COURS
MEB5000
VIRO

STRATEGIES DE SURVIE DES VIRUS ET DEFENSE DE L'HOTE

d'après le cours de Jean-Louis VIRELIZIER, Unité d'Immunologie Virale, Institut Pasteur, Paris.

INTRODUCTION

L'étude des moyens de défense de l'organisme contre les infections virales concerne tous les secteurs de l'Immunologie, aussi bien spécifiques que non spécifiques. Il n'est bien entendu pas question des les aborder tous ici pour eux-mêmes. Cette revue a donc pour but de décrire ce qui est plus particulier à l'Immunologie Virale, compte-tenu du caractère original des agents pathogènes considérés, et de leurs stratégies de réplication variées. Les virus confrontent le système immunitaire de deux façons très différentes: soit comme antigènes particulaires complexes (la particule virale), soit sous forme de cellules infectées exprimant de nouveaux antigènes membranaires. Dans ce dernier cas, la situation peut paraître voisine de celle de l'Immunologie des Tumeurs, avec toutefois une différence considérable: les antigènes présentés sont étrangers. Ils sont codés par le génome viral, et par conséquent reconnaissables et utilisables dans des vaccins. La liste des mécanismes effecteurs potentiels de l'immunité antivirale est importante, mais ne doit pourtant pas faire illusion. Les espèces virales qui se sont développés et ont survécu jusqu'à notre époque n'ont pu le faire qu'en s'adaptant à leur milieu naturel, c'est-à-dire aux conditions de survie dans des organismes supérieurs malgré les moyens de défense antiviraux développés par ces derniers au cours de l'Evolution. Ainsi chaque maladie virale représente une situation de Relation Hôte-virus originale, réglée autant par les particularités du génome viral et sa stratégie de réplication que par les capacités de réponse de l'hôte. L'immunologiste devra dans chaque cas analyser le rôle propre de chaque effecteur de l'immunité et la stratégie d'échappement du virus, afin de proposer une thérapeutique appropriée.

I- LES ANTIGENES VIRAUX ET LEUR RECONNAISSANCE PAR LE SYSTEME IMMUNITAIRE

Les virus, au contraire de la plupart des autres agents infectieux, n'ont pas de potentiel propre de multiplication. Ils ne peuvent qu'introduire dans les cellules leur matériel génétique, et utiliser la machinerie transcriptionnelle des cellules vivantes pour se répliquer. En ce faisant, les virus y expriment leurs antigènes structuraux, qui vont s'assembler pour créer de nouvelles particules virales. Toutefois, pour que la transcription des antigènes de structure ait lieu, il est nécessaire que le virus exprime d'abord ses antigènes non structuraux. Il s'agit du produit de gènes viraux codant habituellement pour des enzymes dont le rôle est essentiel dans la mise en route de la transcription virale. Le système immunitaire est donc amené à reconnaître les antigènes viraux sous deux formes très différentes: dans un cas, il s'agit d'une particule virale,

entourée de son enveloppe protéique. Ces antigènes structuraux externes sont reconnus par les anticorps, qui peuvent aussi interférer avec l'infectiosité du virion. Dans l'autre cas, il s'agit d'une cellule infectée. La membrane plasmatique de cette cellule est le siège de l'assemblée de la particule virale, et contient donc tous les antigènes viraux structuraux, qui y sont reconnaissables aussi bien par les anticorps que par les lymphocytes T. Une particularité de l'immunologie virale, qu'il faut souligner d'emblée, est que la plupart des épitopes des antigènes non structuraux sont également exprimés à la membrane des cellules infectées. Certaines protéines non structurales le sont de façon intégrale, et sont dès lors reconnaissables même par les anticorps. La plupart le sont sous la forme de courts peptides (9 acides aminés dans le cas de leurs inclusions dans les molécules HLA de classe I) inclus dans la cavité distale des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), de la même manière que les protéines sont présentées aux lymphocytes T après processing dans les cellules présentatrices de l'antigène. Ceci rend compte du fait que le répertoire d'antigènes viraux détectables par les lymphocytes .T sur une cellule infectée est très supérieur à celui que représente une particule virale, puisqu'il s'y rajoute les nombreux épi topes non structuraux. Mieux encore, il apparaît de plus en plus que les antigènes viraux non exposés à la surface des particules virales sont volontiers "immunodominants", c'est-à-dire reconnus préférentiellement par les lymphocytes T CD4 comme CD8. C'est par exemple le cas de la nucléoprotéine (NP) du virus de l'influenza, antigène structural mais interne à la particule virale, où il n'est pas reconnaissable par les anticorps. Nous avions montré que la NP est exprimée à la membrane des cellules infectées (1) et les travaux plus récents d'Alain Townsend (2) ont montré qu'il s'agit d'un antigène immunodominant pour les lymphocytes T cytotoxiques. De même, les travaux de Ulrich Kozinowski (3) ont fait apparaître le rôle immunodominant des antigènes non structuraux très précoces (IEA) du cytomégalovirus murin.

La cinétique de l'expression des antigènes internes ou non structuraux à la membrane des cellules infectées est un élément essentiel dans l'efficacité de la réponse immune. Une reconnaissance précoce au cours de l'infection cellulaire est essentielle, afin que la cellule puisse être détruite ou la réplication inhibée dès le début de l'infection, à un stade où les particules virales ne sont pas encore assemblées. Dans le cas d'une reconnaissance tardive, l'effet des lymphocytes T sera moindre, voire nocif en ne faisant que disséminer l'infection par la destruction d'une cellule en cours de production de particules virales infectantes. Il se trouve en effet que les antigènes viraux immunodominants sont d'expression très précoce, comme cela a été observé aussi bien pour la NP de l'influenza (1) que pour les antigènes IEA (d'où leur nom) des virus du groupe herpès. Pour ce qui concerne cette dernière famille virale, cette notion est capitale puisque toute réactivation à partir de l'état de latence passe nécessairement par l'expression prioritaire, et exclusive pendant un long moment, des antigènes précoces (EA) et très précoces (IEA). A ce stade, une reconnaissance spécifique par des lymphocytes T spécifiques a toutes les chances d'être efficace.

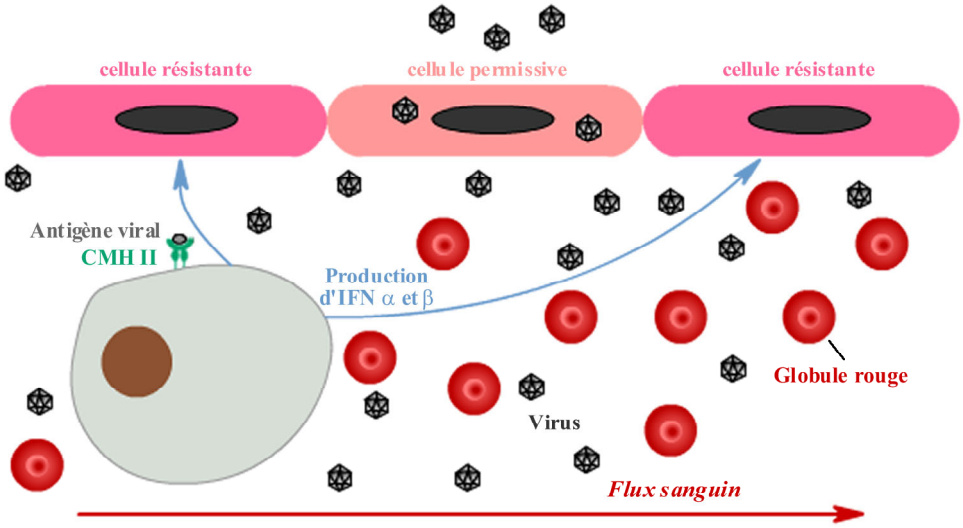
II- IMMUNITE « NATURELLE » VIS A VIS DES INFECTIONS VIRALES

Cet aspect de la résistance des organismes supérieurs à l'infection virale est à la limite de la définition de l'Immunologie, puisqu'il met en jeu des mécanismes non spécifiques et n'impliquent pas de reconnaissance des antigènes viraux dans le contexte des antigènes majeurs d'histocompatiblité (MHC). Pourtant ces mécanismes ont un rôle essentiel dans le contrôle de la dissémination des virus dans l'organisme, de façon parfois si efficaces qu'ils

permettent à eux seuls la protection, sans toutefois interférer, bien au contraire, avec l'induction d'une mémoire immunologique spécifique.

