

SOMMAIRE

[Liste des abréviations](#)

1

INTRODUCTION **2**

[A. LA REPOSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE AU VIRUS.](#)

3

[I. Les cellules lymphocytaires T et la reconnaissance de l'antigène.](#)

3

[I.1. Les lymphocytes CD4 : fonction et différenciation.](#)

4

[I.2. Les lymphocytes CD8.](#)

7

[I.3 Activation lymphocytaire T.](#)

9

[I.4 Différenciation lymphocytaire T.](#)

11

[II. Les cellules lymphocytaires B.](#)

13

[II.1 Différenciation lymphocytaire B.](#)

13

[II.2 Réponse immune et maturation des lymphocytes B.](#)

13

[III. Caractéristiques principales de la réponse immune cellulaire antivirale.](#)

17

[III.1 Réponse immunitaire primaire.](#)

17

[III.2 Réponse immunitaire secondaire anti-virale.](#)

18

[B. DYNAMIQUE DE LA REPOSE IMMUNITAIRE AU COURS D'UNE INFECTION VIRALE AIGUE LOCALISEE : LA GRIPPE A H1N1 2009 PANDEMIQUE.](#)

21

[I. Physiopathologie.](#) **21**

[II.Variabilité du virus.](#) **23**

[II.2. Les glissements antigéniques.](#)

23

[II.2. Les cassures antigéniques.](#)

24

[III. Caractéristiques des réponses immunes adaptatives anti-influenza.](#) **25**

[III.1 Caractéristiques des réponses cellulaires T au virus influenza.](#)

26

[III.2 Réponses humorales à l'infection par le virus de la grippe.](#)

27

C.DYNAMIQUE DE LA REPOSE IMMUNE AU COURS D'UNE INFECTION VIRALE CHRONIQUE SYSTEMIQUE : L'INFECTION PAR LE VIRUS VIH.

29

I Physiopathologie. 29

II. Variabilité du virus. 30

III. Déficit immunitaire et Anomalies quantitatives. 30

III.1. Lymphopénie CD4.

30

III.2. Hyperlymphocytose CD8.

30

IV- Anomalies qualitatives et déficit fonctionnel. 30

V-Activation immune. 30

VI- Réponse cellulaire au virus VIH. 30

VI.1. Réponse lymphocytaire T au virus du VIH.

30

VII-2 Réponse humorale au virus du VIH.

30

VII- Reconstitution immunitaire sous traitement antirétroviral. 30

VIII-Effet des interruptions thérapeutiques. 30

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

Ag : Antigène

ARN: Acide RiboNucléique

BCR: B Cell Receptor

CD : Clusters Différenciations

CM : Centrale Mémoire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMNS : Cellules Mononucléées sanguines

CMV : CytoMégaloVirus

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CTL : Lymphocyte T Cytotoxique

DC : Cellule Dendritique

EBV: Virus Epstein-Barr

ELISpot: Enzyme Linked ImmunoSpot

EM : Effectrice Mémoire

EMRA : Effectrice Mémoire exprimant le RA

HA: Hémaglutinine

IFN γ : Interféron gamma

IL : Interleukine

NA: Neuraminadase

NP: Nucléoprotéine

PBMC : Cellule mononucléées du sang périphérique

SFC : Spot Forming Cell

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

TCR: T Cell Receptor

Th : Lymphocyte T helper

TNF: Tumor Necrosis Factor

A. LA REPONSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE AU VIRUS.

I. Les cellules lymphocytaires T et la reconnaissance de l'antigène.

Les lymphocytes T sont issus, chez l'adulte, de la moelle osseuse ; toutefois leur maturation et leur différenciation s'effectuent dans le thymus. Le thymus produit des cellules matures T qui circulent en périphérie et qui peuplent les organes lymphoïdes secondaires comme la rate, le tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou les ganglions. Les différentes étapes de la maturation thymique sont marquées par l'apparition ou la disparition de certains récepteurs ou antigènes de membrane, ainsi que par le réarrangement de gènes codant les chaînes des récepteurs T (Savino 2006).

Le marqueur des lymphocytes T est le récepteur pour l'antigène appelé TCR (T Cell Receptor). Le TCR est intimement associé à la surface du lymphocyte T au complexe moléculaire CD3 (Bentley and Mariuzza 1996). Le complexe CD3/TCR joue un rôle essentiel dans la transduction des signaux d'activation qui résulte de la rencontre du TCR avec l'antigène présenté sous forme de peptide au sein des molécules d'histocompatibilité (CMH) (Grakoui, Bromley et al. 1999). On distingue, au sein des lymphocytes T matures, deux populations principales grâce à l'expression de deux récepteurs exclusifs et non chevauchants : les molécules CD4 et CD8 (Rothenberg 2008).

Ces cellules T interagissent de façon élective avec trois types de cellules présentatrices d'antigènes appelées CPA professionnelles : des cellules présentes dans les tissus : les cellules dendritiques (DC) qui présentent l'Ag aux lymphocytes T naïfs et, les macrophages qui éliminent les micro-organismes (phagocytose), présentant l'antigène et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, alors que les lymphocytes B qui ont pour finalité la production d'anticorps, sont présents dans les tissus lymphoïdes (Mellman, Turley et al. 1998).

Ces CPA ont pour caractéristique l'expression constitutive des molécules du Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) en plus des molécules du CMH de classe I (CMH I). Les CPA ont deux rôles (Alberola-Ila, Takaki et al. 1997) :

1/ celui de capturer l'antigène (Ag), par phagocytose, par endocytose clathrine-dépendante, ou encore par entrée passive et celui de l'apprêtement des Ag, qui est nécessaire à l'activation des cellules T.

2/ celui de présenter l'antigène. L'apprêtement est l'étape de dégradation et de fragmentation des protéines antigéniques en peptides.

Les épitopes T sont des parties de protéine (ou dans certains cas des polysaccharides) présentés à la surface des cellules de l'organisme dans le but d'être reconnus par le système immunitaire. Ces polypeptides sont la plupart du temps des résidus de protéines dégradées par la cellule hôte, ils sont ensuite associés aux complexes protéiques CMH, qui en se fixant sur la membrane plasmique de la cellule hôte permettront la présentation de l'épitope aux cellules immunitaires (Parham 1996). Les épitopes T peuvent être présentés par deux types de molécules CMH, les molécules CMH de classe I et les molécules CMH de classe II (Stern, Brown et al. 1994).

Les CPA professionnelles présentent sur le CMH II des antigènes provenant de la voie exogène, c'est-à-dire capturés par endocytose ou phagocytose (Ackerman and Cresswell 2004). Le complexe CMH-II/peptide est alors transporté via le Golgi à la surface cellulaire et présenté aux lymphocytes T CD4. Par ailleurs, la présentation d'antigènes par le CMH I aux lymphocytes CD8 provient soit de la voie endogène comme toutes les cellules mononuclées de l'organisme : les peptides antigéniques sont issus de protéines synthétisées dans la cellule, comme dans le cas d'une infection virale. Le complexe CMH I-peptide est (Lehner and Cresswell 2004) soit de la voie exogène. Dans ce processus de réaction croisée, les CPA récupèrent par phagocytose des cellules infectées par un virus dont les peptides sont alors présentés par des molécules de CMH I. Les molécules du CMH de classe I se chargent de peptides provenant d'antigènes protéiques exogènes endocytés par les DC et reconnues ainsi par les cellules T (Ackerman and Cresswell 2004).

I.1. Les lymphocytes CD4 : fonction et différenciation.

Les Lymphocytes T auxiliaires, ou T helper (Th), jouent un rôle fondamental dans l'initiation et le développement des réponses immunitaires adaptatives à de nombreuses infections virales. Leur fonction principale est la production de cytokines qui vont favoriser le développement des différentes réponses effectrices. Les cellules T CD4⁺ contribuent aussi à la différenciation des cellules T CD8⁺ cytotoxiques et des lymphocytes B ainsi qu'au recrutement et à l'activation des cellules dendritiques dans le foyer infectieux (BACH JF, (2008). Immunologie, 5e édition, FLAMMARION Médecine Sciences, Paris).

La réponse cellulaire adaptative médiée par les lymphocytes T CD4 est initiée dans la zone marginale des tissus lymphoïdes secondaires avec l'interaction du TCR des lymphocytes T CD4 et une molécule CMH classe II chargée en antigène à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA) (Nelson and Fremont 1999). La molécule CMH classe II est un hétérodimère composé de deux glycoprotéines transmembranaires de type I appelé chaîne (34kd) et chaîne (29 kd). Chacune des chaînes se plie en deux domaines 1 et 2 et ensemble, les chaînes et se plient en une structure similaire à celle des molécules CMH classe I (Bjorkman and Parham 1990). Les deux domaines amino-terminaux des chaînes et forment ensemble une structure au niveau de laquelle le peptide va se fixer. Il s'agit de peptides d'origine exogène présentés par les CPA ayant à leur surface un CMH de classe II, ces polypeptides sont apportées par un organisme étranger, entrées dans le milieu intracellulaire par endocytose et découpés en polypeptides (de 11 à 25 acides aminés) dans les endosomes. Ces cellules peuvent donc présenter un antigène dit natif au TCR (Nelson and Fremont 1999). La cellule dendritique délivre un co-signal influençant la différenciation de la cellule T CD4. En fonction des signaux captés en périphérie, les cellules dendritiques peuvent sécréter différentes cytokines qui orienteront les lymphocytes T CD4 vers un profil de différenciation spécifique (BACH JF, (2008). Immunologie, 5e édition, FLAMMARION Médecine Sciences, Paris).

Schématiquement, il existe un signal de type Th1, en réponse à la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques, les cellules T CD4⁺ naïves se différencient en cellules Th1 productrices d'IFN- γ et d'IL-2. Ces cellules assurent plusieurs fonctions

associées à la toxicité et aux réactions inflammatoires locales. Ceci explique leur importance pour combattre les pathogènes intracellulaires, notamment les virus, qui sont éliminés par une réponse CTL cytotoxique permise par le help CD4 de type Th1 (Mosmann and Sad 1996).

