

# Immunité anti-virale

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

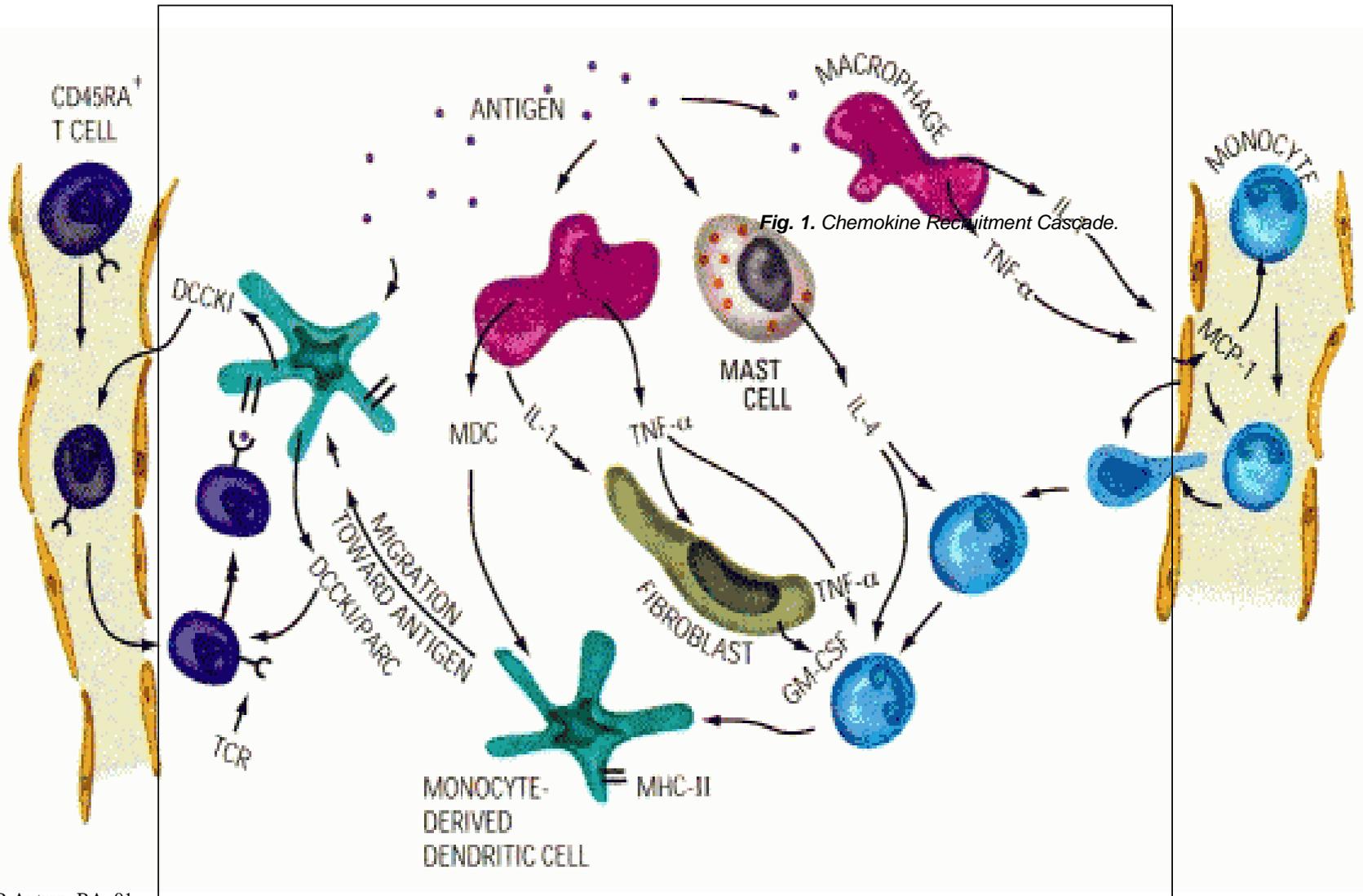


Fig. 1. Chemokine Recruitment Cascade.

# 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

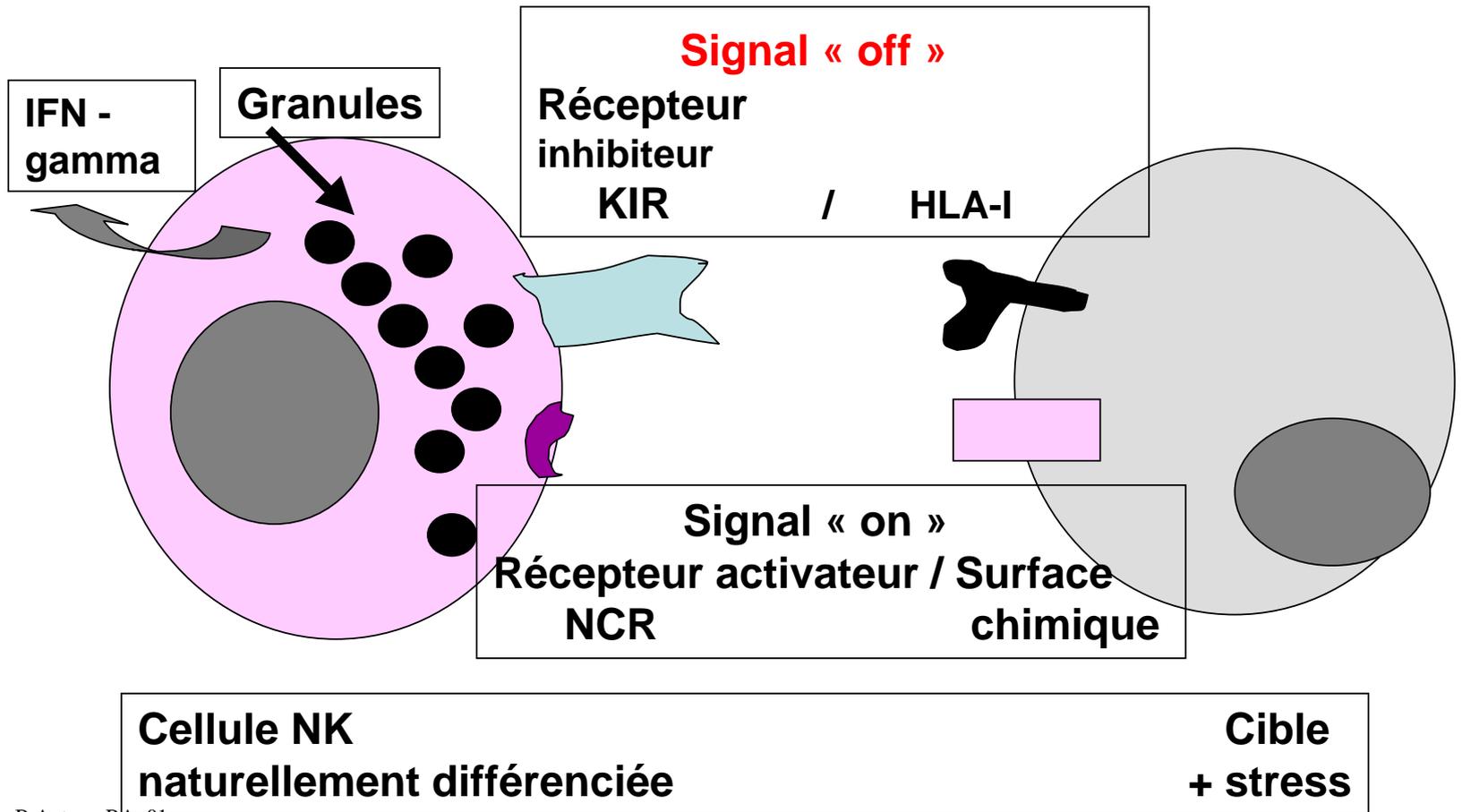
- Effecteurs: Détruisent cellules infectées
- Régulateurs?

### ❖ 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**



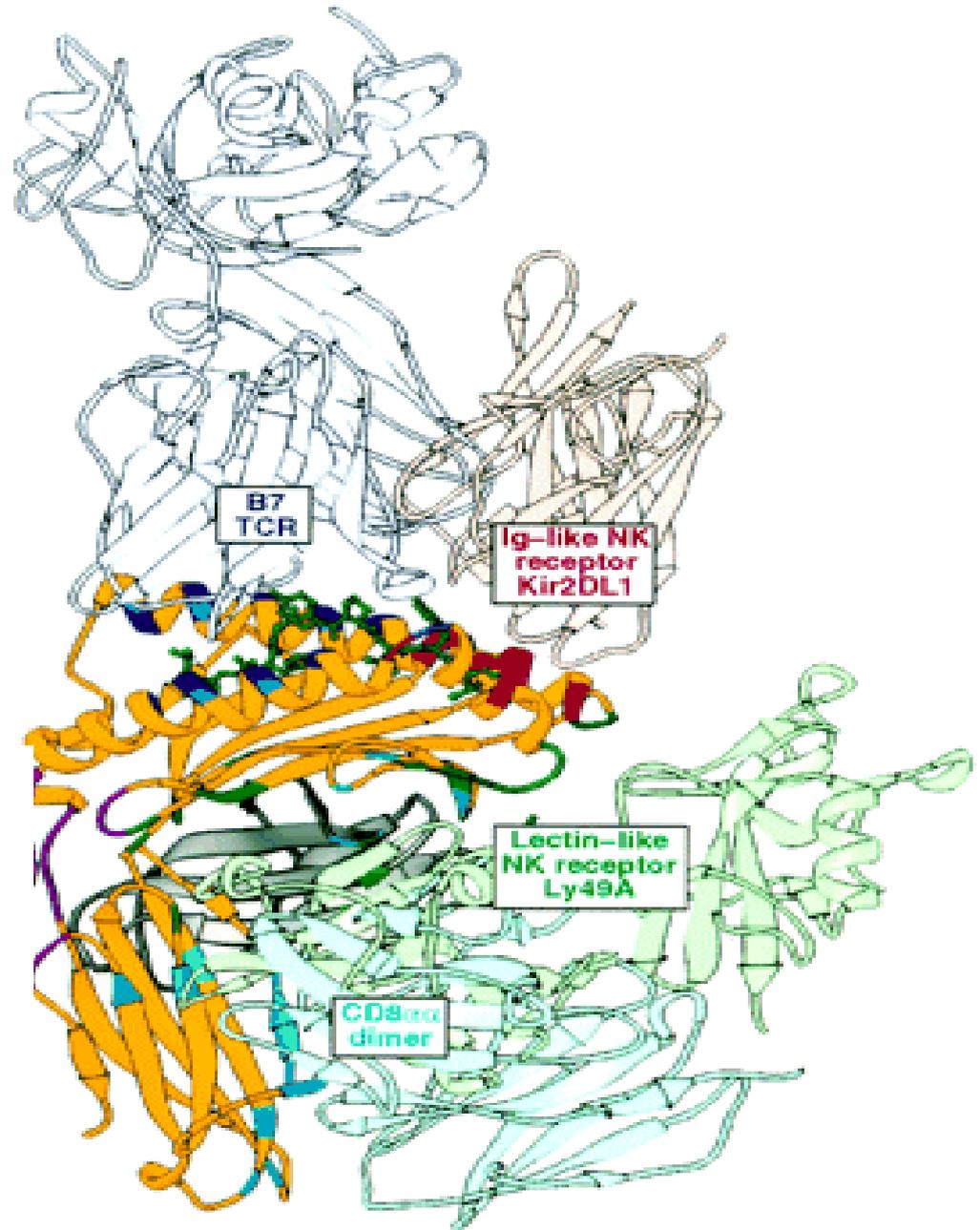
Le complexe :

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)