Ces phénomènes étant génétiquement déterminés, ils sont beaucoup plus faciles à analyser dans les lignées murines consanguines que chez l'Homme. En l'absence de toute immunisation préalable, l'infection expérimentale avec un type de virus donné d'un pannel de lignées murines montre que certaines lignées sont totalement susceptibles, répliquant activement le virus, alors que les animaux d'autres lignées contrôlent très bien et complètement l'infection. Dans ce dernier cas, il est aisé de montrer que la résistance naturelle n'est due ni aux anticorps ni à la reconnaissance spécifique par les lymphocytes T, puisque les immunosuppresseurs les plus puissants n'empêchent pas le contrôle de l'infection. La génétique du système est complexe, et ne dépend pas du génotype MHC. Le phénomène dépend à la fois de la famille virale utilisée et du fond génétique, puisqu'il suffit de changer d'infection virale pour observer que le pattern de résistance et de susceptibilité naturelles chez les diverses lignées murines testées change complètement. Enfin ce phénotype, bien que génétiquement déterminé, n'est pas présent à la naissance dans les lignées résistantes, et s'acquiert chez la souris au cours des premières semaines de la vie.

L'analyse *in vitro* montre que la base du phénomène de résistance naturelle est la faible permissivité des cellules individuelles à la réplication virale. Dans le modèle d'infection expérimentale par le virus de l'hépatite murine (MHV-3), un coronavirus, nous avons montré qu'il existait une corrélation absolue entre la permissivité des cultures de macrophages et le destin de l'infection *in vivo*. La résistance naturelle à l'infection par MHV-3 peut-être abolie par la neutralisation *in vivo* de la production d'interférons alpha et beta murins grâce à l'administration d'antisérums spécifiques (4). Il apparaît donc que les phénomènes de résistance naturelle sont dépendants de l'interféron. La production d'interféron, très précoce au cours de l'infection, agit très rapidement sur toutes les cellules de l'organismes et y diminue la permissivité à l'infection virale. Cet effet systémique est particulièrement critique au niveau des cellules assurant, au cours d'une virémie, une barrière anatomique entre les cellules cibles finales du virus (hépatocytes, neurones, etc..) et le sang, c'est-à-dire au niveau des cellules bordant les vaisseaux sanguins, en particulier les cellules de Kuppfer du foie dans le cas de virus hépatotropes. Cette barrière anatomique, infranchissable par une particule virale autrement que par réplication, devient une barrière fonctionnelle non permissive sous l'effet de l'interféron.



Immunité naturelle

Le cas de figure représenté est celui d'une virémie. Les particules virales circulantes ne peuvent atteindre leurs organes cibles (par exemple le foie ou le cerveau) qu'après avoir traversé une barrière anatomique et fonctionnelle constituée de cellules endothéliales (ou cellules de Kuppler dans le cas des sinusoides hépatiques). Le degré de permissivité de ces cellules à la réplication virale est déterminé génétiquement, en fonction de la capacité de ces cellules à répondre à l'interféron alpha (IFN α) ou beta (IFN β) par la transcription de protéines antivirales, variables selon le type de virus considéré. Des cellules "nulles" (non T, non B, non adhérentes, et sans marqueur spécifique connu, mais porteurs d'antigènes HLA, de classe II) sont responsables de l'essentiel de la production d'interféron alpha/beta après stimulation par les particules virales, et régulent ce type d'immunité dite "naturelle".

Le contrôle génétique du phénomène de résistance naturelle porte en fait plus sur la sensibilité aux effets antiviraux de l'interféron que sur sa production. Dans le modèle MHV-3, l'acquisition du phénotype de résistance aux cours des premières semaines de la vie est retardée lorsqu'un sérum neutralisant les interférons alpha et beta est administré dès la naissance (4). Il a été montré par ailleurs que la neutralisation de la production "spontanée" d'interféron endogène dès la naissance a pour résultat de maintenir les macrophages péritonéaux des animaux traités dans un état de permissivité à l'infection virale. Ce degré de permissivité décroît progressivement avec l'âge chez les animaux normaux, mais reste proche de celui de la naissance chez les animaux traités par les anticorps anti-interféron (5). Ces observations impliquent qu'une production permanente, mais très faible au point d'être indétectable, d'interférons alpha et beta existe, et que cette production a probablement un rôle important dans le contrôle homéostatique de diverses fonctions cellulaires, en particulier la résistance individuelle des cellules à la réplication virale, et l'état d'activation des macrophages, ainsi que nous l'avons préalablement discuté (6).

Dans le modèle de résistance murine au virus de l'influenza, les mécanismes qui sous-tendent le contrôle génétique de la sensibilité aux effets antiviraux des interférons alpha et beta ont été élucidés. Les lignées murines génétiquement capables de répondre à la production endogènes de ces interférons par la transcription du gène Mx et la production de la protéine antivirale correspondante sont résistantes au virus de l'influenza (7). Dans les lignées murines génétiquement susceptibles à ce virus, des anomalies de la réponse du gène Mx a l'interféron rendent inefficace la production, par ailleurs normale chez les animaux, de l'interféron. La protéine Mx n'agit que sur la réplication de l'influenza, et sur aucun autre virus. On peut

imaginer qu'à chaque grande famille virale, correspond un type de protéine cellulaire différente et inductible par l'interféron, si l'on peut extrapoler une hypothèse générale à partir du modèle influenza, le seul toutefois dans lequel ce mécanisme soit démontré. S'il en était ainsi, on concevrait mieux pourquoi le pattern de résistance/sensibilité "naturelle" de diverses lignées murines est variable selon le virus utilisé, alors qu'il reste dans tous les cas dépendant de la production, et plus encore de la sensibilité génétiquement contrôlée aux effets antiviraux de l'interféron.

Il existe trois grands types d'interféron. L'interféron gamma est produit par les lymphocytes T (CD4 ou CD8) stimulés spécifiquement, mais aussi par les cellules NK stimulées spécifiquement par l'interleukine 2. Ce type d'interféron possède avant tout un rôle immunorégulateur, comme nous le discutons plus bas. Les interférons alpha (nombreux gènes et pseudo-gènes) et beta (un seul gène) ont sans doute évolué à partir d'un gène ancestral commun, car ils partagent d'importantes homologies, et le même récepteur membranaire. De nombreux types cellulaires peuvent sécréter de l'interféron beta, en particulier après contact avec des particules virales. Parmi les leucocytes, c'est par contre un type cellulaire très minoritaire (une cellule sur 1000 environ parmi les leucocytes circulants) qui produit l'essentiel de l'interféron alpha induit par les infections virales. Le lignage de ce type cellulaire n'est pas encore caractérisé, et ces leucocytes, qui expriment les antigènes HLA de classe Il, restent très mystérieux. Leur importance est pourtant grande, compte-tenu du rôle essentiel de la production d'interféron alpha dans les phénomènes de résistance naturelle aux infections virales que nous venons de décrire.

III- CELLULES « TUEUSES NATURELLES » (NK) : ROLE DANS LA CYTOLYSE DES CELLULES INFECTEES OU ROLE SECRETOIRE ?

Au début des années 80, la mise en évidence d'une population leucocytaire originale, sans marqueurs de cellules T ou B et non adhérente, capable de détruire *in vitro* des cellules infectées par les virus, a soulevé un grand intérêt en tant qu'effectrice potentielle de l'immunité virale non spécifique. Les cellules NK sont en effet capables de détruire des cellules cibles infectées en l'absence d'addition d'anticorps spécifiques, à travers des mécanismes de reconnaissance encore largement incompris, non restreints par le CMH. Leur cytotoxicité peut être augmentée *in vitro* par les interférons, mais aussi par l'interleukine 2 (IL2), et augmente précocement au cours des infections, qu'elles soient virales ou non. Ces propriétés font des cellules NK d'excellents candidats comme cellules effectrices contrôlant les infections virales.

Toutefois, un certain nombre d'arguments expérimentaux ont amenés à nuancer la place des cellules NK en Immunologie Virale. Les animaux porteurs d'un défaut génétique d'activité NK (mutation beige / beige, l'équivalent du syndrome de Chediak-Higashi chez l'homme) montent une résistance naturelle à la plupart des infections virales peu ou pas diminuée. La déplétion en cellules NK créée chez la souris par l'administration d'anticorps anti-asialo GM1 aggrave l'infection par les virus de la famille Herpès. Toutefois, il faut remarquer que ce type d'anticorps n'est pas strictement spécifique des effecteurs NK, et que l'administration de ces anticorps diminue de 60 à 95% la cytoxicité lymphocytaire T spécifique au cours de l'infection expérimentale par le virus de la vaccine ou de la chorio-méningite lymphocytaire (8). Cette observation inattendue suggère que le rôle antiviral des effecteurs NK pourrait être indirect, ou en tous cas non strictement lié à la fonction cytotoxique des cellules NK elles-

mêmes. Il a été montré *in vitro* que l'IL2 induit la sécrétion d'IFN γau niveau des leucocytes du sang périphérique humain porteurs de l'antigène membranaire CD16, et donc ayant le phénotype de cellules NK (9). Il est désormais connu que les cellules NK ont un potentiel sécrétoire important, et admis que cette sécrétion de cytokines, en particulier d'IFNγ, peut réguler les interactions cellulaires multiples qui contrôlent les infections virales. En effet, l'IFNγ est une cytokine importante, capable d'induire la transcription et l'expression membranaires des antigènes du CMH, en particulier des antigènes HLA de classe II sur toutes sortes de types cellulaires, et représente en outre un MAF (Macrophage Activating Factor) essentiel pour le fonctionnement de l'axe lymphocyte T / macrophage, ainsi que nous l'avons précédemment discuté (6).

