





NOUVELLE

Un rôle délétère inattendu des cellules dendritiques plasmacytoïdes dans les infections virales des poumons

Marc Dalod , Elena Tomasello 

Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML), CNRS UMR 7280, Inserm U 1104, Aix Marseille Université (amU, UM 2), Marseille, France.

dalod@ciml.univ-mrs.fr

tomasell@ciml.univ-mrs.fr

> Les interférons de type I et III protègent l'hôte contre les infections virales [1]. Cependant, ils peuvent aussi alimenter les processus immunitaires délétères des maladies inflammatoires ou auto-immunes. Il est donc nécessaire de connaître les sources cellulaires des interférons afin de promouvoir leurs fonctions bénéfiques ou d'inhiber leurs effets délétères. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes ont la capacité de produire en très grande quantité tous les sous-types d'interférons de type I et III [2]. Ces cellules sont très résistantes aux infections virales, qu'elles détectent en capturant du matériel dérivé de cellules infectées et en le transportant dans les endosomes. Dans ces endosomes, les acides nucléiques viraux sont détectés par les récepteurs Toll TLR7/9, qui activent une cascade de signalisation impliquant la molécule adaptatrice MYD88, puis le facteur de transcription IRF7, pour aboutir à la production des interférons. Cela distingue les cellules dendritiques plasmacytoïdes d'une autre source majeure d'interférons, les cellules infectées, qui répondent à la détec-

tion de la réplication virale dans leur cytoplasme ou leur noyau. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont donc considérées comme une source d'interférons essentielle pour la défense contre les infections virales. Toutefois, il s'est avéré très difficile de prouver cette hypothèse, à cause de l'absence de mutations naturelles (ou de modèles d'étude équivalents) causant une perte spécifique des cellules dendritiques plasmacytoïdes ou de leur production d'interférons [2]. Chez l'Homme, les mutations « perte de fonction » qui causent une inactivation de la voie de signalisation TLR7-9/MYD88/IRF7 peuvent affecter directement d'autres cellules, dont les monocytes, certains macrophages et les lymphocytes B [2, 3]. Chez la souris, les anticorps ou les lignées d'animaux mutants utilisés pour éliminer les cellules dendritiques plasmacytoïdes *in vivo* ou inhiber leur production d'interférons affectent aussi d'autres cellules [2]. Pour pouvoir analyser le rôle physiologique des cellules dendritiques plasmacytoïdes, il est donc nécessaire de produire des modèles murins qui les ciblent spécifiquement.

Les interférons produits par les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont redondants pour le contrôle de la réplication virale

L'absence de molécules exprimées exclusivement par les cellules dendritiques plasmacytoïdes a longtemps entravé la production de ces modèles. Nous avons surmonté cet obstacle en utilisant une stratégie fondée sur la spécificité de la co-expression des gènes *Siglech* et *Pacsin1* par les cellules dendritiques plasmacytoïdes murines [4, 5]. Cela nous a permis d'obtenir des souris pDC-Tomato, dans lesquelles nous avons pu vérifier que seules ces cellules expriment la protéine fluorescente dtTomato [4]. Nous avons adapté cette stratégie pour produire des souris constitutivement dépourvues de cellules dendritiques plasmacytoïdes dès la naissance. Ces souris ainsi que les souris pDC-Tomato nous ont permis, respectivement, d'évaluer les conséquences de la perte sélective de ces cellules pour la physiopathologie d'infections virales et de déterminer la dynamique spatio-temporelle du recrutement et de l'activation de ces cellules dans les organes infectés.