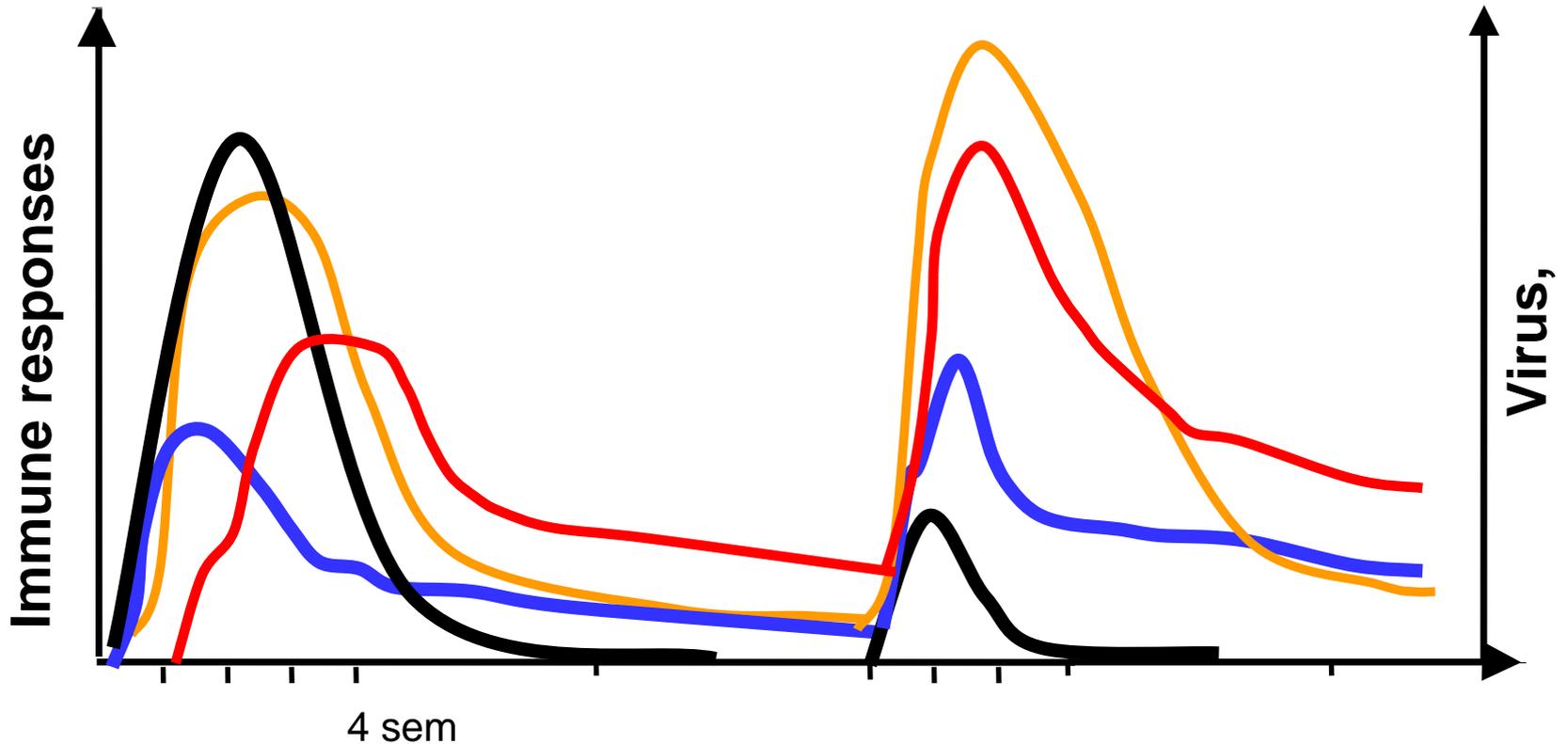
### ❖ Lymphocytes CD8 cytotoxiques

- Effecteurs: Détruisent cellules infectées
- Régulateurs?

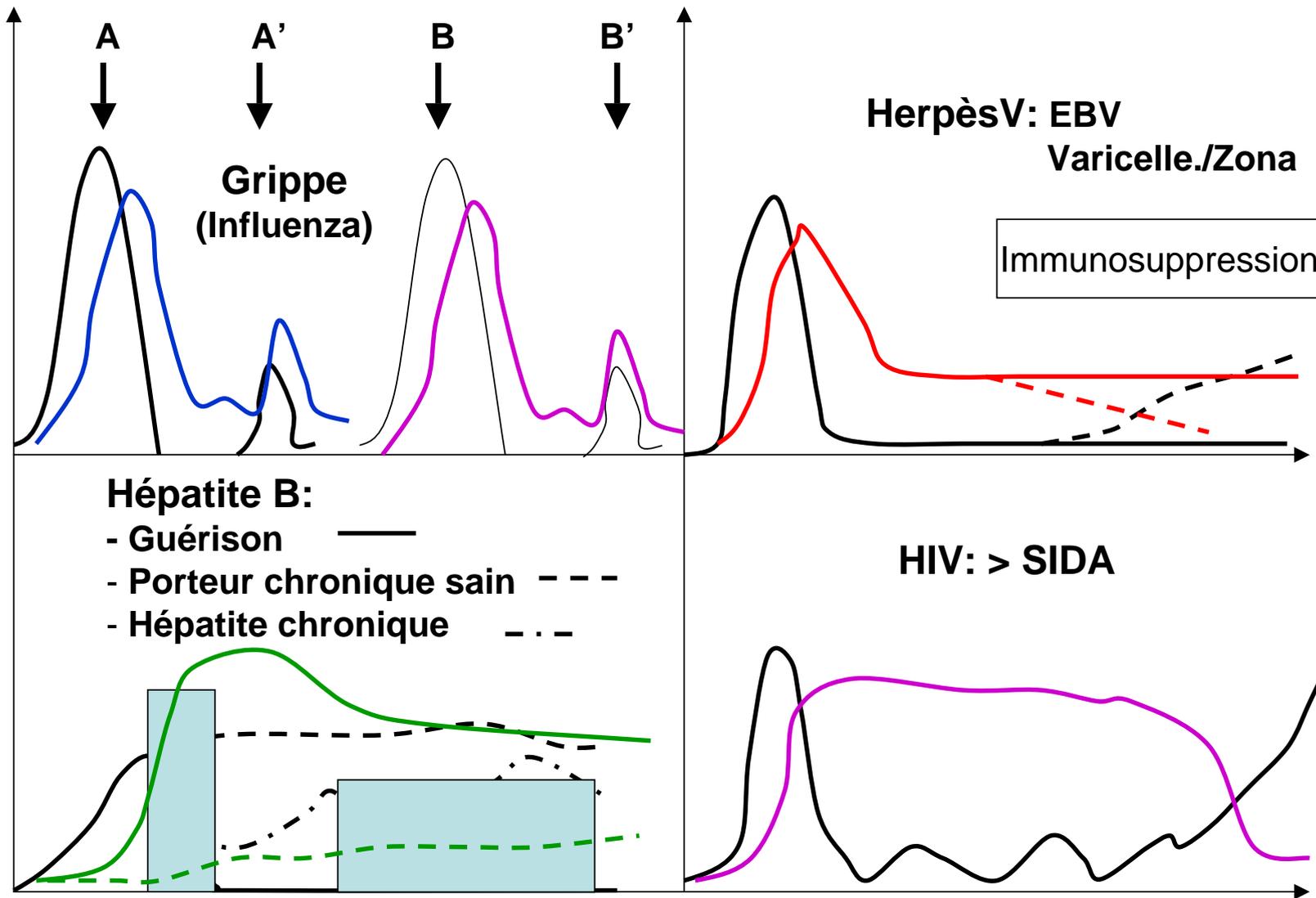
### ❖ Lymphocytes B

- >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

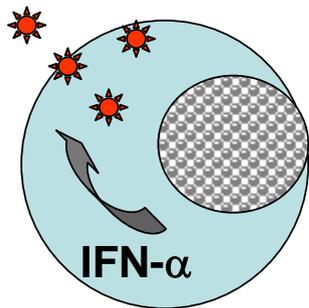
## 1. Inflammation locale:

Cellule + virus: IFN-alpha, Chemok

Apoptose 

= **signal Danger >> DC**

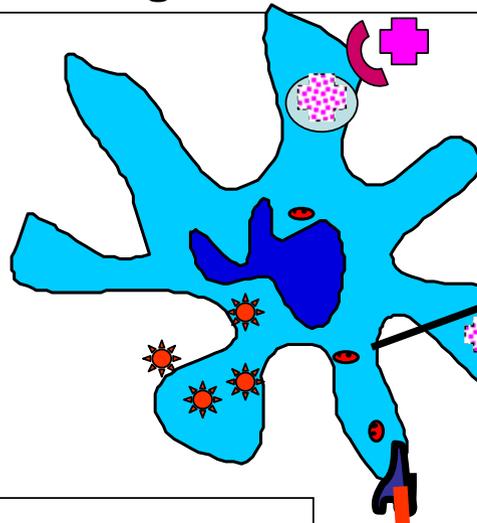
=> Récepteurs de danger : Toll R,.....