IV- ROLE DES ANTICORPS SPECIFIQUES DANS LA PREVENTION ET LA GUERISON DE CERTAINES INFECTIONS VIRALES

Ayant été le seul mode d'immunité connu pendant longtemps, la production d'anticorps spécifiques a été considérée comme le seul moyen de protection vis-à-vis des infections virales. Cette opinion ancienne a été révisée largement depuis les importants travaux qui ont démontré le rôle essentiel de l'immunité lymphocytaire T, au point de faire oublier l'importance des anticorps dans la défense de l'hôte contre les infections virales. Il est temps de réhabiliter ce versant important de l'immunité virale, tout en le nuançant : d'une part, on a trop tendance à oublier que l'on ne peut pas raisonner sur les infections virales en général, mais qu'il faut analyser le rôle de chaque effecteur du système immunitaire pour chaque famille de virus considérée. Il apparaît ainsi que les anticorps jouent un rôle mineur dans le contrôle des infections à virus herpès ou à rétrovirus, par exemple, alors que leur production est essentielle pour prévenir et guérir les infections à picorna-, myxo- et flavivirus. D'autre part, il existe une confusion regrettable dans l'esprit de beaucoup de scientifiques entre l'immunité de prévention où les anticorps jouent souvent un rôle capital, et l'immunité de guérison, où l'immunité à médiation lymphocytaire T devient souvent prédominante. Cette notion est importante dans l'élaboration des vaccins anti-viraux du futur. Par ailleurs, il est utile de garder toujours en mémoire que les deux types d'immunité sont étroitement intriqués: l'effet protecteur des anticorps peut s'exercer à travers, ou en association avec des phénomènes cellulaires, et enfin la production même d'anticorps anti- viraux (effet "helper") est toujours thymo-dépendante, ce qui souligne l'un des grands rôles des lymphocytes CD4 dans les défenses antivirales, comme nous le discuterons plus loin.

Il suffit de se remémorer les leçons qu'apporte l'étude de ces "expériences de la nature" que sont les déficits immunitaires congénitaux chez l'Homme pour se convaincre de l'importance de la production des anticorps comme moyen de défense anti-viral. Les patients atteints d'agammaglobulinémie congénitale, sans autre anomalie immunologie détectable, souffrent d'infections très graves à picornavirus, en particulier à échovirus et poliovirus, alors que les infections à virus herpès ou vaccine, ou encore la rougeole ne sont pas spécialement fréquentes ou graves chez ces individus. De même, le transfert d'anticorps maternels spécifiques, dont le taux et la spécificité sont mesurables dans le sang du cordon ombilical, protègent les nourrissons contre les épidémies de crèche à virus respiratoire syncitial et à influenza. Ces dernières observations indiquent clairement que la présence préalable d'anticorps peut prévenir ces infections virales. Cette immunité de prévention à médiation humorale s'observe même dans des infections à virus de la famille Herpès, puisque l'on peut prévenir la varicelle chez des sujets immunodéprimés par l'administration de

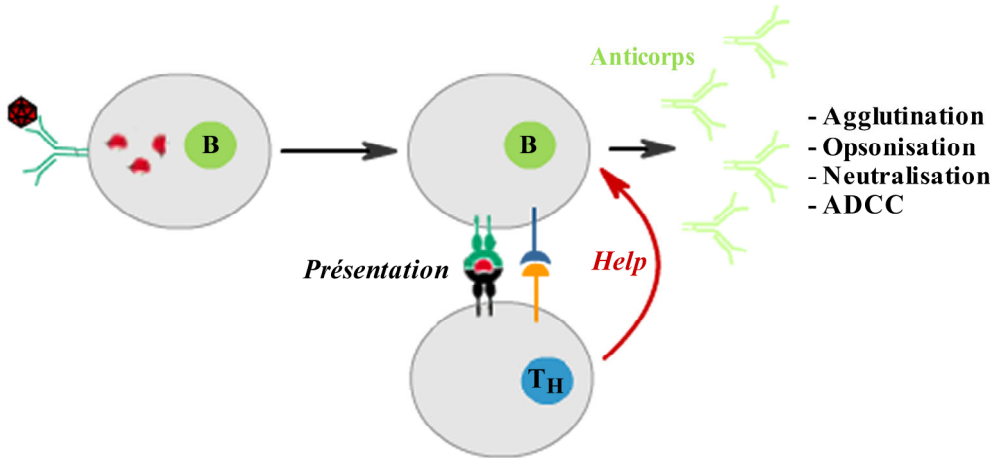
gammaglobulines spécifiques, pourvu que cette administration soit faite sitôt après le contage. On mesure ici l'importance des anticorps à ce stade très précoce, puisque l'on sait bien que les réactivations du virus VZ, sous forme de zona, survient chez les immunosupprimés malgré la présence d'anticorps spécifiques neutralisants. Est-ce à dire que les anticorps spécifiques ne peuvent que prévenir, et jamais guérir, une infection virale? Cela n'est pas le cas, puisque nous avons pu interrompre la virémie et l'évolution de méningo-encéphalites à poliovirus vaccinaI chez des enfants agammaglobulinémiques par administration d'anticorps anti-poliovirus à un stade très tardif et disséminé de l'infection (10). De même, au cours d'infections expérimentales, le transfert d'anticorps 24 ou 48 heures après l'inoculation virale permet d'arrêter la dissémination des virus coxsackie (11) ou influenza A (12) chez des animaux immunosupprimés. Ces observations chez l'Homme et l'animal d'expérience indiquent que les anticorps peuvent participer à la guérison, et pas seulement la prévention, d'infection à picornavirus et myxovirus.

Il n'en reste pas moins que les anticorps spécifiques ne peuvent pas éradiquer les virus à l'intérieur des cellules infectées, et qu'ils ne peuvent donc agir seuls dans le processus de guérison d'une maladie virale établie. Dans le cas de l'infection à poliovirus, c'est avant tout la phase de virémie, permettant la dissémination de cet entérovirus depuis son site primaire d'infection (le tube digestif) qui est bloquée par les anticorps. Le rôle des anticorps paraît plus modeste dans la protection de la muqueuse digestive elle-même. Ceci permet d'envisager que les anticorps n'agissent pas seuls, même chez les animaux immunosupprimés chez lesquels ils sont passivement transférés. Ainsi dans l'infection expérimentale à virus influenza, les anticorps (12) et la production locale d'interférons alpha et beta (14) participent au contrôle de l'infection. Il est donc probable que les anticorps neutralisent les particules virales dès qu'elles sont libérées par les cellules infectées, alors que l'interféron diminue la permissivité à la réplication virale des cellules non encore infectées. Dans le cas des virus qui se répliquent essentiellement, au moins au début de l'infection, dans des cellules de la muqueuse, l'élimination de ces cellules à renouvellement constant pourrait rapidement terminer un processus infectieux déjà contrôlé, en termes de dissémination virale, par l'association anticorps/interféron.

V- MECANISMES D'ACTION DES ANTICORPS ANTIVIRAUX

Puisque la plupart des anticorps qui protègent contre les infections virale après transfert *in vivo* sont également neutralisants *in vitro*, il est tentant d'imaginer que c'est à travers une neutralisation vraie que ces anticorps agissent chez l'animal. Or le phénomène même de neutralisation virale n'est pas toujours facile à définir *in vitro*, et pourrait bien ne pas être toujours responsable de la protection *in vivo*. En culture cellulaire, le cas de figure le plus simple est une inhibition par l'anticorps spécifique de l'attachement de la particule virale à son récepteur cellulaire, ainsi que cela est observé dans le cas du poliovirus (15). Pour d'autres virus, cependant, l'inhibition de l'attachement n'est pas seul en cause, puisque des événements postérieurs à l'entrée du virus, et dépendant notamment du pH intra-cellulaire, peuvent moduler les propriétés "neutralisantes" des anticorps. Dans le cas des lentivirus, et en particulier du virus Visna, la situation est encore plus complexe, car les capacités de neutralisation des anticorps dépendent du type cellulaire utilisé *in vitro* (16). Dans les cultures de fibroblastes, l'anticorps prévient en effet l'attachement de la particule virale. Par contre, la

cinétique de la neutralisation virale en culture de macrophages (la cible privilégiée du virus Visna) est très longue (15 minutes à 37°C). Les mêmes anticorps qui neutralisent immédiatement en culture de fibroblastes doivent être pré-incubés longuement avec les particules virales pour les neutraliser en culture de macrophages, du fait de leur faible affinité. Il apparaît que les lentivirus ont développé un tropisme d'une telle affinité par les macrophages que les particules virales peuvent échapper à la réponse neutralisante de l'hôte (16), au moins dans leur cellule cible préférentielle. Ce type d'observations doit amener à considérer avec précaution les tests de neutralisation *in vitro*, et plus encore l'extrapolation de leur signification *in vivo*.



