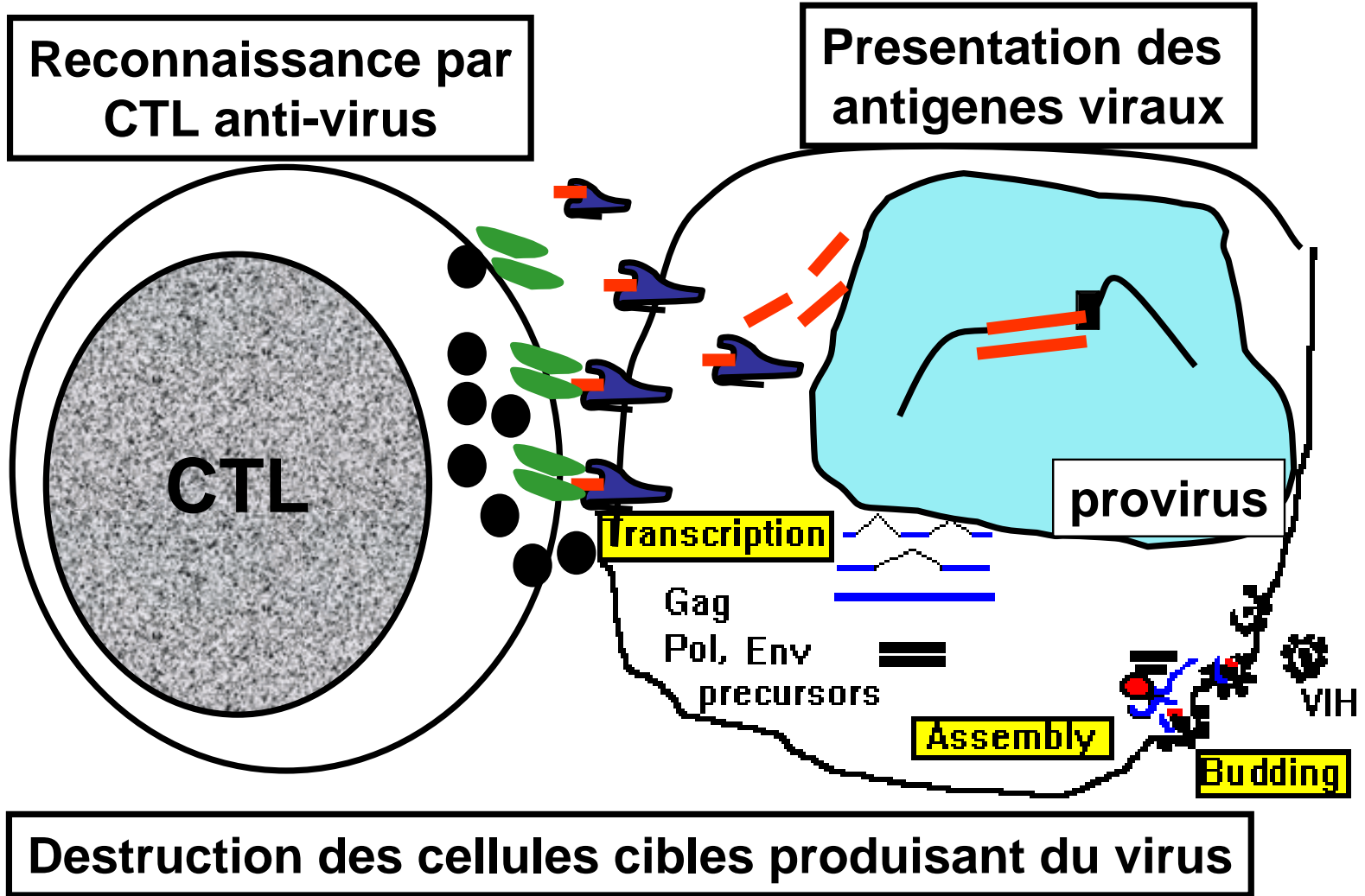
Voies de présentation des antigènes dans l'APC: Synthèse ou adsorption de l'Ag déterminent le CMH



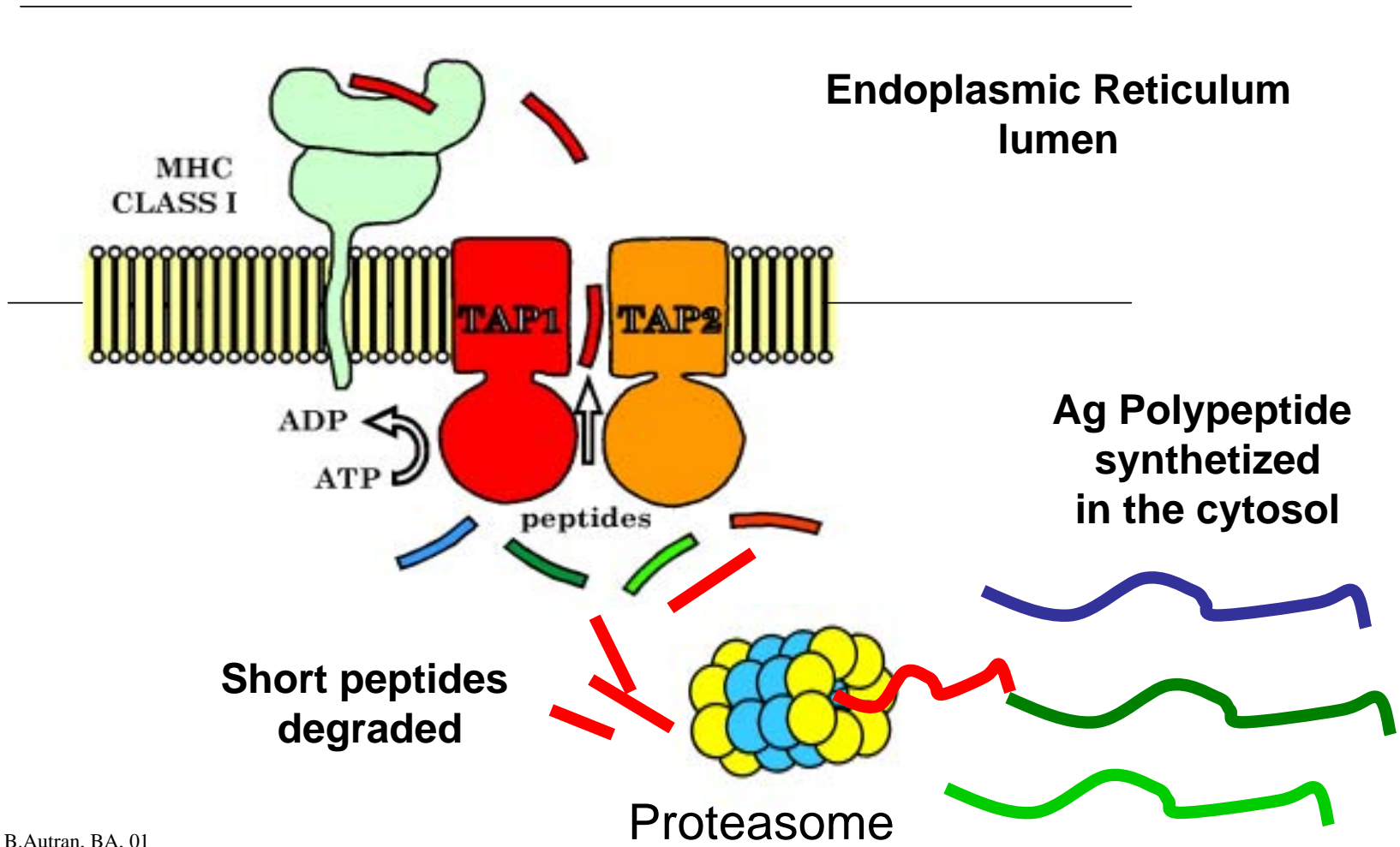
Cellules dendritiques, Ly CD4 Th1 et CTL: Régulation de l'activation, prolifération et différenciation des cell. immunes