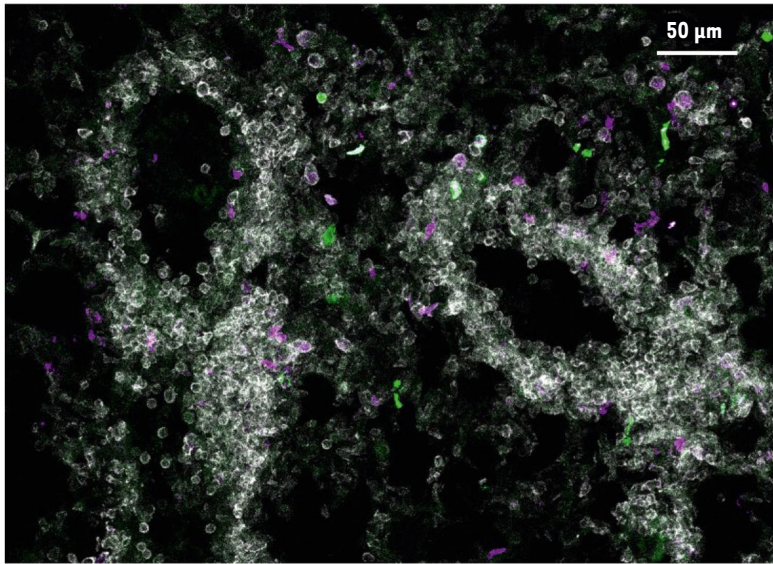


Figure 1. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont la source principale d'interférons de type I dans les poumons de souris infectées par le virus de la grippe. Des souris pDC-Tomato, qui permettent d'identifier les cellules dendritiques plasmacytoïdes grâce à l'expression de la protéine fluorescente tdTomato, ont été croisées avec des souris *Ifnb1*-EYFP, qui permettent d'identifier les cellules produisant des interférons de type I grâce à l'expression de la protéine fluorescente EYFP. Les souris issues de ce croisement ont été infectées par le virus de la grippe, et leurs poumons ont été analysés par immunofluorescence. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont colorées en violet, et celles produisant des interférons de type I sont colorées en vert. Image obtenue par © Clémence Ngo.

L'Homme et la souris sont exposés à des virus pathogènes naturels, comme le cytomégalovirus. Les infections par le cytomégalovirus sont généralement anodines, sauf en cas d'immunodéficience. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont la source principale d'interférons chez les souris infectées par le cytomégalovirus murin [2, 6]. Nous avons donc analysé les conséquences de la perte de ces cellules dans le modèle murin. Bien que les interférons de type I ne soient plus détectables chez les souris dépourvues de cellules dendritiques plasmacytoïdes, la résistance de ces souris à une infection par le cytomégalovirus n'est pas affectée, ce qui montre que ces cellules sont une source redondante d'interférons au cours de l'infection [5]. Nos résultats sont cohérents avec l'absence, chez les patients ayant un déficit fonctionnel des cellules dendritiques plasmacytoïdes, d'augmentation notable de

la susceptibilité aux infections virales, à l'exception des maladies très sévères que provoquent chez eux l'infection par le virus de la grippe ou par le SARS-CoV2 [2, 3]. Cette susceptibilité accrue à certaines infections virales des poumons a été attribuée à la perte du rôle protecteur des interférons produits par les cellules dendritiques plasmacytoïdes [2, 3]. Cependant, lorsque les souris dépourvues de ces cellules sont infectées par le virus de la grippe ou le SARS-CoV2, elles les éliminent aussi efficacement que des souris témoins [5].

Le rôle néfaste des cellules dendritiques plasmacytoïdes dans certaines infections virales touchant les poumons dépend de la production d'interférons par ces cellules