Immunité humorale

Les particules virales, et leurs protéines solubles vont subir une protéolyse aboutissant à leur présentation aux lymphocytes T par les cellules spécialisées (APC) qui peuvent être des lymphocytes B, des macrophages ou des cellules dentritiques (cellules folliculaires dendritiques ou cellules de Langerhans). Les lymphocytes B prolifèrent et se différencient, grâce à l'effet accessoire des lymphocytes T helper, en plasmocytes secrétant des anticorps. Ceux-ci peuvent débarrasser les liquides physiologiques des particules virales libres en se combinant, selon leurs classes et leurs spécificités, pour les agglutines, opsoniser et neutraliser. Le phénomème de cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC) pourrait permettre à ces derniers de détruire de façon spécifique des cellules infectées exprimant des épitopes viraux conformationnels à leur membrane.

Dans le cas des flavivirus, des observations encore plus troublantes ont été rapportées. Ainsi, le transfert d'anticorps monoclonaux spécifiques de protéines non-structurales du virus de la fièvre jaune, sans aucun effet neutralisant *in vitro*, protège les animaux d'expérience (17). Ces données suggèrent que ce type d'anticorps protège en reconnaissant les cellules infectées, et non pas les particules virales. Ceci amène à discuter le rôle éventuel du phénomène de lyse cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) dans la protection induite par certains anticorps de type IgG. Ce type de cytotoxicité est effectué par des cellules non T, non B et non adhérentes porteuses d'un récepteur membranaire pour le fragment Fc des IgG, et est très efficace *in vitro* dans la lyse des cellules infectées par des virus, qu'elles reconnaissent de façon très spécifique, à travers les anticorps appropriés. Bien que l'on trouve dans les lésions tissulaires induites au cours de certaines infections virales à la fois des effecteurs cellulaires de type ADCC et des anticorps correspondants, aucune preuve décisive ne démontre le rôle de ce phénomène *in vivo*. Dans ce domaine, il faut également savoir que les macrophages en cultures peuvent aussi effectuer le phénomène ADCC, et la possibilité qu'ils puissent jouer ce rôle *in vivo* ne devrait pas être sous-estimée.

VI- LE PHENOMENE DU « CROSS HELP »

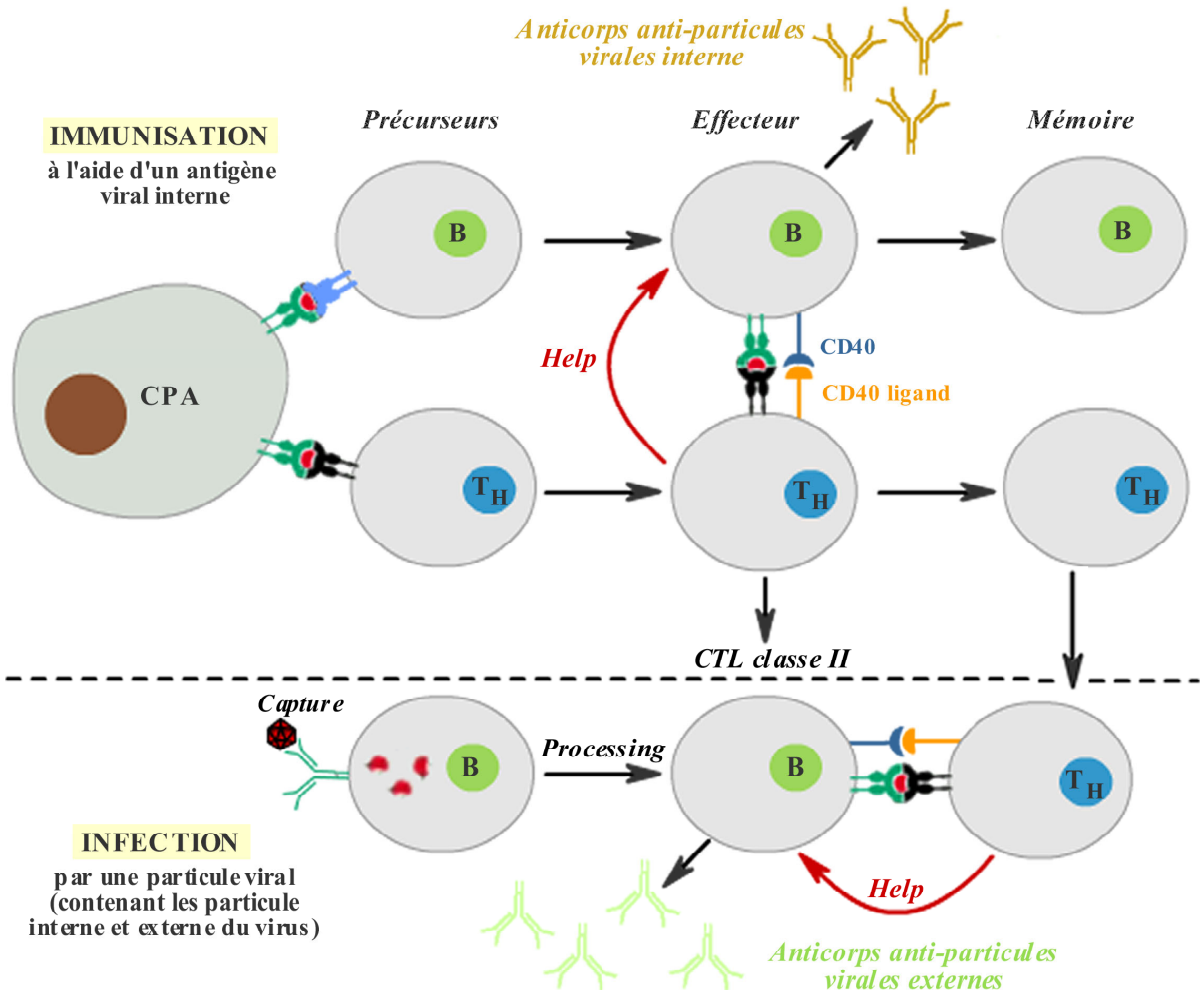
Il est bien connu que la production d'anticorps antiviraux est T-dépendante, comme celle de la grande majorité des protéines, quelque soit leur origine. Ainsi, par exemple, l'hémagglutinine purifiée du virus de l'influenza n'induit pas la formation d'anticorps chez les souris déplétées en cellules T (18). Il est intéressant de noter que ceci n'est pas dû à une absence de reconnaissance par les lymphocytes B. En effet, lorsque l'on reconstitue le système immunitaire de ces animaux immunisés, mais n'ayant produit aucun anticorps décelable, par des thymocytes syngéniques, un rappel antigénique induit une réponse- anticorps de type secondaire (19). Ceci indique qu'en l'absence d'effet « helper » détectable *in vivo*, un certain degré de reconnaisance et un développement de mémoire lymphocytaire B peut avoir lieu. Par contre, la différentiation terminale des lymphocytes B en plasmocytes produisant des anticorps est absolument dépendante de la collaboration avec les lymphocytes T accessoires (ou « helper »). Les lymphocytes T helper ont donc un rôle critique, bien qu'indirect, dans la protection contre les infections virales, au moins dans le cas des virus comme l'influenza pour lesquels l'effecteur le plus important de l'immunité est l'anticorps spécifique (12). Cette notion est confirmée par l'effet protecteur obtenu chez la souris nude par le transfert de clones lymphocytaires T restreints par le CMH de classe II et capables de collaborer, *in vitro* comme *in vivo*, à la production d'anticorps anti-hémagglutinine (20). De même, il a été suggéré que la protection vis-à- vis de l'infection expérimentale par le virus de l'herpès simplex (HSV), chez des souris immunisées par la glycoprotéine D du HSV, est médiée, au moins en partie, par des anticorps neutralisants dont la production est T -dépendante (21).