Les cellules cibles produisant du virus sont les cibles des CTL



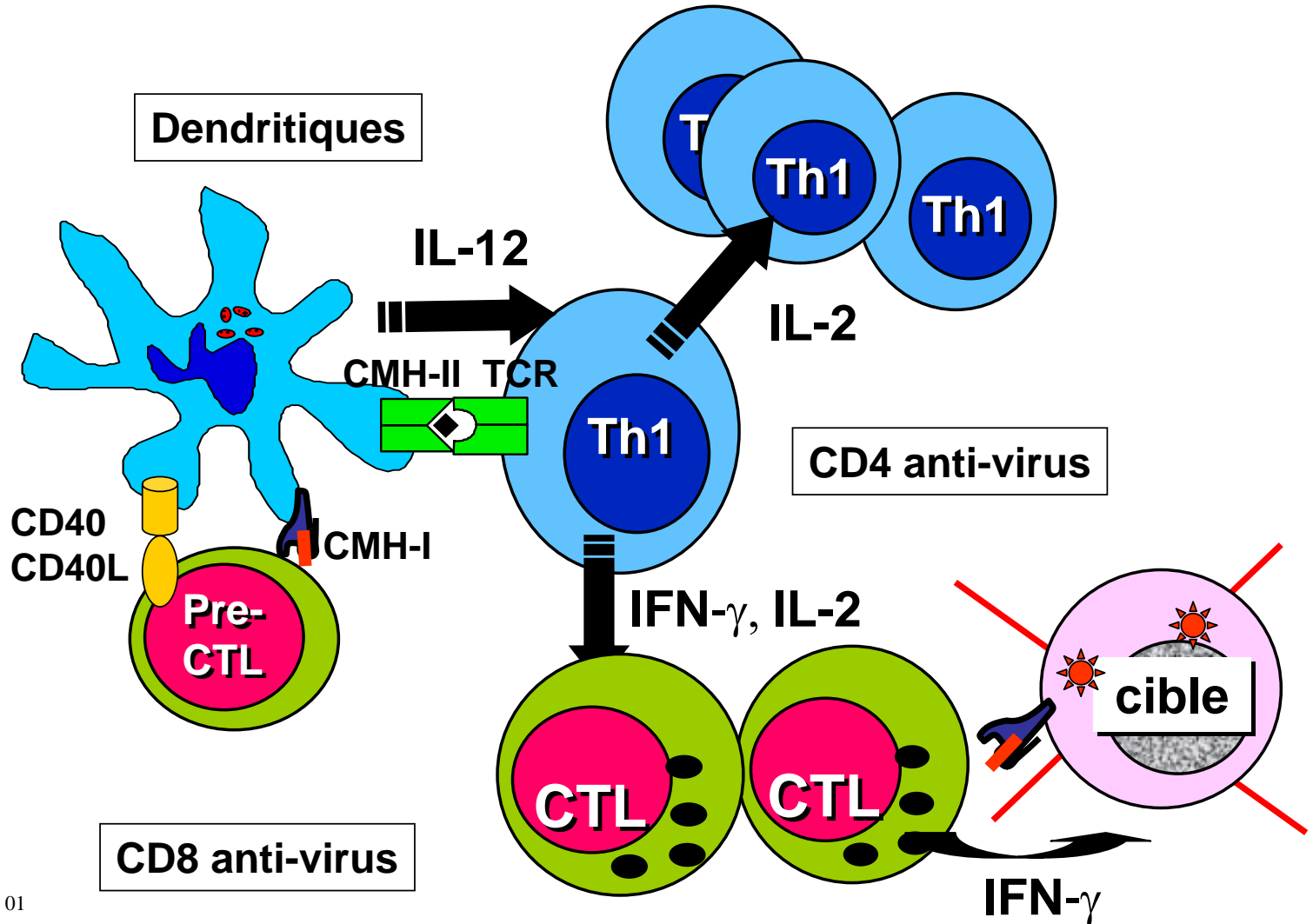
Antigenic peptide loading in the MHC class I molecule



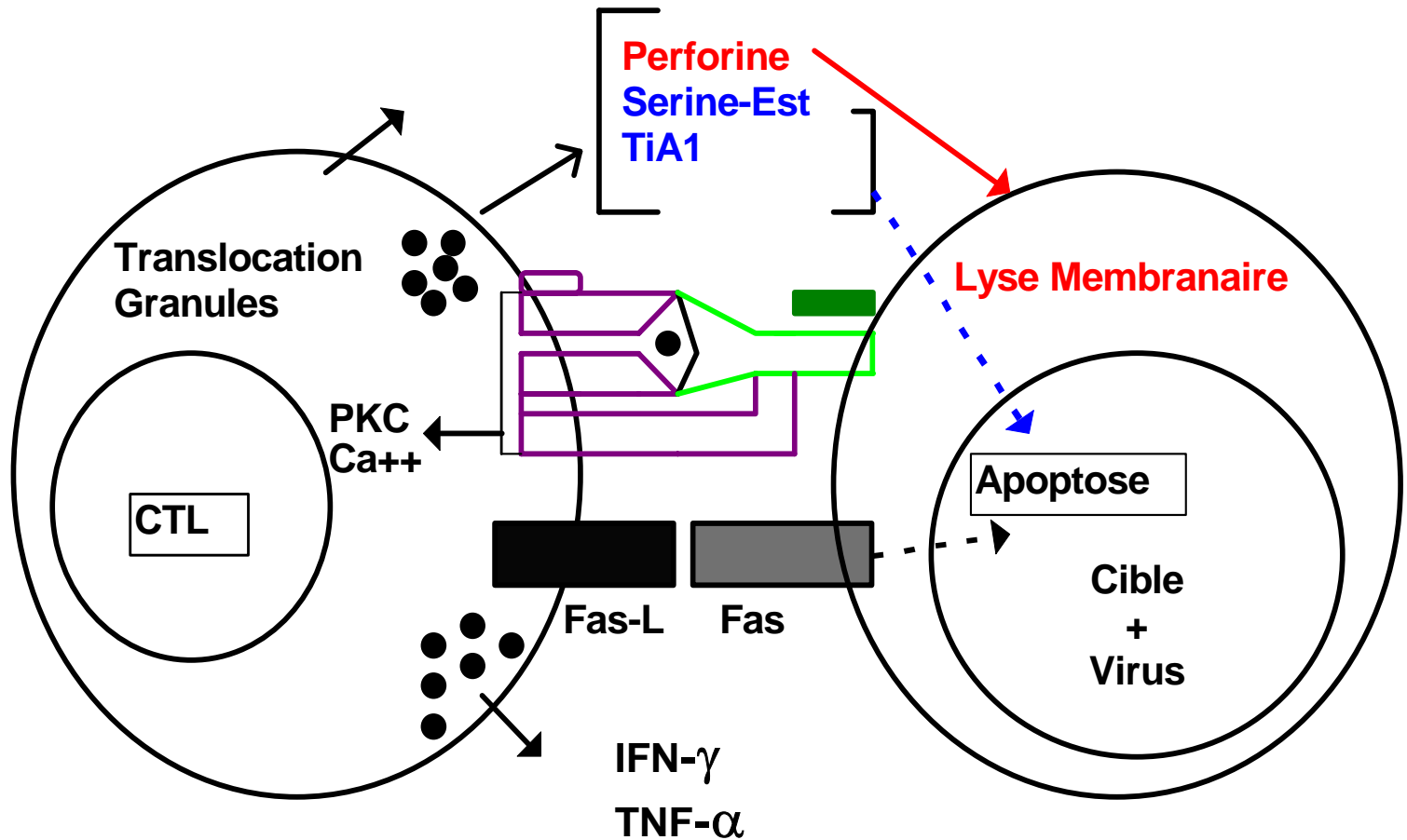
Rôle du CMH dans la présentation de l'antigène aux cellules T

Lymphocytes	Antigène	Voie	Cellule Présentatrice / Cible	Fonctions
CD4	endogène endocyté: adsorbé 15 AA	CMH II	Cell. Dendritique Macrophage	Initiation Régulation
CD8	endogène synthétisé 9 AA	CMH I	Toute Cellule	Cytotoxicité

