



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

INFLAMMATION ET VIRUS : DÉCLENCHEMENT, CONTOURNEMENTS ET DÉTOURNEMENTS DE LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE AU COURS DES INFECTIONS VIRALES

Vincent Marechal ^{a,*}

Résumé

La réponse inflammatoire constitue la première ligne de défense contre les virus. Elle limite notamment la multiplication et la dissémination des virus dans l'organisme jusqu'à l'émergence de la réponse immune spécifique. Cette revue présente les principales modalités d'induction de la réponse inflammatoire par les virus et expose, à travers plusieurs exemples, les stratégies mises en œuvre par les virus pour contourner, voire exploiter, les différents volets de la réponse inflammatoire.

Inflammation – virus – complément – cytokines – chimiokines – mort cellulaire.

Summary: Inflammation and viruses : induction, evasion and inflammatory response hijacking during viral infection

The inflammatory process aims at opposing an early response to the viral infections. Inflammation is supposed to delay or limit viral multiplication and dissemination until a specific immune response can be raised. This review introduces the basis of virus-induced inflammation and presents various strategies that are used by viruses to circumvent or exploit inflammation for their own benefit.

Inflammation – virus – complement – cytokines – chimiokines – cell death.

1. Introduction

Les lésions associées aux infections virales induisent fréquemment une série d'événements non-spécifiques qui relèvent collectivement de la réponse inflammatoire. La phase aiguë de l'inflammation, qui survient dès les premières phases du contact entre le virus et son hôte, permet de concentrer au site de l'infection des leucocytes circulants, des éléments du complément, des anticorps et d'autres protéines (dont les interférons) qui constituent la première ligne de défense de l'organisme contre les virus. Elle permet ainsi de créer un microenvironnement qui limite la multiplication des virus et leur dissémination jusqu'à ce qu'une réponse immune spécifique puisse se mettre en place. Par ailleurs, l'efficacité de la réponse immunitaire spécifique est largement tributaire de l'intensité et de l'efficacité de la réponse inflammatoire antivirale.

La nature et l'intensité de réponse inflammatoire au cours des infections virales sont très variables. Elles dépendent en particulier du pouvoir cytopathogène du virus impliqué et de la nature du tissu infecté. La plupart des acteurs de l'inflammation étant recrutés à partir du sang circulant, le processus inflammatoire est faible ou absent dans les tissus peu irrigués (cerveau, cavité oculaire..).

Des travaux nombreux, réalisés pour la plupart ces dix dernières années, ont permis d'établir que la réponse inflammatoire, initialement dirigée contre les virus, peut être neutralisée voire exploitée par certains d'entre eux afin de favoriser leur multiplication, leur dissémination et/ou leur persistance. La complexité et la diversité des processus mis en jeu au cours de l'inflammation expliquent que les stratégies

ABRÉVIATIONS

CD	: cellules dendritiques
ARN-db	: ARN double-brin
hCMV	: cytomégalovirus humain
VHC	: virus de l'hépatite C
VHB	: virus de l'hépatite B
VRS	: virus respiratoire syncytial
HTLV-I	: human T cell leukemia/lymphoma virus I
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
HSV	: Herpes Simplex Virus (virus herpes simplex)
HVS	: Herpesvirus saimiri
VZV	: virus de la varicelle et du zona
EBV	: Epstein-Barr virus (virus Epstein-Barr)
KSHV	: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus
HHV-6/7	: Human Herpesvirus-6/7 (Herpesvirus humains 6 et 7)

^a UMR7079 (CNRS – Université Pierre-et-Marie-Curie)
Centre de recherches biomédicales des Cordeliers
15, rue de l'École-de-Médecine
75270 Paris cedex 06

* Correspondance
vincent.marechal@snv.jussieu.fr

article reçu le 20 novembre, accepté le 23 novembre 2006.

© 2007 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

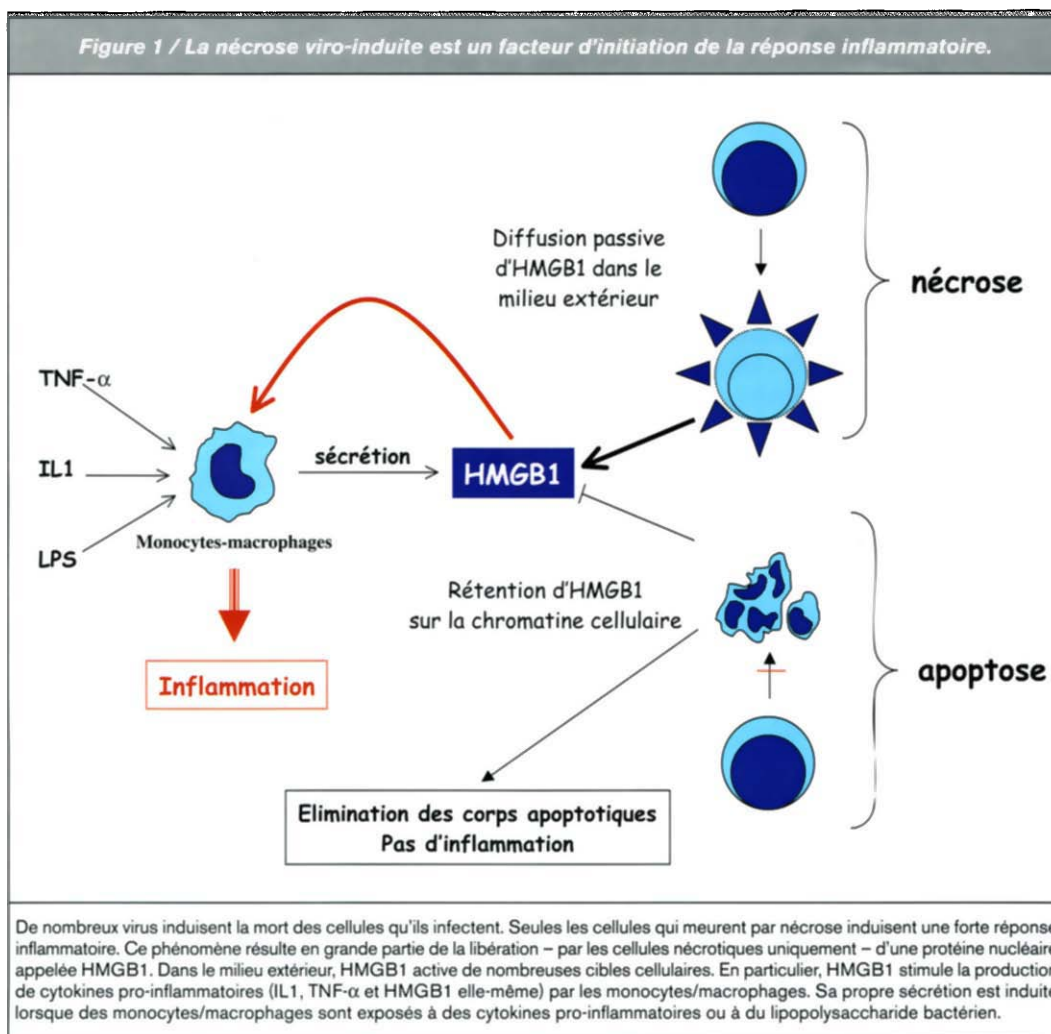
employées par les virus sont elles-mêmes variées. Cette revue illustre de façon non-exhaustive les mécanismes d'induction et de contournement de la réponse inflammatoire par les virus.

2. Impact de la mort cellulaire dans l'induction de la réponse inflammatoire

Les infections virales productives provoquent souvent la mort de la cellule infectée. Selon les virus et les types cellulaires considérés, les cellules meurent soit par nécrose, une forme de mort marquée par la lésion des membranes plasmiques et le déversement du contenu intracellulaire dans le milieu extérieur, soit par apoptose. L'apoptose est induite par des facteurs intra- ou extracellulaires. Dans ses phases tardives, l'apoptose s'accompagne de modifications du contenu cellulaire (condensation et fragmentation de l'ADN, modifications des structures membranaires...) qui aboutissent à la formation de corps apoptotiques, qui seront éliminés *in fine* par des cellules phagocytaires. Il est essentiel de rappeler que ces événements se déroulent sans que la perméabilité membranaire soit altérée.