## 2. CD immature:

**Capte l'Ag**

**Apprête l'Ag (processing)**

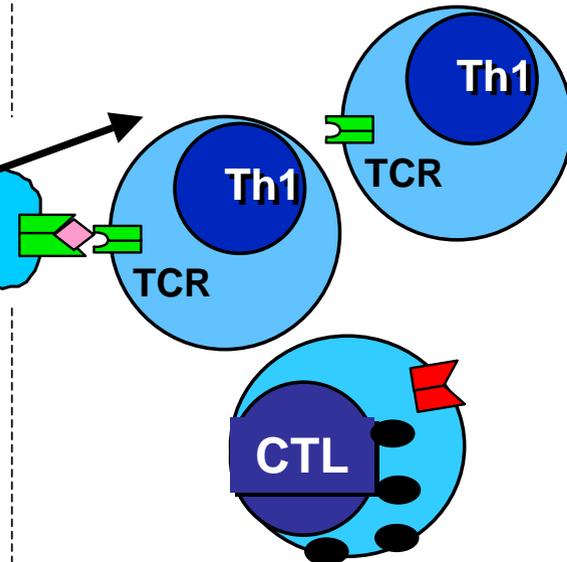


## 3. Migration > Ganglions

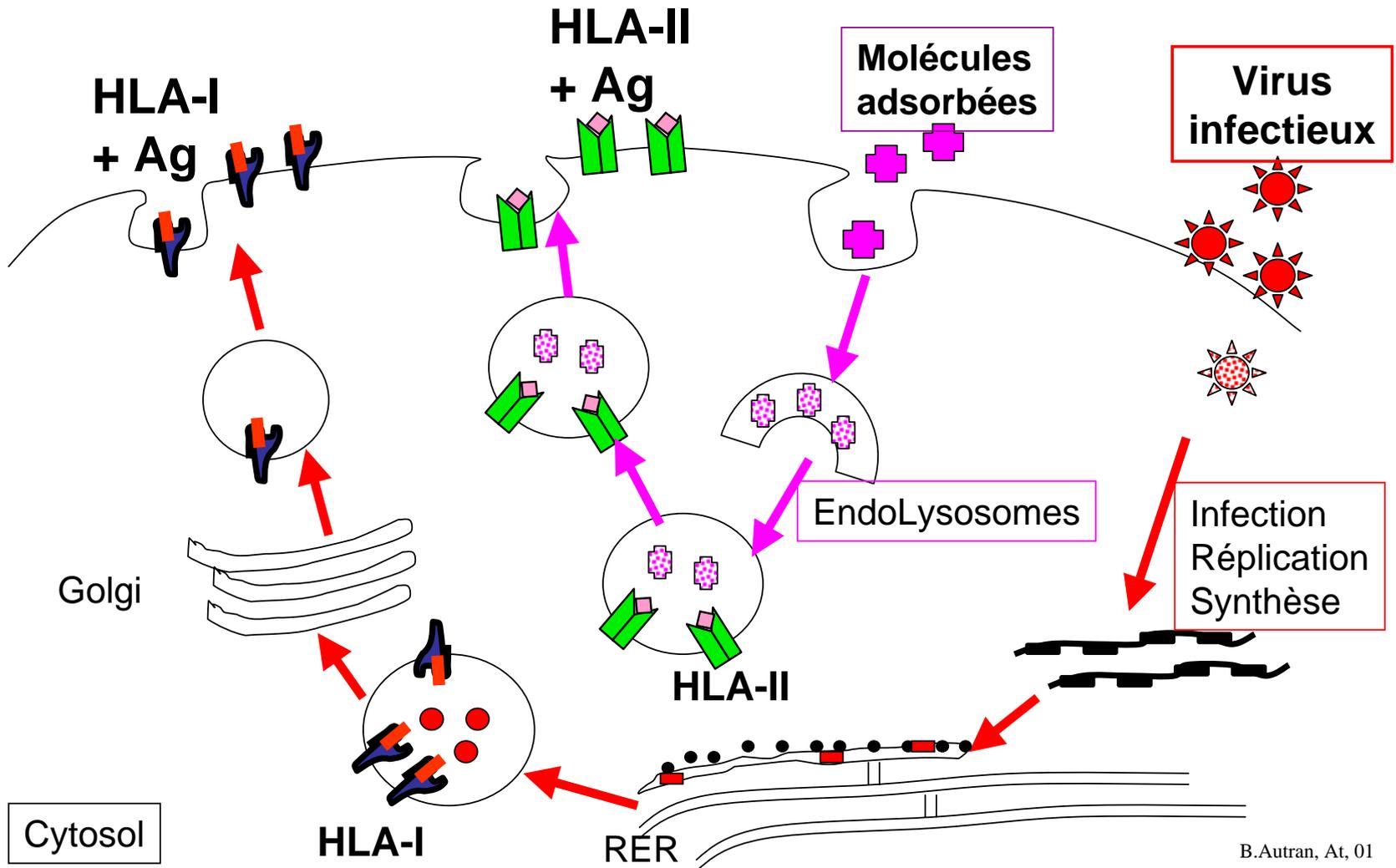
→ CD Mature:

**Présente l'Ag aux Ly T**

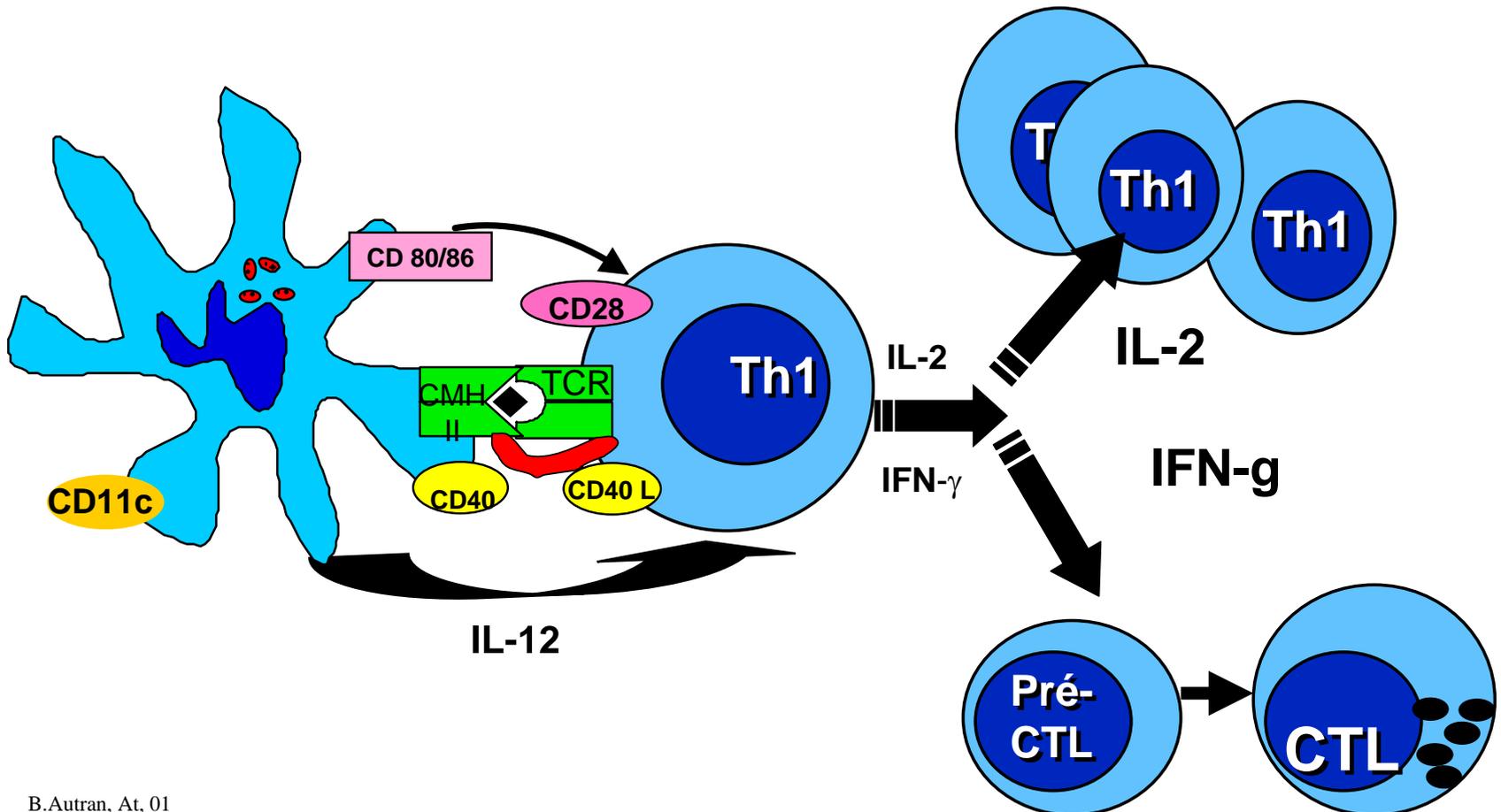
**Active les Ly T**



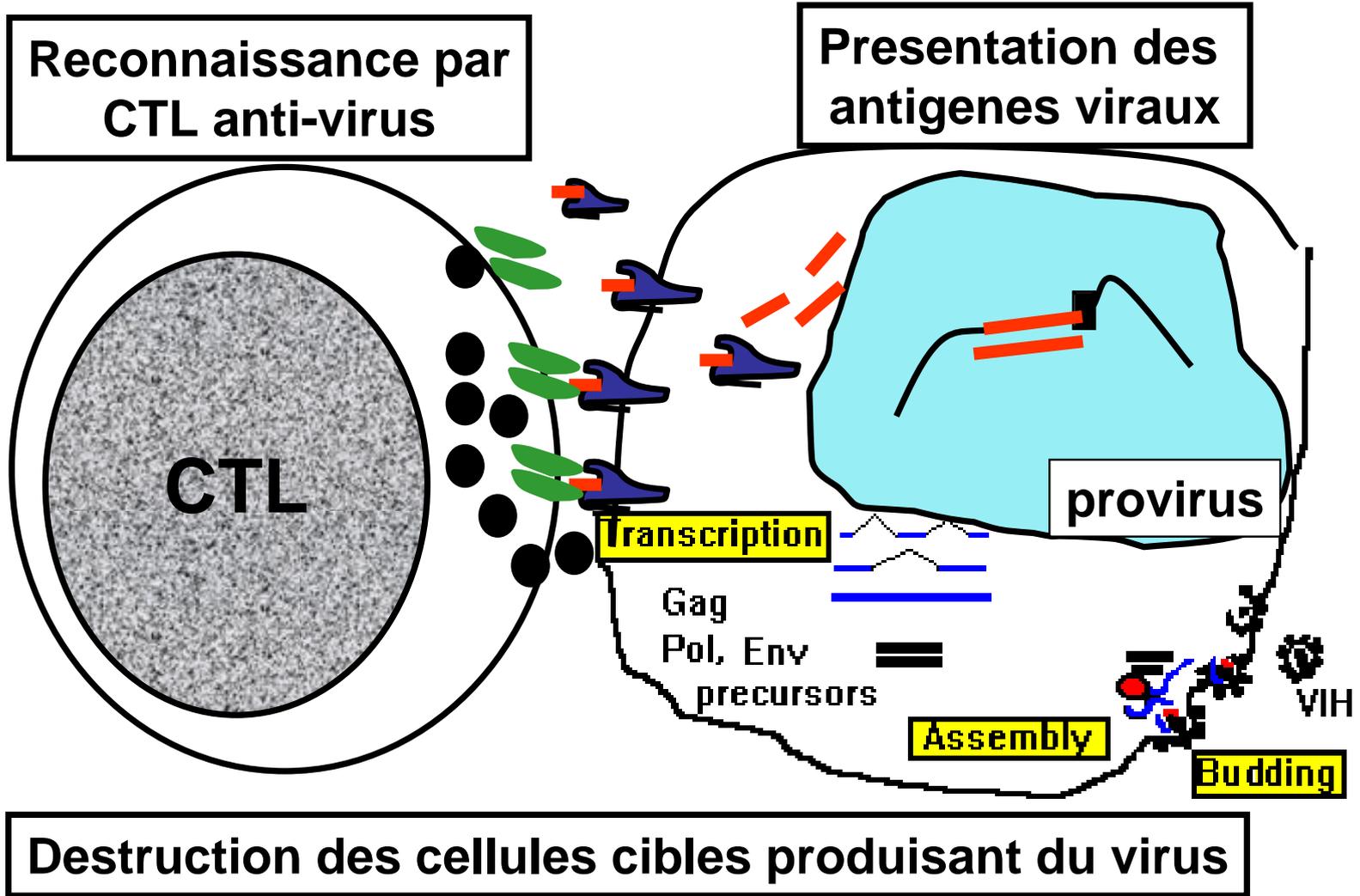
# Voies de présentation des antigènes dans l'APC: Synthèse ou adsorption de l'Ag déterminent le CMH



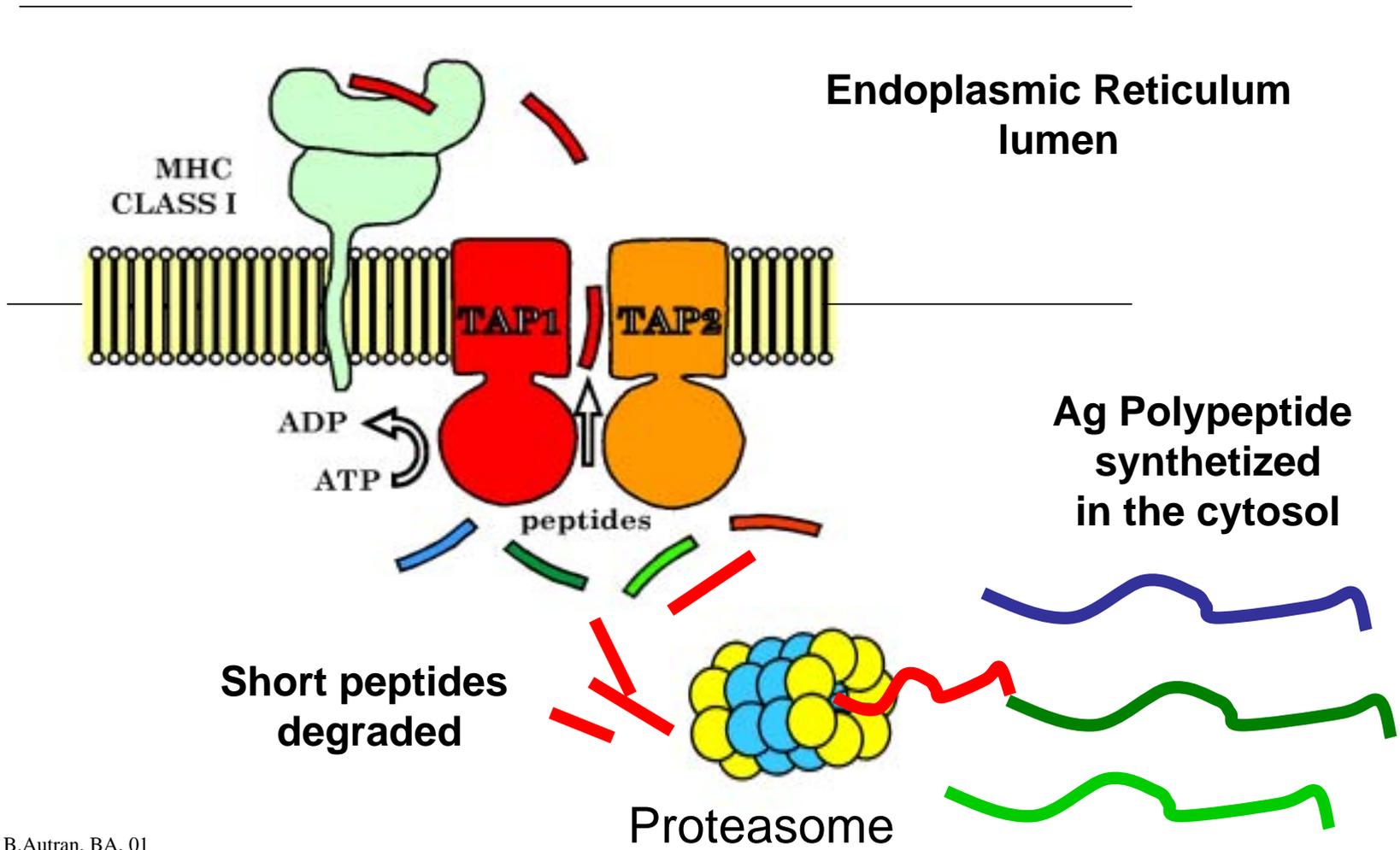
# Cellules dendritiques, Ly CD4 Th1 et CTL: Régulation de l'activation, prolifération et différenciation des cell. immunes