Induction de la réponse CTL antivirale par les Cellules dendritiques et CD4 Th1



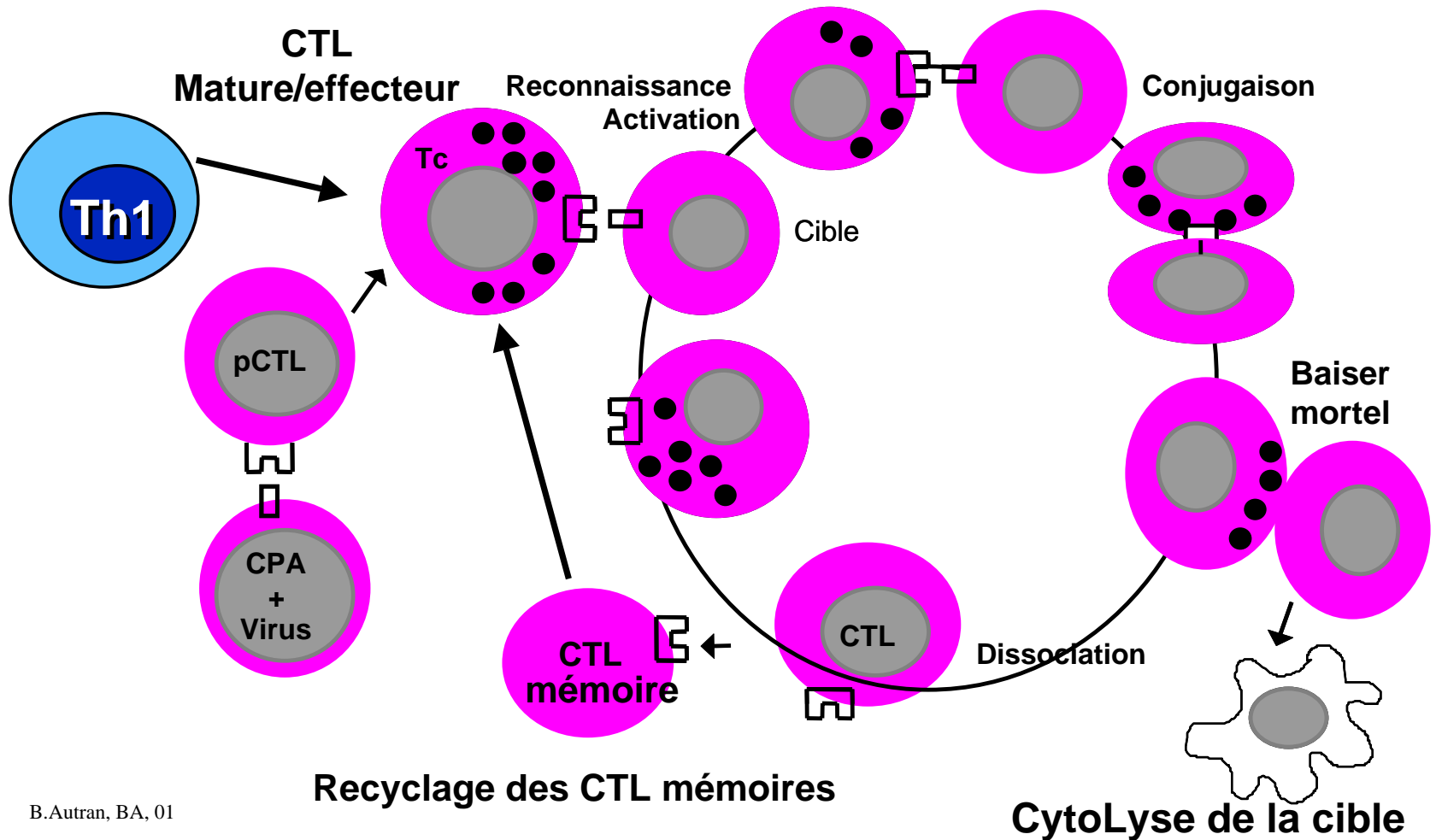
CYTOLYSE : MECANISMES



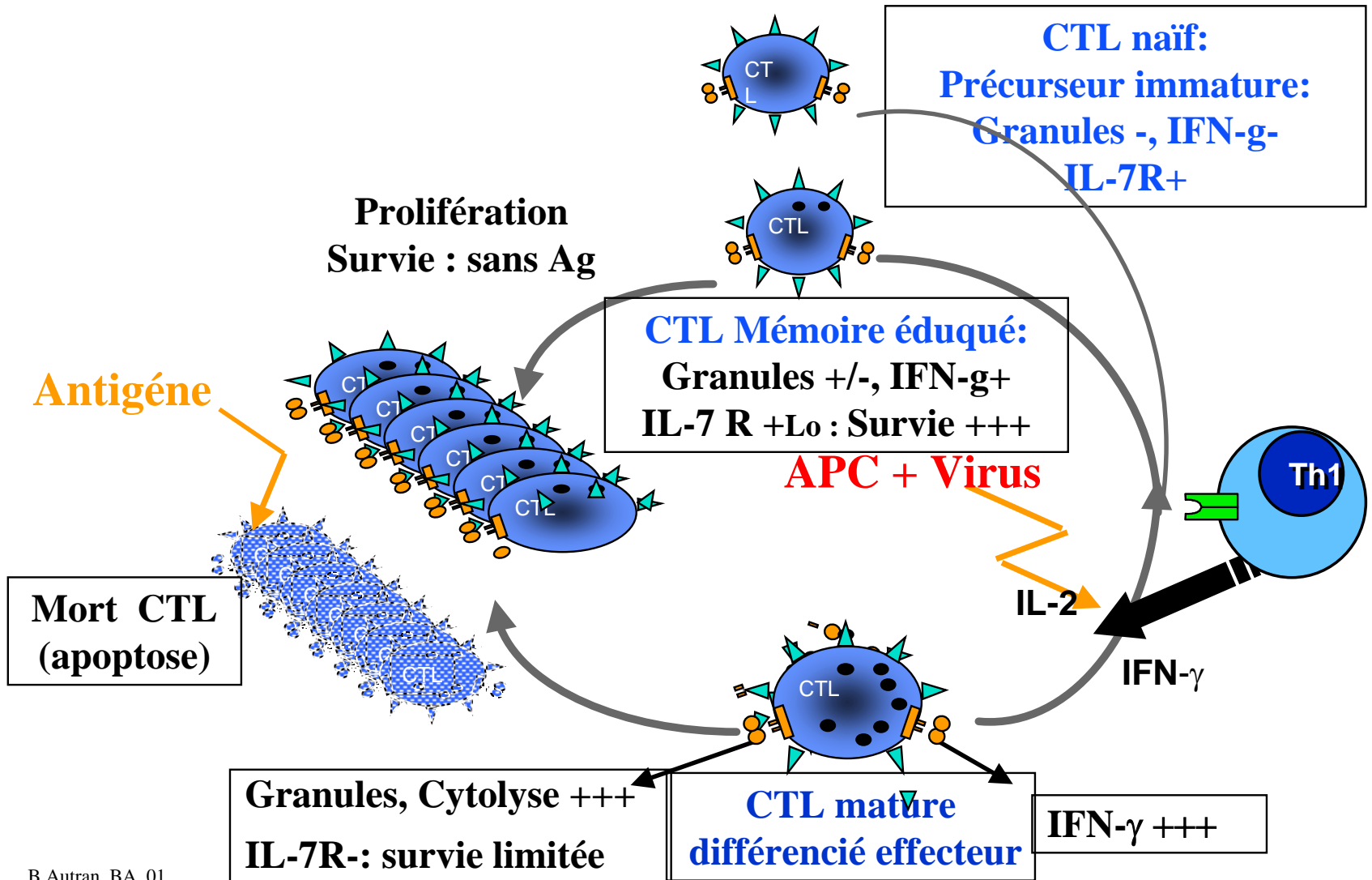
DYNAMIQUE DE LA CYTOLYSE :

Recyclage du CTL effecteur : CTL « serial killer »

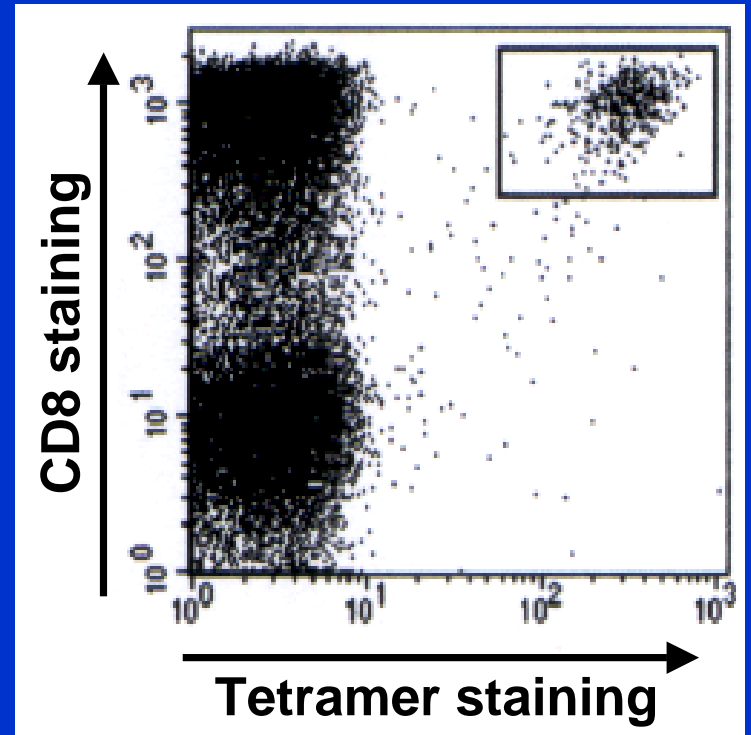
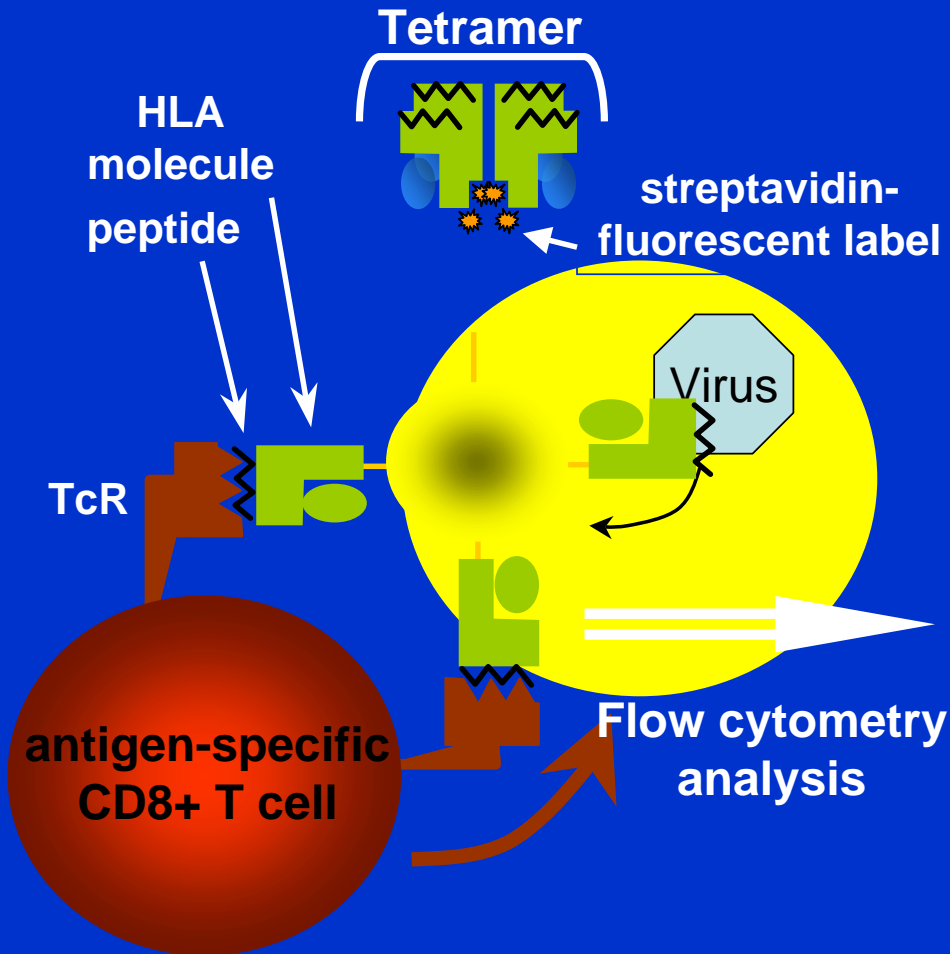
Transformation du CTL effecteur en CTL mémoire