Il est aujourd'hui admis que la nature de la mort des cellules influence profondément l'activation du processus inflammatoire. Ainsi, les cellules qui meurent par apoptose n'entraînent pas d'inflammation. Ce n'est pas le cas en revanche des cellules nécrotiques, qui constituent un signal majeur d'inflammation. Cette différence traduit les proprié-

tés pro-inflammatoires de certaines protéines cellulaires relarguées précocement par les cellules nécrotiques. L'une d'entre-elles est la protéine HMGB1, une protéine ubiquitaire très abondante et localisée au voisinage de la chromatine (figure 1). Lors de la nécrose, HMGB1 quitte rapidement le noyau, franchit les membranes plasmiques et rejoint le milieu extérieur. Elle peut alors se fixer à des récepteurs cellulaires spécifiques (le *toll-like* récepteur-2 [TLR-2], le TLR-4 ou encore le récepteur RAGE [*receptor for advanced glycation endproducts*]) exprimés notamment à la surface des monocytes et des macrophages [25]. L'activation de ces récepteurs conduit à diverses réponses pro-inflammatoires ; elle induit notamment la sécrétion par les monocytes/macrophages de TNF- α , d'IL-1 β et d'HMGB1 elle-même (figure 1) [22]. A l'opposé, la protéine HMGB1 reste associée à la chromatine cellulaire dans les cellules apoptotiques, même lors des phases tardives de nécrose post-apoptotique [32]. De nombreuses observations démontrent que la protéine HMGB1 est probablement l'un des acteurs principaux des phénomènes inflammatoires qui accompagnent toute forme de nécrose, et le terme général « d'alarmine » a été récemment proposé pour désigner les rares molécules identifiées qui agissent de façon similaire à HMGB1. En conclusion, on peut considérer que l'apoptose – un phénomène induit par de nombreux virus au cours de leur cycle lytique – constitue un moyen efficace pour éviter que les cellules n'entrent en nécrose et n'induisent de ce fait une réponse inflammatoire qui serait délétère à la dissémination virale [13]. Des travaux réalisés chez la souris ont démontré récemment que l'expression de protéines impliquées dans le contrôle de l'apoptose, comme les protéines E1A et E1B des adénovirus, contribuent effectivement à limiter l'intensité de la réponse inflammatoire [33].



l'induction de la réponse antivirale liée aux interférons de type I. Ces stratégies ont un impact évident sur l'induction de la réponse inflammatoire, mais elles ne seront pas développées ici. Nous recommandons en revanche la lecture d'une revue récente et complète rédigée sur ce sujet par Michael Katze et ses collègues [15].

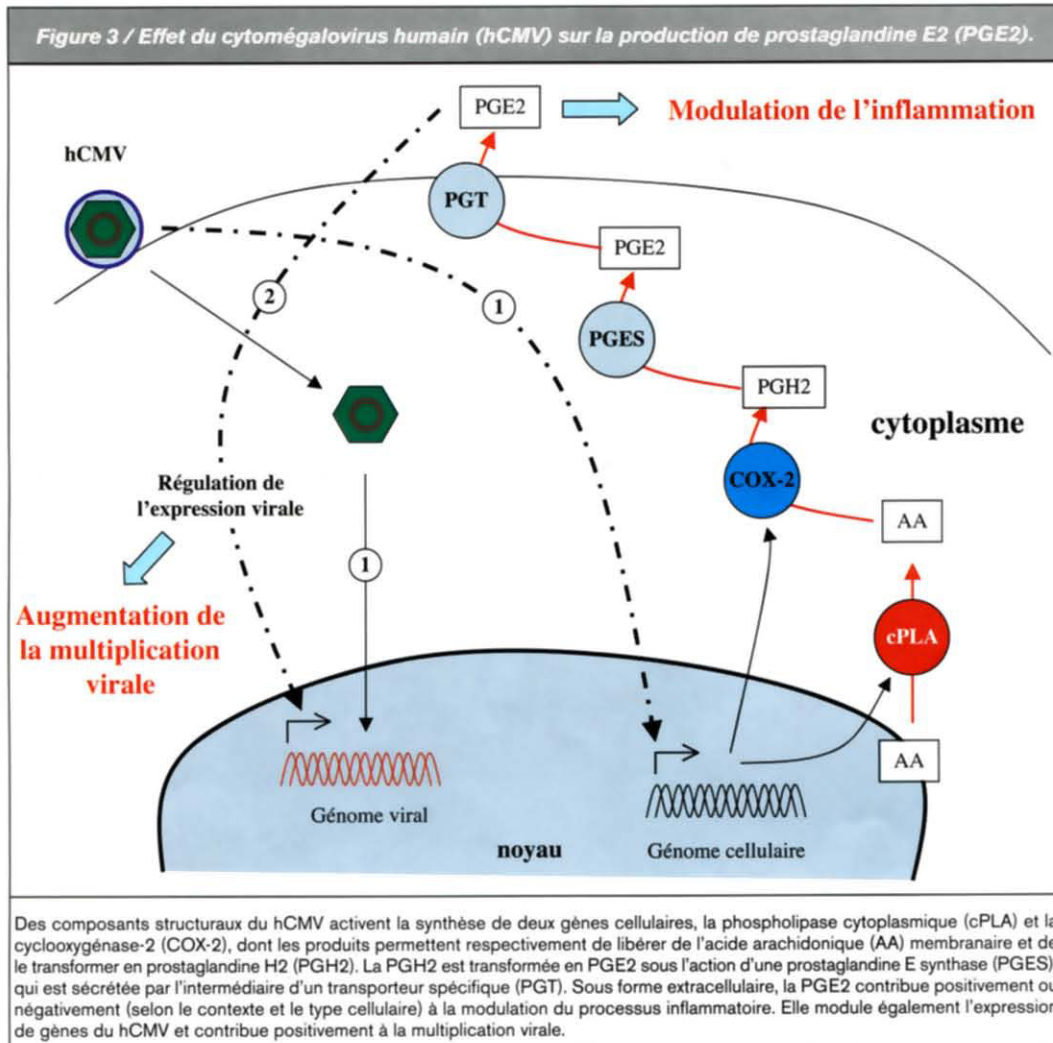
4. Induction de la cyclo-oxygénase 2 et production de la prostaglandine E2 au cours des infections virales

Les prostaglandines occupent probablement une place particulière dans la liste des facteurs solubles qui peuvent être sécrétés par les cellules au cours des infections virales. Des travaux récents démontrent que plusieurs virus dont le virus de l'hépatite B (VHB), le HTLV-I, le virus de l'hépatite C (VHC), l'herpesvirus humain 8 (KSHV), le virus respiratoire syncytial (VRS) et le cytomégalovirus humain (hCMV) induisent l'expression du gène de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) [29, 35] (revue dans [40]), une enzyme inductible qui joue un rôle limitant dans la synthèse de la prostaglandine H2 (PGH2) à partir de l'acide arachidonique (figure 3). La PGH2 est elle-même le précurseur de la prostaglandine E2 (PGE2), une molécule dont le rôle au cours des phénomènes inflammatoires est complexe, mais bien documenté. La PGE2 est habituel-

lement considérée comme une molécule pro-inflammatoire, mais la PGE2 agit également comme un inhibiteur puissant de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines par les lymphocytes T et les macrophages. L'activation du gène *cox-2* et la production de PGE2 ont des effets qui dépendent des virus étudiés : alors qu'elles activent de façon importante la multiplication du hCMV dans les fibroblastes humains [41] et celle des virus de la pseudorange [28] ou du gammaherpesvirus 68 murin, elles interviennent négativement sur la réplication du VHC, des adénovirus, du virus influenza, du VHB, des rotavirus et du VIH-1 (revue dans [40]). Ces résultats mettent le doigt sur un champ thérapeutique encore largement inexploré : celui de l'utilisation des inhibiteurs pharmacologiques des cyclo-oxygénases dans le traitement de certaines pathologies virales. Cette théorie est soutenue notamment par la forte activité antivirale qu'exercent les inhibiteurs pharmacologiques spécifiques et non-spécifiques de COX-2 sur la multiplication du cytomégalovirus humain en culture [41].