Les lymphocytes Th2 coopèrent avec les lymphocytes B et favorisent leur différenciation en plasmocytes, la maturation d'affinité des immunoglobulines et la commutation de classe. L'initiation de cette différenciation pourrait reposer essentiellement sur l'absence de cytokines de la famille des IL-12 et de l'IFN- γ (BACH JF, (2008). Immunologie, 5e édition, FLAMMARION Médecine Sciences, Paris). Les cellules de types NKT sont un type de lymphocytes présentant des marqueurs de cellule T CD3 et des marqueurs de cellules NK (Godfrey, Pellicci et al. 2004). Ils sont donc un lien entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Contrairement aux lymphocytes T conventionnels, dont le TCR reconnaît un peptide présenté par le CMH, les NKT sont capables de reconnaître un glycolipide présenté dans une molécule appelé CD1d, structuellement proche du CMH de classe I (Porcelli, Segelke et al. 1998). Une fois activés, les NKT sont capables de lyser les cibles et de sécréter des cytokines. Elles sont également capables de produire des quantités importantes d'IL-4 indispensable à cette différenciation. Les lymphocytes produisent également, au cours de cette différenciation Th2, de l'IL-13, IL-5 et IL-10 (Mosmann and Sad 1996).

Outre les cellules Th1 et Th2, plusieurs populations de cellules T CD4 définies fonctionnellement ont été récemment décrites :

Les lymphocytes Th17 : La sous-population CD4 auxiliaire dénommée Th17, produisant principalement les cytokines IL-17A, IL-17F et IL-22, mais aussi de l'IL-26 et du TNF α , favorise le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles. Les Th17 ont un rôle bénéfique dans la défense contre certains pathogènes. Ainsi, l'IL-17A et l'IL-17F que les lymphocytes T produisent ont d'importantes propriétés pro-inflammatoires ; ces cytokines agissent sur divers types cellulaires pour induire la production d'autres cytokines (IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF), de chémokine (CXCL1, CXCL10) et de métalloprotéinases (Bertelli E, Nature 2006).

Les lymphocytes Th22 : produisent exclusivement de l'IL-22 ce qui induit l'inflammation et la réponse immune innée ainsi que l'hyperplasie kératinocytaire. L'expression du récepteur de chimiokines CCR10 favorise la migration de cellules Th22 vers la peau. Le rôle inflammatoire de l'IL-22 n'est proposé pour l'instant que dans la peau, mais son action dans d'autres tissus ne doit pas être écartée (Homey, Alenius et al. 2002).

Les lymphocytes T folliculaires helper (Tfh) : sont des cellules T auxiliaires qui expriment notamment le CXCR5 et qui sont localisées dans les follicules de cellules B. Les cellules Tfh qui se sont différenciées au contact de cellules dendritiques activées, migrent vers les follicules et y acquièrent des propriétés qui diffèrent de celles des sous-populations Th effectrices périphériques. Parmi ces propriétés, il y a la sécrétion de l'IL-21, une cytokine importante pour la différenciation des cellules B (Vinuesa, Tangye et al. 2005).

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) : sont une sous population de lymphocytes T CD4 ayant la propriété d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs ou de les faire rentrer en apoptose. Les lymphocytes T régulateurs participent à la tolérance immunitaire au soi en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive. Les Treg ne sécrètent pas d'IL-2 et prolifèrent peu lorsqu'ils sont activés par leur récepteur des cellules T suite à leur rencontre avec leur antigène, mais ils inhibent les réponses des autres lymphocytes T CD4 et des CD8 (Fontenot, Rasmussen et al. 2005).

I.2. Les lymphocytes CD8.

Les CD8 se différencient en cellules T cytotoxiques (CTL) qui sont capables de détruire des cellules infectées par un virus via le TCR et la reconnaissance du complexe CMH I-peptide (Stern and Wiley 1994). Les molécules CMH de classe I sont présentes dans presque toutes les cellules de l'organisme et permettent de présenter des épitopes issus de protéines endogènes, c'est-à-dire codées et produites à partir du génome de la cellule puis dégradées en peptides de 9 acides aminés par le protéasome (Rodriguez, Regnault et al. 1999). Ces épitopes sont donc exclusivement de type séquentiel. Les CMH I présentent leur épitopes aux

TCR des lymphocytes T CD8 (Bjorkman, Saper et al. 1987).

Si la protéine ayant abouti à un épitope particulier est une protéine virale, c'est-à-dire qu'elle est le fruit de l'infection de la cellule par un virus, alors l'épitope en question sera reconnu par les cellules immunitaires comme viral et entraînera l'activation d'une réaction immunitaire amenant à la lyse de la cellule par les lymphocytes CD8 dit lymphocytes cytotoxiques (Lehner and Trowsdale 1998) . Si la protéine est une protéine du "soi", alors l'épitope correspondant sera reconnu comme tel et empêchera l'activation d'une réaction immunitaire contre cette cellule. L'épitope reconnu étant issu de l'activité intracellulaire, il représente les protéines de la cellule et est la clé de l'immunité à médiation cellulaire. Ce mécanisme est important pour l'identification et l'élimination des cellules infectées par des virus (Sloan-Lancaster and Allen 1996).

La surveillance antivirale assurée par les cellules T est hautement sélective et très efficace. Les cellules T cytotoxiques CD8+, restreintes par les molécules du CMH de classe I, se concentrent dans le site de réplication virale et détruisent les cellules infectées. Notamment parce que les peptides présentés par les classes I sont uniquement issus de la synthèse endogène de protéines de la cellule ou étrangères dans toutes les cellules de l'organisme sauf les DC (Stern and Wiley 1994). La présentation de peptides étrangers en surface signe donc le fait que la cellule est devenue étrangère sauf dans les DC où le mécanisme de présentation croisée permet à la DC de présenter l'antigène aux CD8 naïfs sans avoir à être elles-mêmes infectées (Bell, Young et al. 1999) En raison de ce rôle capital joué par le CMH de classe I dans le ciblage des cellules infectées par les cellules T CD8 +, certains virus ont développé des stratégies d'échappement soit par mutation des épitopes incapables de lier aux molécules de classe I ou II soit pour inhiber l'expression du CMH de classe I et prévenir de la sorte la reconnaissance par les cellules T et favoriser la persistance du virus.

Les cellules CD8+ tuent les cellules infectées par différents mécanismes de cytotoxicité (BACH JF, (2008). Immunologie, 5e édition, FLAMMARION Médecine Sciences, Paris):

- Mécanismes sécrétoires (perforine-granzyme) : Le mécanisme principal est la libération du contenu de granules spécialisés lors de la reconnaissance antigénique dans la synapse immunologique. Les granules lytiques sont des lysosomes modifiés qui contiennent différentes protéines cytotoxiques dont la synthèse se fait durant la différenciation. Ces protéines sont stockées sous forme

active, mais ne fonctionnent qu'après leur sécrétion. Les deux protéines majeures sont : la perforine qui polymérise dans la membrane cible pour former un pore. Les granzymes sont des protéases à sérines qui induisent l'apoptose. Ces deux protéines sont nécessaires simultanément pour la cytotoxicité.

Le mécanisme d'action classique implique la formation d'un pore dans la membrane cellulaire due à la perforine qui permet aux granzymes de pénétrer dans la cellule cible.

- Mécanismes non sécrétoires (FasLigand) : Les lymphocytes T cytotoxiques peuvent tuer des cellules cibles par mécanisme non sécrétoires. Ce mécanisme fait intervenir la liaison FasL, exprimé à la surface des lymphocytes T, à Fas exprimé par la cellule cible. Cette interaction induit l'apoptose de la cellule cible en activant là aussi la voie des caspases.

Les lymphocytes T cytotoxiques produisent de l'IFN γ et du TNF α qui jouent un rôle dans la réponse anti-infectieuse :

- L'IFN γ inhibe la réplication virale, entraîne une augmentation d'expression des molécules de classe I du CMH et active les macrophages.
- Le TNF α peut activer les macrophages et avoir une activité cytotoxique directe sur certaines cellules.

I.3 Activation lymphocytaire T.

Le processus d'activation des lymphocytes T a lieu en général dans le ganglion lymphatique le plus proche du foyer infectieux.

Trois signaux sont alors initiés (Dustin 2008):

- **Signal 1** : Une interaction entre le TCR des cellules T et le complexe CMH-peptide sur les cellules dendritiques qui active la cellule T.

- **Signal 2** : Par des molécules de co-stimulations, notamment interaction entre :

- d'une part CD28 de la cellule T et le CD80-CD86 (ou B7.1-B7.2) de la cellule dendritique ou de la cellule B. La stimulation du CD28 a des effets directs comme le remodelage chromatinien et déméthylation de l'ADN, l'activation de la voie NF- κ B, la progression dans le cycle cellulaire, un effet anti-apoptotique, l'expression de gène de cytokines, une 2^{ème} vague d'expression de molécules de co-stimulation.
- d'autre part le CD40 de la cellule dendritique ou de la cellule B et CD40L de la cellule T permet une activation puissante des cellules T CD8 naïves qui leur permet de débuter leur différenciation en cellules cytotoxiques, ou des cellules B qui les entraîne à se diviser et à débuter la commutation isotypique. La transduction des signaux par CD40 augmente la densité de CD80/CD86 et donc fournit des signaux de costimulateurs supplémentaires aux cellules T concernées. L'ensemble de ces effets a pour conséquence une augmentation de la survie du lymphocyte T.

- **Signal 3** : Par des cytokines sécrétées par les CPA Ces cytokines induisent la prolifération et la différenciation de la cellule T CD4 (IL-2, IL-6, TGF- β). L'IL-2 produit par les lymphocytes T naïfs, à un rôle autocrine dans l'activation des lymphocytes T ; les cellules T au repos expriment un récepteur à l'IL-2 de faible affinité (chaîne $\beta\gamma$). L'activation des cellules T entraîne l'expression de la chaîne α (CD25) du récepteur à l'IL-2 et la sécrétion d'IL-2. La liaison de l'IL-2 au récepteur de haute affinité déclenche l'entrée dans le cycle cellulaire et induit la prolifération des lymphocytes T.