Cycle des CTL précurseurs, effecteurs, mémoires au cours d'infections aiguës résolutive



Peptide-HLA class I tetrameric complexes to identify antigen-specific CD8⁺ T cells



Cellules CD8 anti-virus: Modèles murins:

LCMV, Grippe : Zinkernagel & Doherty (1976.....) Ahmed

- **Restriction syngénique de la cytotoxicité spécifique à médiation cellulaire:** *Zinkernagel & Doherty (Nature 1976.....)*

Culture **H2kb + LCMV** testée sur **H2kb + LCMV**: cytotoxicité **+++**
H2kd + LCMV **-**
H2Kd + LCMV **H2kd + LCMV** **+++**
H2kb + LCMV **-**

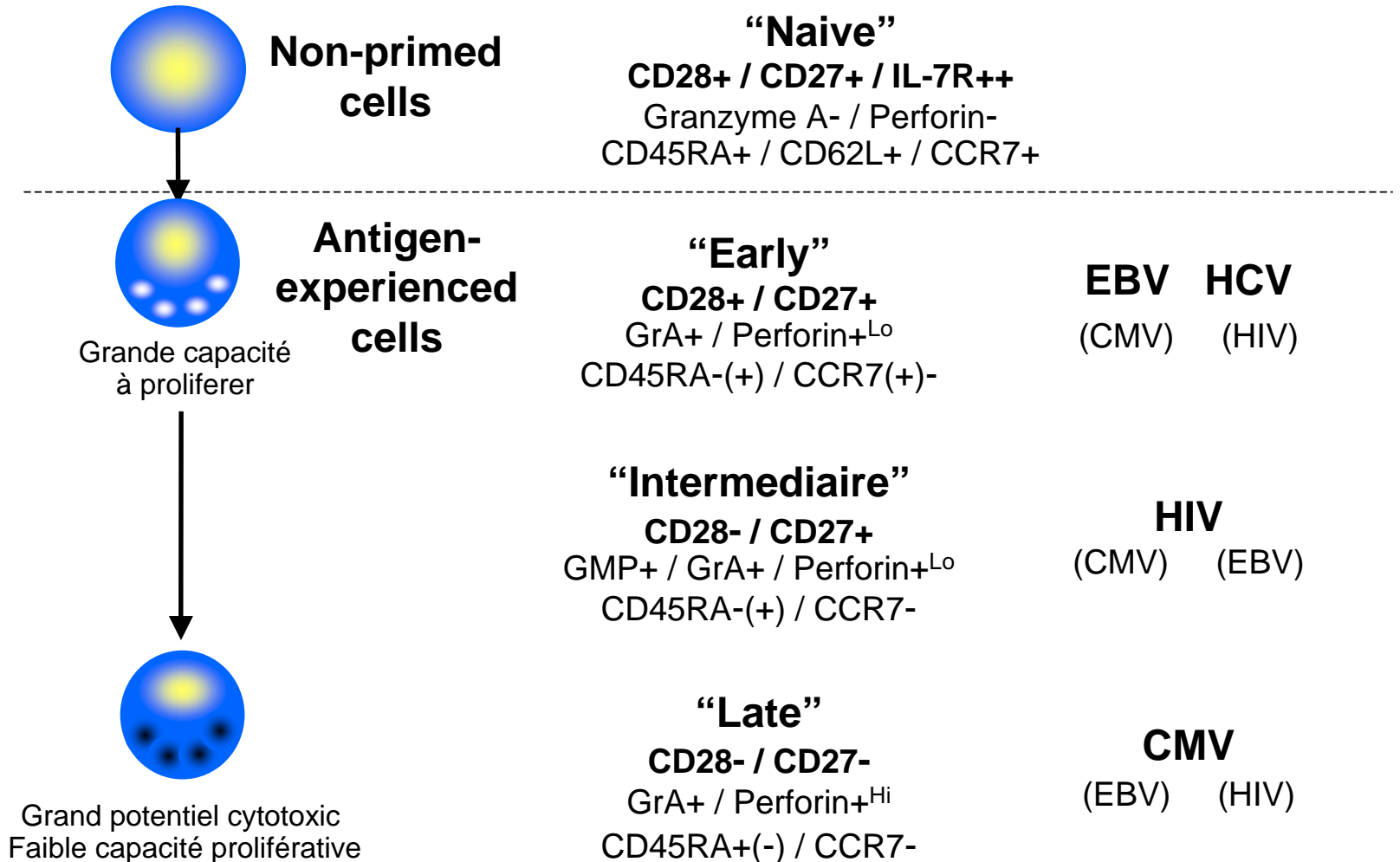
- **Persistance de la mémoire indépendante de l'Ag et fonction de l'induction initiale:** (*Ahmed, Immunity, 1998*)

	J0,	J3,	J8,	J15,	J30,	J100,	J300	
NP 113-125	0	10>4	10>7	10>6	10>6	10>6	10>6	CD8 Tot
Gp 283-292	0	10>4	10>6	10>5	10>5	10>5	10>5	

- **Cinétique des réponses primaires et à mémoire** (*Doherty Immunity, 98*)

	J3,	J7,	J10,	J30,	J13,	
Primaire	0.4	0.8	2.9	11	11	% CD8
Secondaire	0.4	5	57	52	55	

Modèle de differentiation des cellules effectrices / memoires CD8+ dans les infections virales persistantes

