



Revue générale

Immunité anti-CMV et Immunosénescence

Anti-CMV Immunity and Immunosenescence

Lilia DJIDJELI^a, Reda DJIDJIK^a

^aLaboratoire d'Immunologie, Centre Hospitalo-Universitaire Issad Hassani - Beni Messous

MOTS CLÉS

Immunosénescence

CMV

TCD8+ TEMRA

Viellissement

Résumé

Le cytomégaloherpesvirus (CMV), un herpèsvirus persistant, joue un rôle clé dans le remodelage du compartiment périphérique des cellules T au cours du vieillissement, contribuant ainsi à l'immunosénescence. Bien que l'infection à CMV soit généralement asymptomatique chez les individus immunocompétents, sa persistance à vie induit une activation immunitaire chronique, entraînant des altérations fonctionnelles du système immunitaire. Cet article explore l'interaction entre l'infection à CMV et l'immunosénescence, en se concentrant sur les modifications des populations de cellules T, en particulier les cellules T CD8+ et CD4+, ainsi que sur le milieu inflammatoire induit par l'infection chronique à CMV.

L'article met en évidence l'augmentation des cellules T effectrices-mémoires spécifiques du CMV, caractérisées par la perte des molécules de co-stimulation. Ces changements sont associés à une capacité proliférative réduite et à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. De plus, le CMV influence le raccourcissement des télomères et altère la fonction des cellules immunitaires.

L'article examine également le rôle du CMV dans l'inflammation chronique, exacerbée par la réactivation virale dans les tissus enflammés, ce qui pourrait aggraver l'épuisement immunitaire observé chez les personnes âgées. En conclusion, le CMV représente un facteur majeur de l'immunosénescence, contribuant à la dysfonction immunitaire et à l'inflammation chronique, accélérant ainsi les maladies liées au vieillissement.

© 2026 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés

KEYWORDS

Immunosenescence

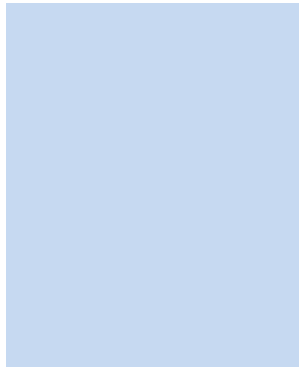
CMV

TCD8+ TEMRA

Aging

Abstract

Cytomegalovirus (CMV), a persistent herpesvirus, plays a key role in remodeling the peripheral T cell compartment during aging, thereby contributing to immunosenescence. Although CMV infection is generally asymptomatic in immunocompetent individuals, its lifelong persistence induces chronic immune activation, resulting in functional alterations of the immune system. This article explores the interplay between CMV infection and immunosenescence, focusing on changes in T cell populations, particularly CD8+ and CD4+ T cells, as well as the inflammatory milieu induced by chronic infection at CMV.



The article highlights the increase in CMV-specific effector-memory T cells, characterized by the loss of costimulatory molecules. These changes are associated with reduced proliferative capacity and increased production of pro-inflammatory cytokines. Additionally, CMV influences telomere shortening and impairs immune cell function.

The article also examines the role of CMV in chronic inflammation, exacerbated by viral reactivation in inflamed tissues, which could worsen the immune exhaustion seen in older adults. In conclusion, CMV represents a major factor in immunosenescence, contributing to immune dysfunction and chronic inflammation, thus accelerating age-related diseases.

© 2026 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : djidjelililia@gmail.com

Introduction :

Le vieillissement du système immunitaire, ou immunosénescence, est un phénomène complexe marqué par une dysrégulation de la réponse immunitaire, une accumulation de cellules immunitaires particulières et une altération de la capacité à combattre les infections.