I.4 Différenciation lymphocytaire T.

Pour pouvoir participer à la réponse immunitaire adaptative, une cellule T naïve CD8 et CD4 doit tout d'abord rencontrer son antigène, cette rencontre s'effectue dans les organes lymphoïdes secondaires du site de drainage du foyer infecté initial. Cette rencontre va induire sa prolifération et sa différenciation en cellule capable de participer à la réponse à l'antigène et à la destruction du virus. Après rencontre avec son antigène spécifique, une cellule T activée va transcrire de nombreux gènes et exprimer à sa surface des molécules dites d'activation. Parmi ces marqueurs d'activation cellulaire T sont le CD25 (cf signal 3) , qui est un marqueur d'activation précoce apparaissant dès 24H, HLA-DR molécule du CMH de classe II apparaissant environ à 48H et permettant un certain degré de présentation antigénique par la cellule T même si celle-ci n'est pas une CPA professionnelle, le CD38 qui est une glycoprotéine de surface avec une activité d'ectoenzyme (Grakoui, Bromley et al. 1999).

Lors d'une première réponse immunitaire, les cellules naïves T CD8 et CD4 se différencient soit en lymphocyte T CD8 cytotoxiques, soit en lymphocytes T CD4 qui possèdent une grande capacité proliférative et sécrètent rapidement, dès leur

activation, des cytokines. Les cellules T matures naïves ont un phénotype CD45RA⁺CCR7⁺CD27⁺CD28⁺. La molécule CCR7 va leur permettre de migrer vers les ganglions afin de rencontrer les antigènes présentés par les DCs (Ohl, Mohaupt et al. 2004). Les molécules CD28 et CD27 apporteront les signaux nécessaires pour induire l'activation et l'expansion clonale des lymphocytes T naïfs. Une fois différenciées en cellules effectrices ou mémoires, ces cellules migrent rapidement vers le siège de l'infection virale où la plupart d'entre elles mourront en quelques jours. Seule une fraction va persister sous forme de cellules centrales mémoires (Appay, van Lier et al. 2008).

Les cellules T centrales mémoires ont un phénotype CD45RA⁺CCR7⁺CD27⁺CD28⁺ et persistent en l'absence de stimulation antigénique et peuvent répondre aux chimiokines CCL19 et CCL21 leur permettant de migrer vers les ganglions lymphatiques (Sallusto 1999) après une réponse immunitaire primaire. Les cellules centrales mémoires circulantes ont la capacité de retourner dans les organes lymphoïdes secondaires où elles sont susceptibles d'interagir rapidement avec les cellules présentatrices d'antigènes lors d'une réexposition à l'antigène. Elles montrent des capacités prolifératives importantes. Elles peuvent se différencier en cellules effectrices dans les sites infectés s'il y a un antigène à éliminer. Les cellules T effectrices sont divisées en 2 sous populations : les cellules T transitionnelles mémoires qui sont CD45RA⁻CCR7⁻CD27⁺CD28⁺ (TEM). Ces cellules expriment des récepteurs aux chimiokines et certaines molécules d'adhésion (CCR5 et CD11b) qui leur permettent de migrer vers les différents tissus périphériques (Sallusto, Lenig et al. 1999), et les cellules T effectrices-mémoires qui sont CD45RA⁻CCR7⁻CD27⁻CD28⁻ (TEM) et effectrices terminales retrouvant l'expression du CD45 : CD45RA⁺CCR7⁻CD27⁻CD28⁻ (TEMRA). Ces dernières cellules sont en différenciation terminale ont un fort pouvoir cytotoxique mais ont perdu leur potentiel de prolifération (Hamann, Baars et al. 1997).

Un modèle de différenciation des cellules T peut être proposé d'après les travaux publiés dans les 20 dernières années :

II. Les cellules lymphocytaires B.

II.1 Différenciation lymphocytaire B.

Les lymphocytes B sont générés toute la vie durant dans la moelle osseuse. Très tôt dans leur développement, les lymphocytes B expriment des anticorps (ou BCR – B Cell Receptor) à leur surface, issus du réarrangement somatique des gènes des immunoglobulines, qui sont les récepteurs pour l'antigène. Chez les mammifères, c'est au cours de l'ontogénèse des lymphocytes B dans le foie fœtal ou, après la naissance, dans la moelle osseuse, que le réarrangement des gènes codant les chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines se déroule (BACH JF, (2008). Immunologie, 5e édition, FLAMMARION Médecine Sciences, Paris. Ce processus, qui conduit la cellule souche hématopoïétique au lymphocyte B dit « immature », est régulé de façon telle que chaque cellule B qui en dérive exprime et produit des immunoglobulines d'une même et unique spécificité. C'est ce qui permet de générer un répertoire de récepteurs B pour l'antigène d'une grande diversité (Tonegawa 1976).

Une fois générée, la cellule B immature migre vers les organes lymphoïdes périphériques, où vont se dérouler les différentes étapes de la maturation qui aboutissent au plasmocyte producteur d'immunoglobulines et au lymphocyte B mémoire.

Les lymphocytes B naïfs, qui portent l'IgD et l'IgM à leur surface, recirculent et pénètrent dans les organes lymphoïdes secondaires, les ganglions lymphatiques ou la rate, à la recherche de leur antigène. Ces lymphocytes B naïfs circulent peu (Strober 1975).

II.2 Réponse immune et maturation des lymphocytes B.

La réponse humorale démarre quand l'antigène se fixe à plusieurs récepteurs des cellules B (cross-linking des récepteurs) ; ainsi le signal BCR déclenche l'activation et la prolifération des lymphocytes B (Hardy and Hayakawa 2001). Cette différenciation démarre dans le ganglion où l'antigène est acheminé par voie sanguine. Les lymphocytes B traversent la zone T et migrent soit dans les follicules primaires soit à la périphérie des follicules secondaires. Si le lymphocyte B rencontre l'antigène, soit sous forme libre, soit en association avec des cellules dendritiques folliculaires, les lymphocytes B naïfs spécifiques interrompent leur migration, s'activent et prolifèrent. Les cellules B activées vont alors migrer (Allman, Srivastava et al. 2004):

- soit vers les aires extrafolliculaires dans le cortex des ganglions lymphatiques ou dans la rate, au niveau de la zone T-dépendante et la pulpe rouge, dans le cas de réponses B Thymo-indépendantes. Ces clones B vont proliférer et se différencier en plasmocytes à courte durée de vie sécrétant des anticorps, de type IgM dont les régions variables ne présentent pas de mutations somatiques et qui, de ce fait, expriment une faible affinité pour l'antigène. Ce sont ces cellules qui synthétisent les anticorps constituant la réponse primaire que l'on retrouve en circulation dans les 3 à 4 jours qui suivent une immunisation (Allen CD, Immunity 2007).

- soit dans le follicule B, où elles vont proliférer et permettre l'établissement du centre germinatif (GC) dans le cas de réponses T-dépendantes. Ces réponses sont initiées par les rares cellules B et T cells spécifiques du même cluster d'antigènes à la frontière entre le follicule B et la zone T (Garside, Ingulli et al. 1998);. Ces lymphocytes B vont bénéficier de la coopération avec les lymphocytes T particulièrement les lymphocytes T folliculaires helpers, activés eux aussi par la présence de cellules dendritiques qui présentent l'antigène spécifique et, suite à cette interaction, vont s'activer et former les follicules primaires où ils vont proliférer. Ces lymphoblastes B qui prolifèrent de manière intense vont, du fait de cette prolifération, progressivement « évincer » les lymphocytes B naïfs du follicule primaire, ce qui aboutit à la formation d'un follicule secondaire au sein duquel apparaît le centre germinatif, composé des centroblastes et des centrocytes. La reconnaissance de leur antigène initial spécifique, par l'immunoglobuline de surface, entraîne la différenciation des centroblastes soit en centrocytes puis en

plasmablastes et en plasmocytes (producteurs des immunoglobulines spécifiques de la réponse secondaire), soit en lymphocytes B mémoire. Les centroblastes qui ne rencontrent pas l'antigène sont éliminés par apoptose (McHeyzer-Williams, Malherbe et al. 2006). C'est au niveau du centre germinatif que s'effectue la commutation isotypique par recombinaison au locus du gène codant la chaîne lourde d'immunoglobuline, qui fait que l'anticorps sécrété est IgG, IgA ou IgE plutôt qu'IgM. La mutation rapide des gènes d'anticorps dans les cellules B du centre germinatif est un processus spécialisé appelé hypermutation somatique. L'hypermutation somatique et la recombinaison responsable de la commutation isotypique sont des processus génétiques qui modifient les gènes des immunoglobulines, formés par l'assemblage de segments géniques pendant le développement de cellules B. Alors que l'hypermutation somatique génère des mutations ponctuelles dans les segments géniques codant les régions variables de l'anticorps, la recombinaison de commutation de classes est une réaction de cassure suivie de réunion, qui remplace un segment génique de région constante par un autre. Ces deux processus dépendent d'une même enzyme, la cytidine désaminase induite par l'activation (AID) (Tarlinton and Smith 2000).

Certains antigènes pénètrent dans la cellule B par endocytose, sont transformés en peptides complexés avec les molécules CMH classe II, et sont ensuite transportés à la surface des lymphocytes B qui le présentent aux cellules T CD4 qui vont alors sécréter de nombreuses cytokines et activer les cellules B afin qu'elles prolifèrent et se différencient en cellules plasmocytaires, qui vont sécréter des anticorps, ou en cellules B mémoires (Lane 1996).

Les *lymphocytes B naïfs* ont un phénotype CD19+IgD+CD27- ; ce sont des lymphocytes matures n'ayant pas encore été en contact avec un antigène.

