

O4.4

Mécanismes impliqués dans l'apparition tardive des anticorps contre un antigène exogène durant une infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire

Daugan M. et Lamarre A.

INRS-LAF

Les infections virales persistantes (Hépatites B et C, SIDA) sont un réel problème de santé publique mondiale. Une des particularités de ces infections et de présenter, contrairement aux infections aiguës, une apparition très tardive des anticorps neutralisants. Au jour d'aujourd'hui les causes précises de ce retard sont toujours inconnues.

Afin de mieux comprendre les causes du retard d'apparition des anticorps, nous étudions dans le cadre de ce projet la réponse montée contre un antigène, le 4-hydroxy-3-nitrophenyl (NP), dans le contexte d'une infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), un modèle bien caractérisé d'infection virale chronique.

Nous avons montré que contrairement à lors d'une infection par le virus de la stomatite vésiculaire (VSV, modèle d'infection aiguë), une infection à LCMV s'accompagne d'un retard de la réponse en anticorps montée contre le NP. Ce retard est un phénomène T-dépendant qui se manifeste dès les premiers moments suivant l'immunisation et s'étale sur une vingtaine de jours. Cette modification de la réponse spécifique s'accompagne d'une activation polyclonale des lymphocytes B, entraînant une hypergammaglobulinémie non-spécifique très marquée.

Lors de l'infection par LCMV, les lymphocytes T auxiliaires folliculaires (T_{FH}) sont exacerbés par rapport aux souris infectées avec VSV, alors que le nombre total de CD4 est quant à lui diminué. Cette croissance s'accompagne d'une sécrétion accrue d'IL-4 et IL-21, connues pour être impliquées dans le processus de maturation d'affinité. Il est intéressant de noter que cette capacité sécrétoire accrue est corrélée à une surexpression de marqueurs d'activation tels qu'ICOS et PD-1 sur les T_{FH} , ainsi que des ligands de PD-1 sur les lymphocytes B : PD-L1 et PD-L2.

Afin d'essayer de renverser le phénotype de retard d'apparition des anticorps, des expériences de blocage de voies impliquées dans la reconnaissance du virus (TLR7, RIG-I) ou l'activation des cellules (PD-1, ICOS) sont en cours. En cas de succès on peut s'attendre à observer, une apparition plus précoce des anticorps dirigés contre le NP, des anticorps neutralisants dirigés contre le virus ou encore une diminution de l'hypergammaglobulinémie.