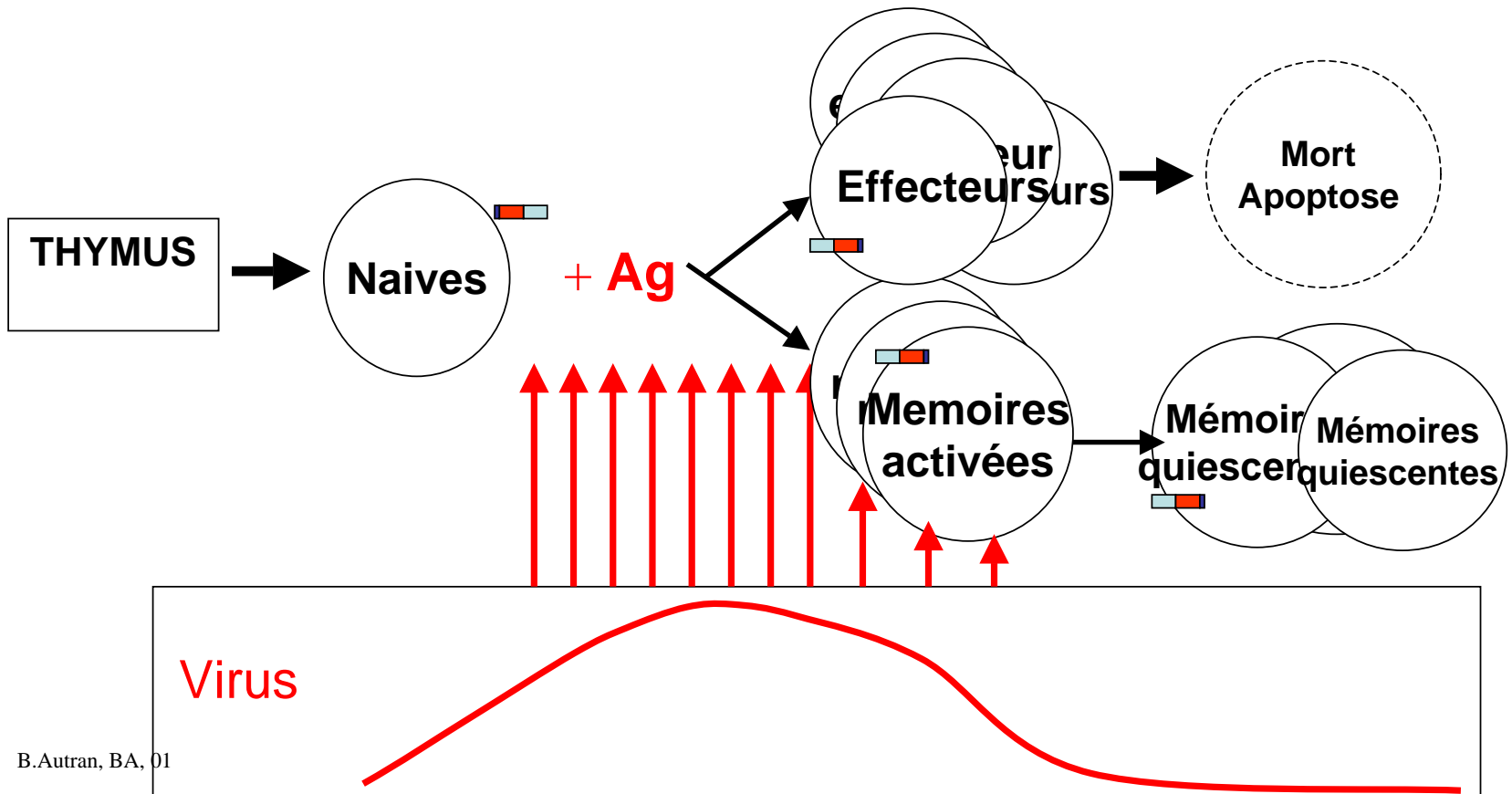


Homeostasie des Lymphocytes T au cours des infections : régulation quantitative par la quantité de pathogènes

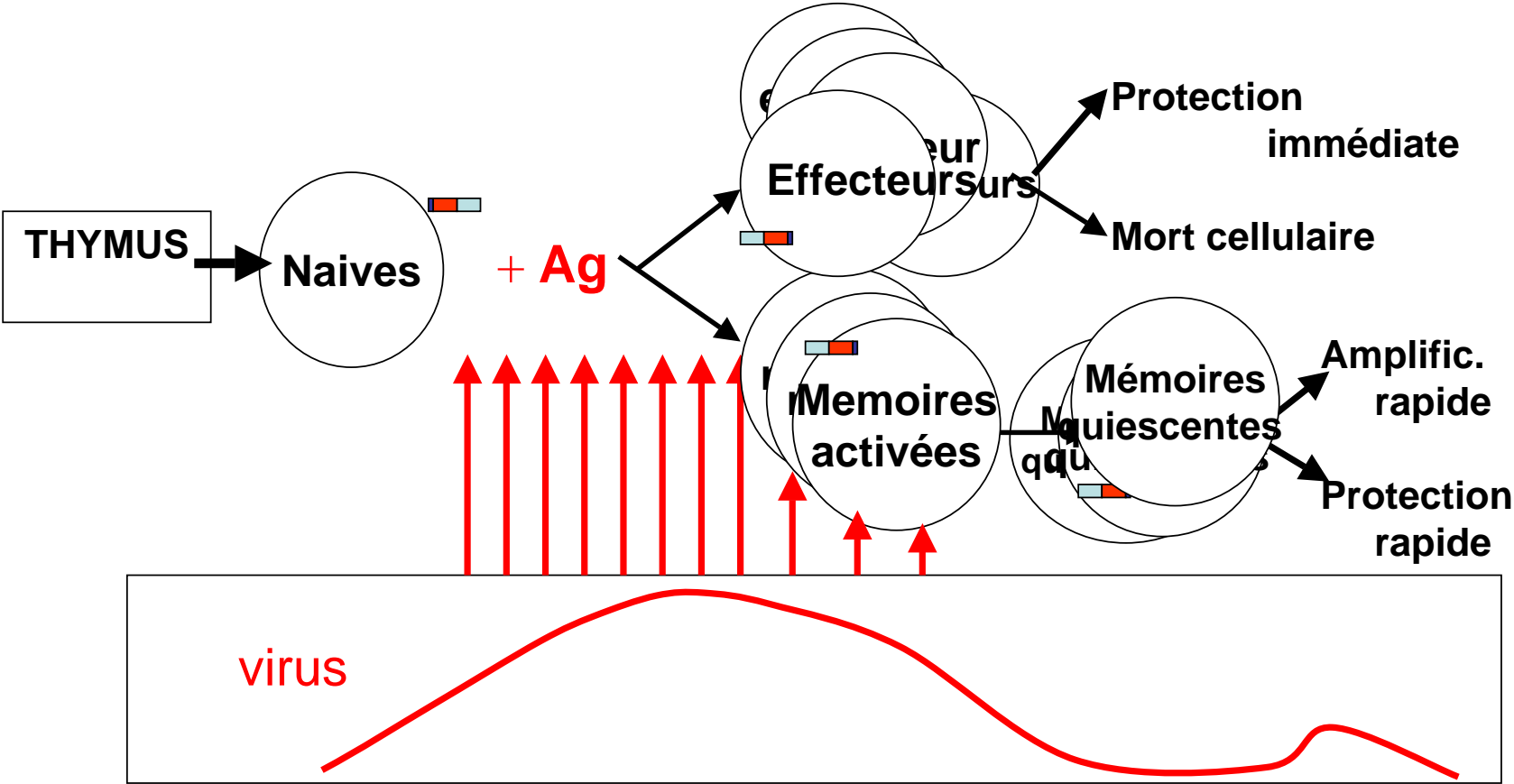
Fréquences: $< 10^{-6}$

10^{-1} 10^{-2}

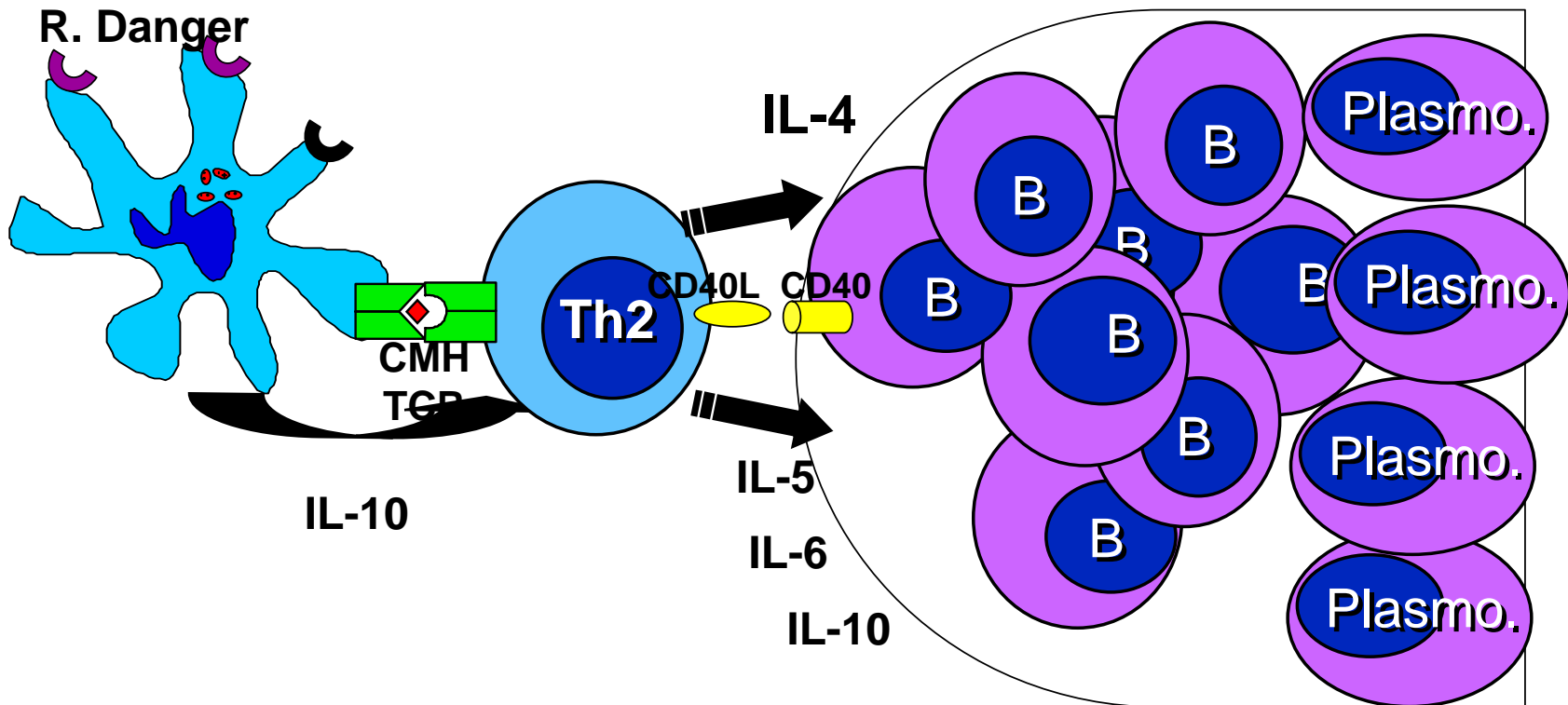
10^{-4} 10^{-5}



Homeostasie des Lymphocytes T et virus



Régulation des fonctions CD4 Th2 par les cellules dendritiques et les pathogènes: Activation des Ly B dans les ganglions