# Les cellules cibles produisant du virus sont les cibles des CTL



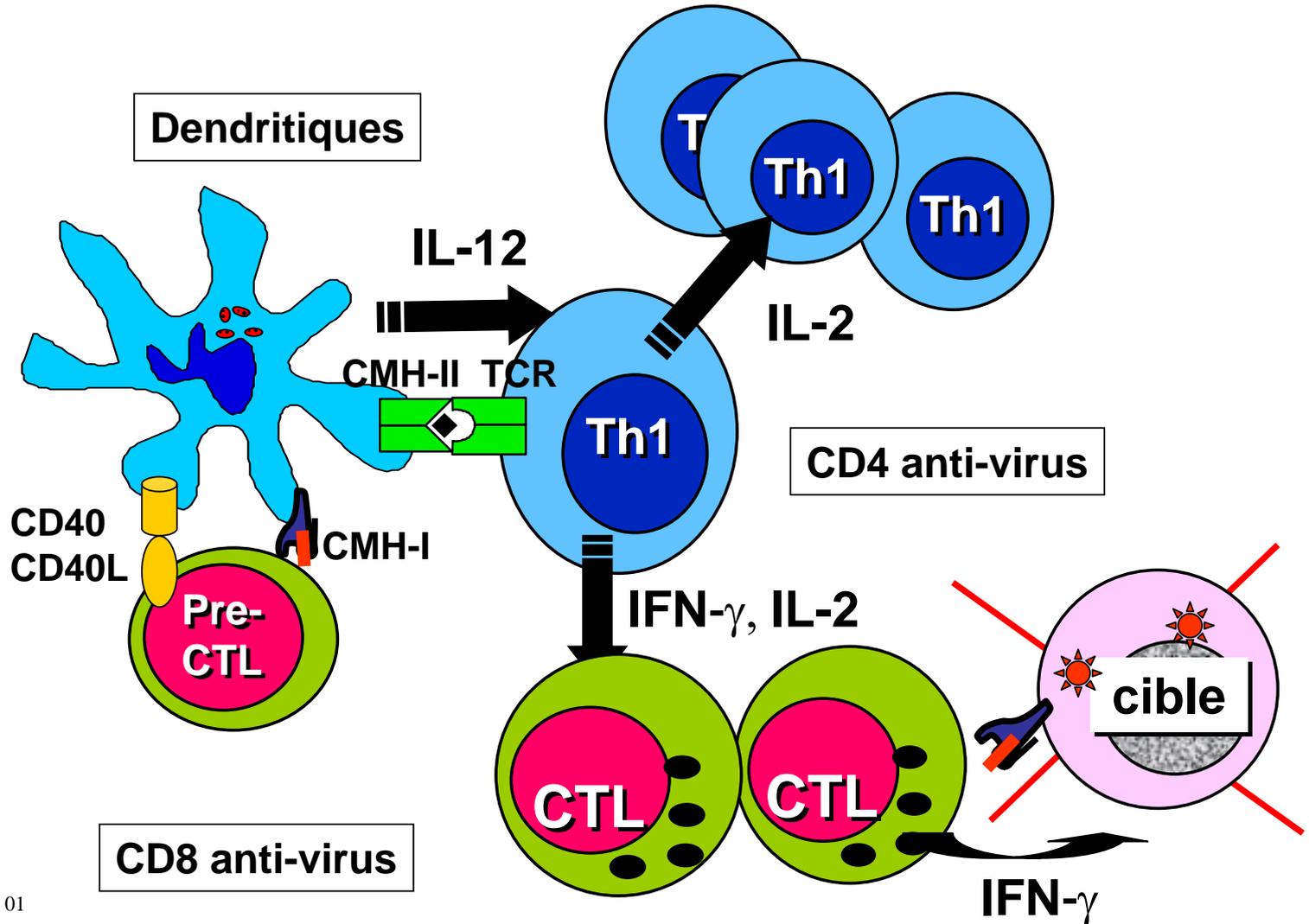
# Antigenic peptide loading in the MHC class I molecule



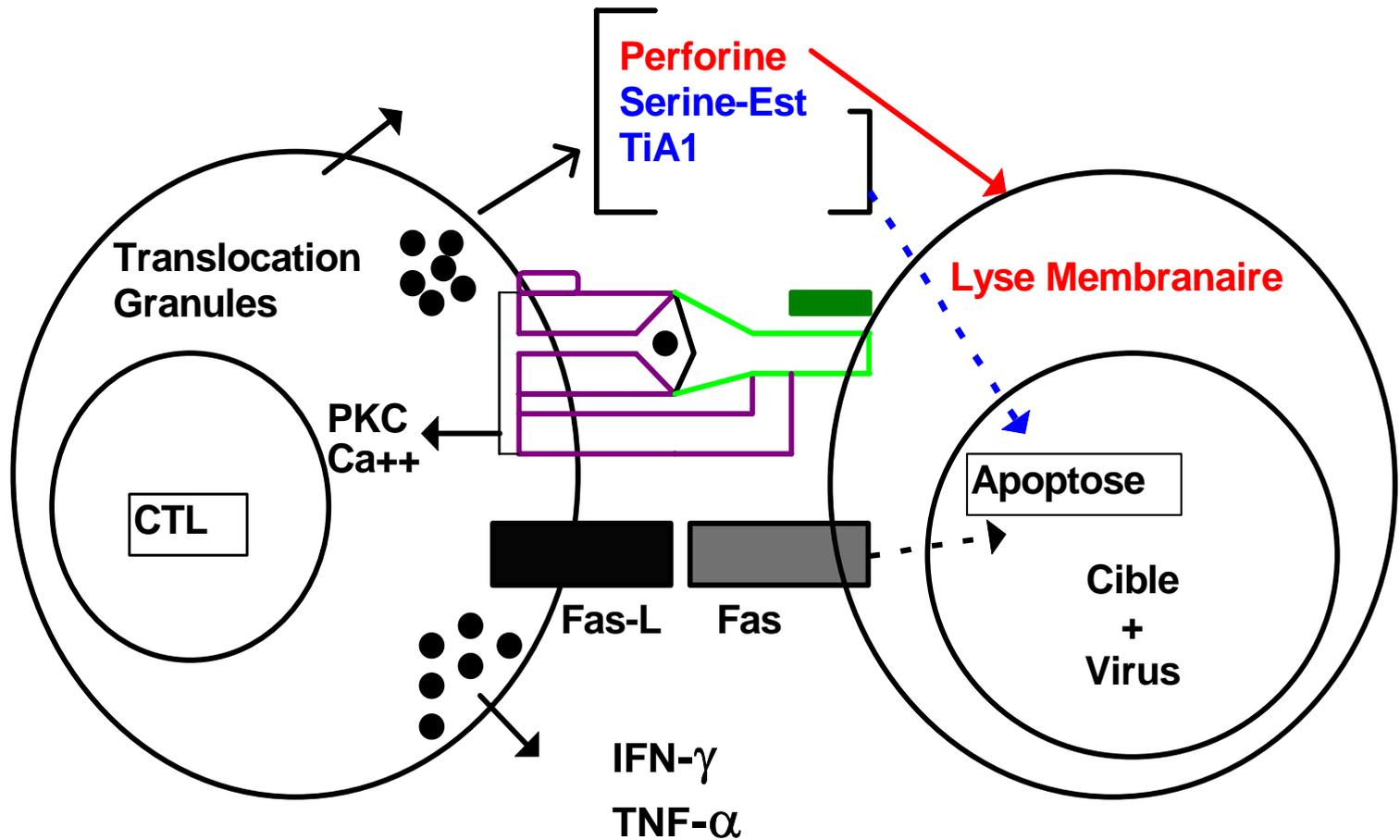
# Rôle du CMH dans la présentation de l'antigène aux cellules T