Parmi les facteurs influençant ce processus, l'infection chronique par le cytomégalo virus (CMV) joue un rôle majeur. En effet, le CMV, un virus de la famille des herpès virus, établit une infection latente à vie, dont la réactivation peut survenir sous l'effet de l'inflammation ou d'autres facteurs. Cette réactivation déclenche une réponse immunitaire persistante via les lymphocytes T, dont certaines caractéristiques (comme l'augmentation des cellules T CD8⁺ spécifiques du CMV) sont associées à un vieillissement prématuré du système immunitaire.

Cette article explore les interactions entre l'infection à CMV et l'immunosenescence, en mettant l'accent sur les changements fonctionnels observés dans les cellules T CD8⁺ et CD4⁺, ainsi que sur l'impact de cette infection latente sur les mécanismes inflammatoires et le développement de pathologies associées à l'âge.

Immunité anti-CMV

Les systèmes immunitaires inné et adaptatif jouent tous deux un rôle clé dans le contrôle de l'infection primaire au CMV et peuvent protéger contre une forme grave de l'infection. Cependant, l'immunité naturelle au CMV ne prévient pas les réinfections, bien qu'elle en limite la virémie (1) (2).

Le système immunitaire inné constitue la première ligne de défense en détectant le virus et en produisant des cytokines, notamment des interférons de type I. Cela conduit à l'activation des cellules NK, qui contribuent à limiter l'infection jusqu'à ce que la réponse immunitaire adaptative cellulaire et humorale, soit pleinement engagée pour tenter d'éliminer le virus.

Les cellules T CD4⁺ et CD8⁺ ont la capacité de reconnaître plus de 150 antigènes viraux du CMV principalement les antigènes des protéines structurales et non structurales (3) (4). Parmi les plus importants et immunodominants figurent les antigènes CMV-IE1, UL55 et pp65 (4) (5).

Les recherches montrent que l'issue d'une infection primaire est fortement influencée par l'activation des lymphocytes T CD4⁺ (6).

Ces cellules T produisent diverses cytokines, telles que IFN- γ , TNF- α et IL-2, et expriment la protéine membranaire CD107a, marquant ainsi les cellules T polyfonctionnelles qui sont essentielles pour contrôler l'infection à CMV (7) (8).

De plus, une infection primaire au CMV stimule la production d'anticorps contre de nombreuses protéines virales (9). Les anticorps neutralisants, qui bloquent la liaison du virus à ses récepteurs cellulaires, jouant un rôle crucial dans la limitation de la dissémination du virus. Ces anticorps empêchent le CMV d'infecter un large éventail de cellules dans divers organes (10) (11).

L'échappement à la réponse immunitaire

Au cours de son évolution, le CMV a développé divers mécanismes pour échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte. Cette évasion repose sur la production de protéines virales qui perturbent spécifiquement l'expression et la synthèse des molécules impliquées dans la réponse immunitaire innée et adaptative.

Par exemple, la protéine CMV-UL18 agit comme un homologue HLA-I, empêchant la lyse par les cellules NK (12). Par ailleurs, la protéine CMV-UL16 protège les cellules infectées contre les attaques par les cellules NK en inhibant leurs protéines cytolytiques (13).

Lors de l'infection, le CMV réduit l'expression des molécules HLA I et II, ce qui lui permet d'éviter la reconnaissance par les cellules T CD4⁺ et CD8⁺.

Les protéines CMV-US2 et CMV-US3 inhibent l'expression des molécules HLA-II et la

présentation des antigènes aux lymphocytes T CD4+ pivot de la réponse immunitaire (14).

De plus, le CMV-UL111.5A code pour une interleukine immunosuppressive semblable à l'IL-10, ce qui renforce l'évasion du système immunitaire (15).

Cette échappatoire est particulièrement problématique chez les personnes âgées, dont le système immunitaire est souvent affaibli et moins capable de lutter contre les infections.