Les *lymphocytes B transitionnels* (CD19+IgM++IgD++CD38++), sont les lymphocytes B immatures qui quittent la moelle osseuse et qui circulent en périphérie. Ces cellules sont à un stade intermédiaire et expriment à leur surface l'IgM et l'IgD. Elles se différencient soit en lymphocytes B folliculaires dépendant des lymphocytes T, soit en lymphocytes B de la zone marginale (Warnatz and

Schlesier 2008).

Les *lymphocytes B de la zone marginale* (ZmB) ont un phénotype CD19+IgM^{hi}CD27+; ils représentent 15 à 25 % du pool de cellules B circulantes. Leurs origines sont encore controversées mais ils ont une action essentielle car ce sont les cellules qui vont constituer la 1^{ère} ligne de défense contre certains micro-organismes.

Les *lymphocytes B mémoires commutés (ou switchés)* (SmB) ont un phénotype CD19+IgM-IgD-CD27+. Ce sont les cellules B qui subissent, après activation par un antigène dans les organes lymphoïdes secondaires, une hypermutation somatique dans les gènes codants les régions variables des immunoglobulines (Warnatz and Schlesier 2008). Après sélection positive des lymphocytes B portant une immunoglobuline de forte affinité pour l'antigène intervient la commutation isotypique ; des immunoglobulines circulantes ou portées par des lymphocytes B mémoires d'une nouvelle classe apparaissent : des IgG, des IgA ou des IgE.

Les *plasmablastes* (CD19+CD27++CD38+++IgM+/-) sont les cellules effectrices de la réponse immunitaire humorale. Ce sont de vraies usines de production et de sécrétion d'anticorps à destination de l'ensemble de l'organisme. La durée de vie de ces cellules sécrétrices peut être courte ou longue selon le type de signaux reçus lors de la stimulation antigénique (Warnatz and Schlesier 2008).

III. Caractéristiques principales de la réponse immune cellulaire antivirale.

III.1 Réponse immunitaire primaire.

Lors de la pénétration dans l'organisme d'un virus, la réaction immunitaire se met en place, avec l'inflammation et la captation des antigènes viraux par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (Watts and Powis 1999). L'inflammation correspond à la mise en place de l'immunité innée qui est opérationnelle dès les premières minutes d'une infection, cette immunité à une action immédiate et est non spécifique de l'agent pathogène (Kawai and Akira 2006). Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. Cette distinction passe par le fait que les cellules de l'immunité innée expriment un ensemble de récepteurs (Pathogen

Recognition Receptors ou PRRs) capables de reconnaître les PAMPS (Pathogen Associated Molecular Patterns) (Newton and Dixit 2012). L'immunité innée fournit une réponse immédiatement recrutée en attendant que l'immunité acquise devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation, ...) et cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, ou les cellules Natural Killer (NK), macrophages, ..) (Koyama, Ishii et al. 2008).

Les cellules dendritiques sont au premier plan du processus ; elles inhibent l'infection virale, probablement par la production d'IFN de type I et des DC plasmacytoïdes. Après reconnaissance et capture du virus, les CPA (notamment les DCs myéloïdes) vont migrer vers les ganglions, via les vaisseaux lymphatiques, présenter l'antigène et y activer les lymphocytes T naïfs qui se transformeront en cellules T mémoires ou effectrices (Fazilleau, McHeyzer-Williams et al. 2007) .

Lors d'une infection par un pathogène, la différenciation des lymphocytes B démarre dans le ganglion où l'antigène est acheminé par voie sanguine. Le lymphocyte B rencontre l'antigène, soit sous forme libre, soit en association avec des cellules dendritiques folliculaires (Lane 1996). Les lymphocytes B naïfs spécifiques interrompent leur migration, s'activent et prolifèrent. Deux types de réponses B peuvent se mettre en place (Liu, Zhang et al. 1991) :

- une réponse B thymo-indépendante. De cette réponse résulte des plasmocytes à courte durée de vie sécrétant des IgM exprimant une faible affinité pour l'antigène. Ces anticorps sont retrouvés en circulation dans les 3 à 4 jours qui suivent une immunisation (Allen, Okada et al. 2007).

- une réponse B Thymo-dépendante. Les lymphocytes B vont bénéficier de la coopération avec les lymphocytes T particulièrement les lymphocytes T folliculaires helper. La reconnaissance de l'antigène initial spécifique, par l'immunoglobuline de surface, entraîne la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes à longue durée de vie à forte affinité pour l'antigène ou en lymphocytes B mémoire (Tarlinton and Smith 2000).

III.2 Réponse immunitaire secondaire anti-virale.

Même après une période prolongée, pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années, voire toute la vie de l'individu, le système immunitaire est capable de mettre en place plus rapidement des moyens de défense spécifiques plus efficaces que lors de la réponse primaire vis-à-vis de l'antigène correspondant. La réponse secondaire est à la fois plus rapide, plus intense et plus efficace que la réponse primaire (**Figure 5**). Ce sont les mécanismes de mémorisation qui sont à la base du concept de la vaccination (Hammarlund, Lewis et al. 2003).

Pour la mémoire T comme pour la mémoire B, les performances de la réponse secondaire ne sont pas simplement le fait d'une augmentation quantitative des cellules spécifiques de l'antigène (**Figure 5**). A la plus grande fréquence des clones spécifiques immédiatement recrutables au moment du nouveau contact antigénique (Hataye, Moon et al. 2006), s'ajoute une meilleure performance de ces cellules « mémoire » quand on les compare à celles de cellules naïves. Leur réactivité supérieure s'appuie sur (James.K encyclopedia of life sciences 2001) :

- la forte affinité de leur immunorécepteur, conséquence de l'activation préférentielle des clones T les plus affins de la réponse primaire et de la sélection des cellules B les plus affines au terme de la réponse primaire.

- un seuil de déclenchement de leur activation plus facilement atteint, la réponse se développant en présence d'une dose inférieure à celle requise pour une réponse primaire.

- une sensibilité étendue aux différentes cytokines capables d'induire leur prolifération (IL-2, IL-7, IL-15 pour les cellules T mémoire, BAFF (B cell Activating Factor belonging to the TNF Family) et APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) pour les cellules B mémoire) grâce à l'expression de récepteurs correspondants sur les cellules mémoires.

- une fonction effectrice rapidement, voire immédiatement, opérationnelle.

- leur présence au sein même des tissus périphériques (peau, muqueuses) pour certaines d'entre elles (cellules mémoires résidentes) leur permettant ainsi d'être aux premières loges pour agir sans délai contre l'agresseur.

L'acquisition de ces propriétés caractéristiques des cellules mémoire est réservée à un tout petit nombre de cellules activées. Quand les cellules mémoires reçoivent les signaux indispensables à leur survie, elles parviennent à se maintenir au fil des

années pour exercer cette propriété essentielle de tout système immunitaire évolué qu'est la mémoire immunologique ; ce sont les cellules mémoires quiescentes. La persistance de la réponse immunitaire dépend des caractéristiques de l'infection virale. Les infections virales aiguës sont éliminées par le système immunitaire effecteur avec persistance d'une mémoire immunologique. A contrario, les infections virales chroniques ne sont pas éliminées par le système immunitaire effecteur et il persiste au long cours deux types d'immunité spécifique : effectrice et mémoire.

B. DYNAMIQUE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE AU COURS D'UNE INFECTION VIRALE AIGUE LOCALISEE : LA GRIPPE A H1N1 2009 PANDEMIQUE.

Les années 2009 et 2010 ont été marquées par la survenue d'une pandémie grippale A H1N1. Le plus souvent, la maladie est caractérisée par un syndrome grippal d'évolution bénigne. Cependant, une atteinte respiratoire grave mène dans une faible proportion de cas à une hospitalisation en réanimation pour un support ventilatoire (Rello and Pop-Vicas 2009). Cependant, à la différence de la grippe saisonnière, une population plutôt jeune sans antécédents est atteinte avec un taux de mortalité alarmant entrant dans le cadre d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (Louie, Acosta et al. 2009). Les données actuellement disponibles sur ces patients montrent qu'il existe des facteurs de risque tels que l'obésité (Lenzi, Mello et al. 2012) ou la grossesse (Jamieson, Honein et al. 2009).

Au 20 avril 2010, 17 171 décès avaient été recensés dans le monde suite à une infection par le virus de la grippe A H1N1v (INVS: Bulletin épidémiologique grippe au 20 avril 2010).

I. Physiopathologie.

Le virus de la grippe A H1N1 fait partie de la famille des *Orthomyxoviridae* ; il contient un génome de 8 segments d'ARN, codant pour 11 protéines. La nomenclature standard pour les virus de la grippe se présente ainsi : le type de virus (A, B, ou C), l'origine géographique, le numéro de souche, l'année d'isolation et le sous-type de virus. Ce virus de la grippe A/H1N1 a été isolé en Californie en 2009 et est identifié comme grippe A/Californie/04/2009 (H1N1). Le sous-type A de la grippe est basé sur l'antigénicité des deux majeures glycoprotéines de surface : l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). A ce jour, 16 HA (H1-H16) et 9 NA (N1-N9) ont été identifiées (Subbarao and Joseph 2007).

Le virus a pour organe cible habituel et principal l'arbre respiratoire : il peut s'agir de la partie haute de l'arbre respiratoire (rhinite, pharyngite, laryngite) ou de la partie basse (bronchite, pneumonie). La plupart des infections à virus respiratoires sont des « infections localisées », c'est à dire établies au niveau de la muqueuse respiratoire et n'allant pas plus loin, de sorte que porte d'entrée et organe cible sont confondus et que l'incubation de la maladie, courte, n'est que de quelques jours, ce qui favorise une diffusion rapide de l'infection dans la communauté.

Le virus se fixe préférentiellement par son Hémagglutinine A aux récepteurs cellulaires composés d'acide sialique et de galactose. Une fois que le virus se lie aux cellules épithéliales cylindriques du tractus respiratoire, il interfère avec la synthèse des protéines de la cellule hôte et induit l'apoptose des cellules. Avant la mort cellulaire, de nouveaux virions sont produits et infectent des cellules adjacentes. Les lésions ainsi créées et la réponse immunitaire peuvent provoquer des bronchites nécrosantes, des hémorragies intra-alvéolaires et un œdème pulmonaire (Ito, Couceiro et al. 1998).