Zone T inter-folliculaire

DC >> Activation Th2 >> Sécrétion Th2 >> Activation B >> Plasmocyte >> Ig
Commutation Isotypique >

Mutations som. Ig >> Afinité Ac / Ag ++

Immunité adaptative Humorale anti-virale :

Anticorps : Cinétique et Fonctions

- **Ac seuls:**

- **Neutralisation:**

- blocage par compétition des sites de pénétration: >> **Exclusion virale**
= Principal mécanisme protecteur des vaccins

- Apparition tardive : 2° mois (Nécessite maturation d'affinité des Ac)

- **Complexes Ac + virus**

- **Clairance virale:** élimination > réseau cell. Folliculaires dendritiques
accroît l'apport Ag dans les zones B des ganglions

- **Facilitation** : augmente la pénétration dans cell. Immuno-Comp.

- **Ac + Complément:**

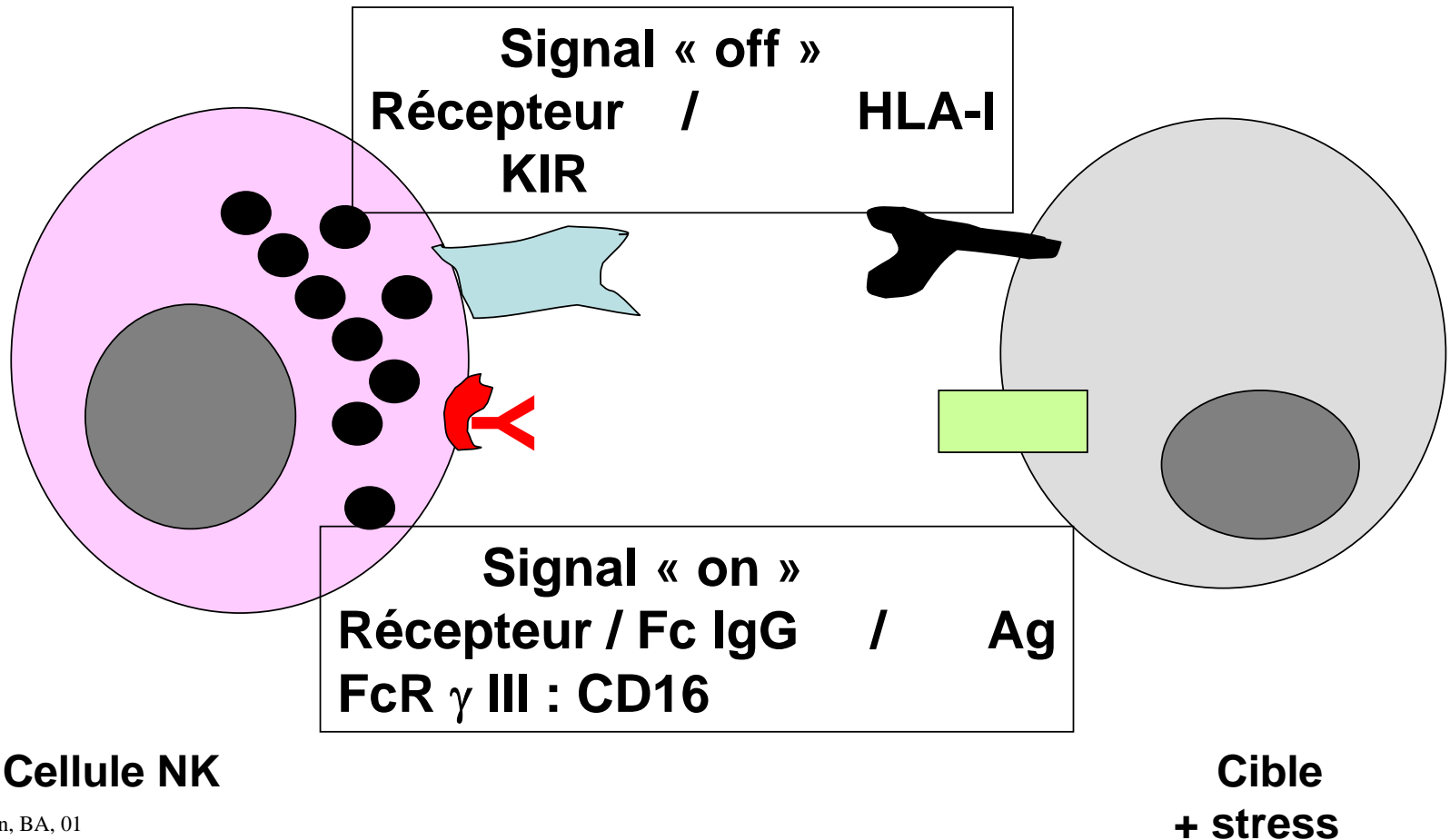
- Lyse complément – dépendante de cellules infectées

- Opsonisation / macrophages

- **Ac + Lymphocytes NK: ADCC**

- **Passage trans-placentaire et dans le lait maternel +++**

Cellules NK et cytotoxicité spécifique d'antigène: ADCC Antibody-dependent-cellular-cytotoxicity:

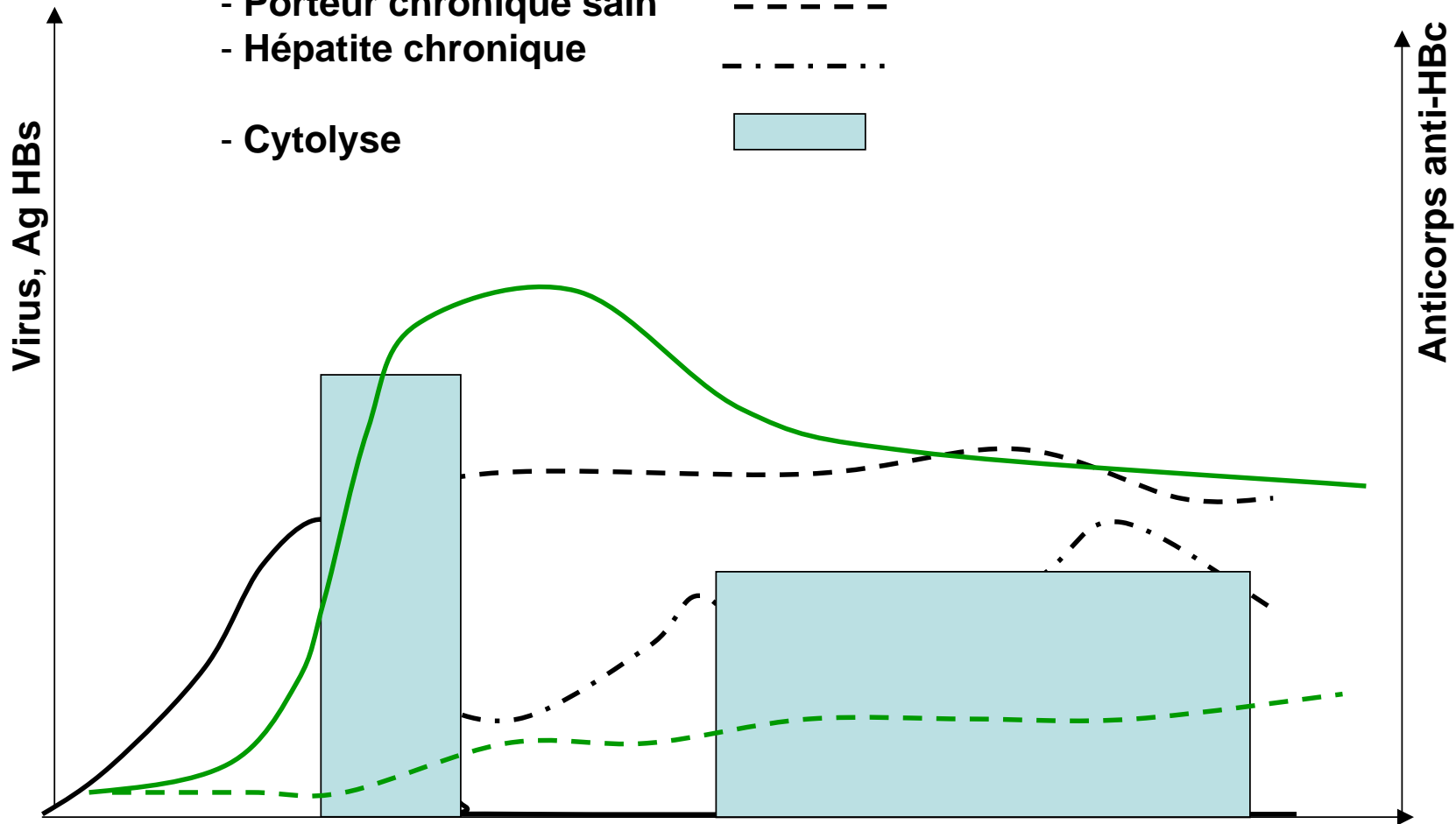


Immunopathologie des infections virales

- **Immuno-suppression** induite / virus: infection des cellules immuno-compétentes
 - LCMV: infection cell Dendritiques, destruction centres germinatifs
 - Rougeole: anergie (IDR tuberculine -) >> Complications bactériennes
 - CMV: neutropénie / atteinte MO >> Complications bactériennes
 - HIV : déficit CD4 / infection cell. CD4 >> SIDA.....
- **Réponse immunitaire =>Symptomatologie : Hépatite HBV**
 - Virus peu cytopathogène > Cellules cibles : Hépatocytes (Fas+)
 - Infiltration hépatique par cell CD8 spécifiques : effet des fonctions:
 - Si **CTL+++ > cytokines**: cytolyse hépatique >> nécrose (hépatite fulminante)
 - Si cytokines > CTL : cytolyse modérée + guérison
 - Si faibles cytokines et CTL: pas de cytolyse, portage chronique (Nouveau-Nés)

Hépatite B:

- Guérison ————
- Porteur chronique sain - - - - -
- Hépatite chronique - · - · - ·
- Cytolyse [light blue box]

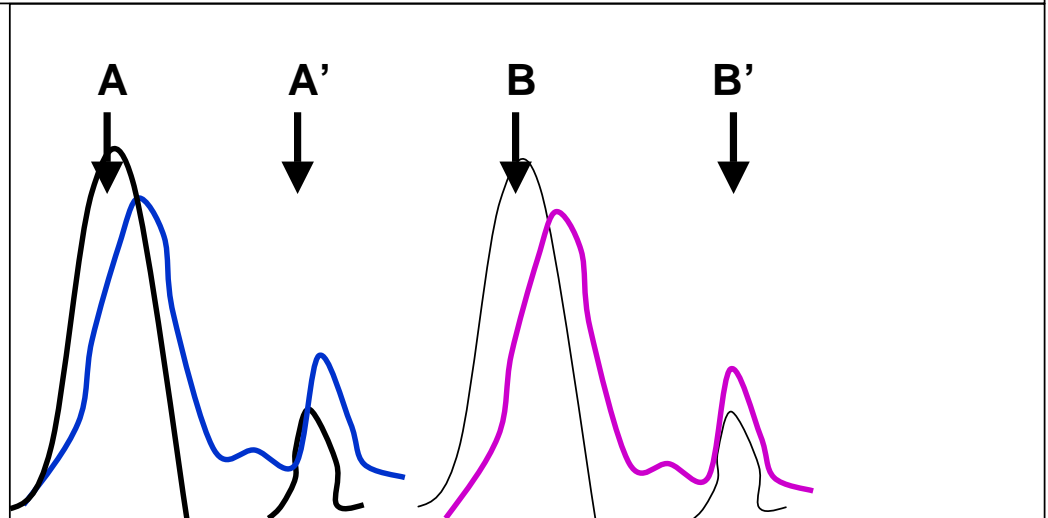


Mécanisme d'échappement viral à l'Immunité anti-virale : Variabilité antigénique

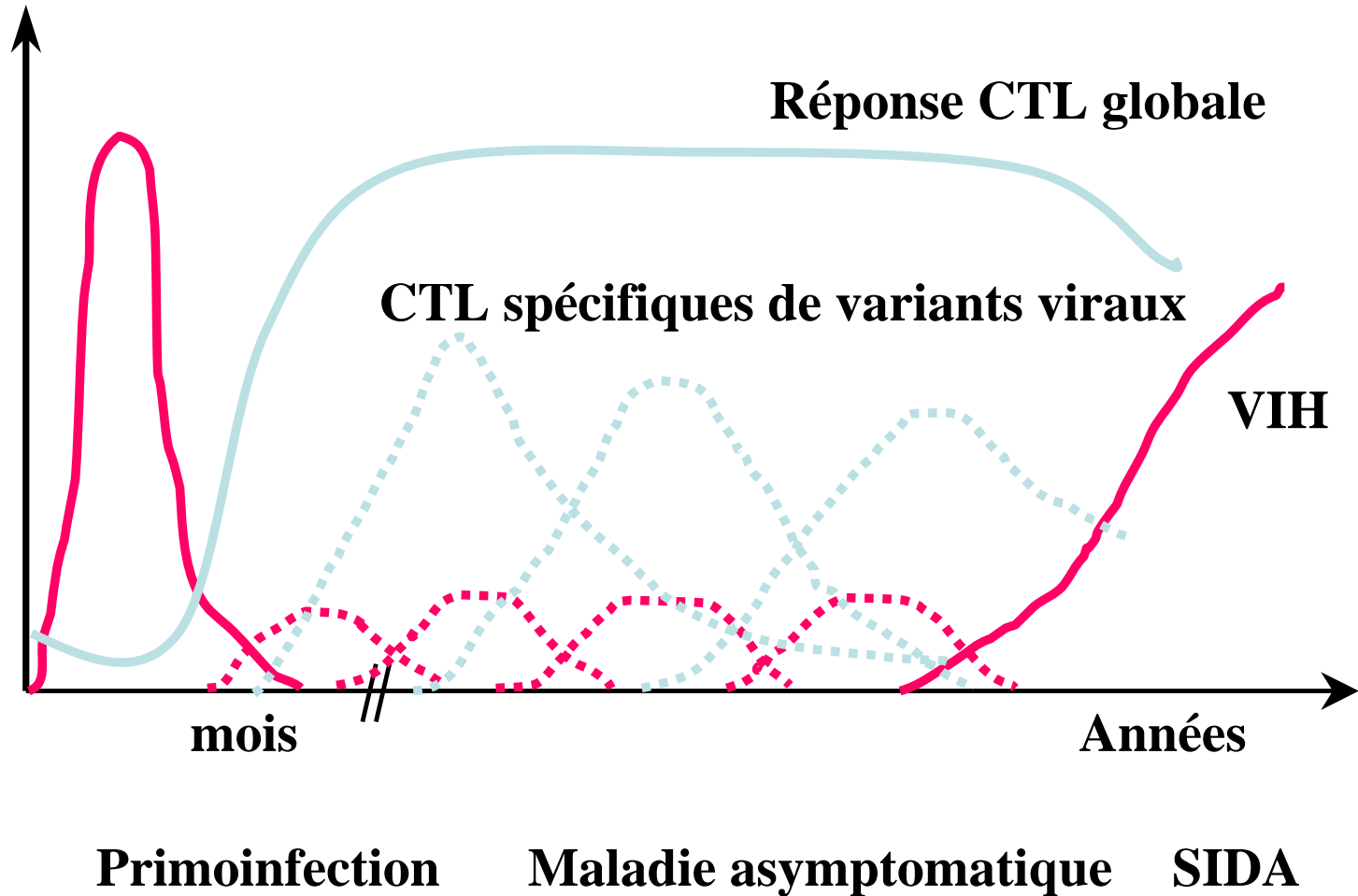
- **Grippe (Influenza A):** Épitope matrice 57-66 restreint / HLA-A2