Immunosénescence

Définition et caractéristiques de l'immunosénescence

L'immunosénescence désigne les altérations du système immunitaire liées à l'âge. Bien que des différences marquées existent entre les individus jeunes et âgés, le vieillissement ne conduit pas nécessairement à un déclin des fonctions immunitaires, mais plutôt à leur modification. Ainsi, il est plus approprié de parler de dysrégulation, qui pourrait être la principale cause de l'immunosénescence.

Effets de l'immunosénescence sur le système immunitaire inné

- Polynucléaires neutrophiles (PNN) :

Chez les personnes âgées, l'expression des récepteurs reconnaissant les PAMP, comme les TLR, ainsi que celle des molécules CMH-II, est réduite. De plus, la production de chimiokines et cytokines par les PNN est moindre (16). Cela perturbe leur fonction, ce qui peut affecter les mécanismes de défense initiaux contre les infections, particulièrement vitale chez les personnes âgées (17)

- Monocytes-Macrophages :

Bien que la proportion de monocytes circulants reste similaire à celle des jeunes, il y a une diminution du nombre de macrophages dans la moelle osseuse des personnes âgées, probablement due à une apoptose accrue. De plus, l'expression des antigènes CMH-II et la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF et l'IL-1 sont réduites, tout comme la production d'espèces réactives de l'oxygène, telles que NO₂ et H₂O₂ (18) (19) (17)

- Cellules dendritiques DC :

Les cellules dendritiques semblent peu altérées par le vieillissement. Leur fonction de présentation d'antigènes reste relativement intacte, mais leur nombre diminue légèrement dans le sang périphérique et les follicules. Cela pourrait expliquer leur capacité réduite à soutenir les défenses immunitaires contre les agents pathogènes et les tumeurs (20) (19) (21)

- Cellules NK (Natural Killer) :

Bien que leur nombre soit souvent élevé chez les personnes âgées, les cellules NK présentent une fonction cytotoxique altérée. Elles montrent

également une production réduite de chimiokines et de cytokines telles que MIP1- α , RANTES et IL-8. Le nombre élevé de cellules NK semble être un mécanisme compensatoire à la diminution de la fonction d'autres cellules immunitaires (17)

Effets de l'immunosénescence sur le système immunitaire adaptatif

- Lymphocytes T :

Avec l'âge, les lymphocytes T naifs subissent une différenciation altérée en cellules effectrices après stimulation antigénique. D'autres anomalies incluent une production réduite de cytokines et un répertoire de récepteurs T plus restreint (oligoclonal) (22) (23)

Les changements épigénétiques, comme la méthylation des promoteurs de gènes de cytokines, semblent expliquer l'altération de leurs fonction immunitaire (19) (24)

En outre, la réorganisation de la membrane plasmique lors de l'activation des lymphocytes T par les CPA est perturbée chez les personnes âgées, probablement à cause de niveaux plus élevés de cholestérol, ce qui entrave la motilité des radeaux lipidiques et limite le recrutement des molécules nécessaires à l'activation « synapse immunologique ». (17) (25) (26)

❖ L'involution thymique

L'involution du thymus est marquée par une réduction de l'efficacité du développement des lymphocytes T et par une altération de leur capacité migratoire vers la périphérie.