L'un des grands moyens d'échappement de certains virus au contrôle par le système immunitaire est le développement d'une stratégie d'extrême variabilité génétique. Un exemple caricatural en est donnée par les lentivirus, comme le virus Visna et celui de l'Immunodéficience Acquise (VIH), mais aussi par le virus de l'influenza, pour lequel le phénomène de dérive antigénique est particulièrement bien documenté. La production d'anticorps au cours d'une infection grippale naturelle ou expérimentale couvre un répertoire de spécificité très large, comprenant en particulier des anticorps protecteurs, spécifiques des épitopes de la partie distale de l'hémagglutinine. L'émergence de nouvelles souches épidémiques se caractérise par un variation antigénique ayant lieu précisément au niveau de ces épi topes, créant ainsi un "trou dans le répertoire lymphocytaire B" qu'exploite la nouvelle souche virale variante. Cette variation minime s'est donc produite dans un (ou quelques) site critique permettant au virus d'échapper à l'immunité humorale induite, dans une population donnée, par l'épidémie de grippe précédente.

Le répertoire des épitopes du virus de l'influenza reconnus par les récepteurs lymphocytaires T (TCR) des lymphocytes helper est très vaste, puisqu'il comprend au moins douze spécificités différentes, réparties parmi toutes les protéines du virus (22). Ce répertoire couvre aussi bien les épi topes très variables, comme ceux de l'hémagglutinine, que les épi topes au contraire très conservés dans la plupart des souches virales. En d'autres termes, la dérive antigénique concerne avant tout les antigènes externes de l'influenza, mais beaucoup moins les antigènes internes comme les protéines M et NP. De façon très frappante, les épitopes de ces protéines internes sont préférentiellement reconnus par les lymphocytes T helper.

Ce caractère immunodominant des épitopes conservés pour les lymphocytes T helper peut permettre au système immunitaire de s'adapter aussi rapidement que possible aux soudaines

variations antigéniques de l’hémagglutine de l'influenza, grâce au phénomène du "cross-help". Il est en effet formellement démontré, *in vitro* comme *in vivo*, que des lymphocytes helper spécifiques d'un épi tope interne peuvent efficacement collaborer avec les lymphocytes B produisant des anticorps protecteurs dirigés contre les antigènes externes du virus, en particulier l’hémagglutine. Il a été montré chez la souris nude que le transfert de clones lymphocytaires T, restreints par le CMH de classe II et spécifiques d'épitopes présents dans les protéines M ou NP, permet de restaurer la production d'anticorps neutralisants anti-hemagglutinine et de protéger les animaux contre l'infection (23). Pour cette fonction de collaboration T/B *in vivo*, les clones anti-NP ou anti-M sont au moins aussi efficaces que ceux qui sont spécifiques de l’hémagglutinine elle- même. Ce phénomène de cross-help n'est pas spécifique du modèle influenza, mais paraît au contraire très général, et peut-être universel. Il a été observé également dans le cas du virus de l'hépatite B (HBV), où des lymphocytes T helper spécifiques de l'antigène HBc collaborent avec des lymphocytes B producteurs d'anticorps protecteurs anti-HBs (24). De même, dans le cas du virus HSV, une glycoprotéine de 115 kd, qui ne contient pas d'épitopes reconnus par les anticorps neutralisants, possède des déterminants capables d'activer des lymphocytes T helper; ces derniers confèrent une solide protection *in vivo* (25).
Le mécanisme du phénomène de cross-help n'est pas parfaitement élucidé.



Représentation schématique du phénomène de « cross-help ».

Au cours d'une immunisation primaire, les systèmes lymphocytaires T et B reconnaissent un large répertoire d'antigènes viraux présenté par les cellules présentatrices de l'antigène (APC). En particulier, ainsi que cela est présenté, le système T va développer une mémoire spécifique vis-à- vis des antigènes internes du virus (exemple: NP, nucléoprotéine de l'influenza, M, protéine matricielle, C, protéine du core du virus de l'hépatite B). Lors de l'infection par un virus dont les antigènes externes se sont modifiés, mais dont les antigènes internes sont restés inchangés, les lymphocytes T CD4 à mémoire vont collaborer avec les lymphocytes B qui ont reconnu le nouveau sérotype viral. Ces lymphocytes B jouent un double rôle: Ils produisent des anticorps contre les antigènes externes du nouveau sérotype (HA, hemagglutinine de l'influenza, G, glycoprotéine de membrane, S, protéine d'enveloppe du virus de l'hépatite B, etc...). Par ailleurs, ils capturent les particules virales grâce à leurs immunoglobulinesde membrane et présentent l'ensemble des épitopes potentiels du virus, dont les épitopes internes, dans le contexte HLA de classe II aux lymphocytes CD4. Ces derniers collaborent en retour en permettant leur production d'anticorps anti-antigènes externes. Cette reconnaissance intra-structurale différentielle permet à un lymphocyte T helper spécifique d'épitopes viraux conservés de collaborer avec des lymphocytes B produisant des anticorps contre des épitopes de l'enveloppe virale, souvent protecteurs.

Mais il est clair que ce phénomène est associé à une reconnaissance intra-structurale du virus différente pour les lymphocytes T et les lymphocytes B. Chacune de ses deux lignées lymphocytaires va acquérir son répertoire anti-viral en fonction du génotype de l'hôte et de son propre type de récepteur membranaire. Les lymphocytes B reconnaissent les antigènes à

travers leurs immunoglobulines de membrane. Confrontées à une particule virale, ces dernières ne peuvent y reconnaître que les antigènes externes. En ce faisant, elles permettent au lymphocytes B d'intérioriser la particule virale entière, et de lui faire subir la protéolyse ("processing") qui aboutit à l'expression membranaire de peptides viraux associés aux molécules du MHC, en particulier de classe II. Ces lymphocytes B seront dès lors capables de présenter très efficacement aux lymphocytes CD4 un vaste répertoire d'épitopes viraux, provenant en particulier de protéines virales internes. Les lymphocytes CD4 de spécificité "anti-épitope interne" seront activés, et activeront en retour le lymphocyte B qui leur présentent ces antigènes. Or, ces lymphocytes B sont nécessairement programmés pour produire des anticorps anti-épitopes externes, puisque la spécificité des anticorps sécrétés est la même que celle des immunoglobulines de membrane, et que ces dernières n'ont pu reconnaître dans une particule virale que les antigènes externes. Le phénomène de cross-help pourrait donc être dû au fait que les lymphocytes B effectuent deux fonctions, celle de production d'anticorps et celle de présentation de l'antigène aux lymphocytes CD4. Cette situation paraît être très particulière à l'Immunologie Virale car elle concerne les antigènes particulaires complexes donnant lieu à une réponse lymphocytaire T, dont les particules virales représentent l'exemple le plus abouti.

Quelque soit le mécanisme intime de ce phénomène, son importance est considérable en épidémiologie virale, comme dans la conception des vaccins du futur. Son interprétation finaliste est que le système lymphocytaire CD4 est en situation de permettre de faire face au mieux, et le plus rapidement possible, à un changement soudain d'antigénicité virale, ou en général à des sérotypes viraux différents de ceux que le système immunitaire de l'hôte avait reconnus auparavant. Dès que de nouvelles immunoglobulines de membrane reconnaissent le nouvel épitope B "protecteur", la mémoire lymphocytaire T CD4 peut produire un effet helper de type secondaire, et favoriser le développement d'une réponse-anticorps, nécessairement de type primaire, contre le nouvel épi tope. De telles réponses-anticorps, primaires mais accélérées, ont en effet été observées chez la souris immunisée successivement avec des sous-types différents, mais à réactivité croisée, d'hémaglutinine du virus de l'influenza (19). En matière d'épidémiologie de l'influenza, ce phénomène a été décrit sous le nom de "péché originel antigénique".

Les conséquences du phénomène de cross-help en matière de stratégies vaccinales sont également très importantes. Compte-tenu des progrès technologiques actuels, on pourrait être tenté d'utiliser comme préparation vaccinale de petites protéines recombinantes, ou de simples peptides synthétiques correspondant aux antigènes donnant lieu à des réponses humorales neutralisantes et protectrices. Cette attitude, toutefois, n'est que superficiellement logique, et peut aboutir à de graves déboires. L'immunogénicité des peptides est souvent médiocre, et impose l'utilisation d'adjuvants qui ne peuvent remplacer la dissection naturelle d'un virus par le système lymphocytaire T, et moins encore la reconnaissance intrastructurale différentielle d'une particule virale par les lymphocytes T et B, décrite plus haut. Dans ces conditions, la quantité d'anticorps produite sera médiocre malgré la répétition des injections, ce qui constitue un grave obstacle aux campagnes de vaccination, particulièrement dans le Tiers-Monde. Une stratégie vaccinale de qualité doit prendre en compte ce phénomène, et utiliser dans une préparation vaccinale non seulement le ou les épitopes B "protecteurs", mais aussi les déterminants antigéniques "helper" dont on a vu qu'ils ne sont pas habituellement situés sur la même protéine virale. Ceci amène à analyser plus finement que cela est habituellement réalisé les épi topes T et B de plusieurs protéines d'un même virus, et idéalement d'inclure ces deux types de déterminants dans la préparation vaccinale. Des expériences élégantes ont permis de montrer que l'immunogénécité médiocre d'un peptide B du virus de la fièvre

aphteuse peut être considérablement améliorée par l'addition d'un peptide étranger (ovalbumine ou myoglobuline) contenant des déterminants T helper (26). Ces résultats sont intéressants sur le plan académique, mais à tout prendre il paraît plus logique et souhaitable d'utiliser dans les futurs vaccins viraux les déterminants helper immunodominants du virus lui- même, afin d'obtenir le meilleur effet de rappel lors du contact de l'individu vacciné avec la particule virale, dès le début du contage.