II. Variabilité du virus.

La variation antigénique via les « drifts » et les « shifts » des protéines HA et NA permet au virus d'échapper à la réponse du système immunitaire de l'hôte. Les

drifts (glissement), correspondent à des modifications de quelques acides aminés de l'hémagglutinine. Les drifts antigéniques de la protéine HA sont associés aux épidémies saisonnières et réduisent souvent l'efficacité du vaccin saisonnier. Les shifts (cassure) sont des réassortiments génétiques entre deux souches virales différentes (humaines et/ou animales) correspondant à une modification complète de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase. Les shifts sont à l'origine de pandémies car la population n'est pas immunisée contre le nouveau variant (<http://www.who.int/flunet>).

II.2. Les glissements antigéniques.

Il s'agit de mutations ponctuelles réalisées par l'ARN polymérase, enzyme qui recopie les segments d'ARN avec, souvent, des erreurs qui ne sont pas corrigées. Ces variants sont à l'origine de modifications antigéniques du virus influenza et le système immunitaire de l'hôte qui le porte ne le reconnaît désormais plus.

Ce mécanisme explique que d'une année sur l'autre la séquence des gènes de l'hémagglutinine des virus de la grippe A humaine varie d'environ un pour cent.

Ce mécanisme qualifié de "glissements antigéniques" ne conduit qu'à des modifications mineures du génome viral. Par glissement, apparaissent ainsi au sein des virus Influenza de type A de nombreux variants (<http://www.institutpasteur.nc/spip.php?article84>).

II.2. Les cassures antigéniques.

La cassure antigénique, ou réassortiment génétique, peut conduire à un changement total des protéines de surface du virus ; on parle alors de virus hybride.

Ce virus hybride est le résultat d'échanges entre les segments d'ARN de deux virus différents par exemple l'un aviaire et l'autre humain ayant co-infecté une même cellule. Ce virus réassortissant est "humain" dedans et "oiseaux" dehors ; il conserve sa capacité de multiplication chez l'homme mais n'est pas détecté par le système immunitaire humain (<http://www.institutpasteur.nc/spip.php?article84>).

Ainsi, le réassortiment permet de produire des variations génétiques importantes. Le virus de la grippe contient 8 segments d'ARN dont l'un ou plusieurs peuvent provenir d'un autre virus. Lors d'une co-infection d'une cellule porcine par exemple avec un virus aviaire et un virus humain il peut y avoir des mélanges de segments d'ARN entre les deux virus. Ces modifications radicales, appelées aussi "saut antigénique", ne concernent que les virus de type A ; ces échanges portant sur les gènes de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase se font avec des virus influenza A animaux des porcs, des chevaux, ou des oiseaux aquatiques. Ce mécanisme a fait apparaître autant de sous-types différents capables de générer une pandémie (<http://www.institutpasteur.nc/spip.php?article84>)

III. Caractéristiques des réponses immunes adaptatives anti-influenza.

L'arme préventive contre le virus de la grippe est l'immunité protectrice acquise après infection ou vaccination. Nous donnerons ici les caractéristiques générales des réponses adaptatives anti-grippales, et plus particulièrement celles décrites contre le variant pandémique H1N1 2009.

La complexité de la réponse immune anti-grippale provient de deux aspects particuliers de la relation hôte-virus : (Fauci 2006)

- Le premier est l'immunité croisée due à la répétition des infections à influenza au cours de la vie. Celle-ci induit, à l'échelon individuel, une mémoire immunologique qui se trouve rappelée périodiquement lors des infections ou des vaccinations saisonnières par des virus génétiquement plus ou moins proches.
- Le second aspect concerne la durée de l'immunité spécifique inégale en fonction de l'âge de l'individu et de sa compétence immunologique (maladies du système immunitaire, VIH, personnes immunodéprimées etc.)

Le virus pandémique influenza A (H1N1) 2009 a subi un shift antigénique par rapport aux virus influenza A saisonniers ayant précédemment circulé, entraînant une faible protection immunitaire de la population générale vis-à-vis de ce nouveau virus. Chez un hôte ayant été au préalable en contact avec un virus grippal, la réponse immunitaire à une nouvelle infection par ce virus est déclenchée par la reconnaissance des épitopes viraux par les lymphocytes B ou les lymphocytes T (Greenbaum, Kotturi et al. 2009).

III.1 Caractéristiques des réponses cellulaires T au virus influenza.

L'immunité cellulaire T (CD4 et CD8) est dirigée majoritairement contre les protéines internes (Nucléoprotéine et Polymérase). Leur variabilité plus faible semble dépendante de la pression de sélection exercée par les cellules T plutôt que par les anticorps ; en outre, les lymphocytes T reconnaissent également les protéines de surface HA et NA ou M2 (Doherty, Hou et al. 1994). Les cellules T CD8 migrent dans les poumons et éliminent les cellules infectées, ce qui limite la réplication virale et la morbidité (Kawaoka Y. Influenza Virology Current Topics. Norfolk, England:Caister Academic Press 2006).

Des chercheurs ont étudié les bases moléculaires d'une possible immunité pré-existante dirigée contre des séquences d'épitopes de virus influenza A qui seraient conservées chez le virus H1N1v 2009. Pour cela, ils ont analysé les épitopes de virus grippaux saisonniers H1N1 circulants entre 1988 et 2008 qu'ils ont comparés à ceux du virus H1N1v 2009 (Wrammert, Koutsonanos et al. 2011).

Les épitopes ciblés par les lymphocytes T sont conservés à environ 40% pour les lymphocytes T CD4 et 70% pour les CD8. Il est donc possible qu'une réponse mémoire immunitaire contre H1N1v 2009 existe dans la population adulte, de façon prédominante au niveau des lymphocytes T et en particulier des lymphocytes T CD8. Même si la vaccination reste le meilleur moyen pour protéger la population, cette immunité mémoire pourrait atténuer la sévérité de l'infection à virus A (H1N1) 2009 chez les adultes (Wrammert, Koutsonanos et al. 2011).

En situation habituelle, les réponses T éliminent totalement l'infection ; il s'agit d'une infection virale aigue. Le matériel génétique du virus est éliminé et seule la mémoire immunitaire persiste.

III.2 Réponses humorales à l'infection par le virus de la grippe.

Les anticorps sont quant à eux principalement dirigés contre les déterminants de surfaces, Hémagglutinine (HA) et Neuraminidase (NA), principales cibles des Ac Neutralisants. Ces antigènes sont soumis à d'importantes pressions de sélection immune due à ces anticorps, à l'origine des « glissements » saisonniers du virus. D'autres protéines sont également ciblées par les anticorps, la protéine de la matrice (M2), et à un moindre degré les protéines internes, bien que

l'efficacité de cette dernière classe d'anticorps ne soit pas démontrée.

V-2.1 Mode d'action des Anticorps anti-influenza.

Une fois l'organisme contaminé, les anticorps qui lui sont spécifiques se fixent sur l'antigène HA du virus de la grippe (les anti-HA grippaux), produits par un clone précis de lymphocytes B (dont la membrane possède l'anticorps anti-HA grippal).

Les antigènes "activent" ce clone et réalisent une sélection clonale. Les lymphocytes CD4 auxiliaires spécifiques de HA ou d'autres protéines du virus sécrètent simultanément des cytokines qui stimulent la multiplication, la différenciation des lymphocytes B, et la production de leur anticorps spécifique anti-HA.

Par cette fixation, l'anticorps neutralise l'antigène qu'il va l'inactiver. Les anticorps spécifiques de l'hémagglutinine (HA) bloquent l'attachement du virus, empêchant ainsi l'infection des cellules ; ils peuvent également empêcher la fusion avec la cellule.

Des anticorps spécifiques de la neuraminidase (NA) fixent le virus à la cellule, empêchant ainsi la libération des virions.

Des anticorps spécifiques de la protéine M2 fixent le virus à la cellule et empêchent la libération de particules virales dans le liquide extracellulaire.

Lorsqu'il y a assez d'anticorps pouvant assurer la neutralisation de l'antigène, il y a alors formation de complexes immuns (Subbarao and Joseph 2007).

C.DYNAMIQUE DE LA REPONSE IMMUNE AU COURS D'UNE INFECTION VIRALE CHRONIQUE SYSTEMIQUE : L'INFECTION PAR LE VIRUS VIH.

L'épidémie à VIH touche dans le monde 33,4 millions de personnes, en grande majorité dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. On estime que 2,7 millions de personnes ont été infectées par le virus en 2010. Le VIH, maladie infectieuse la plus mortelle du monde, a fait à ce jour plus de 1,8 millions de morts. Le principal mode de transmission dans le monde est par voie sexuelle, après rapports hétérosexuels (*UNAIDS, WHO AIDS epidemic update, december 2010*). En France, on estime que 150 000 personnes sont déclarées porteuses du VIH (Le Vu, Le Strat et al. 2010) ; les populations les plus touchées sont principalement les homosexuels masculins et les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, en particulier les femmes (Le Vu, Le Strat et al. 2010).

I Physiopathologie.

Les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) appartiennent à la famille des rétrovirus. Ces rétrovirus sont très largement répandus parmi les diverses espèces animales et sont définis essentiellement par leur mode de réplication. Le génome de ces virus, constitué de deux copies d'ARN simple brin de polarité positive, de haut poids moléculaire (environ 10 Kb), est transcrit en un ADN bicaténaire grâce à une enzyme contenue dans le virion et caractéristique de cette famille : la transcriptase inverse. L'intégration définitive dans le génome s'effectue grâce à l'intégrase (Goff SP, (2007), *Retroviridae*, 5e édition, Philadelphia publishers).

Ces particules sont constituées d'une enveloppe externe d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les glycoprotéines d'enveloppe du virus. Cette enveloppe tapisse l'intérieur de la particule virale par une matrice, qui entoure la capside virale centrale ou excentrée, contenant le génome viral, la nucléocapside et les

enzymes nécessaires à la réplication du virus. Les particules virales sont libérées de la cellule dans laquelle elles se répliquent par un processus de bourgeonnement (GOFF SP, (2007), Retroviridae, 5e édition, Philadelphia publishers).