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



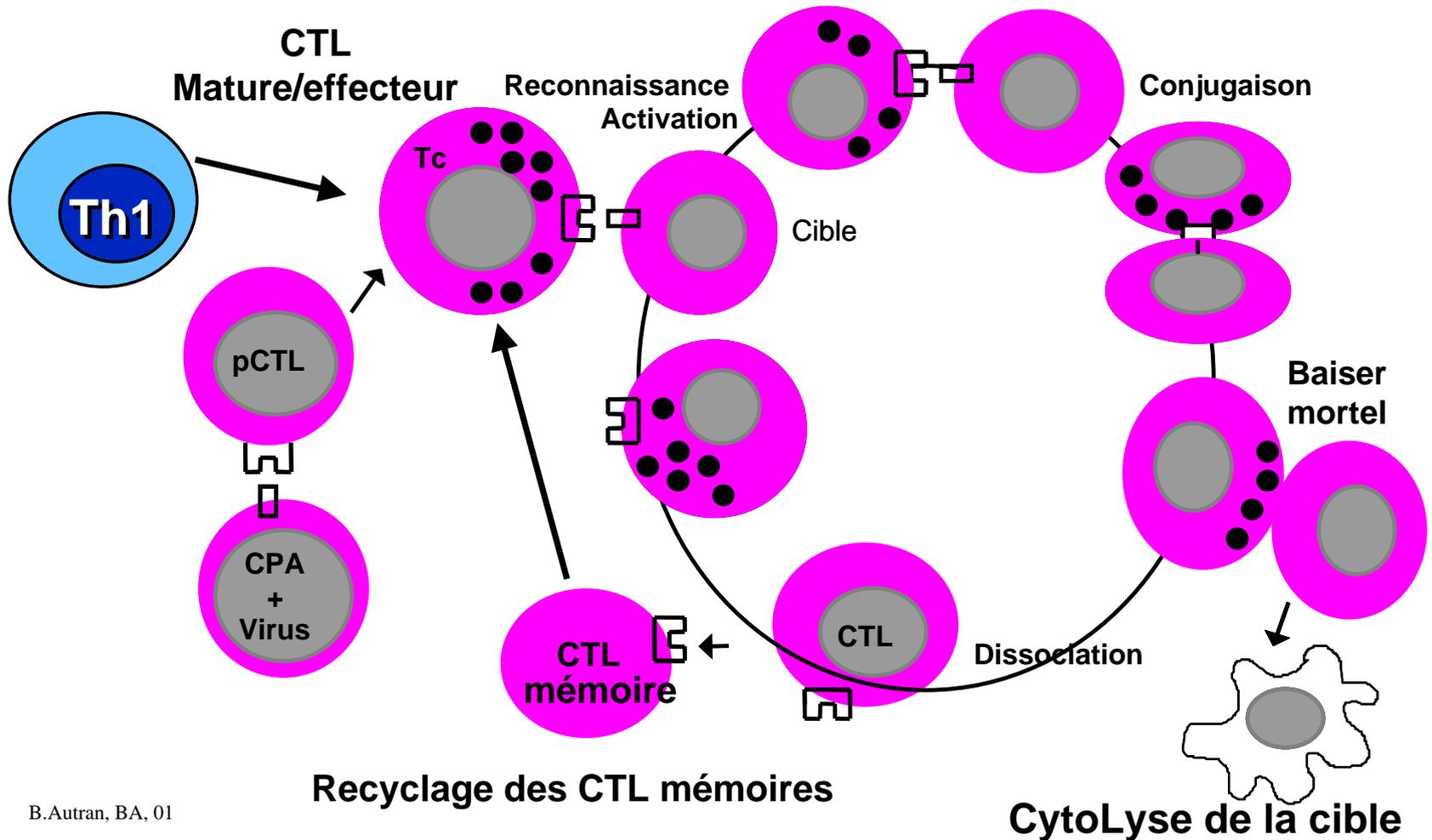
# CYTOLYSE : MECANISMES



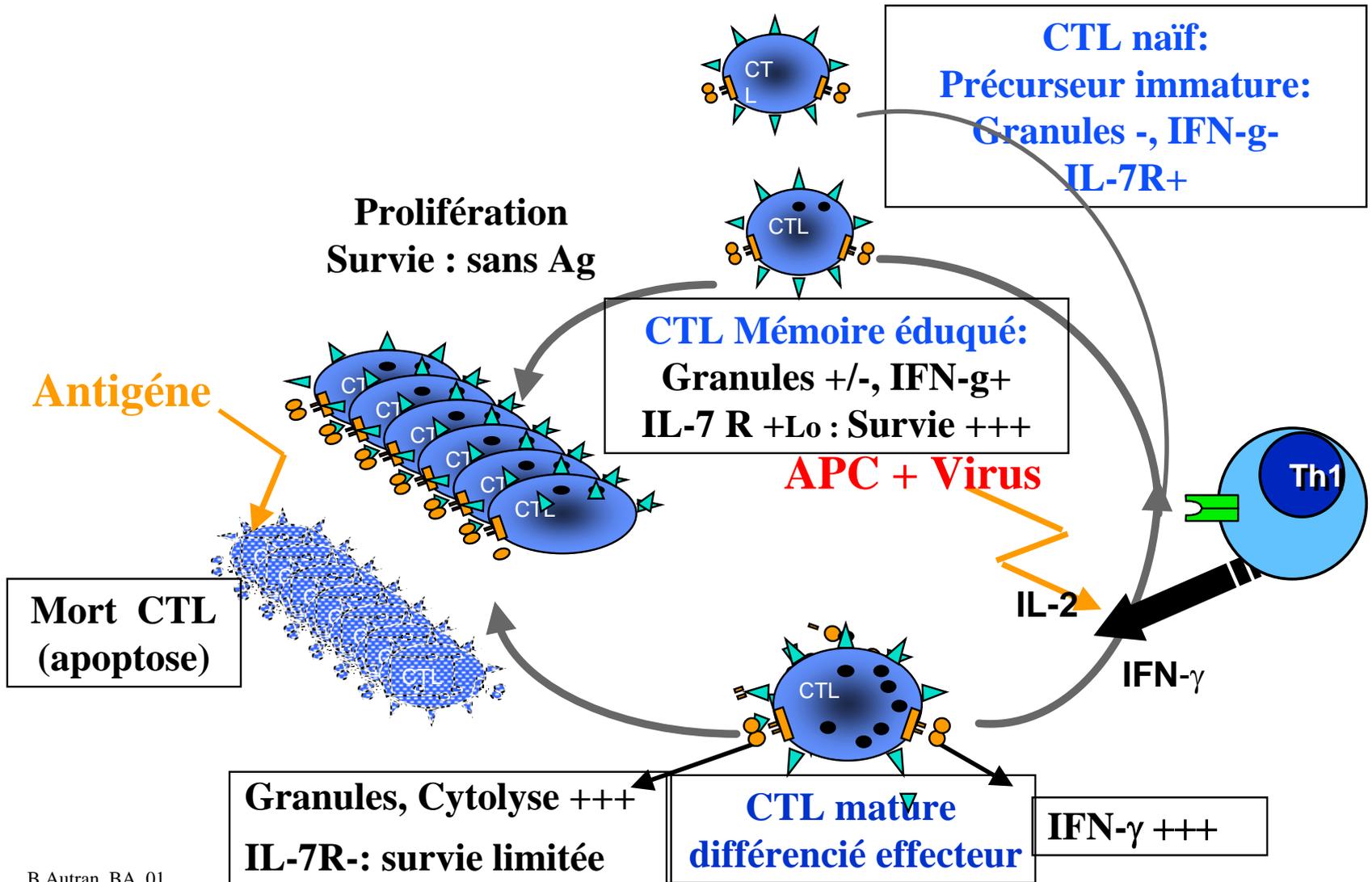
# DYNAMIQUE DE LA CYTOLYSE :

## Recyclage du CTL effecteur : CTL « serial killer »

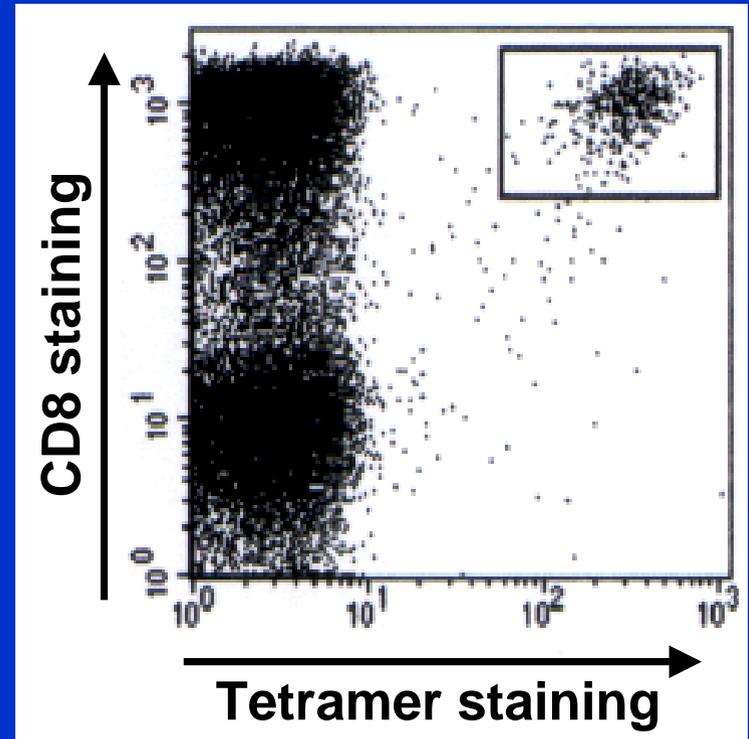
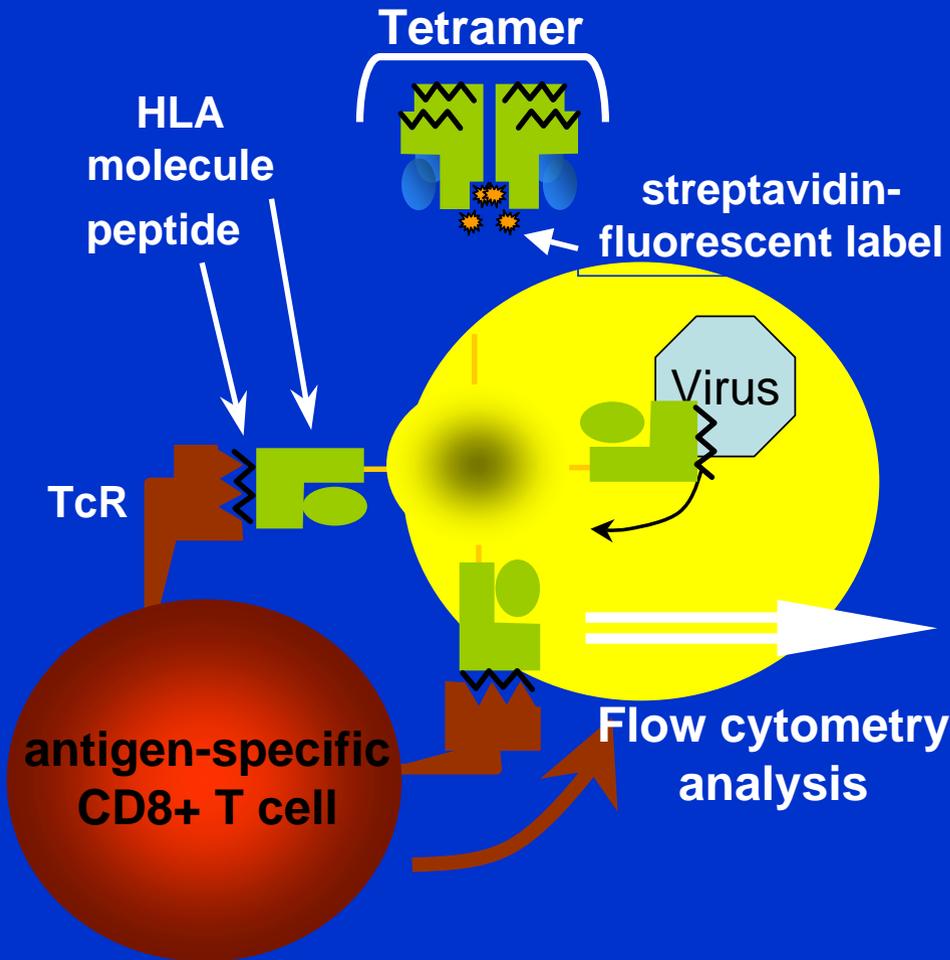
## Transformation du CTL effecteur en CTL mémoire



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



# Peptide-HLA class I tetrameric complexes to identify antigen-specific CD8<sup>+</sup> 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** **-**