VII- ROLE DES EFFECTEURS LYMPHOCYTAIRE T DANS LE CONTROLE DES INFECTIONS VIRALES

Les lymphocytes T spécifiques exercent un rôle important, en temps qu'effecteurs directs, dans un grand nombre d'infections virales. Ceci est attesté par l'observation que la déplétion en lymphocytes T (cellules CD3-positives) aboutit à une aggravation de l'évolution de ces infections virales, dans des conditions où le transfert passif d'anticorps spécifiques ne modifie pas, ou très peu, l'évolution de la maladie. C'est le cas, en particulier, des infections à virus du groupe herpès. Il reste cependant à comprendre comment les lymphocytes T exercent ce contrôle direct, indépendamment des anticorps et donc de la fonction helper.

Le point de vue manichéen séparant les lymphocytes T "helper" des lymphocytes T "suppresseurs cytotoxiques" sur la base de leur phénotype CD4 et CD8 respectivement n'est plus acceptable. Les cellules T "supressives" n'ont toujours pas été identifiées en tant que sous- population, au point de faire douter de leur existence même. Les phénomènes de suppression dépendants des lymphocytes T sont d'ailleurs complexes, et font intervenir aussi bien les populations CD4 que CD8. Les deux fonctions effectuées directement par les lymphocytes T sont la cytotoxicité et la sécrétion de lymphokines. Toutes deux peuvent avoir un rôle antiviral, d'ailleurs non mutuellement exclusif, et toutes deux sont effectuées aussi bien par les populations CD4 que CD8. Les lymphocytes T porteurs de la molécule CD4, et restreints dans leur reconnaissance par le CMH de classe II, peuvent détruire spécifiquement des cellules cibles infectées par le virus d'Epstein-Barr (27,28,29), de la rougeole (30), ou de l'influenza (31). Ce phénomène important est passé longtemps inaperçu dans les tests de relâchement de chrome *in vitro* mesurant l'effet cytotoxique des lymphocytes T (CTL), parce que les cibles utilisées étaient toujours des fibroblastes, cellules n'exprimant pas spontanément *in vitro* les antigènes du CMH de classe II. Ce qui définit en fait les lymphocytes CD4 et CD8, ce n'est pas une fonction particulière, mais leur capacité à reconnaître les épitopes (viraux ou non), respectivement dans le contexte du CMH de classe II ou de classe I. Dans les deux grandes populations, la liaison du TCR avec l'antigène présenté par la molécule du CMH appropriée aboutit à une activation lymphocytaire qui transforme une cellule précurseur, réputée inactive, en un clone de cellules filles capables de se différencier en effecteur de l'immunité antivirale.

A - Fonction cytotoxique des lymphocytes T anti-viraux

La fonction cytotoxique est celle qui caractérise le mieux les lymphocytes T antiviraux *in vitro*. Le test de relâchement du chrome par les cellules infectées est un remarquable outil de recherche permettant d'analyser la spécificité et la restriction des lymphocytes T spécifiques des épi topes viraux. Peu après la reconnaissance par le lymphocyte T (CTL), la cellule cible montre une désintégration nucléaire. Le mécanisme intime de cette destruction reste mal

compris, et semble commun aux cellules CTL de type CD4 et CD8, ainsi que cela a été montré dans le cas du virus influenza (32). Le problème majeur est de savoir si de tels phénomènes cytotoxiques sont à l'oeuvre *in vivo*. Dans le cas du virus de la chorio-méningite lymphocytaire (LCM), le parallélisme entre le nombre de CTL spécifiques transférés et le taux de transaminases relâché par le foie des animaux infectés a été interprété comme un équivalent *in vivo* du test de relâchement de chrome observé *in vivo* (33). Ceci ne constitue pas une preuve absolue, puisque des phénomènes non spécifiques pourraient détruire *in vivo* des cellules infectées reconnues spécifiquement par des clones de type CTL. Dans le cas du virus influenza, toutefois, il a été monté en utilisant une infection par deux souches virales différentes, que la protection induite par le transfert de clones CTL n'est observée que contre la souche reconnue par le clone, ce qui indique une spécificité à la fois dans la reconnaissance et dans la fonction de protection (34). On serait donc tenté, au vue de ces expériences, d'imaginer que les lymphocytes T CD8 "classiques" ont en fait un rôle antiviral *in vivo* à travers la reconnaissance et la destruction directe des cellules infectées. La question est pourtant loin d'être résolue. Il a été plus récemment montré que des souris déficientes en beta-2 microglobluline, qui ne peuvent développer des CTL de type CD8, peuvent néanmoins contrôler une infection expérimentale par le virus de l'influenza, mais succombent lorsqu'elles sont déplétées en cellules T CD4 (35). Dans le modèle de l'infection expérimentale à cytomégalovirus murin (CMV), les lymphocytes CD4 ne sont pas essentiels pour la protection pourvu que les populations CD8 soient conservées. Toutefois, après déplétion en CD8, les lymphocytes CD4 peuvent compenser ce défaut et assurer la protection (35). Enfin, une certaine compartimentalisation est observée dans ce modèle expérimental, puisque les lymphocytes CD8 paraissent importants pour la protection dans tous les organes excepté les glandes salivaires, où les lymphocytes CD4 semblent contrôler l'infection. On doit constater qu'en matière d'immunologie virale, et particulièrement en ce qui concerne les CTL, il faut se méfier des généralisations hâtives, et éviter d'attribuer à une sous-population ou à une fonction lymphocytaire la responsabilité exclusive de la protection.

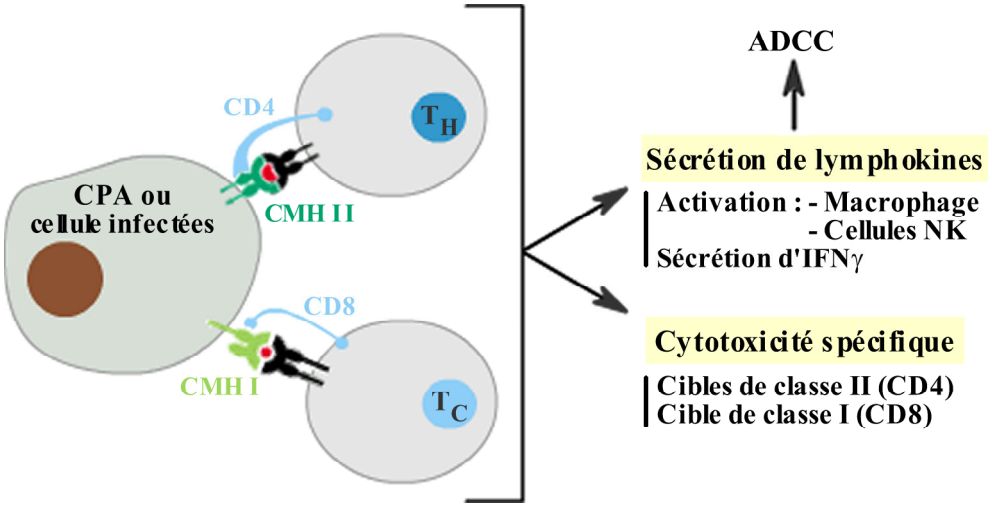
Comme les lymphocytes T helper, les CTL reconnaissent préférentiellement les épitopes viraux internes, et même les épitopes des protéines virales non-structurales. Nous avons déjà signalé que la protéine NP du virus influenza est reconnue de façon immunodominante par les CTL de type CD8 chez les animaux convalescents (2). D'autres équipes ont confirmée ce phénomène en vérifiant, par la technique des dilutions limites, la fréquence prédominante des CTL spécifiques des antigènes internes du virus influenza (36). Cette observation importante a été confirmée dans d'autres modèles d'infection virale expérimentale, en particulier avec le virus respiratoire syncitial (37). Mieux encore, il a été élégamment montré qu'une majorité de CTL reconnaît les antigènes non-structuraux IEA (très précoces) du CMV murin (38). La signification biologique de cette reconnaissance préférentielle est probablement très grande. D'une part, elle indique que le répertoire des CTL est complémentaire de celui des anticorps. D'autre part, elle permet aux lymphocytes T d'inhiber la multiplication virale très précocement, puisque les antigènes internes (1) et non-structuraux (38) sont exposés sous forme de peptides associés aux molécules du CMH bien avant que les antigènes externes ne le soient. En fait, la reconnaissance des antigènes non structuraux pourraient bien être le seul moyen pour les lymphocytes T de contrôler les événements précoces de la réactivation des virus latents. A ce stade, l'expression des antigènes non-structuraux est exclusive. C'est également le cas dans les cellules non-permissives à l'infection par les virus HSV ou CMV, où un blocage de l'expression des antigènes structuraux "tardifs" est observée. La reconnaissance préférentielle des antigènes viraux internes ou non-structuraux par les lymphocytes T leur permet probablement d'exercer une surveillance permanente sur les cellules infectées par les virus, dans des conditions d'efficacité optimale.