Le VIH parasite le système immunitaire en utilisant pour son propre compte diverses molécules. La sélectivité du tropisme du VIH et la sévérité du déficit immunitaire induit par l'infection sont liées à l'interaction spécifique entre la glycoprotéine d'enveloppe du VIH, la gp120, et la molécule CD4, récepteur de haute affinité au VIH (Klatzmann, Champagne et al. 1984). La molécule CD4 est une protéine membranaire exprimée en forte quantité à la surface des lymphocytes T auxiliaires. La molécule CD4 est également exprimée, bien qu'à moindre degré, sur les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes et macrophages, cellules dendritiques et de Langherans, et sur la microglie dans le cerveau).

Les organes cibles du virus sont les organes lymphoïdes. Lors d'une contamination par voie sexuelle, les cellules dendritiques de Langherans ainsi que les macrophages, localisés dans les muqueuses, sont les premières infectées et transmettent le virus soit aux lymphocytes T CD4 présents dans ces muqueuses en cas d'inflammation, soit du ganglion de drainage dans lequel les CPA porteuses du virus migrent (Lekkerkerker, van Kooyk et al. 2006). Il en découle une prolifération locale du virus dans les cellules CD4 du ganglion suivies d'une diffusion systémique à l'ensemble du tissu lymphoïde dès la fin de la 1ère semaine (Haase 1999); dans le sang ce sont les lymphocytes CD4 et les monocytes qui sont porteurs du virus (Geijtenbeek, Kwon et al. 2000) . Ainsi, une fois infectées, ces cellules véhiculent le virus à l'ensemble des autres parties de l'organisme, notamment dans le cerveau.

II. Variabilité du virus.

Comme le virus de la grippe, le virus VIH possède une grande variabilité génétique. Le taux de mutation est plus de mille fois supérieure à celui du génome humain. Les causes en sont cependant GOFF SP, (2007), Retroviridae, 5e édition, Philadelphia publishers :

- La transcriptase inverse : elle ne possède pas de mécanisme de détection

des erreurs de transcription. Les erreurs sont donc fréquentes et ont été estimées à une fois tous les 1 700 à 10 000 nucléotides produits.

- Les recombinaisons génétiques : Lorsqu'une cellule est infectée par deux virions génétiquement différents, les séquences peuvent se recombiner, ce qui donne naissance à des formes recombinantes.

- La sélection : La plupart de ces mutations entraîne la production de virions défectifs incapables de se répliquer correctement, ce qui les destine à disparaître. Parmi les virions survivants, certains ont pour particularité d'être plus résistants aux attaques des défenses immunitaires. Cela a pour conséquence de les rendre mieux adaptés à leur milieu et, finalement, seuls les virions résistants sont présents dans l'organisme.

III. Déficit immunitaire et Anomalies quantitatives.

La déplétion progressive en lymphocyte T CD4+, marqueur pronostique essentiel de la maladie, constitue la principale manifestation immunopathologique induite par l'infection VIH. Il s'y associe une altération des fonctions auxiliaires des lymphocytes T, apparaissant dès le début de l'infection, et une hyperactivation de l'ensemble du système immunitaire, conduisant à l'épuisement progressif des fonctions immunes.

III.1. Lymphopénie CD4.

Le déficit quantitatif en lymphocytes CD4, élément majeur du déficit de l'immunité cellulaire, induit par le VIH conduit, en moyenne 10 ans après la primo-infection, à une déplétion absolue en lymphocytes T CD4+. De mécanisme vraisemblablement multifactoriel (Fauci 1993), cette déplétion est étroitement liée à la production virale et corrélée à la progression de la maladie. Les phases de primo-infection et de progression vers le Sida sont associées à la déplétion accrue en lymphocytes T CD4+ habituellement associée à un contrôle partiel de la réplication virale et à des charges virales cellulaires ou plasmatiques modérées.

III.2. Hyperlymphocytose CD8.

Le nombre de lymphocytes T CD8 est amplifié à tous les stades de la maladie, en pourcentages et en valeurs absolues, hormis en phase terminale de Sida. Cette hyperlymphocytose n'est pas considérée comme un marqueur de pronostic défavorable. Ces cellules, dès la phase de séroconversion, et tout au long de l'infection, sont considérablement activées, sur-exprimant les molécules HLA-DR ou CD38, ce dernier marqueur pouvant être corrélé à la charge virale et à un pronostic défavorable (Autran, Hadida et al. 1996)

IV- Anomalies qualitatives et déficit fonctionnel.

Les multiples anomalies de fonctionnement des cellules T CD4 auxiliaires sont caractérisées par un défaut de production d'IL-2, conduisant à un état d'anergie ou d'aréactivité des lymphocytes T CD4.

Le défaut de production d'IFN γ caractérise le défaut de fonction auxiliaire Th1 et favorise l'immunité à médiation cellulaire, mais il s'y associe un défaut de fonction Th2 qui produit notamment IL-4, IL-5 et IL-10 favorisant l'immunité à médiation humorale. Par ailleurs, d'autres cytokines, produites essentiellement par les cellules présentatrices d'antigènes elles-mêmes hyperactivées, telles que l'IL-10 ou le TGF β , amplifient l'anergie des lymphocytes T auxiliaires de type Th1 (Clerici and Shearer 1994).

V-Activation immune.

L'infection VIH induit, par plusieurs mécanismes, une formidable activation chronique des cellules T, spécifiques ou non du VIH, aggravant la progression de la maladie (Janossy 1991). La réplication du VIH n'est pas la seule cause de cette activation générale du système immunitaire. Cette activation est également due à la circulation de produits bactériens qui altèrent la paroi intestinale, à une réaction d'infections virales latentes comme le CMV. Cet état d'activation chronique va conduire à long terme à un épuisement des capacités du système immunitaire et à

un vieillissement prématuré (Appay and Sauce 2008). Témoinant de cette activation chronique, de nombreux marqueurs d'activation sont présents à la surface des lymphocytes T tels que les molécules HLA-DR, CD38, ou le récepteur à l'IL2 (Levacher, Hulstaert et al. 1992), et la molécule Fas, impliquée dans les phénomènes d'apoptose. Les cellules CD4 et CD8 surexpriment également la molécule PD1 (Programmed Death 1). Ces marqueurs d'activation constituent d'excellents témoins de la progression de l'infection et disparaissent sous l'effet des thérapeutiques antirétrovirales puissantes qui mettent au repos le système immunitaire.

VI- Réponse cellulaire au virus VIH.

VI.1. Réponse lymphocytaire T au virus du VIH.

VI.1.1. Réponse immunitaire CD4 spécifique du VIH.

Les réponses au VIH médiées par les lymphocytes T CD4+ sont indispensables au déroulement efficace de la réponse immune anti-VIH. Les réponses CD4 auxiliaires Th1 spécifique anti-VIH sont associées à la non progression ou de la progression extrêmement lente de l'infection (Martinez, Costagliola et al. 2005), notamment lors de la primo-infection traitée précocement par antirétroviraux et chez les sujets asymptomatiques à long terme. Elles sont majoritairement dirigées contre la protéine p24 du VIH-1. Ces lymphocytes amplifient les réponses cytotoxiques (CTL) qui contrôlent efficacement la réplication virale. Néanmoins ces lymphocytes sont une cible privilégiée du virus et disparaissent rapidement après la primo-infection chez un patient non traité (Douek, Brenchley et al. 2002)

VI.1.2. Réponse immunitaire CD8 spécifique du VIH.

Ces réponses CD8, détectables chez plus de 90% des sujets infectés, se mettent en place dès la première semaine de l'infection et sont très rapidement amplifiées au cours de cette phase aigue jusqu'à atteindre des fréquences

importante de l'ordre de 5 à 10% des CD8 totaux (Quinn 1997). Ces cellules jouent un rôle majeur dans le contrôle initial du virus lors de l'infection aiguë, permettant avant l'apparition d'anticorps neutralisants efficaces, de réduire de plusieurs logs la charge virale plasmatique. Les cellules CD8 anti-VIH restent présentes à des fréquences élevées pendant toute la durée de l'infection (Betts, Nason et al. 2006), sans que leur taux ne permette de prédire l'évolutivité.

Les épitopes T CD8 reconnaissent principalement des protéines structurales de l'enveloppe (gp41 et gp120) et de la capsid (p24), de la transcriptase inverse mais également des protéines de régulation (tat, rev, vif, vpr, vpu) (Seelamgari, Maddukuri et al. 2004).

Des mutations ponctuelles fréquentes dans le génome du VIH peuvent altérer la reconnaissance des épitopes reconnus par les cellules CD8 et induire des phénomènes d'échappement. Néanmoins, l'extraordinaire diversité de répertoire immun permet généralement aux défenses de l'hôte de s'ajuster à ces modifications. Il s'en suit une course poursuite entre les variants viraux et les réponses CTL capables de les éliminer, qui « épuise » le système immunitaire par l'activation permanente qu'elle induit (Autran, Hadida et al. 1996). L'épuisement par stimulation chronique des cellules CD8 anti-VIH, en l'absence de réponses CD4 auxiliaires adéquates, conduit à l'accumulation de cellules non fonctionnelles.

VII-2 Réponse humorale au virus du VIH.

VII-2.1. Réponse humorale spécifiques du VIH.

Ces réponses humorales sont composées d'anticorps dirigés contre toutes les protéines du VIH : protéines d'enveloppe (gp120 et gp41), protéines de capsid (p24 et p18, RT, nef, etc.).