Les maladies respiratoires sévères chez certaines personnes infectées par le virus de la grippe ou le SARS-CoV2 et

ne présentant pas de susceptibilité à d'autres infections virales ne dépendent pas d'un défaut d'élimination du virus, mais plutôt d'une dérégulation de leur réponse immunitaire antivirale, qui est retardée, plus intense et prolongée. Il s'agit d'une inflammation pulmonaire exacerbée et chronique, dans laquelle les cytokines pro-inflammatoires, en particulier les interférons, jouent un rôle majeur. Étonnamment, nous avons constaté que les souris dépourvues de cellules dendritiques plasmacytoïdes présentent une tolérance accrue à l'infection par le virus de la grippe, objectivée par des signes plus faibles de la maladie et des dommages pulmonaires moindres, en l'absence de différence dans le contrôle de la réplication virale. Donc, dans ce modèle, les cellules dendritiques plasmacytoïdes ne sont pas seulement redondantes pour la résistance à l'infection virale, mais exercent même un effet délétère. Nous avons aussi montré que ces cellules sont la principale source d'interférons de type I dans les poumons infectés (Figure 1) [5]. Nous avons donc émis l'hypothèse que les interférons qu'elles produisent sont responsables de leur effet délétère. Pour tester cette hypothèse, nous avons utilisé des souris dont seules les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont incapables de produire les interférons. Ces souris se sont révélées aussi tolérantes à l'infection que les souris dépourvues de cellules dendritiques plasmacytoïdes, ce qui a confirmé l'hypothèse (Figure 2). Il semble donc que la production d'interférons par les cellules dendritiques plasmacytoïdes promeut des réponses immunitaires pro-inflammatoires délétères au cours des infections virales respiratoires, comme cela avait d'ailleurs été proposé à partir de l'étude d'échantillons de sang et de lavage bronchoalvéolaire provenant de personnes infectées par le SARS-CoV2 [7].

Comment réconcilier le fait que la voie de signalisation TLR7-9/MYD88/IRF7 est essentielle pour la résistance aux infec-