Liaison HLA	CTL	57	59	61	63	65
+	+	K G	I L	G F	Y F	T L
+	+	E D	A D		S	E
+	-		N			
+	-		S		G	K
-	-	N T				R
-	-			V	K	P

- **Ag drift and shift**



VARIANTS VIH ET REPONSES CTL SPECIFIQUES



Autres mécanismes d'évasion

- **Sanctuarisation:**

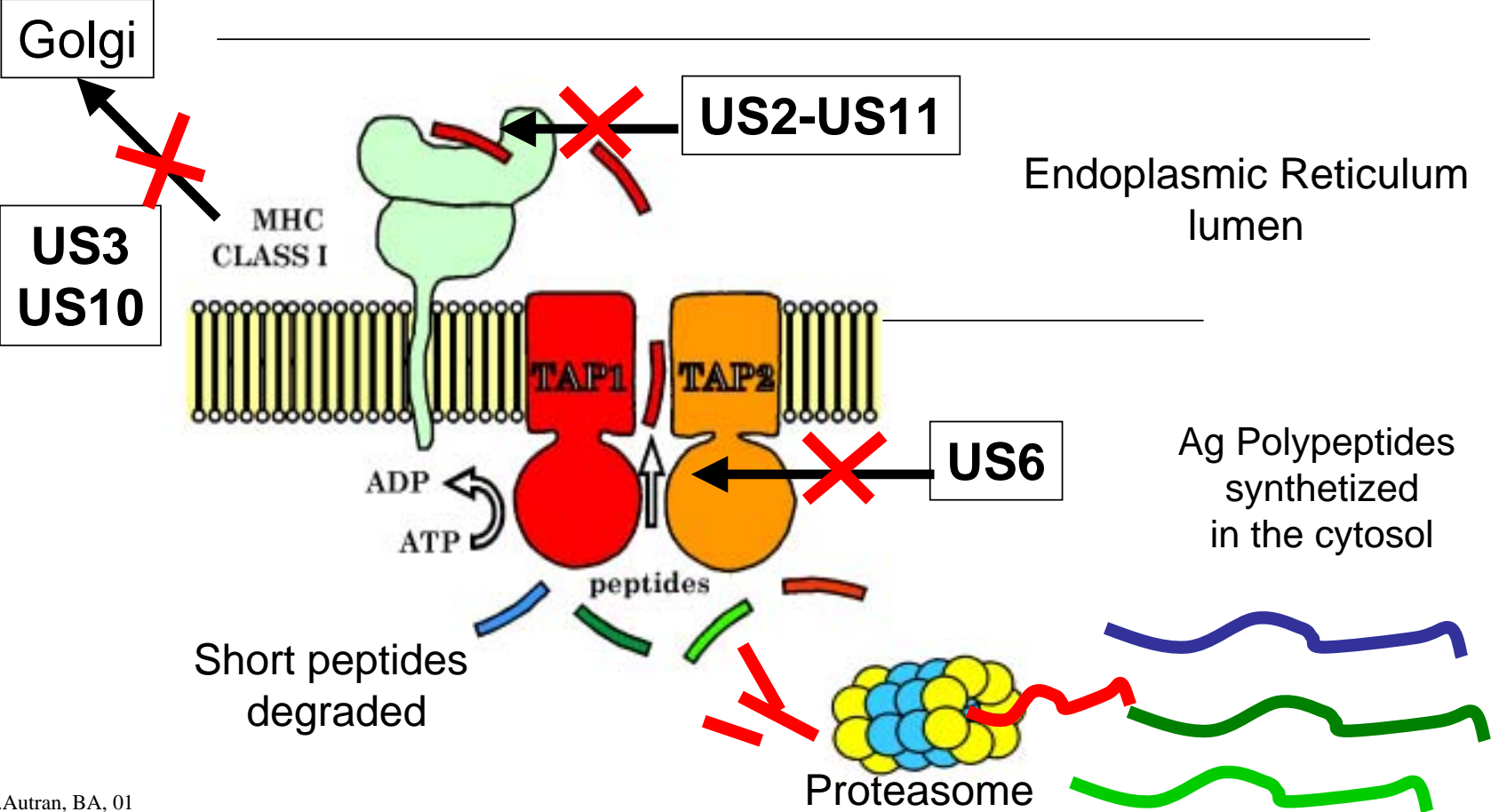
- **Latence: Herpès Virus : phénomène actif + transcription protéines spécifiques**

- **EBV: Lytique** : EBNA-1 : CTL- Sujet sain
EBNA-2, 3A,B,C: CTL +++
LMP 1, 2 : CTL +
 - **EBV: latence I** : EBNA-1 : CTL - Lymphome Burkitt
 - **EBV: Latence II** : EBNA-1 : CTL -
LMP-1 : CTL +/- Mal. Hodgkin
 - **EBV: Latence III**: EBNA-1 : CTL -
EBNA-2, 3A,B,C: CTL (+) Lymphomes Imm Dep
LMP 1, 2 : CTL (+)

- **Inhibition / blocage de molécules HLA – I et II : CMV**

- **Mimétisme moléculaire : cytokines, chimiokines virales immunosuppressives**

Les protéines CMV US2-US11 inhibent le chargement des peptides dans le CMH classe I



Inhibition de l'activité NK par le CMV

= Interaction du CMV avec:

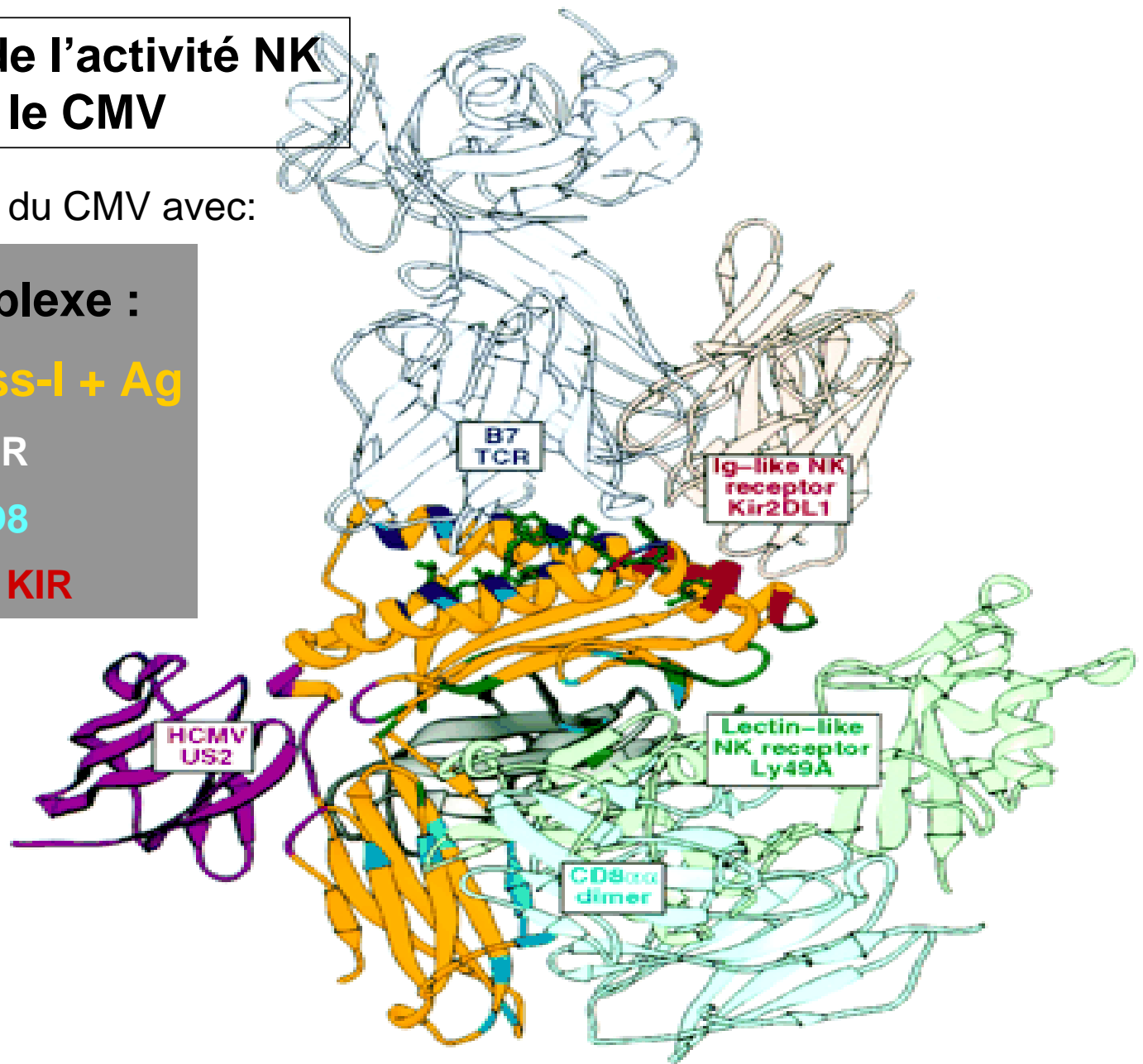
Le complexe :

HLA-Class-I + Ag

TCR

CD8

KIR / KIR



« Viruses launch their own star wars »

- **CMV Limite les réponses spécifiques CD4, CD8 et innées contre les cellules infectées par Effets inhibiteurs :**
 - sur les complexes MHC-peptides =>
 - Inhibition du chargement des peptides
 - Inhibition de l'expression de surface des MHC
 - Sur les sécrétions de cytokines et chemokines
- **Hôte développe une intensité majeure des réponses anti-CMV avec un profil de différenciation particulier :**
 - cause ou la conséquence de ces effets inhibiteurs?
- **Effets Inhibiteurs du CMV + Réponses Majeures de l'hôte =**

Equilibre