5. Activation et contrôle des voies du complément

Le complément joue un rôle prépondérant dans la mise en place de la réponse antivirale (figure 4). Il est composé d'un ensemble d'enzymes, des protéases, dont l'action concertée conduit à la formation



l'induction de la réponse antivirale liée aux interférons de type I. Ces stratégies ont un impact évident sur l'induction de la réponse inflammatoire, mais elles ne seront pas développées ici. Nous recommandons en revanche la lecture d'une revue récente et complète rédigée sur ce sujet par Michael Katze et ses collègues [15].

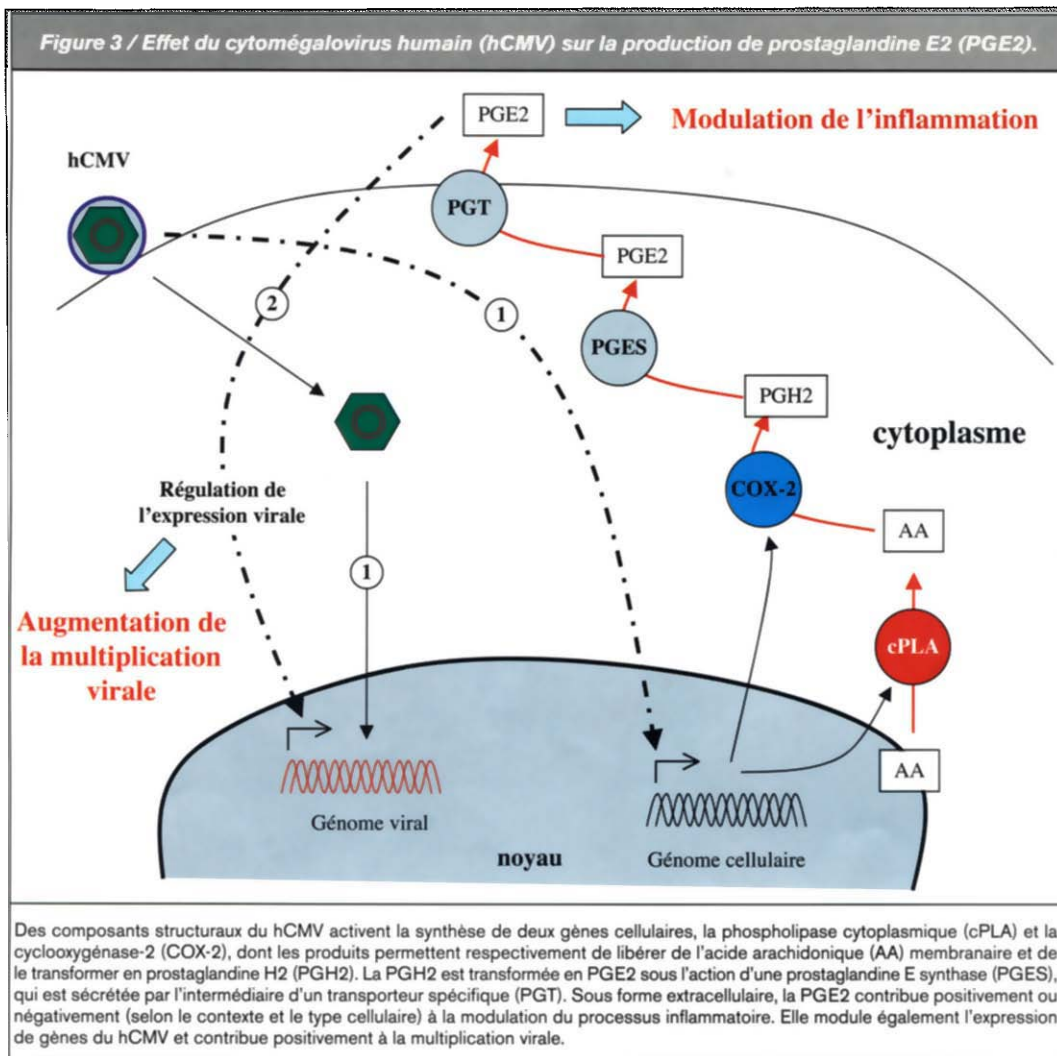
4. Induction de la cyclo-oxygénase 2 et production de la prostaglandine E2 au cours des infections virales

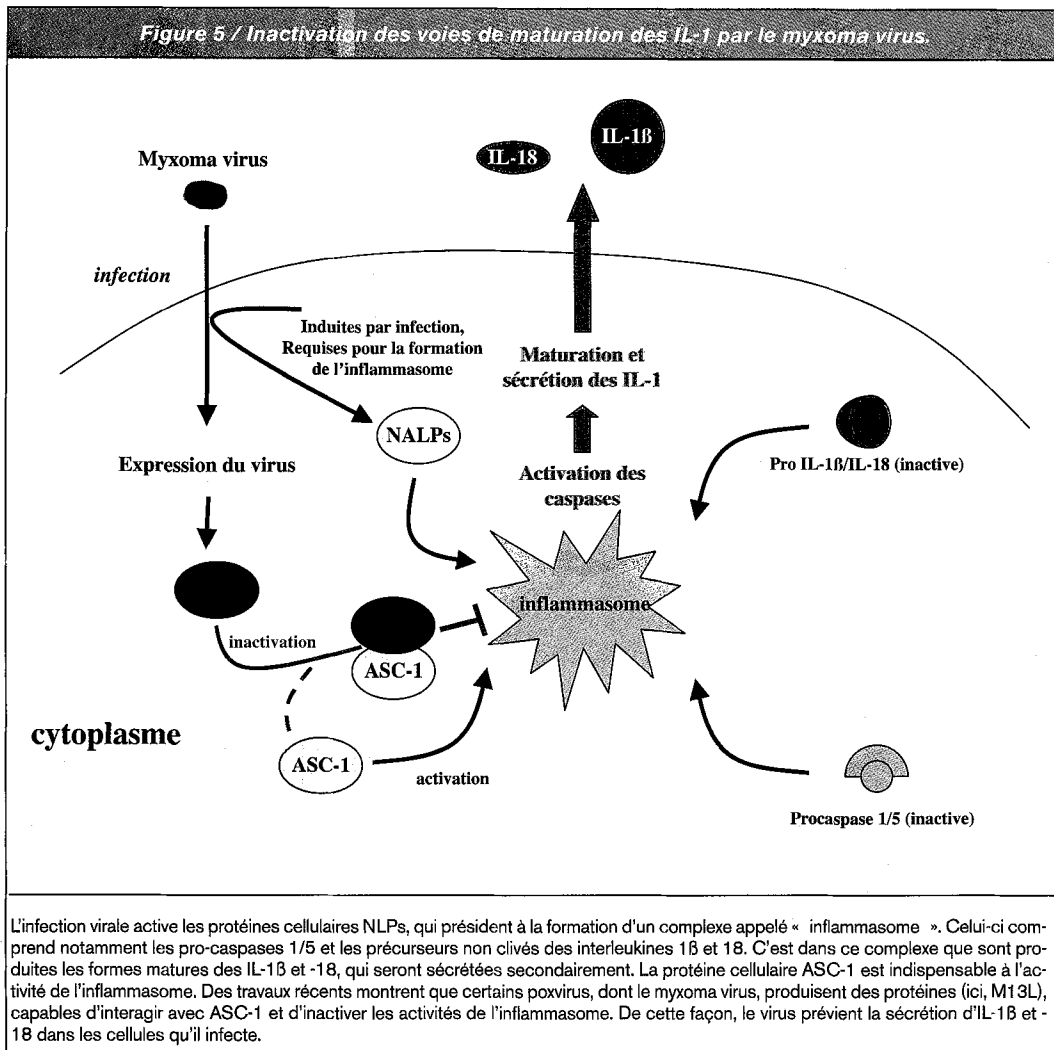
Les prostaglandines occupent probablement une place particulière dans la liste des facteurs solubles qui peuvent être sécrétés par les cellules au cours des infections virales. Des travaux récents démontrent que plusieurs virus dont le virus de l'hépatite B (VHB), le HTLV-I, le virus de l'hépatite C (VHC), l'herpesvirus humain 8 (KSHV), le virus respiratoire syncytial (VRS) et le cytomégalovirus humain (hCMV) induisent l'expression du gène de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) [29, 35] (revue dans [40]), une enzyme inductible qui joue un rôle limitant dans la synthèse de la prostaglandine H2 (PGH2) à partir de l'acide arachidonique (figure 3). La PGH2 est elle-même le précurseur de la prostaglandine E2 (PGE2), une molécule dont le rôle au cours des phénomènes inflammatoires est complexe, mais bien documenté. La PGE2 est habituel-