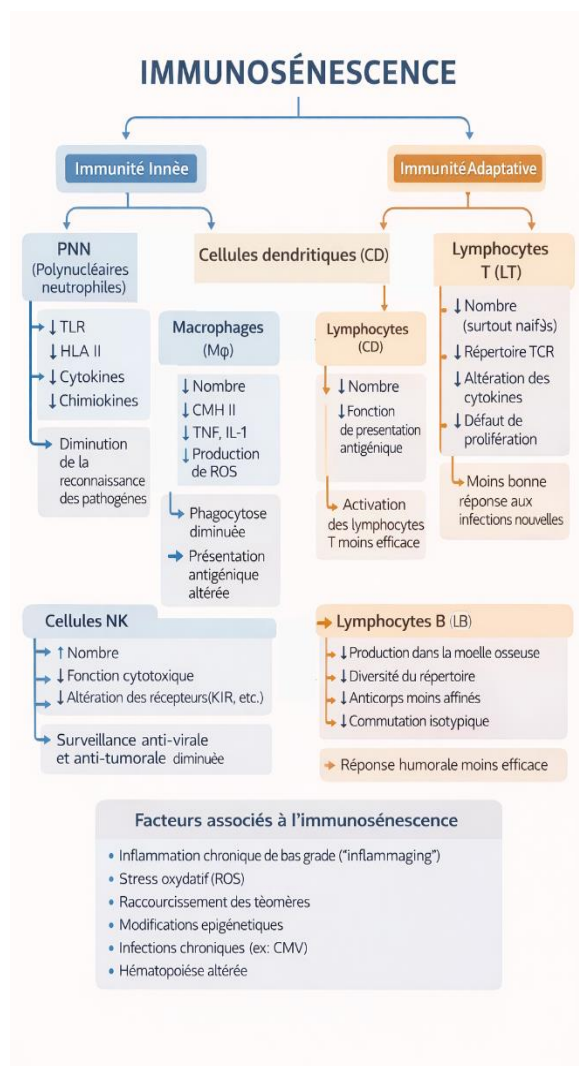
Ce déclin marqué de la fonction thymique conduit à un rétrécissement du répertoire des lymphocytes T (récepteurs oligoclonales) et contribue de manière décisive aux maladies liées à l'âge. Et à l'augmentation de l'incidence des maladies infectieuses.

- Lymphocytes B :

Chez les personnes âgées, l'accumulation de cellules B mémoire CD27+ est fréquente, mais la diversité des anticorps est diminuée. Cela est dû à une hypermutation somatique compromise dans les centres germinatifs. (27).

Dysrégulation de l'hématopoïèse liée à l'âge

Le vieillissement affecte les cellules souches hématopoïétiques (CSH), avec des changements intrinsèques dans ces cellules et dans leur microenvironnement. L'accumulation de dommages de l'ADN, les changements épigénétiques, l'altération des télomères et l'augmentation des ROS intracellulaires sont caractéristiques des CSH âgées (28). Ces altérations influencent les cellules lymphoïdes et myéloïdes, contribuant aux problèmes immunitaires chez les personnes âgées et à leur susceptibilité accrue aux maladies myéloprolifératives (28) (17) (29).



Notion de l'inflation de la mémoire

Les personnes âgées présentent un phénotype immunitaire altéré, en partie en raison de la diminution du pool de lymphocytes T naïfs, un phénomène associé à l'involution thymique qui commence dès la puberté. Bien que le thymus continue de produire des lymphocytes T même à un âge avancé, leur nombre reste limité. Parallèlement à la diminution des lymphocytes T

naïfs, on observe une expansion du pool de lymphocytes T mémoire, stimulée par l'exposition accrue aux antigènes viraux.(30).

Une revue systématique récente menée par Weltevrede et al. a exploré la relation entre CMV et immunosénescence (31). Les chercheurs ont constaté que la séropositivité au CMV semble favoriser l'accumulation de phénotypes cellulaires caractéristiques, notamment des niveaux élevés de cellules T effectrices CD4+ et CD8+ chez les personnes âgées, comparées aux patients CMV-séronégatives. (32) (33) (34). (35)

Ce phénomène, connu sous le nom d'« inflation de la mémoire », concerne principalement les cellules T spécifiques du CMV.

En conséquence, les personnes âgées ont un nombre plus élevé de lymphocytes T spécifiques du CMV par rapport aux jeunes, ce qui reflète l'importance de l'immunosurveillance contre ce virus. Une étude a révélé que jusqu'à 50 % des cellules T CD8+ et 30 % des cellules T CD4+ des personnes âgées étaient spécifiques du CMV, ce qui conduit à une expansion clonale au détriment d'un répertoire diversifié de lymphocytes T naïfs et mémoires (37).