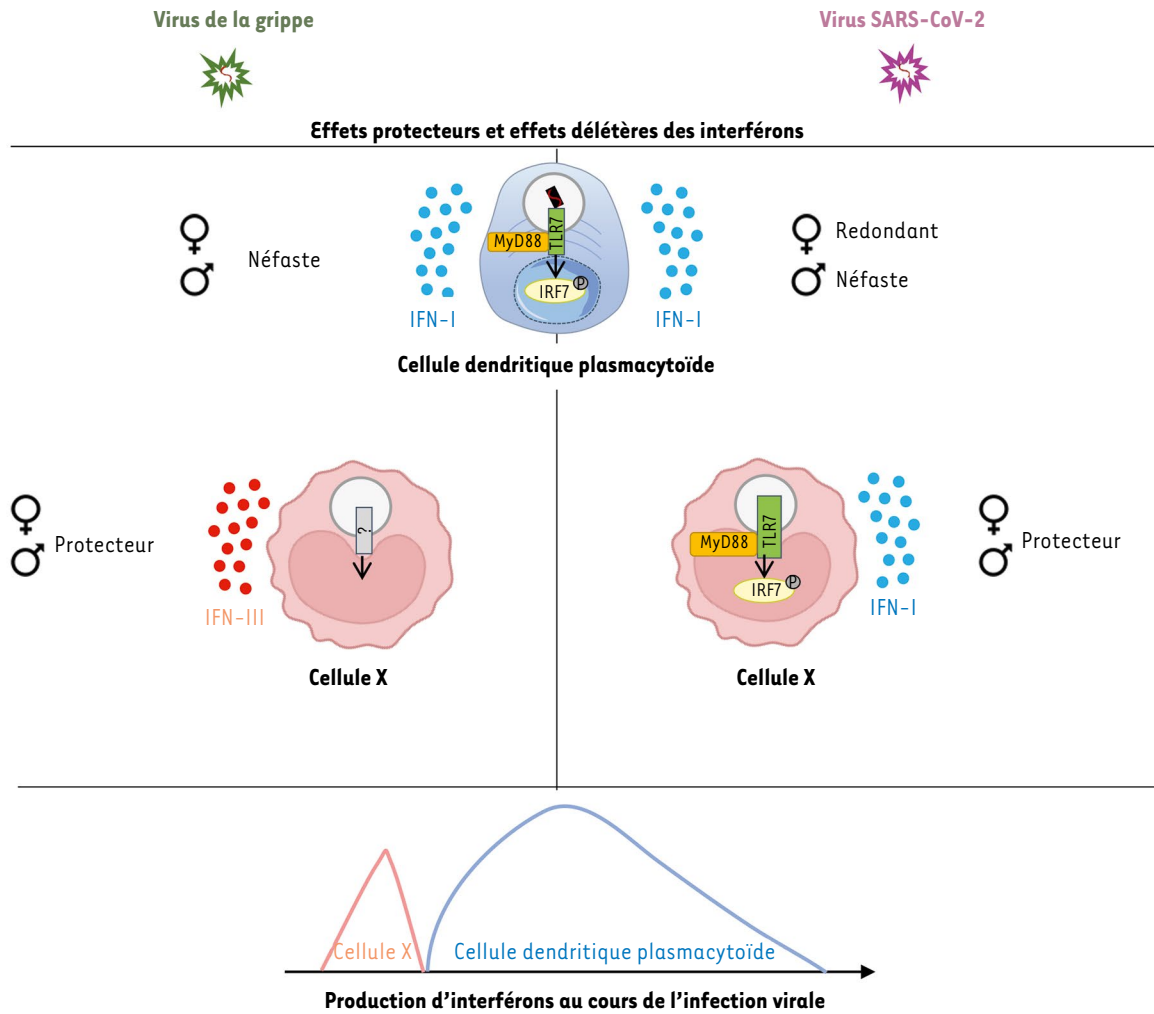


Figure 2. Effets protecteurs et effets délétères des interférons dans les infections virales respiratoires. Au cours d'infections respiratoires par le virus de la grippe (à gauche) ou le SARS-CoV-2 (à droite), les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont une source redondante ou délétère d'interférons (IFN), alors que d'autres cellules (cellules X) produisent des interférons qui contribuent à la protection de l'hôte infecté. Les cellules X et les cellules dendritiques plasmacytoïdes diffèrent dans leur cinétique de production des IFN : les cellules X sont une source d'IFN précoce et transitoire, alors que les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont une source d'IFN plus tardive et prolongée, ce qui explique leur rôle pro-inflammatoire délétère dans le poumon infecté. Image réalisée avec BioRender.

tions par le virus de la grippe ou le SARS-CoV2 chez l'Homme, avec le constat que les cellules dendritiques plasmacytoïdes ont des fonctions redondantes voire un effet délétère chez les souris infectées par le virus de la grippe ? Des éléments de réponse à cette question ont été apportés par l'extension de nos travaux de recherche au modèle murin d'infection par le SARS-CoV2 [8]. Après l'infection, ces souris développent une maladie sévère, qui l'est encore davantage chez les

mâles [5]. Dans ce modèle, nous avons montré que les interférons de type I et le récepteur TLR7 jouent un rôle protecteur, alors que les cellules dendritiques plasmacytoïdes ont des fonctions redondantes chez les femelles et ont un effet délétère chez les mâles (Figure 2) [5]. Cela implique que le contrôle de l'infection repose sur une production d'interférons de type I dépendante de TLR7 par d'autres cellules que les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

Questions ouvertes et perspectives

L'obtention de la lignée de souris dépourvues de cellules dendritiques plasmacytoïdes constitue une avancée majeure pour la compréhension des fonctions exercées par ces cellules dans l'homéostasie du système immunitaire et dans différentes maladies. Contrairement au dogme selon lequel ces cellules jouent un rôle essentiellement bénéfique dans l'immunité antivirale innée via leur production rapide et abondante d'interférons,

nous avons montré leur rôle redondant ou même néfaste dans trois modèles murins d'infection virale [5]. Ces résultats sont à rapprocher du rôle délétère de ces cellules et de leur production d'interférons dans de nombreuses maladies inflammatoires ou auto-immunes [2]. Le modèle murin d'infection par le SARS-CoV2 a par ailleurs permis de dissocier, pour la première fois dans un modèle d'infection virale, les effets bénéfiques et les effets délétères des interférons selon leur source cellulaire. Ainsi, contrer spécifiquement l'activité des cellules dendritiques plasmacytoïdes devrait permettre de réduire les effets immunopathologiques néfastes des interférons tout en préservant leurs fonctions antivirales bénéfiques.