lement considérée comme une molécule pro-inflammatoire, mais la PGE2 agit également comme un inhibiteur puissant de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines par les lymphocytes T et les macrophages. L'activation du gène *cox-2* et la production de PGE2 ont des effets qui dépendent des virus étudiés : alors qu'elles activent de façon importante la multiplication du hCMV dans les fibroblastes humains [41] et celle des virus de la pseudorange [28] ou du gammaherpesvirus 68 murin, elles interviennent négativement sur la réplication du VHC, des adénovirus, du virus influenza, du VHB, des rotavirus et du VIH-1 (revue dans [40]). Ces résultats mettent le doigt sur un champ thérapeutique encore largement inexploré : celui de l'utilisation des inhibiteurs pharmacologiques des cyclo-oxygénases dans le traitement de certaines pathologies virales. Cette théorie est soutenue notamment par la forte activité antivirale qu'exercent les inhibiteurs pharmacologiques spécifiques et non-spécifiques de COX-2 sur la multiplication du cytomégalovirus humain en culture [41].

5. Activation et contrôle des voies du complément

Le complément joue un rôle prépondérant dans la mise en place de la réponse antivirale (figure 4). Il est composé d'un ensemble d'enzymes, des protéases, dont l'action concertée conduit à la formation





lulaires au site de l'infection. On considère le plus souvent que les chimiokines à motif « CXC », comme l'IL-8, sont plutôt impliquées dans le recrutement des neutrophiles (et dans une moindre mesure des lymphocytes) – une des principales classes de leucocytes engagés dans le processus inflammatoire – alors que les chimiokines à motif « CC » recrutent les cellules T, les monocytes, les cellules dendritiques, et de façon plus variable, les cellules NK, les basophiles et les éosinophiles [24]. Les monocytes et les cellules dendritiques « immatures » quittent le sang circulant pour rejoindre les sites infectieux en réponse aux chimiokines. Ces cellules expriment en effet à leur surface des récepteurs aux chimiokines dites inflammatoires (CCR1, CCR2, CCR5, CXCR2 et CCR6) de même que des récepteurs pour d'autres facteurs chimioattractants (formyl peptides et composant C5a du complément par exemple). Des protéines homologues ou fonctionnellement analogues aux chimiokines cellulaires ont été découvertes dans trois familles virales à ce jour : les *Herpesviridae* (HVS, KSHV, gammaherpesvirus 68 murin, Herpesvirus 2 équien, hCMV, CMV murin, HHV6, HHV7 et virus de la maladie de Marek), les *Poxviridae* (virus du molluscum contagiosum, ortho- et leporipoxvirus, myxomavirus, poxvirus porcine, poxvirus caprin) et les *Retroviridae* (VIH). Les analyses génétiques suggèrent que certains de ces gènes ont été probablement acquis par transfert de gène à partir du génome de l'hôte (*Herpesviridae/Poxviridae*), alors que d'autres n'ont visiblement pas été capturés (récemment au moins) par les virus (protéine Tat du VIH-1 par exemple).

La glycoprotéine gp120 du VIH-1 ne présente aucun motif caractéristique des chimiokines cellulaires. En revanche, elle active les leucocytes et induit la production de TNF par les macrophages. Ces

activités permettraient, outre l'altération des voies de communication intercellulaires, d'induire indirectement la mort des cellules T CD8 [5]. Les activités des formes solubles du facteur Tat ont été beaucoup étudiées. En particulier, des monocytes incubés en présence de Tat produisent divers médiateurs solubles (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) et expriment à leur surface plusieurs récepteurs aux chimiokines [18, 19].

Le cytomégalovirus exploite également les propriétés des chimiokines cellulaires. Il exprime en effet deux chimiokines, vCXC-1 et vCXC-2, dont l'une au moins (vCXC-1) attirerait les neutrophiles au site de l'infection. La sécrétion de ces chimiokines d'origine virale expliquerait en partie l'association des neutrophiles avec l'infection à CMV. Trois chimiokines virales (vMIP-I à -III) ont été identifiées également chez le KSHV, mais leur contribution à la modulation du processus inflammatoire est plus difficile à établir. Les vMIP semblent exercer un effet agonaliste sur les récepteurs CCR8 et CCR4, qui sont exprimés sur les cellules Th2. Ceci permet de supposer que le virus KSHV pourrait modifier la balance entre les activités Th1 et Th2, ce qui permettrait en particulier d'entraver la réponse Th1. En résumé, les chimiokines virales sont impliquées dans des voies de communication intercellulaires qui modifient l'environnement immédiat des cellules infectées. En altérant la distribution des cellules immunitaires au voisinage des cellules infectées, ces chimiokines affectent la mise en place du processus inflammatoire (parfois de façon marginale), mais elles contribuent plus nettement à constituer un environnement propice au recrutement de nouvelles cibles pour le virus, à sa dissémination et/ou à sa persistance dans l'organisme.

5.2. Mimétisme fonctionnel entre des protéines virales et des régulateurs physiologiques du complément

L'activité du complément est régulée négativement et de façon physiologique par des facteurs de l'hôte. Certains virus sont parvenus, au cours de leur évolution, à capturer ou à sélectionner des gènes dont l'activité mime celle de ces régulateurs négatifs. C'est notamment le cas du virus de la vaccine. Après infection, ce virus code un facteur soluble, le VCP (*vaccinia virus complement control protein*) qui régule négativement les voies classiques et alternes du complément [17] (figure 4). Le facteur VCP, dont la séquence est proche de régulateurs négatifs d'origine cellulaire, est capable de s'associer aux fractions C3b et C4b, et d'accroître l'activité du facteur I, une protéine cellulaire qui inactive à la fois C4b et C3b. De cette façon, les cellules infectées parviennent, à distance, à limiter l'activité des complexes C3 convertase issus des voies classiques et alternes. L'activité biologique de VCP a pu être évaluée dans un modèle animal. En effet, l'infection d'un lapin avec un virus mutant ne codant plus VCP induit la formation de lésions cutanées bien plus réduites que celles produites par le virus sauvage. Une protéine d'activité analogue à celle de VCP, appelée SPICE (*small pox inhibitor of complement enzyme*), a été identifiée chez deux autres poxviridae : le virus de la variole et le virus cowpox [30]. La protéine codée par le virus cowpox, IMP (*inflammation modulatory protein*), est capable de réduire le niveau de production des fractions C3a, C4a et C5a du complément, qui ont toutes une activité chimio-attractrice sur les macrophages. Par ce biais, le virus limite l'afflux des cellules phagocytaires sur le site de l'infection.

La protéine CCPH (*complement control protein homologue*) est produite par l'herpesvirus saimiri (HVS), un virus de la famille des Herpesviridae. Cette protéine est homologue à la protéine cellulaire DAF (*decay-accelerating factor*), un facteur qui inhibe la formation et favorise l'élimination des complexes C3-convertase formés dans les voies classiques et alternes du complément. Les cellules infectées par HVS expriment une autre protéine modulatrice d'origine virale, appelée HVS ORF15. Cette dernière présente une forte similarité de séquence avec un régulateur physiologique du complément, CD59 (protectine), qui inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire (revue dans [8]).

D'autres virus codent des facteurs de régulation négative du complément qui ne présentent aucune homologie avec des protéines cellulaires connues. C'est le cas notamment de la glycoprotéine gC1 du virus HSV-1. Exprimée à la surface des cellules infectées, gC1 agit comme un récepteur à la fraction C3b du complément, qui joue un rôle pivot dans la voie alterne [9] (figure 4). Diverses expériences démontrent que la forme membranaire de gC1 s'associe à C3b et qu'elle bloque l'interaction de C3b avec C5 d'une part, et avec la properdine d'autre part. Cette activité de gC1 perturbe deux étapes clés de la voie du complément puisque la properdine augmente la demi-vie de la C3-convertase issue de la voie alterne, alors que la fraction C5 du complément joue un rôle déterminant dans la formation du MAC. L'activité anti-complémentaire des protéines gC des autres *Alphaherpesvirinae* n'est pas nécessairement la même que celle de gC1. En particulier, la protéine gC du HSV-2 (gC2) ne semble pas capable d'interagir avec la protéine C3b à la surface des cellules infectées bien que sa séquence en acides aminés soit proche de celle de C1.