Cytomégalo virus et Remodelage Immunitaire

Bien que l'infection par le CMV soit généralement asymptomatique, elle peut se manifester de manière plus sévère chez les hôtes immunodéprimés (38). Après une infection primaire, le CMV déclenche une infection persistante à vie et établit une latence à partir de laquelle le virus peut être réactivé. Les principales cellules cibles lors de l'infection aiguë sont les cellules de la lignée myéloïde. (39) (40) (41) Celles-ci circulent en permanence et peuvent envahir n'importe quel organe, favorisant ainsi la propagation de l'infection latente.

Les premières études attribuaient la réactivation du CMV latent principalement à l'immunosuppression, notamment chez les patients transplantés ou ceux atteints du SIDA. Cependant, les données récentes suggèrent que l'inflammation, plutôt que l'immunosuppression, est le facteur déclencheur de la réactivation du CMV latent. Lorsque les cellules de la lignée myéloïde sont stimulées par des cytokines inflammatoires, elles se différencient en macrophages ou en cellules dendritiques, des cellules dans lesquelles la réactivation du virus peut se produire (42) (43)

CMV et inflammation chronique

De nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'inflammation chronique liée au vieillissement, telles que les dommages mitochondriaux, le stress oxydatif, les altérations de la fonction endocrine ou encore les

modifications épigénétiques. Toutefois, aucun mécanisme unique n'a jusqu'à présent démontré sa capacité à expliquer tous les aspects de l'immunosénescence. Il est donc plus probable que plusieurs facteurs interdépendants contribuent à ce processus, chacun jouant un rôle, mais aucun n'étant seul responsable (44)

Maintenir une homéostasie inflammatoire et anti-inflammatoire est crucial pour préserver la longévité fonctionnelle.

L'inflammation, notamment celle induite par des infections, peut induire la réactivation de virus latents, tel que le CMV. Bien que les cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN-gamma et le TNF-alpha jouent un rôle essentiel dans l'élimination des infections, le CMV semble exploiter cette réponse à son avantage.

Le TNF-alpha et l'IFN-gamma stimulent la différenciation des monocytes en macrophages, des cellules capables de réactiver et de répliquer le CMV (45). Le TNF-alpha est une cytokine pro-inflammatoire connue pour activer le système immunitaire de diverses manières.

cette cytokine stimule la réplication du CMV, par le biais d'éléments sensibles au TNF-alpha dans le promoteur IE qui induisent l'expression des protéines IE qui sont essentielles pour une réplication ultérieure de ce virus (46).

À des stades ultérieurs de l'infection, le virus régule à la baisse le récepteur du TNF-alpha et les cellules deviennent insensibles aux activités antivirales du TNF-alpha(45). De manière similaire, les cellules infectées par le CMV deviennent réfractaires à la stimulation par l'IFN-gamma. Ainsi, au lieu de succomber aux effets antiviraux attendus, ces cytokines favorisent la survie du virus. (2).

Il est intéressant de noter que les cellules T CD4+ CD28- en expansion, qui produisent du TNF-alpha et de l'IFN-gamma, sont plus fréquentes chez les individus infectés par le CMV (47). Ces cellules pourraient favoriser la survie du virus plutôt que de contrôler l'infection. Cela pourrait entraîner une réactivation accrue du CMV et l'expansion clonale des cellules T, aggravant ainsi l'immunosénescence.