La séroconversion survient habituellement 3 à 12 semaines après la contamination. Seuls les anticorps neutralisants pourraient avoir un rôle protecteur mais ils n'apparaissent que tardivement, après le 2^{ème} mois, et le plus souvent autour du 6^{ème} mois. La gp120 et le virus leur échappent très rapidement du fait

de la variabilité majeure de l'enveloppe. Par ailleurs, il n'est pas exclu que certains anticorps anti-gp120, dits « facilitateurs », puissent amplifier l'adhésion des particules virales aux cellules immunocompétentes équipées d'un récepteur au fragment constant des immunoglobulines, et faciliter l'infection (Paul 1995). Aucune fonction protectrice n'est connue pour les anticorps dirigés contre les autres protéines, en particulier la p24.

Le caractère faiblement protecteur des anticorps anti-VIH a considérablement ralenti les progrès des recherches vaccinales. A la différence des réponses anti-influenza, on ne sait pas comment générer une réponse humorale protectrice contre le VIH.

VII.2.2. Anomalies cellules B au cours de l'infection VIH.

Plusieurs anomalies caractérisent les lymphocytes B au cours de l'infection VIH. Ces anomalies regroupent une importante hypergammaglobulinémie, et un défaut de production d'anticorps spécifiques d'antigènes en réponse primaire (Fauci 2003). Cette hypergammaglobulinémie reflète l'hyperactivation polyclonale des cellules B, qui augmente avec l'évolution de la maladie. De plus, une sécrétion locale de cytokines, telles que l'IL-6 et l'IL-10 pourrait amplifier l'activation dans les organes lymphoïdes et participer au développement de lymphomes.

Chez les individus infectés par le VIH la distribution anormale des divers sous-ensembles cellulaires B (Moir and Fauci 2010) en comparaison des contrôles non infectés, inclut une fréquence diminuée de cellules mémoires CD27+B220- (Morrow and Weiner 2008) et les fréquences accrues de cellules B transitoires immatures CD10+CD21lowCD27- (Ho, Moir et al. 2006) et de CD20Low/-CD27HighCD38High l'anticorps sécrétant les plasmablastes (Doria-Rose and Connors 2009). Le dernier est probablement responsable de l'hypergammaglobulinémie chez les individus VIH +. Des dysfonctionnements cellulaires B (et particulièrement la maturation) pourrait être une conséquence indirecte de l'épuisement cellulaire T CD4 et/ou écraser l'activation du système immunitaire. Alternativement il semble y avoir des interactions directes entre les virions VIH ou des protéines du VIH comme Env et Nef (Xu, Harder et al. 2009) avec les cellules B.

VII- Reconstitution immunitaire sous traitement antirétroviral.

Des taux et profil de fonctionnement des cellules CD4 proches de ceux observés chez les sujets VIH+ asymptomatiques à long terme peuvent être restaurés et conférer une protection de l'hôte contre les infections opportunistes (Autran, Carcelain et al. 1997). Cette restauration met en jeu, outre les cellules T périphériques mémoires, une régénération de cellules T naïves d'origine thymique (Douek, McFarland et al. 1998). Enfin, des facteurs prédictifs de cette reconstitution ont pu être mis en évidence. Ainsi, l'augmentation à long terme des cellules CD4 est positivement corrélée au taux initial de cellules CD4 au moment de la mise sous traitement antirétroviral. Elle est en revanche négativement corrélée à la charge virale plasmatique des 24 mois précédant la mise sous traitement antirétroviral, ainsi qu'à l'âge et à la durée de l'infection avant la mise sous traitement. Les réponses contre les pathogènes opportunistes sont rapidement restaurées (Guihot, Bourgarit et al. 2011)

Cependant, malgré leur puissance, ces traitements antirétroviraux sont incapables de restaurer l'immunité contre le VIH lui-même (Plana, Garcia et al. 1998), sauf lorsqu'ils sont introduits à des stades très précoces après la primo-infection. Seul un traitement à très long terme, sans aucun rebond de réplication virale, permet de restaurer des capacités lymphoprolifératives contre le VIH (Guihot, Tubiana et al. 2010) .

VIII-Effet des interruptions thérapeutiques.

Les interruptions thérapeutiques ont été proposées comme une alternative à la prise quotidienne de médicaments et pour permettre de réduire l'exposition des patients aux produits et à leurs effets secondaires.

Cependant les interruptions de traitement, ont pour conséquence une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 circulants et une augmentation de la charge virale plasmatique. Le rebond de la charge viral plasmatique est rarement observé

après une semaine d'interruption thérapeutique. Pour la très grande majorité des patients, l'ARN viral devient à nouveau détectable dans le plasma après 3 à 4 semaines d'interruption de traitement (Neumann, Tubiana et al. 1999). L'interruption du traitement ARV n'a cependant pas d'influence sur la différenciation des lymphocytes T CD4 et des lymphocytes T régulateurs (Nemes, Lugli et al. 2011).

Lors des interruptions thérapeutiques, on observe également une augmentation de l'activation des cellules du système immunitaire et de la réponse inflammatoire ; celle-ci est directement associée au rebond de la charge virale et au risque cardiovasculaire (Tebas, Henry et al. 2008).

L'interruption de traitement stimule les réponses immunes anti-VIH induite par l'augmentation de la charge virale. L'interruption thérapeutique induit l'amplification transitoire des réponses T CD4 et CD8 contre les antigènes du VIH (Hawley-Foss, Mbisa et al. 2001).

Ackerman, A. L. and P. Cresswell (2004). "Cellular mechanisms governing cross-presentation of exogenous antigens." Nat Immunol **5**(7): 678-684.

Alberola-Ila, J., S. Takaki, et al. (1997). "Differential signaling by lymphocyte antigen receptors." Annu Rev Immunol **15**: 125-154.

Allen, C. D., T. Okada, et al. (2007). "Germinal-center organization and cellular dynamics." Immunity **27**(2): 190-202.

Allman, D., B. Srivastava, et al. (2004). "Alternative routes to maturity: branch points and pathways for generating follicular and marginal zone B cells." Immunol Rev **197**: 147-160.

Appay, V., J. R. Almeida, et al. (2007). "Accelerated immune senescence and HIV-1 infection." Exp Gerontol **42**(5): 432-437.

Appay, V. and D. Sauce (2008). "Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences." J Pathol **214**(2): 231-241.

Appay, V., R. A. van Lier, et al. (2008). "Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues." Cytometry A **73**(11): 975-983.

Aubert, M., H. Aumaitre, et al. (2011). "[Current events in vaccination]." Arch Pediatr **18**(11): 1234-1246.

Autran, B., G. Carcelain, et al. (1997). "Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease." Science **277**(5322): 112-116.

Autran, B., F. Hadida, et al. (1996). "Evolution and plasticity of CTL responses against HIV." Curr Opin Immunol **8**(4): 546-553.

Bell, D., J. W. Young, et al. (1999). "Dendritic cells." Adv Immunol **72**: 255-324.

Bentley, G. A. and R. A. Mariuzza (1996). "The structure of the T cell antigen receptor." Annu Rev Immunol **14**: 563-590.

Betts, M. R., M. C. Nason, et al. (2006). "HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8+ T cells." Blood **107**(12): 4781-4789.

Bjorkman, P. J. and P. Parham (1990). "Structure, function, and diversity of class I major histocompatibility complex molecules." Annu Rev Biochem **59**: 253-288.

Bjorkman, P. J., M. A. Saper, et al. (1987). "The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens." Nature **329**(6139): 512-518.

Clerici, M. and G. M. Shearer (1994). "The Th1-Th2 hypothesis of HIV infection: new insights." Immunol Today **15**(12): 575-581.

Doherty, P. C., S. Hou, et al. (1994). "CD8+ T-cell memory to viruses." Curr Opin Immunol **6**(4): 545-552.

Doria-Rose, N. A. and M. Connors (2009). "Antibody-secreting B cells in HIV infection." Curr Opin HIV AIDS **4**(5): 426-430.

Douek, D. C., J. M. Brenchley, et al. (2002). "HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells." Nature **417**(6884): 95-98.

Douek, D. C., R. D. McFarland, et al. (1998). "Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection." Nature **396**(6712): 690-695.

Dustin, M. L. (2008). "T-cell activation through immunological synapses and kinapses." Immunol Rev **221**: 77-89.

Fauci, A. S. (1993). "Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy." Science **262**(5136): 1011-1018.

Fauci, A. S. (2003). "HIV and AIDS: 20 years of science." Nat Med **9**(7): 839-843.

Fauci, A. S. (2006). "Emerging and re-emerging infectious diseases: influenza as a prototype of the host-pathogen balancing act." Cell **124**(4): 665-670.

Fazilleau, N., L. J. McHeyzer-Williams, et al. (2007). "Local development of effector and memory T helper cells." Curr Opin Immunol **19**(3): 259-267.

Fontenot, J. D., J. P. Rasmussen, et al. (2005). "A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells." Nat Immunol **6**(11): 1142-1151.

Garside, P., E. Ingulli, et al. (1998). "Visualization of specific B and T lymphocyte interactions in the lymph node." Science **281**(5373): 96-99.

Geijtenbeek, T. B., D. S. Kwon, et al. (2000). "DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells." Cell **100**(5): 587-597.

Godfrey, D. I., D. G. Pellicci, et al. (2004). "Immunology. The elusive NKT cell antigen--is the search over?" Science **306**(5702): 1687-1689.

Grakoui, A., S. K. Bromley, et al. (1999). "The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation." Science **285**(5425): 221-227.

Greenbaum, J. A., M. F. Kotturi, et al. (2009). "Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(48): 20365-20370.

Guihot, A., A. Bourgarit, et al. (2011). "Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus." Trends Immunol **32**(3): 131-137.

Guihot, A., R. Tubiana, et al. (2010). "Immune and virological benefits of 10 years of permanent viral control with antiretroviral therapy." AIDS **24**(4): 614-617.

Haase, A. T. (1999). "Population biology of HIV-1 infection: viral and CD4+ T cell demographics and dynamics in lymphatic tissues." Annu Rev Immunol **17**: 625-656.

Hamann, D., P. A. Baars, et al. (1997). "Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8+ T cells." J Exp Med **186**(9): 1407-1418.

Hammarlund, E., M. W. Lewis, et al. (2003). "Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination." Nat Med **9**(9): 1131-1137.