5.3. Surexpression et incorporation de protéines de régulation du complément dans les virions

Les cellules infectées peuvent constituer, à leur corps défendant, une zone de défense contre les attaques du complément. En effet, plusieurs facteurs de régulation négative du complément peuvent être surexprimés au cours de l'infection et/ou se concentrer à la surface des cellules infectées. C'est le cas notamment des protéines CD55 et CD46

lors de l'infection par le cytomégalovirus humain [37]. Par ailleurs, le bourgeonnement de certains virus enveloppés, comme le VIH, le virus de la grippe ou le virus Ebola se fait dans des domaines membranaires présentant des compositions lipidiques et/ou protéiques particulières (Certains d'entre eux sont connus sous le nom de radeaux lipidiques ou rafts). Des protéines cellulaires exprimées à la membrane plasmique se concentrent également dans ces zones, ce qui favorise leur intégration dans la membrane des virions néoformés. Ce processus, encore mal connu, contribue vraisemblablement à l'origine de l'incorporation virionique de protéines cellulaires à activité anti-complémentaire, un événement observé en particulier lors du bourgeonnement du VIH (CD55, CD59 et CD46) [31], du HTLV-I (CD55, CD59) [36] ou du virus de la vaccine (CD55 et CD59). Dans tous les cas, la présence de ces protéines confère au virion une plus grande résistance aux attaques du complément.

6. Altération des voies de signalisation intercellulaires (cytokines et chimiokines)

Les cytokines et chimiokines cellulaires produites en réponse aux infections virales constituent un élément essentiel dans l'organisation des différents volets de la réponse de l'hôte contre les virus. Les cytokines, au sens large, peuvent être classées dans trois catégories [6]. La première comprend des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 ou le TNF-alpha, qui permettent l'activation des leucocytes ; la seconde catégorie réunit des molécules qui agissent comme des facteurs chimio-attractants (les chimiokines) et permettent le recrutement de cellules spécialisées dès les phases précoces des réponses inflammatoires et/ou immunitaires. Enfin, le dernier groupe comprend des cytokines présentant des activités anti-inflammatoires (comme l'IL-10 ou le TGF-β). Cette activité est particulièrement importante pour permettre aux systèmes de défense de retourner à l'état de base lorsque les pathogènes sont éliminés. Compte tenu des activités biologiques essentielles de ces molécules, il n'est pas étonnant que plusieurs virus aient, au cours de leur évolution, retenu des stratégies leur permettant d'interférer et/ou d'exploiter ces voies de communication pour favoriser leur multiplication. Les stratégies virales identifiées à ce jour sont présentées dans le tableau 1. Les plus surprenantes sont sans doute celles mises en place par certains virus à ADN appartenant aux familles des *Poxviridae* et des *Herpesviridae*. En effet, les génomes de certains de ces virus, qui peuvent dépasser 200 000 paires de base, contiennent des gènes codant des cytokines/chimiokines (désignées sous le nom de virocytokines) ou des récepteurs aux cytokines/chimiokines qui imitent l'action des cytokines/chimiokines cellulaires. Plusieurs revues détaillées ont été récemment publiées sur ce sujet [1, 4, 26, 27, 34]. Nous n'aborderons ici que le cas des facteurs viraux (solubles ou membranaires) qui interviennent directement dans la réaction inflammatoire. Il faut noter ici que les gènes viraux qui codent ces molécules sont fréquemment absents ou inactifs dans les souches virales de laboratoire, alors qu'ils sont présents et plutôt bien conservés dans les souches isolées chez leur(s) hôte(s), ce qui confirme que leur rôle s'exerce principalement in vivo.

6.1. Protéines virales homologues à des cytokines cellulaires

Les herpesvirus fournissent plusieurs exemples remarquables d'exploitation des propriétés immunomodulatrices des cytokines cellulaires. Le virus Epstein-Barr et le cytomégalovirus humain codent une forme modifiée de l'interleukine 10 humaine (IL-10) appelée v-IL10, qui présente des activités biologiques proches de son homologue cellu-

Tableau 1 / Exemples de protéines virales présentant des activités cytokiniques, chimiokines, ou se liant aux cytokines/chimiokines cellulaires, et impliquées dans le contrôle de la réponse inflammatoire.

Stratégie	Virus (protéine) impliquée
Production de cytokines virales Production de chimiokines virales	HCMV (vIL-10), EBV (vIL-10), virus de la vaccine (A39R) KSHV K6 (vMIP-1), virus respiratoire syncytial (glycoprotéine G), VIH (Tat)
Homologues viraux de récepteurs de cytokines Homologues viraux de récepteurs de chimiokines	HCMV (vTNF-R) KSHV (Orf74), HCMV (US28), MCMV (M33)
Protéines solubles liant les cytokines Protéines solubles liant les chimiokines	Poxvirus (IL18-bindingprotein), EBV (vCSF1-BP), virus de la vaccine (vIFN-g, vIL1-R), Cowpox (vTNF-R) Myxoma virus (MT-7), virus de la vaccine (A41L)

laire [20, 38]. L'IL-10 joue un rôle privilégié dans la résolution de l'inflammation : elle inhibe la présentation des antigènes par les macrophages, bloque la production de cytokines pro-inflammatoires et la production de NO macrophagique (en synergie avec l'IL-4 et le TGF- β). Elle réprime également la production de TNF- α et d'IFN- α par les monocytes. Le gène codant la v-IL10 aurait été capturé par ces virus et modifié au cours de leur évolution de sorte qu'aujourd'hui, la protéine v-IL10 conserve les propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires de l'IL-10 humaine, mais elle n'a pas retenu ses propriétés immunostimulatrices. Une autre forme virale de l'IL-10 a été découverte récemment chez les poxvirus (Y134R) [2]. Cette protéine bloque l'activation des macrophages et protégerait les cellules infectées des réponses immunitaires de type Th1, qui sont en général à caractère pro-inflammatoire [34].

6.2. Protéines virales homologues aux sémaphorines

Les sémaphorines (SEMA) constituent un groupe de protéines très conservées. Elles sont ancrées à la membrane plasmique ou sécrétées dans le milieu extérieur, où elles peuvent exercer des propriétés immunomodulatrices. Identifiées initialement chez les mammifères, des sémaphorines ont été récemment découvertes chez des virus apparentés aux *Poxviridae* et aux *Herpesviridae* (vSEMA). L'une d'elles, la protéine A39R a été identifiée chez le virus de la vaccine, où elle jouerait un rôle *in vivo* dans la multiplication virale [10]. Des protéines orthologues à A39R ont été identifiées chez un poxvirus murin (Ectromelia virus). Produite sous forme soluble, cette version de A39R s'associe à un récepteur d'origine virale exprimé à la surface des cellules infectées. Cette interaction induit la production d'IL-6 et d'IL-8, ce qui confirme le rôle de A39R dans la modulation de la réponse inflammatoire.