B - Sécrétion d'interféron gamma par les lymphocytes T immuns et son rôle dans la reconnaissance des antigènes viraux

Nous avons jusqu'à présent admis que les lymphocytes T contrôlent les infections virales à travers leur effet helper (production d'anticorps) ou de cytotoxicité (destruction de cellules infectées). Toutefois, les lymphocytes T immuns sont capables de sécréter une grande variété de cytokines. Parmi celles-ci, l'interféron gamma est doué d'activité antivirales et immunorégulatrices qui méritent discussion. Ce type d'interféron, comme les interférons de type alpha et beta, peut diminuer la permissivité des cellules à l'infection virale. A ce titre, il peut apparaître comme une effecteur direct de l'immunité cellulaire anti- virale, en complétant, cette fois après induction spécifique, l'effet des deux autres types d'interférons induits de façon très précoce et non spécifique dès les premières heures de l'infection.

Cette fonction des lymphocytes T n'est pas mutuellement exclusive de l'activité cytotoxique, bien au contraire. Il est formellement démontré que des clones lymphocytaires cytotoxiques CD8, à l'occasion de leur rencontre avec l'antigène viral spécifique à la membrane des cellules infectées, produisent très précocement et intensément de l'interféron gamma, ainsi que cela a été observé dans le cas du virus influenza (39). Il n'est donc pas exclu qu'une partie au moins des effets antiviraux des "CTL" antiviraux soient due à la sécrétion d'interféron gamma. Ceci souligne une fois de plus le caractère arbitraire de la définition d'une sous-population lymphocytaire par un phénotype, alors qu'un même clone peut effectuer, au moins potentiellement, plusieurs fonctions antivirales. Par ailleurs, l'effet de l'induction spécifique d'interféron gamma peut être indirect, et s'exercer à travers l'augmentation de la transcription et de l'expression membranaire des antigènes du CMH de classe I et II. Il a été récemment montré que l'interféron gamma peut ré-établir l'expression membranaire des molécules CMH de classe I en restaurant l'accès de peptides synthétisés de façon endogène aux molécules de classe I (40). Au niveau de certaines cellules de l'organisme, comme les neurones ou les lymphocytes, l'expression d'antigènes du CMH de classe II est nulle, et celle de classe I très médiocre. La reconnaissance d'antigènes viraux par les lymphocytes T immuns de type CD8 pourrait aboutir à l'augmentation d'antigènes de classe l, et favoriser la lyse de cellules infectées par des CTL de type CD8, eux-mêmes producteurs d'interféron gamma. Certains rétrovirus semblent avoir développé une stratégie d'échappement à cette boucle d'amplification médiée par l'interféron gamma. Ainsi le virus du sarcome de Rous inhibe la transcription des antigènes HLA de classe I dans les fibroblastes humains (40). De même, des fibroblastes murins infectés par le virus de la leucémie de Moloney montrent une expression augmentée d'antigènes du CMH de classe I. Toutefois, la co-infection par le virus du sarcome de Moloney abolit cette augmentation et diminue la reconnaissance et la lyse par les CTL spécifiques. L'inhibition de l'expression du CMH est contrecarrée par l'interféron gamma, en parallèle avec une augmentation de la susceptibilité à la lyse par les CTL (41).

L'interféron gamma a également une propriété très particulière, qu'il ne partage avec une autre lymphokine: celle d'être capable d'induire directement la transcription des antigènes du CMH de classe II. Ceci est particulièrement clair au niveau des macrophages. Cette activité au niveau des macrophages peut avoir d'importantes conséquences en termes de présentation des antigènes viraux aux lymphocytes CD4, et représente l'une des propriétés MAF (Macrophage Activating Factor) de cette lymphokine (6). Les monocytes-macrophages représentent une barrière fonctionnelle à la dissémination virale, ainsi que nous l'avons discuté au début de ce chapitre, et cette notion permet de relier les aspects spécifiques et non-spécifiques de la défense de l'hôte contre les infections virales.



Immunité spécifique cellulaire

Les lymphocytes T reconnaissent dans le contexte respectivement des antigènes d'histocompatibilité de classe II (lymphocytes CD4) ou de classe I (lymphocytes CD8) des peptides viraux après leur processing par les APC ou les cellules infectées. Cette stimulation induit deux fonctions: la sécrétion de lymphokines, et en particulier d'IFN gamma, qui active les macrophages et induit la transcription et l'expression membranaire des antigènes de complexe majeur d'histocompatibilité, en particulier de classe II. Les macrophages peuvent ainsi restreindre la réplication virale, et mieux présenter les épi topes viraux aux lymphocytes CD4. Les cellules non-immunocompétentes deviennent de meilleures cibles pour les cellules cytotoxiques, qui peuvent exprimer leur potentiel de reconnaissance de classe I (CD8) et II (CD4). Les cellules cytotoxiques ont le potentiel de lyser les cellules infectées et ainsi de diminuer la dissémination virale, pourvu qu'elles y reconnaissent de antigènes viraux exprimés précocement, avant le stade de l'assemblage des virions.

VIII- CONCLUSION

Le système immunitaire a développé des armes très puissantes pour lutter contre les infections virales. Il est probable que le développement même de ces effecteurs immunitaires a été conditionné, au cours de l'Evolution des espèces, par la nécessité de lutter contre les microorganismes (43). Toutefois, les grandes familles virales aujourd'hui présentes ont nécessairement développé des stratégies d'échappement au système immunitaire, leur permettant de survivre en tant qu'espèces. Le grand défi lancé aux immunologistes est donc de mieux comprendre ces stratégies virales, et de s'y opposer au mieux en bloquant les niches écologiques qu'utilisent les virus pour infecter les organismes supérieurs. De ce point de vue, les immunothérapies et les vaccins du futur devront être intelligemment adaptées à la grande variété et à la subtibilité des diverses situations de relation hôte-virus.

BIBLIOGRAPHIE

1- Virelizier, J.L., Allison, A.C., Oxford, J., and Schild, G.C. (1977) Early presence of ribonucleoprotein antigen on surface of influenza virus-infected cells. Nature, 266, 52-54

2- Townsend, A.R.M. and Skehel, J.J. (1984). The influenza A virus nucleoprotein gene controls the induction of both subtype-specific and cross-reactive cytotoxic T cells. Journal of Experimental Medicine, 160, 552-569.

3- Koszinowski, V.H., Reddehase, M.J., Keil, G .M. and Schickedanz, J. (1987) Host immune response to cytomegalovirus : Products of transfected viral immediate - early genes are recognized by cloned cytolytic T lymphocytes. Journal of Virology, 61-2054-2058.

4- Virelizier J.L. and Gresser, J. (1978) Role of interferon in the pathogenesis of viral diseases of mice as demonstrated by the use of anti-interferon serum V. Protective foIe in mouse hepatitis virus type 3 infection of susceptible and resistant strains of mice. Journal of Immunology, 120, 1616-1619.

5- Belardelli, F., Vignaux, F., Proietti, E. and Gresser, 1. (1984) Injection of mice with antibody ta interferon Tenders peritoneal macrophages permissive for vesicular stomatitis virus and encephalomyocarditis virus. Proceedings of National Academy of Sciences. USA, 81. 602-606.

6- Mogensen, S.C., and Virelizier, J .L.(1987) The interferon- macrophage alliance. ln : Interferon 8. Gresser, I. (ed.) Academic Press, London, pp 55-84.

7- Staeheli, P., and Haller, O. (1987) Interferon-induced MX protein : A mediator of cellular resist~nce to influenza virus. ln : Interferon 8. Gresser, 1. (ed), Academic Press, London, pp 1-23.

8- Stitz, L., Barenziger, J., Pircher, H., Hengartener, H. and Zinkernagel, R.M. (1986) Effect of anti-asialo GMI treatment *in vivo* or with anti-asialo GMI plus complement *in vitro* on cytotoxic T cell activities. Journal of Immunology, 136, 4674-4680.