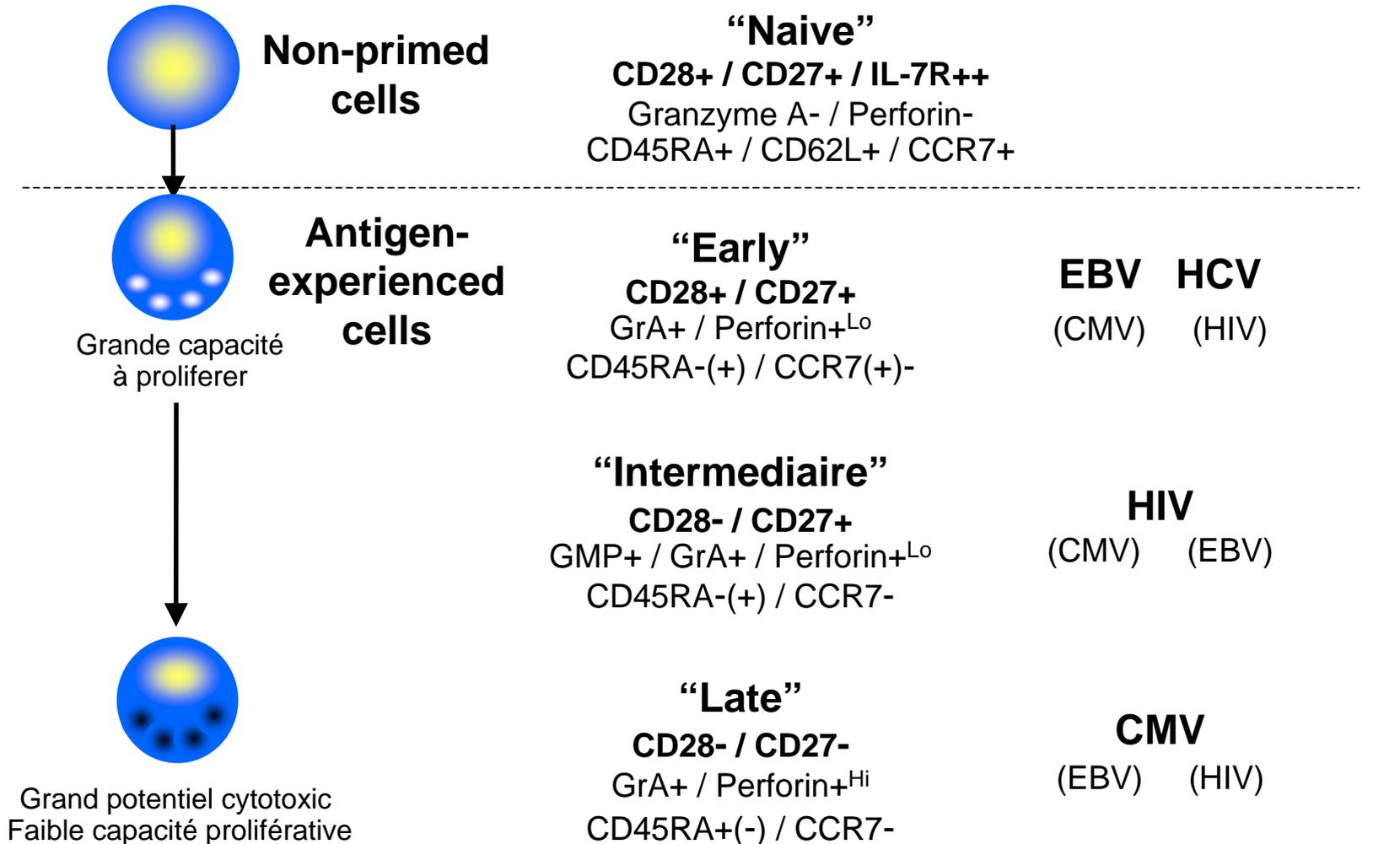
- **Persistance de la mémoire indépendante de l'Ag et fonction de l'induction initiale:** (*Ahmed, Immunity, 1998*)