6.3. Capture des cytokines de l'hôte par des facteurs viraux solubles

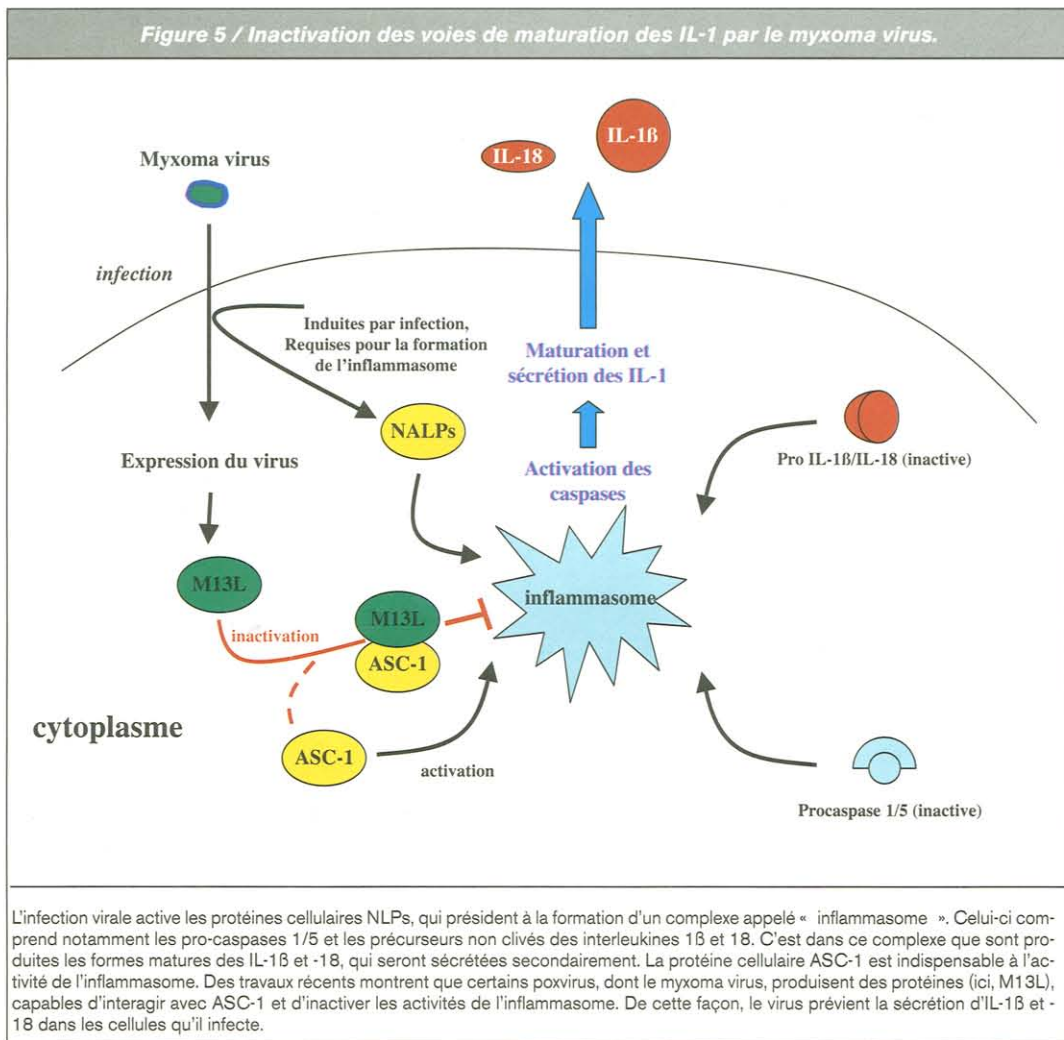
Certains poxvirus et herpesvirus contiennent dans leur génome des séquences codant des protéines homologues à des récepteurs de cytokines cellulaires. Dans leur forme virale, ces molécules comprennent le domaine d'association avec le ligand, mais ne contiennent ni le domaine transmembranaire, ni le domaine de signalisation intracytoplasmique présent sur les récepteurs cellulaires. Produits sous forme soluble, ces pseudo-récepteurs agissent comme des leurres de haute affinité pour les cytokines contre lesquelles ils sont dirigés, et dont ils inhibent, de fait, l'activité. Historiquement, le premier pseudo-récepteur identifié est un récepteur soluble au TNF- α (vTNFR), une molécule pro-inflammatoire produite notamment par les macrophages et les cellules T activées [34]. Les vTNFR agissent en séques-

trant les formes extracellulaires du TNF- α avant que celui-ci n'active son récepteur cellulaire. On sait aujourd'hui, sans en connaître l'explication biologique, que certains poxvirus codent jusqu'à 4 vTNFR différents.

Les spécificités d'interaction des récepteurs viraux peuvent être sensiblement différentes de celles de leur homologue cellulaire, ce qui est illustré notamment par la molécule vIL-1R du virus de la vaccine : alors que le récepteur à l'IL-1 (IL-1R) des mammifères est capable d'interagir avec l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-1ra, le pseudo-récepteur viral ne reconnaît que l'IL-1 β . Dans les exemples présentés précédemment, les molécules virales produites sont affiliées génétiquement à des récepteurs cellulaires ; la présence de ces gènes dans les génomes viraux suggère donc que les virus ont capturé, puis modifié, des gènes cellulaires au cours de leur évolution. Cependant, l'origine des récepteurs leurres viraux n'est pas limitée à des phénomènes de « piratage » génique. Chez certains virus, ces leurres ne présentent aucune homologie avec des gènes cellulaires connus. C'est le cas du facteur viral IL-18 BP (IL-18 binding protein) de certains poxvirus, un partenaire soluble de haute affinité pour l'interleukine 18 qui ne présente aucune homologie de séquence avec le récepteur à l'IL-18 codé par les cellules de mammifères. L'interleukine 18 est considérée comme une cytokine pro-inflammatoire (initialement identifiée d'après sa capacité à stimuler la production d'interféron- γ , l'IL-18 induit également la production d'IL-1 β , de TNF- α , d'IL-8 et de diverses chimiokines). Le facteur IL-18BP est codé par de nombreux poxvirus (virus du molluscum contagiosum, virus de la vaccine, cowpox, virus de la variole), et se fixe avec une forte affinité à l'IL-18, dont il inhibe l'activité. C'est également chez les poxvirus que l'on trouve la plus grande diversité de récepteurs à l'interféron- γ (IFN- γ). L'interféron- γ intervient de façon déterminante dans la réponse antivirale : il induit l'établissement d'un état antiviral dans les cellules qu'il active et stimule parallèlement les réponses T de type Th1 (pro-inflammatoires). L'interféron- γ intervient de façon critique dans la lutte contre les infections à poxvirus, comme en témoignent les effets bénéfiques conférés par l'IFN- γ aux souris infectées par le virus de la vaccine. Afin de limiter les effets de l'interféron- γ , plusieurs poxvirus codent des pseudo-récepteurs solubles (vIFN-R) capables de bloquer son activité et d'en diminuer par conséquent la fraction active au voisinage des cellules infectées [34]. Cette activité a été analysée en détail pour la protéine MT-7 du myxomavirus, une protéine virale qui peut s'associer non seulement à l'IFN- γ , mais également – et de façon mutuellement exclusive – à diverses chimiokines à motif « CXC », « CC » ou « C ».

6.4. Production de chimiokines virales

Les chimiokines jouent un rôle central dans le processus inflammatoire, car elles assurent le recrutement spécifique et organisé de différents types cel-



lulaires au site de l'infection. On considère le plus souvent que les chimiokines à motif « CXC », comme l'IL-8, sont plutôt impliquées dans le recrutement des neutrophiles (et dans une moindre mesure des lymphocytes) – une des principales classes de leucocytes engagés dans le processus inflammatoire – alors que les chimiokines à motif « CC » recrutent les cellules T, les monocytes, les cellules dendritiques, et de façon plus variable, les cellules NK, les basophiles et les éosinophiles [24]. Les monocytes et les cellules dendritiques « immatures » quittent le sang circulant pour rejoindre les sites infectieux en réponse aux chimiokines. Ces cellules expriment en effet à leur surface des récepteurs aux chimiokines dites inflammatoires (CCR1, CCR2, CCR5, CXCR2 et CCR6) de même que des récepteurs pour d'autres facteurs chimioattractants (formyl peptides et composant C5a du complément par exemple). Des protéines homologues ou fonctionnellement analogues aux chimiokines cellulaires ont été découvertes dans trois familles virales à ce jour : les *Herpesviridae* (HVS, KSHV, gammaherpesvirus 68 murin, Herpesvirus 2 équin, hCMV, CMV murin, HHV6, HHV7 et virus de la maladie de Marek), les *Poxviridae* (virus du molluscum contagiosum, ortho- et leporipoxvirus, myxomavirus, poxvirus porcin, poxvirus caprin) et les *Retroviridae* (VIH). Les analyses génétiques suggèrent que certains de ces gènes ont été probablement acquis par transfert de gène à partir du génome de l'hôte (*Herpesviridae/Poxviridae*), alors que d'autres n'ont visiblement pas été capturés (récemment au moins) par les virus (protéine Tat du VIH-1 par exemple).