9- Trinchieri, G;, Matsumoto-Kobayashi, M., Clark, S.C., Seehra, J., London, L. and Perussia, B. (1984) Response of resting human peripheral blood natural killer cells to interleukin 2. Journal of Experimental Medicine, 160, 1147-1169.

10- Virelizier, J .L. and Griscelli, C. (1977) Relation hôte-virus. I. Complications virales des déficits immunitaires congénitaux. Archives de Pédiatrie, 34, 813 -819.

11- Rager-Zisman, B. and Allison, A.C. (1973) Effects of immunosuppression on Coxskie B-3 virus infection in mice, and passive protection by circulating antibody. Journal of General Virology, 19, 339- 351.

12- Virelizier, J.L. (1975) Host defences against influenza virus: The foIe of anti-hemagglutinin antibody. Journal of Immunology, 115, 434-439.

13- Gresser, 1., Tovey, M.G., Maury, C. and Bandu, M.T. (1976) Role of interferon in the pathogenesis of virus diseases in mice as demonstrated by the use of anti-interferon serum II.

Studies with herpes simplex, Moloney sarcoma, vesicular stomatitis, Newcastle disease and influenza viruses. Journal of Experimental Medicine, 144, 1316-1320.

14- Hoshino, A., Takenaka, H., Mizukoshi, O. and Tovey, M. (1983) Effect of anti-interferon serum on influenza infection in mice. Antiviral Research, 3, 59-65.

15- Minor, P., Schild, G.C. and Bootman, J. (1983) Location and primary structure of a major antigenic site for poliovirus neutralization. Nature, 301, 674-679.

16- Kennedy-Stoskopf, S. and Narayan, o. (1986). Neutralizing antibodies to visna lentivirus : mechanism of action and possible foie in virus persistence. J. Virol., 64, 37-44.

17- Schlesinger, J.J., Brandriss, M. W. and Walsh, E.E. (1985) Protection against 17D yellow fever encephalitis in mice by passive transfer of monoclonal antibodies to the non-structural glycoprotein gp48 and by active immunization with gp48. Journal of Immunology, 135, 2805-2809.

18- Virelizier, J.L. Postlethwaite, R., Schild, G.C. (1974) Antibody response to antigenic determinants of influenza virus hemmaglutinin J. Thymus-dependence of antibody formation and thymus-independence of immunological memory. Journal of Experimental Medicine, 140, 1559- 1570.

19- Virelizier, J.L. Allison, A.C. and Schild, G.C. (1974) Antibody responses to antigenic determinants of influenza virus hemagglutinin II. Original antigenic sin: a bone marrow-derived lymphocyte memory phenomenon modulated by thymus-derived lymphocytes. Journal of Experimental Medicine, 140, 1571-1578.

20- Gerhard, W., Hackett, C. and Melchers, F. (1983) The recognition specificity of murine helper T cell for hemagglutinin of influenza virus A/PR/8/34. Journal of Immunology, 130, 2379-2834.

21- Martin, S. and Rouse, B.T. (1987) The mechanisms of antiviral immunity induced by a vaccinia virus recombinant expressing herpes simplex virus type 1 glycoprotein D : clearance of local infection. Journal of Immunology, 138; 3431-3437.

22- Mi1ls, K.H.G., Skehel, J.J. and Thomas, D.B. (1986) Extensive diversity in the recognition of influenza virus hemagglutinin by murine T helper clones. Journal of Experimental Medicine, 163, 1477-1490.

23- Scherle, P.A. and Gerhard, W. (1986) Functional analysis of influenza-specific helper T cell clones *in vivo*. T cells specific for internaI viral proteins provide cognate help for B cell responses to haemagglutinin. Journal of Experimental Medicine, 164, 114-1128.

24- Millich, D.R. (1988) T and B cell recognition of hepatitis B antigens. Immunol. Today, 9, 380-386.

25- Chan, W.L., Lukig, M.L. and Liew, F. Y. (1985) Helper T Cells induced by an immunopurified herpes simplex virus type 1 (HSV -1) 115 Kilodalton glycoprotein (gB) protect mice against HSV-1 infection. Journal of Experimental Medicine, 162, 1304-1318.

26- Francis, M.J., Hastings, G.Z., Syred, A.D., McGinn, B. Brown, F. and Rowlands, D.J. (1987) Non-responsiveness to a foot-and-mouth disease virus peptide overcome by addition of foreign helper T cell determinants. Nature, 300, 168-170.

27- Meuer, S.C. Hodgdon, J.C., Cooper, D.A. Hussey, R.E. Fitzgerald, K.A., Schlossman, S.F. and Reinherz, E.L., (1983) Human cytotoxic T cell clones directed at autologous virus-transformed targets : further evidence for linkage of genetic restriction to T4 and T8 surface glycoproteins. Journal of Immunology, 131, 186-190.

28- Misko, I.S., Pope, J.H. Hutter, T. Soszinski, T.D. and Kane, R.G. (1984)HLA-DR antigen-associated restriction of EBV-specific cytotoxic T cell colonies. International Journal of Cancer, 33, 239-243.

29- Yasukawa, M. and Zarling, J.M. (1984) Human cytotoxic T cell clones directed against herpes simplex virus-infected cells. I. Lysis restricted by HLA class II MB and DR antigens. Journal of Immunology, 133, 422-427.

30- Jacobson, S., Richert, J.R. Biddison, W.E. Satinsky, A. Hartzman, R.J. and McFarland, H.F.(1984) Measles virus-specific T4 human cytotoxic T cell clones are restricted by class II HLA antigens. Journal of Immunology, 133, 754-757.

31- Eckels, D.D., Lake,P., Lamb,J.R. Johnson, A.H., Shaw, S., Woody, J.N. and Hartzman, R.J. (1983) SB-restricted presentation of influenza and herpes simplex virus antigen. Nature, 301,716-718.

32- Maimone, M.M., Morrison, L.A., Braciale, T.J. (1986) Features of target cell lysis by class I and class II MHC-restricted cytolyic T lymphocytes. Journal of Immunology, 137, 3629-3643.

33- Zinkernagel, R.M., Haenzeler, E., Leist, T. Cerny, A. Hengartener, H. and Althage, A. (1986). T cell-mediated hepatitis in mice infected with lymphocytic choriomengitis virus. Liver cell destruction by H2 class I-restricted virus-specific cytotoxic T cells as a physiological correlate of the chromium-release assay. Journal of Experimental Medicine, 164,1075-1092.

34- Lukacher, A.E., Braciale, V.L. and Braciale, T.J. (1984) *in vivo* effector function of influenza virus-specific cytotoxic T lymphocyte clones is highly specific. Journal of Experimental Medicine, 160, 814-826

35- Scott, P., and Kaufmann, S.H.E. (1991). The foie of T cell subsets and cytokines in the regulation of infection. Immunol. Today, 12, 346-348.

36- Kees, V. and Krammer, P .H. (1984) Most influenza A virus specific memory cytotoxic T lymphocytes react with antigenic epitopes associated with internaI virus determinants. Journal of Experimental Medicine, 159, 365-377.

37- Bangham, C.R.M., Opeshaw, P.J. M., BalI, L.A., King. A.M.Q., Werz. G.M. and Askonas, B.A. (1986) Human and muTine cytotoxic T cells specific to respiratory syncytial virus recognize the viral nucleo-protein (N) but Dot the major glycoprotein (G) expressed by vaccinia virus recombinants. Journal of Immunology, 137, 3973-3977.

38- Reddehase, M.J. and Kosinowski, U .H. (1984) Significance of herpes virus immediate early gene expression in cellular immunity to cytomegalovirus infection. Nature, 312, 369-371.

39- Taylor, P.M., Wraith, D.C. and Askonas, B.A. (1985) Control of immune interferon release by cytotoxic T cell clones specific for influenza, Immunology, 54,607-614.

40- Sibille, C., Gould, K., Hammerling, G., and Townsend, A. (1992) A defect in the presentation of intracellular viral antigens is restored by interferon-gamma in cell lines with impaired major histocompatibility complex class I assembly. Eur. J. Immunol., 22, 433-440.

41- Gogusev, J., Teutsch, B., Morin, M.T., Mongiat, F. Haguenau, F. Suskind, G. and Rabotti, G.F. (1988) Inhibition of HLA class I antigen and mRNA expression induced by Rous sarcoma virus in transformed human fibroblasts. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 85, 203-207.

42- Flyer, D.C., Burakoff, S.J. and Falier, D. V. (1985) Retrovirus- induced changes in major histocompatibility antigen expression influence susceptibility to lysis by cytotoxic T lymphocytes. Journal of Immunology, 135, 2287-2292.

43- Janeway, C.A. (1992). The immune system evolved to discriminate between infectious nonself from non infectious self. Immunol. Today, 13, 11-16.