	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

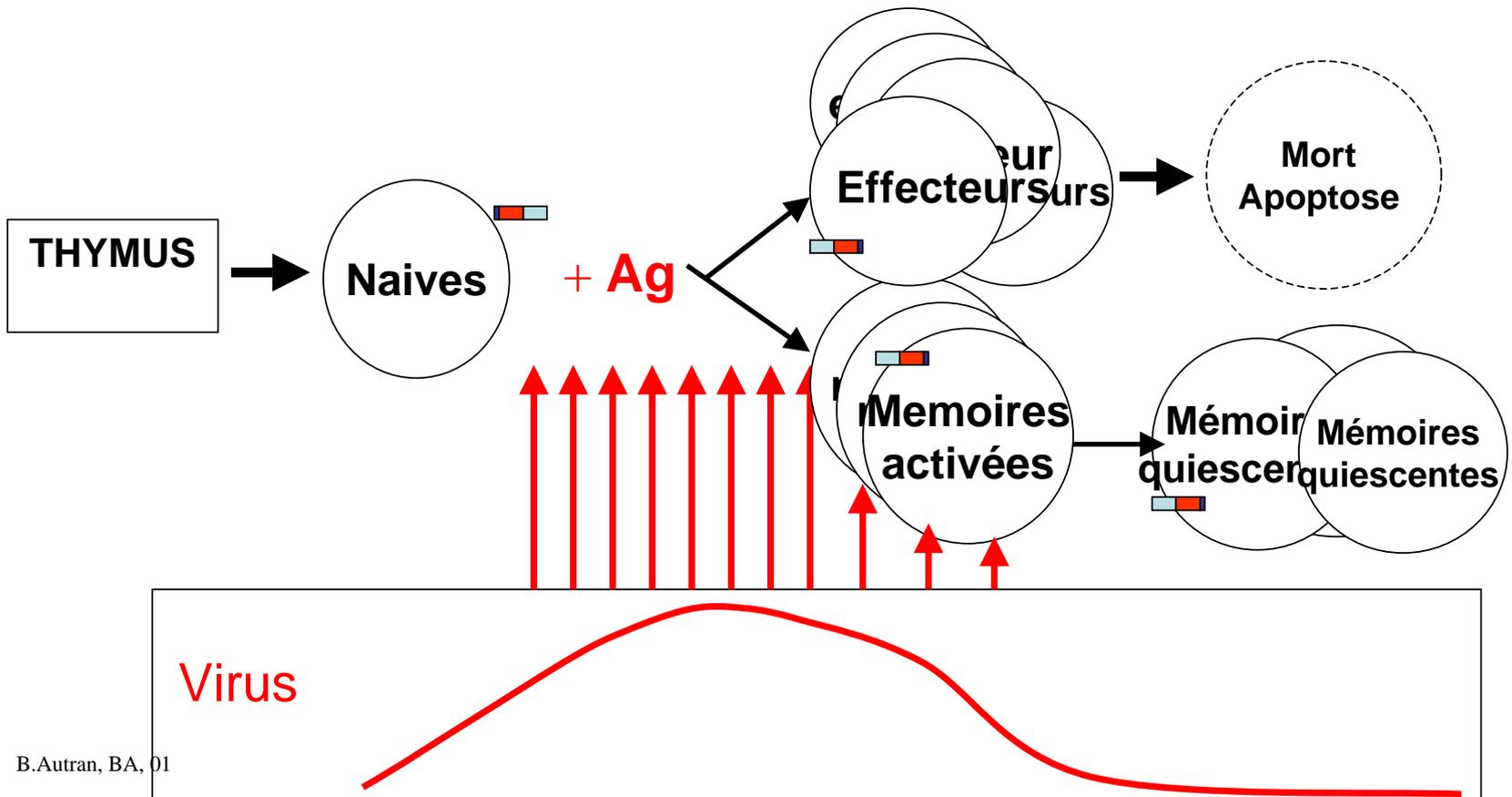


# Homeostasie des Lymphocytes T au cours des infections : régulation quantitative par la quantité de pathogènes

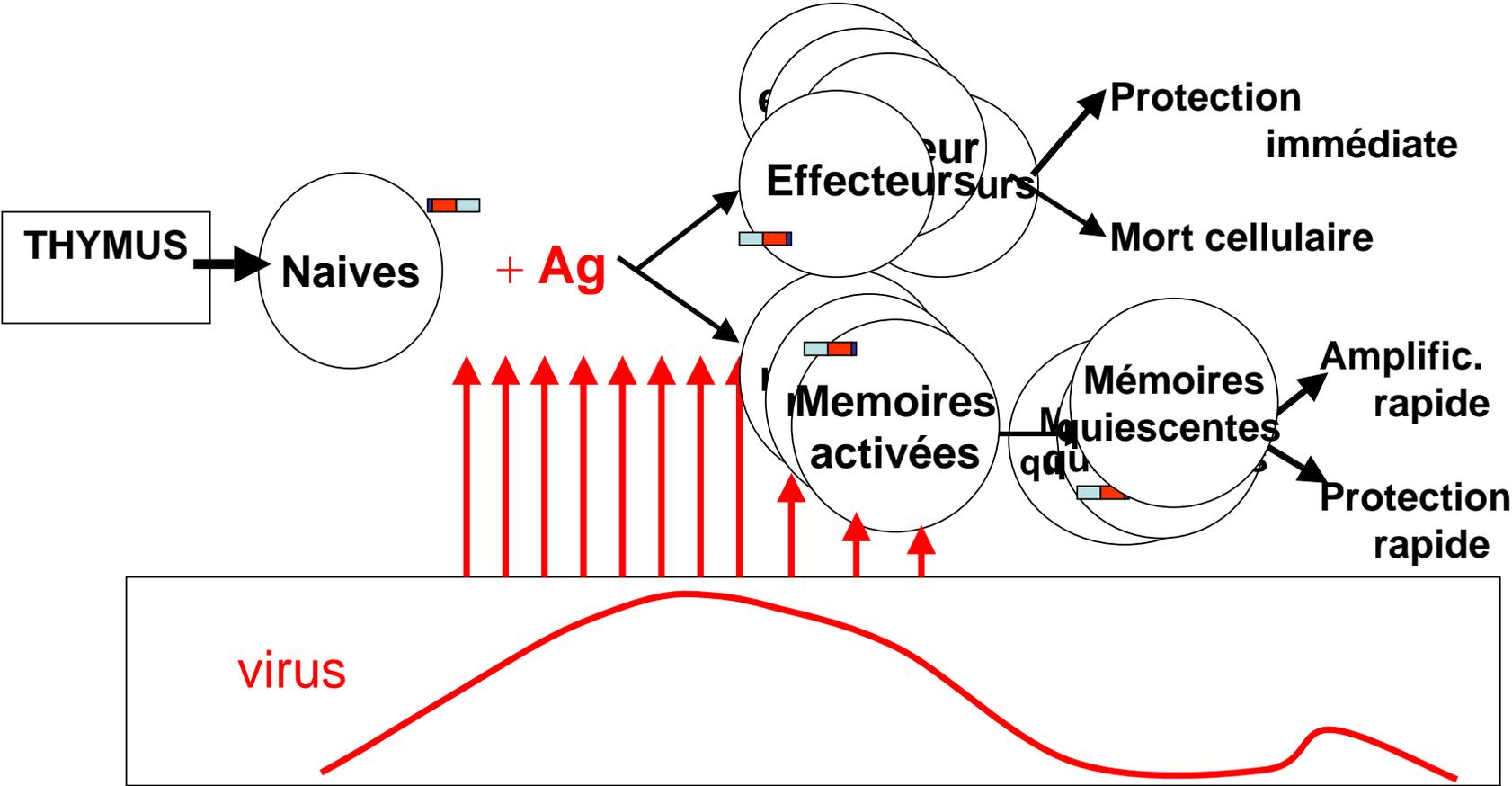
Fréquences:  $< 10^{-6}$

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

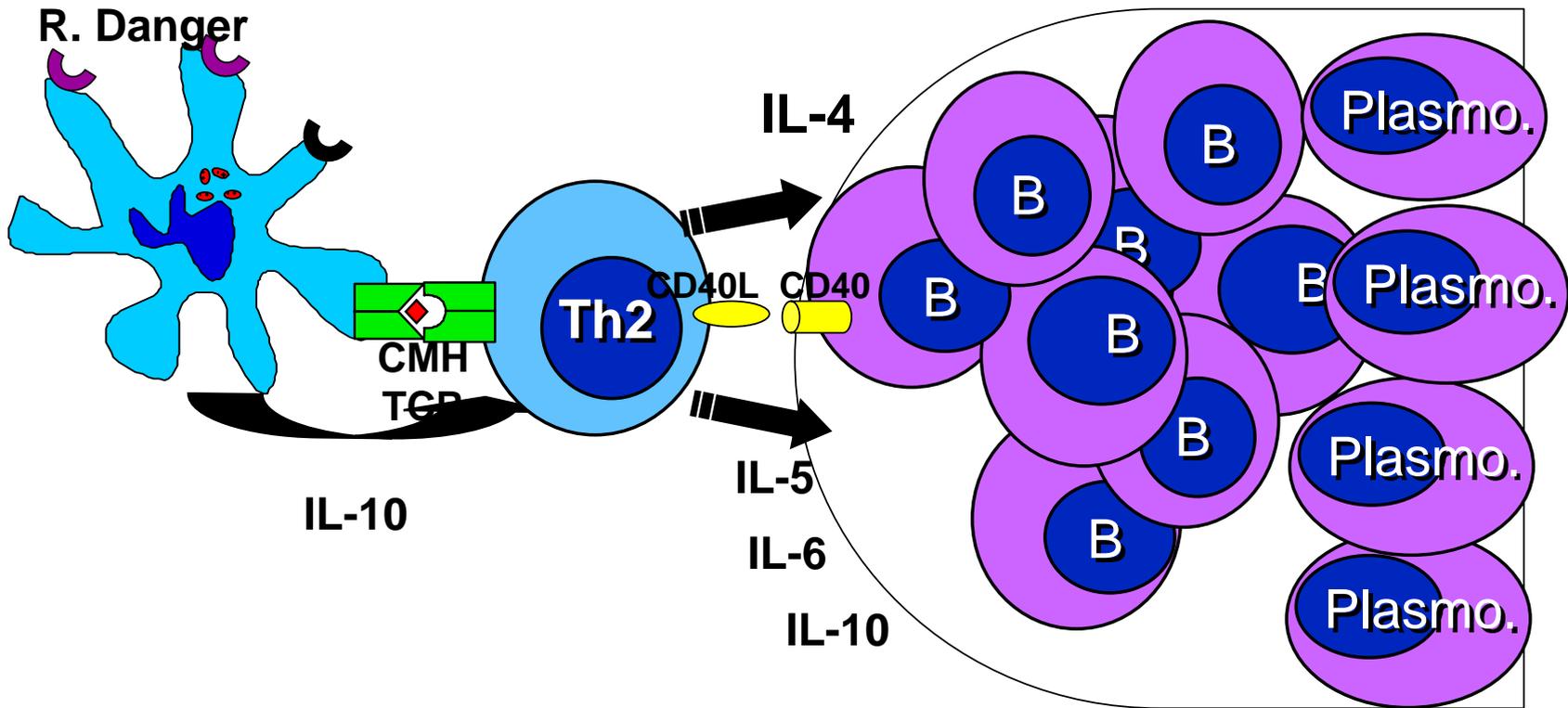
$10^{-4}$   $10^{-5}$



# 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 accroit 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

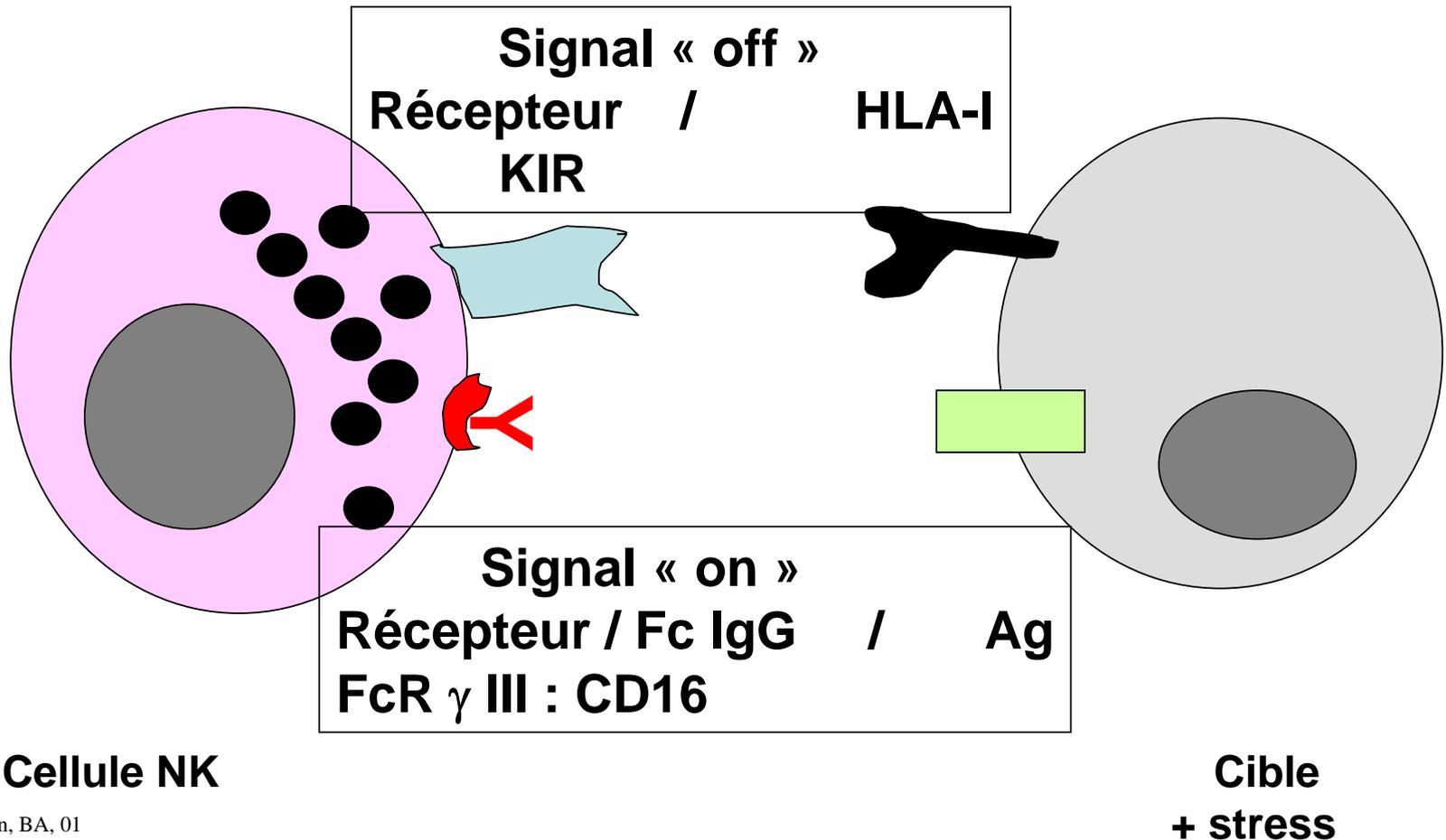
- Opsonisation / macrophages

- **Ac + Lymphocytes NK: ADCC**

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

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

---



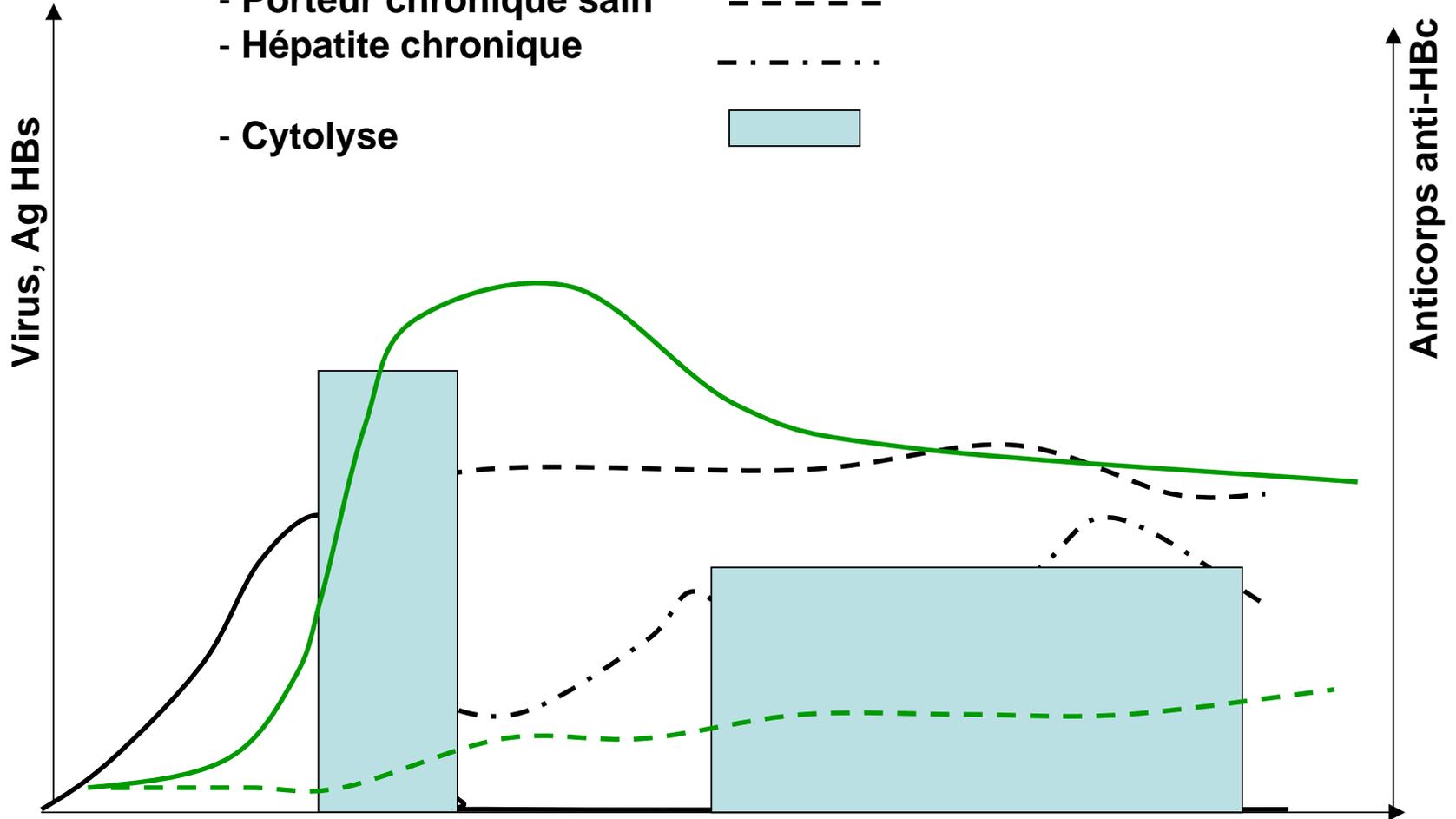
# Immunopathologie des infections virales

---

- **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**: cytolysse hépatique >> nécrose (hépatite fulminante)
    - Si cytokines > CTL : cytolysse modérée + guérison
    - Si faibles cytokines et CTL: pas de cytolysse, portage chronique (Nouveau-Nés)