La glycoprotéine gp120 du VIH-1 ne présente aucun motif caractéristique des chimiokines cellulaires. En revanche, elle active les leucocytes et induit la production de TNF par les macrophages. Ces

activités permettraient, outre l'altération des voies de communication intercellulaires, d'induire indirectement la mort des cellules T CD8 [5]. Les activités des formes solubles du facteur Tat ont été beaucoup étudiées. En particulier, des monocytes incubés en présence de Tat produisent divers médiateurs solubles (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) et expriment à leur surface plusieurs récepteurs aux chimiokines [18, 19].

Le cytomegalovirus exploite également les propriétés des chimiokines cellulaires. Il exprime en effet deux chimiokines, vCXC-1 et vCXC-2, dont l'une au moins (vCXC-1) attirerait les neutrophiles au site de l'infection. La sécrétion de ces chimiokines d'origine virale expliquerait en partie l'association des neutrophiles avec l'infection à CMV. Trois chimiokines virales (vMIP-I à -III) ont été identifiées également chez le KSHV, mais leur contribution à la modulation du processus inflammatoire est plus difficile à établir. Les vMIP semblent exercer un effet aganostique sur les récepteurs CCR8 et CCR4, qui sont exprimés sur les cellules Th2. Ceci permet de supposer que le virus KSHV pourrait modifier la balance entre les activités Th1 et Th2, ce qui permettrait en particulier d'entraver la réponse Th1. En résumé, les chimiokines virales sont impliquées dans des voies de communication intercellulaires qui modifient l'environnement immédiat des cellules infectées. En altérant la distribution des cellules immunitaires au voisinage des cellules infectées, ces chimiokines affectent la mise en place du processus inflammatoire (parfois de façon marginale), mais elles contribuent plus nettement à constituer un environnement propice au recrutement de nouvelles cibles pour le virus, à sa dissémination et/ou à sa persistance dans l'organisme.

5.2. Mimétisme fonctionnel entre des protéines virales et des régulateurs physiologiques du complément

L'activité du complément est régulée négativement et de façon physiologique par des facteurs de l'hôte. Certains virus sont parvenus, au cours de leur évolution, à capturer ou à sélectionner des gènes dont l'activité mime celle de ces régulateurs négatifs. C'est notamment le cas du virus de la vaccine. Après infection, ce virus code un facteur soluble, le VCP (*vaccinia virus complement control protein*) qui régule négativement les voies classiques et alternes du complément [17] (figure 4). Le facteur VCP, dont la séquence est proche de régulateurs négatifs d'origine cellulaire, est capable de s'associer aux fractions C3b et C4b, et d'accroître l'activité du facteur I, une protéine cellulaire qui inactive à la fois C4b et C3b. De cette façon, les cellules infectées parviennent, à distance, à limiter l'activité des complexes C3 convertase issus des voies classiques et alternes. L'activité biologique de VCP a pu être évaluée dans un modèle animal. En effet, l'infection d'un lapin avec un virus mutant ne codant plus VCP induit la formation de lésions cutanées bien plus réduites que celles produites par le virus sauvage. Une protéine d'activité analogue à celle de VCP, appelée SPICE (*small pox inhibitor of complement enzyme*), a été identifiée chez deux autres poxviridae : le virus de la variole et le virus cowpox [30]. La protéine codée par le virus cowpox, IMP (*inflammation modulatory protein*), est capable de réduire le niveau de production des fractions C3a, C4a et C5a du complément, qui ont toutes une activité chimio-attractrice sur les macrophages. Par ce biais, le virus limite l'afflux des cellules phagocytaires sur le site de l'infection.

La protéine CCPH (*complement control protein homologue*) est produite par l'herpesvirus saimiri (HVS), un virus de la famille des Herpesviridae. Cette protéine est homologue à la protéine cellulaire DAF (*decay-accelerating factor*), un facteur qui inhibe la formation et favorise l'élimination des complexes C3-convertase formés dans les voies classiques et alternes du complément. Les cellules infectées par HVS expriment une autre protéine modulatrice d'origine virale, appelée HVS ORF15. Cette dernière présente une forte similarité de séquence avec un régulateur physiologique du complément, CD59 (protectine), qui inhibe la formation du complexe d'attaque membranaire (revue dans [8]).

D'autres virus codent des facteurs de régulation négative du complément qui ne présentent aucune homologie avec des protéines cellulaires connues. C'est le cas notamment de la glycoprotéine gC1 du virus HSV-1. Exprimée à la surface des cellules infectées, gC1 agit comme un récepteur à la fraction C3b du complément, qui joue un rôle pivot dans la voie alterne [9] (figure 4). Diverses expériences démontrent que la forme membranaire de gC1 s'associe à C3b et qu'elle bloque l'interaction de C3b avec C5 d'une part, et avec la properdine d'autre part. Cette activité de gC1 perturbe deux étapes clés de la voie du complément puisque la properdine augmente la demi-vie de la C3-convertase issue de la voie alterne, alors que la fraction C5 du complément joue un rôle déterminant dans la formation du MAC. L'activité anti-complémentaire des protéines gC des autres *Alphaherpesvirinae* n'est pas nécessairement la même que celle de gC1. En particulier, la protéine gC du HSV-2 (gC2) ne semble pas capable d'interagir avec la protéine C3b à la surface des cellules infectées bien que sa séquence en acides aminés soit proche de celle de C1.

5.3. Surexpression et incorporation de protéines de régulation du complément dans les virions

Les cellules infectées peuvent constituer, à leur corps défendant, une zone de défense contre les attaques du complément. En effet, plusieurs facteurs de régulation négative du complément peuvent être surexprimés au cours de l'infection et/ou se concentrer à la surface des cellules infectées. C'est le cas notamment des protéines CD55 et CD46

lors de l'infection par le cytomégalovirus humain [37]. Par ailleurs, le bourgeonnement de certains virus enveloppés, comme le VIH, le virus de la grippe ou le virus Ebola se fait dans des domaines membranaires présentant des compositions lipidiques et/ou protéiques particulières (Certains d'entre eux sont connus sous le nom de radeaux lipidiques ou rafts). Des protéines cellulaires exprimées à la membrane plasmique se concentrent également dans ces zones, ce qui favorise leur intégration dans la membrane des virions néoformés. Ce processus, encore mal connu, contribue vraisemblablement à l'origine de l'incorporation virionique de protéines cellulaires à activité anti-complémentaire, un événement observé en particulier lors du bourgeonnement du VIH (CD55, CD59 et CD46) [31], du HTLV-I (CD55, CD59) [36] ou du virus de la vaccine (CD55 et CD59). Dans tous les cas, la présence de ces protéines confère au virion une plus grande résistance aux attaques du complément.

6. Altération des voies de signalisation intercellulaires (cytokines et chimiokines)

Les cytokines et chimiokines cellulaires produites en réponse aux infections virales constituent un élément essentiel dans l'organisation des différents volets de la réponse de l'hôte contre les virus. Les cytokines, au sens large, peuvent être classées dans trois catégories [6]. La première comprend des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 ou le TNF-alpha, qui permettent l'activation des leucocytes ; la seconde catégorie réunit des molécules qui agissent comme des facteurs chimio-attractants (les chimiokines) et permettent le recrutement de cellules spécialisées dès les phases précoces des réponses inflammatoires et/ou immunitaires. Enfin, le dernier groupe comprend des cytokines présentant des activités anti-inflammatoires (comme l'IL-10 ou le TGF-β). Cette activité est particulièrement importante pour permettre aux systèmes de défense de retourner à l'état de base lorsque les pathogènes sont éliminés. Compte tenu des activités biologiques essentielles de ces molécules, il n'est pas étonnant que plusieurs virus aient, au cours de leur évolution, retenu des stratégies leur permettant d'interférer et/ou d'exploiter ces voies de communication pour favoriser leur multiplication. Les stratégies virales identifiées à ce jour sont présentées dans le tableau 1. Les plus surprenantes sont sans doute celles mises en place par certains virus à ADN appartenant aux familles des *Poxviridae* et des *Herpesviridae*. En effet, les génomes de certains de ces virus, qui peuvent dépasser 200 000 paires de base, contiennent des gènes codant des cytokines/chimiokines (désignées sous le nom de virokinines) ou des récepteurs aux cytokines/chimiokines qui imitent l'action des cytokines/chimiokines cellulaires. Plusieurs revues détaillées ont été récemment publiées sur ce sujet [1, 4, 26, 27, 34]. Nous n'aborderons ici que le cas des facteurs viraux (solubles ou membranaires) qui interviennent directement dans la réaction inflammatoire. Il faut noter ici que les gènes viraux qui codent ces molécules sont fréquemment absents ou inactifs dans les souches virales de laboratoire, alors qu'ils sont présents et plutôt bien conservés dans les souches isolées chez leur(s) hôte(s), ce qui confirme que leur rôle s'exerce principalement in vivo.