Comment réconcilier la mise en évidence d'un rôle redondant voire néfaste des cellules dendritiques plasmacytoïdes dans la résistance à de multiples infections virales [5] avec la conservation, chez tous les vertébrés, de leur machinerie spécialisée pour la production rapide et massive d'interférons [2], qui suggère l'existence d'un avantage conféré par ces cellules au regard de l'évolution des espèces ? Plusieurs hypothèses sont envisageables. Les cel-

lules dendritiques plasmacytoïdes pourraient devenir une source indispensable d'interférons protecteurs lorsque les tissus infectés ne peuvent pas produire eux-mêmes ces cytokines essentielles, ou plus généralement lorsque leurs mécanismes intrinsèques de défense sont insuffisants pour endiguer la dissémination du virus, comme dans certains organes « immuno-privilegiés » tels que l'œil [2]. Ces cellules et leur production d'interférons pourraient également être impliquées dans d'autres fonctions biologiques essentielles, par exemple dans la réparation tissulaire, comme cela a été montré dans un modèle murin de lésion cutanée [9], ou dans le contrôle de la production des plaquettes [10]. ♦

Unexpected detrimental role of plasmacytoid dendritic cells during viral infections of the lungs

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Tomasello E, Pollet E, Vu Manh TP, et al. Harnessing mechanistic knowledge on beneficial versus deleterious IFN-I effects to design innovative immunotherapies targeting cytokine activity to specific cell types. *Front Immunol* 2014 ; 5 : 526.

2. Ngo C, Garrec C, Tomasello E, Dalod M. The role of plasmacytoid dendritic cells in tissue immunity during viral infections and beyond. *Cell Mol Immunol* 2024 ; 21 : 1008-35.
3. Casanova JL, Abel L. Mechanisms of viral inflammation and disease in humans. *Science* 2021 ; 374 : 1080-6.
4. Valente M, Collinet N, Vu Manh TP, et al. Novel mouse models based on intersectional genetics to identify and characterize plasmacytoid dendritic cells. *Nat Immunol* 2023 ; 24 : 714-28.
5. Ngo C, Pierini-Malosse C, Rahmani K, et al. Plasmacytoid dendritic cells are dispensable or detrimental in murine systemic or respiratory viral infections. *Nat Immunol* 2025 ; 26 : 1962-76.
6. Dalod M, Salazar-Mather TP, Malmgaard L, et al. Interferon α/β and interleukin 12 responses to viral infections: pathways regulating dendritic cell cytokine expression *in vivo*. *J Exp Med* 2002 ; 195 : 517-28.
7. Laurent P, Yang C, Rendeiro AF, et al. Sensing of SARS-CoV-2 by pDCs and their subsequent production of IFN-I contribute to macrophage-induced cytokine storm during COVID-19. *Sci Immunol* 2022 ; 7 : eadd4906.
8. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016 ; 19 : 181-93.
9. Di Domizio J, Belkhdja C, Chenuet P, et al. The commensal skin microbiota triggers type I IFN-dependent innate repair responses in injured skin. *Nat Immunol* 2020 ; 21 : 1034-45.
10. Gaertner F, Ishikawa-Ankerhold H, Stutte S, et al. Plasmacytoid dendritic cells control homeostasis of megakaryopoiesis. *Nature* 2024 ; 631 : 645-53.



Tarifs d'abonnement m/s - 2026

Abonnez-vous
à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