# Hépatite B:

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

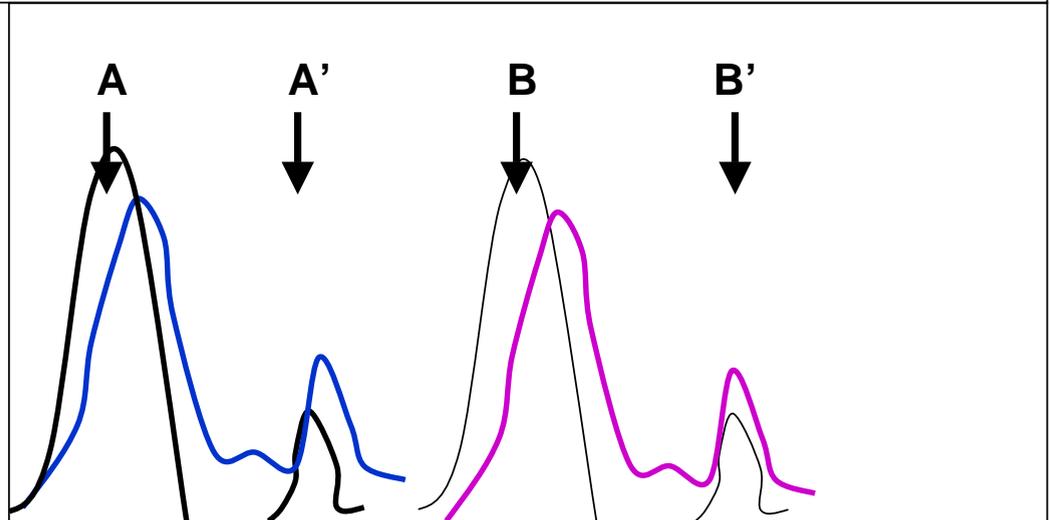


# Mécanisme d'échappement viral à l'Immunité anti-virale : Variabilité antigénique

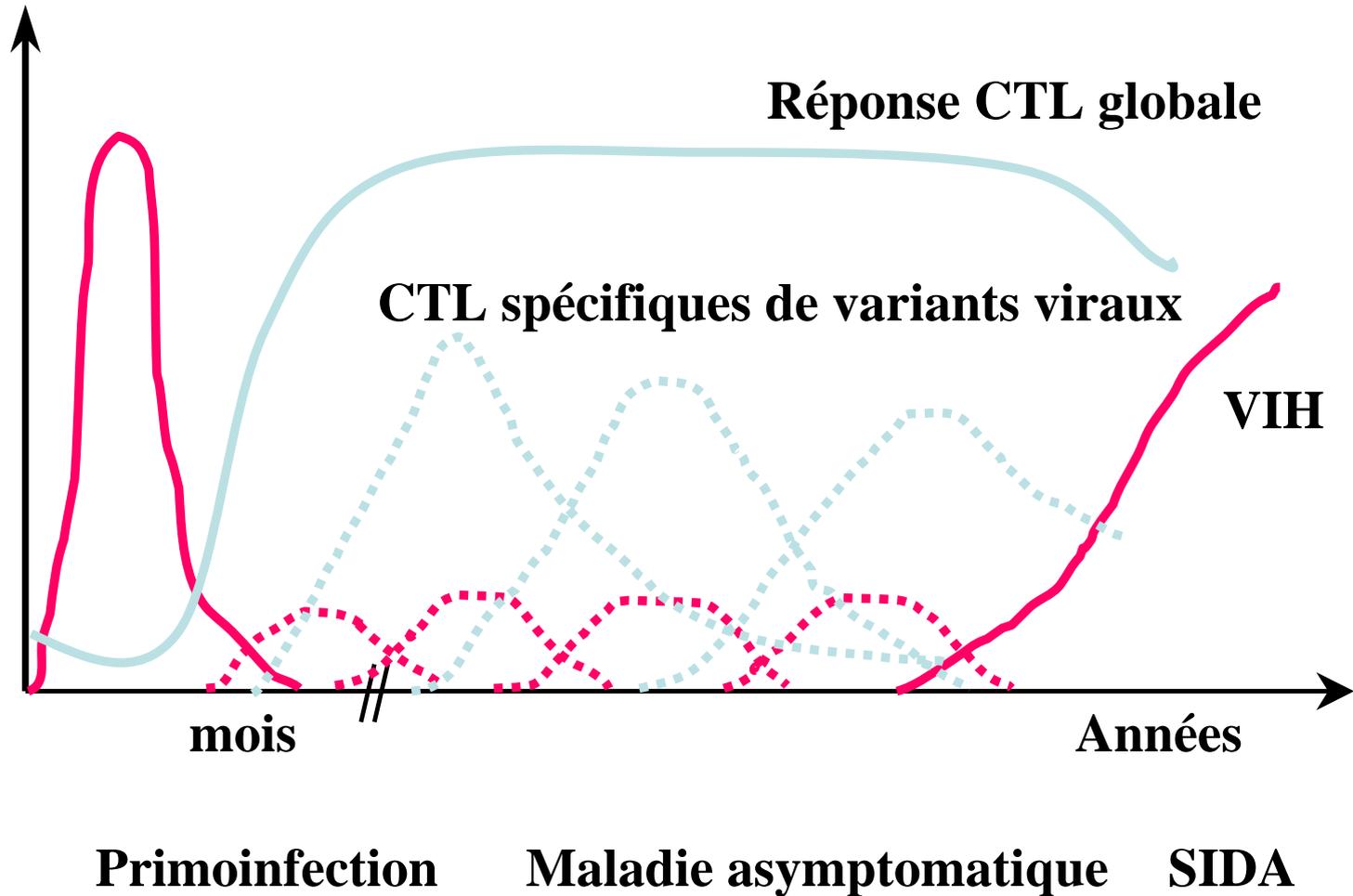
- **Grippe (Influenza A):** Épitope matrice 57-66 restreint / HLA-A2

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:**

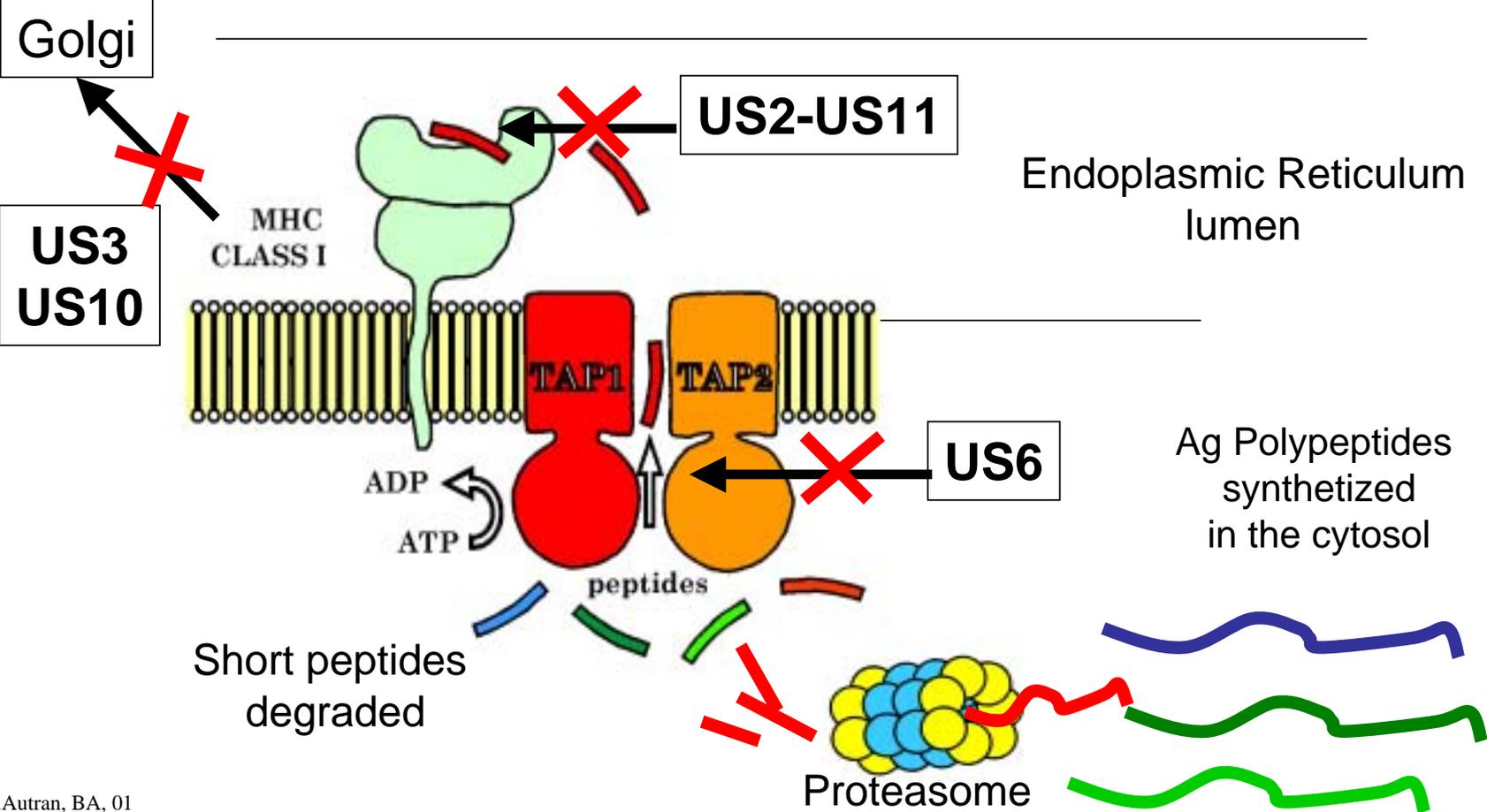
- **Latence: Herpès Virus : phénomène actif + transcription protéines spécifiques**

- **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:

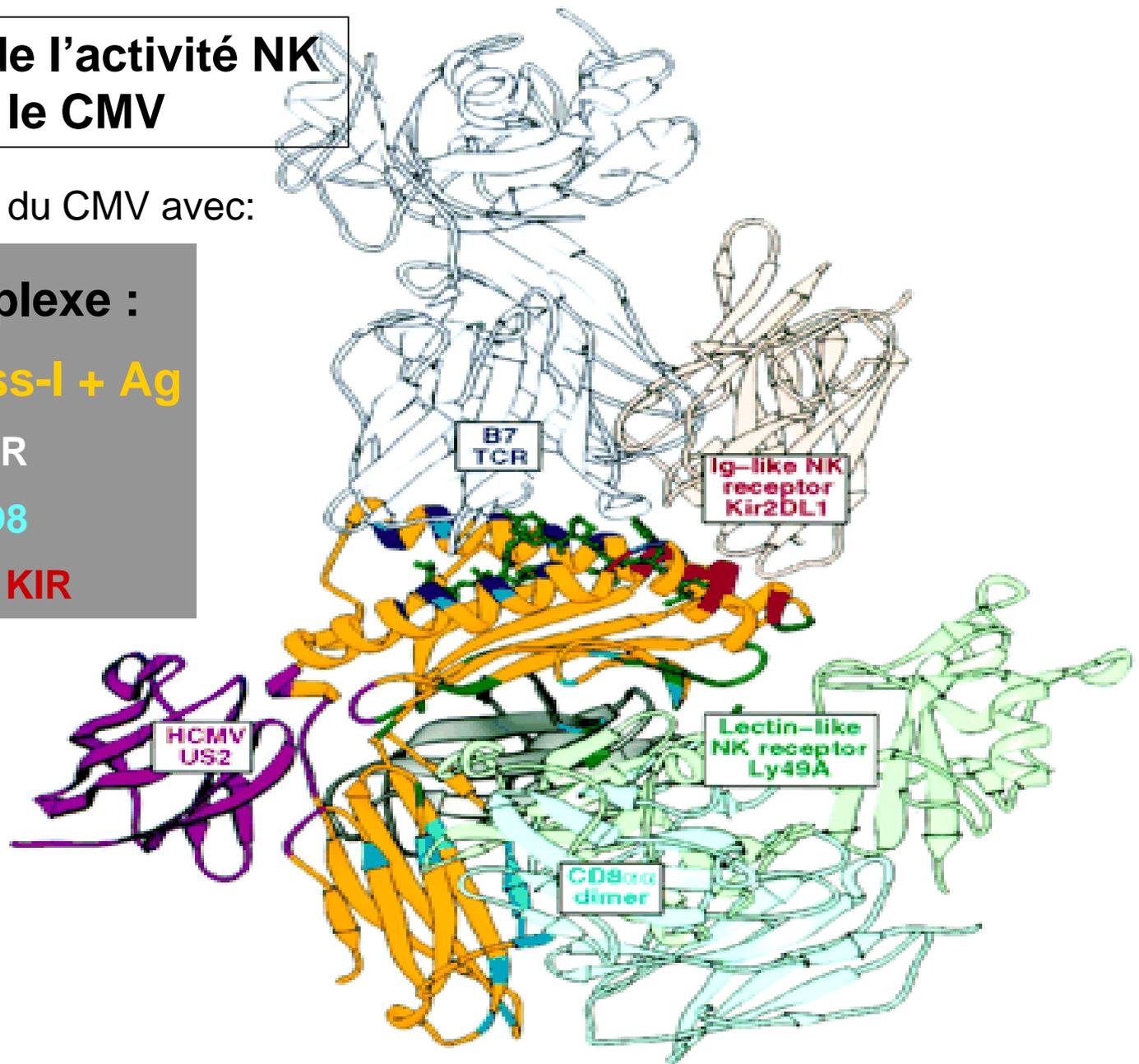
**Le complexe :**

**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**