6.1. Protéines virales homologues à des cytokines cellulaires

Les herpesvirus fournissent plusieurs exemples remarquables d'exploitation des propriétés immunomodulatrices des cytokines cellulaires. Le virus Epstein-Barr et le cytomégalovirus humain codent une forme modifiée de l'interleukine 10 humaine (IL-10) appelée v-IL10, qui présente des activités biologiques proches de son homologue cellu-

Tableau 1 / Exemples de protéines virales présentant des activités cytokiniques, chimiokines, ou se liant aux cytokines/chimiokines cellulaires, et impliquées dans le contrôle de la réponse inflammatoire.

Stratégie	Virus (protéine) impliquée
Production de cytokines virales Production de chimiokines virales	HCMV (vIL-10), EBV (vIL-10), virus de la vaccine (A39R) KSHV K6 (vMIP-1), virus respiratoire syncytial (glycoprotéine G), VIH (Tat)
Homologues viraux de récepteurs de cytokines Homologues viraux de récepteurs de chimiokines	HCMV (vTNF-R) KSHV (Orf74), HCMV (US28), MCMV (M33)
Protéines solubles liant les cytokines Protéines solubles liant les chimiokines	Poxvirus (IL18-bindingprotein), EBV (vCSF1-BP), virus de la vaccine (vIFN-g, vIL-1-R), <i>Cowpox</i> (vTNF-R) <i>Myxoma virus</i> (MT-7), virus de la vaccine (A41L)

laire [20, 38]. L'IL-10 joue un rôle privilégié dans la résolution de l'inflammation : elle inhibe la présentation des antigènes par les macrophages, bloque la production de cytokines pro-inflammatoires et la production de NO macrophagique (en synergie avec l'IL-4 et le TGF- β). Elle réprime également la production de TNF- α et d'IFN- α par les monocytes. Le gène codant la v-IL10 aurait été capturé par ces virus et modifié au cours de leur évolution de sorte qu'aujourd'hui, la protéine v-IL10 conserve les propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires de l'IL-10 humaine, mais elle n'a pas retenu ses propriétés immunostimulatrices. Une autre forme virale de l'IL-10 a été découverte récemment chez les poxvirus (Y134R) [2]. Cette protéine bloque l'activation des macrophages et protégerait les cellules infectées des réponses immunitaires de type Th1, qui sont en général à caractère pro-inflammatoire [34].

6.2. Protéines virales homologues aux sémaphorines

Les sémaphorines (SEMA) constituent un groupe de protéines très conservées. Elles sont ancrées à la membrane plasmique ou sécrétées dans le milieu extérieur, où elles peuvent exercer des propriétés immunomodulatrices. Identifiées initialement chez les mammifères, des sémaphorines ont été récemment découvertes chez des virus apparentés aux *Poxviridae* et aux *Herpesviridae* (vSEMA). L'une d'elles, la protéine A39R a été identifiée chez le virus de la vaccine, où elle jouerait un rôle *in vivo* dans la multiplication virale [10]. Des protéines orthologues à A39R ont été identifiées chez un poxvirus murin (*Ectromelia virus*). Produite sous forme soluble, cette version de A39R s'associe à un récepteur d'origine virale exprimé à la surface des cellules infectées. Cette interaction induit la production d'IL-6 et d'IL-8, ce qui confirme le rôle de A39R dans la modulation de la réponse inflammatoire.

6.3. Capture des cytokines de l'hôte par des facteurs viraux solubles

Certains poxvirus et herpesvirus contiennent dans leur génome des séquences codant des protéines homologues à des récepteurs de cytokines cellulaires. Dans leur forme virale, ces molécules comprennent le domaine d'association avec le ligand, mais ne contiennent ni le domaine transmembranaire, ni le domaine de signalisation intracytoplasmique présent sur les récepteurs cellulaires. Produits sous forme soluble, ces pseudo-récepteurs agissent comme des leurres de haute affinité pour les cytokines contre lesquelles ils sont dirigés, et dont ils inhibent, de fait, l'activité. Historiquement, le premier pseudo-récepteur identifié est un récepteur soluble au TNF- α (vTNFR), une molécule pro-inflammatoire produite notamment par les macrophages et les cellules T activées [34]. Les vTNFR agissent en séques-

trant les formes extracellulaires du TNF- α avant que celui-ci n'active son récepteur cellulaire. On sait aujourd'hui, sans en connaître l'explication biologique, que certains poxvirus codent jusqu'à 4 vTNFR différents.

Les spécificités d'interaction des récepteurs viraux peuvent être sensiblement différentes de celles de leur homologue cellulaire, ce qui est illustré notamment par la molécule vIL-1R du virus de la vaccine : alors que le récepteur à l'IL-1 (IL-1R) des mammifères est capable d'interagir avec l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-1ra, le pseudo-récepteur viral ne reconnaît que l'IL-1 β . Dans les exemples présentés précédemment, les molécules virales produites sont affiliées génétiquement à des récepteurs cellulaires ; la présence de ces gènes dans les génomes viraux suggère donc que les virus ont capturé, puis modifié, des gènes cellulaires au cours de leur évolution. Cependant, l'origine des récepteurs leurres viraux n'est pas limitée à des phénomènes de « piratage » génique. Chez certains virus, ces leurres ne présentent aucune homologie avec des gènes cellulaires connus. C'est le cas du facteur viral IL-18 BP (IL-18 binding protein) de certains poxvirus, un partenaire soluble de haute affinité pour l'interleukine 18 qui ne présente aucune homologie de séquence avec le récepteur à l'IL-18 codé par les cellules de mammifères. L'interleukine 18 est considérée comme une cytokine pro-inflammatoire (initialement identifiée d'après sa capacité à stimuler la production d'interféron- γ , l'IL-18 induit également la production d'IL-1 β , de TNF- α , d'IL-8 et de diverses chimiokines). Le facteur IL-18BP est codé par de nombreux poxvirus (virus du molluscum contagiosum, virus de la vaccine, cowpox, virus de la variole), et se fixe avec une forte affinité à l'IL-18, dont il inhibe l'activité. C'est également chez les poxvirus que l'on trouve la plus grande diversité de récepteurs à l'interféron- γ (IFN- γ). L'interféron- γ intervient de façon déterminante dans la réponse antivirale : il induit l'établissement d'un état antiviral dans les cellules qu'il active et stimule parallèlement les réponses T de type Th1 (pro-inflammatoires). L'interféron- γ intervient de façon critique dans la lutte contre les infections à poxvirus, comme en témoignent les effets bénéfiques conférés par l'IFN- γ aux souris infectées par le virus de la vaccine. Afin de limiter les effets de l'interféron- γ , plusieurs poxvirus codent des pseudo-récepteurs solubles (vIFN-R) capables de bloquer son activité et d'en diminuer par conséquent la fraction active au voisinage des cellules infectées [34]. Cette activité a été analysée en détail pour la protéine MT-7 du myxomavirus, une protéine virale qui peut s'associer non seulement à l'IFN- γ , mais également – et de façon mutuellement exclusive – à diverses chimiokines à motif « CXC », « CC » ou « C ».

6.4. Production de chimiokines virales

Les chimiokines jouent un rôle central dans le processus inflammatoire, car elles assurent le recrutement spécifique et organisé de différents types cel-