Hardy, R. R. and K. Hayakawa (2001). "B cell development pathways." Annu Rev Immunol **19**: 595-621.

Hataye, J., J. J. Moon, et al. (2006). "Naive and memory CD4+ T cell survival controlled by clonal abundance." Science **312**(5770): 114-116.

Hawley-Foss, N., G. Mbisa, et al. (2001). "Effect of cessation of highly active antiretroviral therapy during a discordant response: implications for scheduled therapeutic interruptions." Clin Infect Dis **33**(3): 344-348.

Hayashi, Y., V. L. Vaska, et al. (2011). "Influenza-associated Bacterial Pathogens in Patients with 2009 Influenza A (H1N1) Infection: Impact of Community-Associated Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Queensland, Australia." Intern Med J.

Ho, J., S. Moir, et al. (2006). "Two overrepresented B cell populations in HIV-infected individuals undergo apoptosis by different mechanisms." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(51): 19436-19441.

Homey, B., H. Alenius, et al. (2002). "CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation." Nat Med **8**(2): 157-165.

Hunt, P. W. and S. G. Deeks (2006). "Immune-based therapy for HIV infection: are acute and chronic HIV infection different diseases?" J Infect Dis **194**(12): 1632-1634.

Ito, T., J. N. Couceiro, et al. (1998). "Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential." J Virol **72**(9): 7367-7373.

Jamieson, D. J., M. A. Honein, et al. (2009). "H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA." Lancet **374**(9688): 451-458.

Janossy, G. (1991). "Immune parameters in HIV infection--a practical guide." Immunol Today **12**(8): 255-256.

Kawai, T. and S. Akira (2006). "Innate immune recognition of viral infection." Nat Immunol **7**(2): 131-137.

Klatzmann, D., E. Champagne, et al. (1984). "T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV." Nature **312**(5996): 767-768.

Koyama, S., K. J. Ishii, et al. (2008). "Innate immune response to viral infection." Cytokine **43**(3): 336-341.

Lane, P. (1996). "Development of B-cell memory and effector function." Curr Opin Immunol **8**(3): 331-335.

Le Vu, S., Y. Le Strat, et al. (2010). "Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis." Lancet Infect Dis **10**(10): 682-687.

Legendre, C., J. Zuber, et al. (2007). "[Immunosuppression in kidney transplantation]." Ann Urol (Paris) **41**(6): 276-284.

Lehner, P. J. and P. Cresswell (2004). "Recent developments in MHC-class-I-mediated antigen presentation." Curr Opin Immunol **16**(1): 82-89.

Lehner, P. J. and J. Trowsdale (1998). "Antigen presentation: coming out gracefully." Curr Biol **8**(17): R605-608.

Lekkerkerker, A. N., Y. van Kooyk, et al. (2006). "Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission." Curr HIV Res **4**(2): 169-176.

Lenzi, L., A. M. Mello, et al. (2012). "Pandemic influenza A (H1N1) 2009: risk factors for hospitalization." J Bras Pneumol **38**(1): 57-65.

Levacher, M., F. Hulstaert, et al. (1992). "The significance of activation markers on CD8 lymphocytes in human immunodeficiency syndrome: staging and prognostic value." Clin Exp Immunol **90**(3): 376-382.

Liu, Y. J., J. Zhang, et al. (1991). "Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens." Eur J Immunol **21**(12): 2951-2962.

Louie, J. K., M. Acosta, et al. (2009). "Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California." JAMA **302**(17): 1896-1902.

Lynne, J. E., I. Schmid, et al. (1998). "Major expansions of select CD8+ subsets in acute Epstein-Barr virus infection: comparison with chronic human immunodeficiency virus disease." J Infect Dis **177**(4): 1083-1087.

Martinez, V., D. Costagliola, et al. (2005). "Combination of HIV-1-specific CD4 Th1 cell responses and IgG2 antibodies is the best predictor for persistence of long-term nonprogression." J Infect Dis **191**(12): 2053-2063.

McHeyzer-Williams, L. J., L. P. Malherbe, et al. (2006). "Checkpoints in memory B-cell evolution." Immunol Rev **211**: 255-268.

Mellman, I., S. J. Turley, et al. (1998). "Antigen processing for amateurs and professionals." Trends Cell Biol **8**(6): 231-237.

Moir, S. and A. S. Fauci (2010). "Nef, macrophages and B cells: a highway for evasion." Immunol Cell Biol **88**(1): 1-2.

Morrow, M. P. and D. B. Weiner (2008). "Cytokines as adjuvants for improving anti-HIV responses." AIDS **22**(3): 333-338.

Mosmann, T. R. and S. Sad (1996). "The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more." Immunol Today **17**(3): 138-146.

Nelson, C. A. and D. H. Fremont (1999). "Structural principles of MHC class II antigen presentation." Rev Immunogenet **1**(1): 47-59.

Nemes, E., E. Lugli, et al. (2011). "CD4+ T-cell differentiation, regulatory T cells and gag-specific T lymphocytes are unaffected by CD4-guided treatment interruption and therapy resumption." AIDS **25**(12): 1443-1453.

Neumann, A. U., R. Tubiana, et al. (1999). "HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiated treatment. Comet Study Group." AIDS **13**(6): 677-683.

Newton, K. and V. M. Dixit (2012). "Signaling in innate immunity and inflammation." Cold Spring Harb Perspect Biol **4**(3).

Ohl, L., M. Mohaupt, et al. (2004). "CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions." Immunity **21**(2): 279-288.

Parham, P. (1996). "Presentation of HLA class I-derived peptides: potential involvement in allorecognition and HLA-B27-associated arthritis." Immunol Rev **154**: 137-154.

Paul, W. E. (1995). "Can the immune response control HIV infection?" Cell **82**(2): 177-182.

Plana, M., F. Garcia, et al. (1998). "Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study." Lancet **352**(9135): 1194-1195.

Porcelli, S. A., B. W. Segelke, et al. (1998). "The CD1 family of lipid antigen-presenting molecules." Immunol Today **19**(8): 362-368.

Quinn, T. C. (1997). "Acute primary HIV infection." JAMA **278**(1): 58-62.

Rabin, R. L., M. Roederer, et al. (1995). "Altered representation of naive and memory CD8 T cell subsets in HIV-infected children." J Clin Invest **95**(5): 2054-2060.

- Rello, J. and A. Pop-Vicas (2009). "Clinical review: primary influenza viral pneumonia." Crit Care **13**(6): 235.
- Rodriguez, A., A. Regnault, et al. (1999). "Selective transport of internalized antigens to the cytosol for MHC class I presentation in dendritic cells." Nat Cell Biol **1**(6): 362-368.
- Roederer, M. (1995). "T-cell dynamics of immunodeficiency." Nat Med **1**(7): 621-622.
- Rothenberg, E. V. (2008). "Erg in stem cells: a function emerges." Nat Immunol **9**(7): 714-716.
- Rusconi, S., A. Riva, et al. (1995). "In vitro anti-HIV-1 antibody production in subjects in different stages of HIV-1 infection." Clin Exp Immunol **102**(1): 26-30.
- Sallusto, F. (1999). "The role of chemokines and chemokine receptors in T cell priming and Th1/Th2-mediated responses." Haematologica **84 Suppl EHA-4**: 28-31.
- Sallusto, F., D. Lenig, et al. (1999). "Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions." Nature **401**(6754): 708-712.
- Samri, A., C. Durier, et al. (2006). "Evaluation of the interlaboratory concordance in quantification of human immunodeficiency virus-specific T cells with a gamma interferon enzyme-linked immunospot assay." Clin Vaccine Immunol **13**(6): 684-697.
- Savino, W. (2006). "The thymus is a common target organ in infectious diseases." PLoS Pathog **2**(6): e62.
- Seelamgari, A., A. Maddukuri, et al. (2004). "Role of viral regulatory and accessory proteins in HIV-1 replication." Front Biosci **9**: 2388-2413.
- Sloan-Lancaster, J. and P. M. Allen (1996). "Altered peptide ligand-induced partial T cell activation: molecular mechanisms and role in T cell biology." Annu Rev Immunol **14**: 1-27.
- Stern, L. J., J. H. Brown, et al. (1994). "Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide." Nature **368**(6468): 215-221.
- Stern, L. J. and D. C. Wiley (1994). "Antigenic peptide binding by class I and class II histocompatibility proteins." Structure **2**(4): 245-251.
- Stern, L. J. and D. C. Wiley (1994). "Antigenic peptide binding by class I and class II histocompatibility proteins." Behring Inst Mitt(94): 1-10.
- Strober, S. (1975). "Immune function cell surface characteristics and maturation of B

cell subpopulations." Transplant Rev **24**: 84-112.

Subbarao, K. and T. Joseph (2007). "Scientific barriers to developing vaccines against avian influenza viruses." Nat Rev Immunol **7**(4): 267-278.

Tarlinton, D. M. and K. G. Smith (2000). "Dissecting affinity maturation: a model explaining selection of antibody-forming cells and memory B cells in the germinal centre." Immunol Today **21**(9): 436-441.

Tebas, P., W. K. Henry, et al. (2008). "Metabolic and immune activation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk." PLoS One **3**(4): e2021.

Tonegawa, S. (1976). "Reiteration frequency of immunoglobulin light chain genes: further evidence for somatic generation of antibody diversity." Proc Natl Acad Sci U S A **73**(1): 203-207.

Vinuesa, C. G., S. G. Tangye, et al. (2005). "Follicular B helper T cells in antibody responses and autoimmunity." Nat Rev Immunol **5**(11): 853-865.

Warnatz, K. and M. Schlesier (2008). "Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency." Cytometry B Clin Cytom **74**(5): 261-271.

Watts, C. and S. Powis (1999). "Pathways of antigen processing and presentation." Rev Immunogenet **1**(1): 60-74.

Wrammert, J., D. Koutsoukos, et al. (2011). "Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection." J Exp Med **208**(1): 181-193.

Xu, X., J. Harder, et al. (2009). "AFAP120 regulates actin organization during neuronal differentiation." Differentiation **77**(1): 38-47.