De plus, le CMV stimule la production de prostaglandine E2 (PGE2) dans les fibroblastes humains, et la glycoprotéine de l'enveloppe du CMV (gB) régule à la hausse l'expression de NF-kB, un facteur de transcription des gènes pro-inflammatoires. L'exposition des cellules T CD8+ activées à des niveaux physiologiques de PGE2 a été associée à une perte d'expression de CD28, à une réduction de l'activité de la télomérase et à un raccourcissement des télomères. Par conséquent, le CMV pourrait accélérer le vieillissement des cellules T périphériques en induisant la production de PGE2. (48)

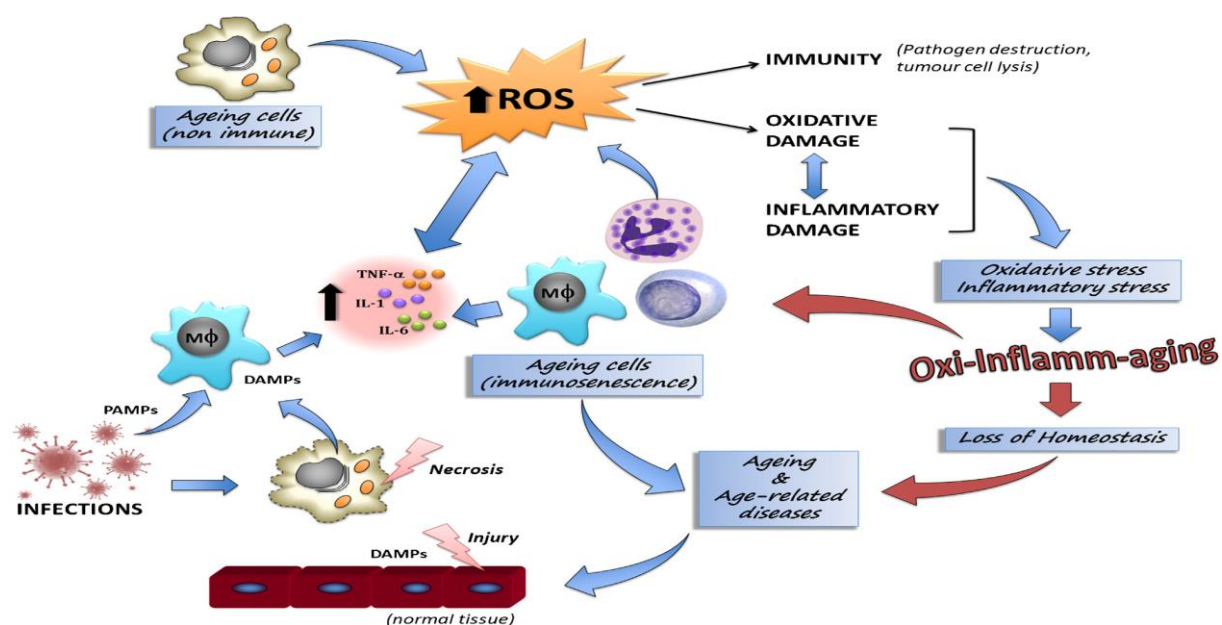


Figure 1. Inflammation et immunosénescence.

CMV et pathologies inflammatoires

De nombreuses études montrent que les protéines et les acides nucléiques du CMV peuvent être détectés dans des échantillons de tissus provenant de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques telles que les maladies inflammatoires

de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde (PR), le lupus érythémateux systémique (LES), la myosite et les maladies cardiovasculaires. Cette détection semble être limitée aux zones affectées par la maladie dans les organes, car les protéines virales ne sont généralement pas observées dans les tissus sains. Ce phénomène serait cohérent avec

l'hypothèse selon laquelle l'inflammation constitue un moteur principal de la réactivation du virus latent.

Lorsque le CMV est actif dans les tissus affectés, il pourrait contribuer à l'inflammation en induisant des enzymes comme la 5-lipoxygénase (5-LO), la cyclooxygénase-2 (COX-2), ainsi que la production de leucotriènes et de prostaglandines, toutes impliquées dans la modulation de la réponse inflammatoire.

Par ailleurs, les cellules T CD4+CD28null, connues pour leurs capacités cytotoxiques et leur production de cytokines pro-inflammatoires, sont présentes en plus grande quantité chez les patients atteints de diverses maladies inflammatoires. Cela soulève la question de savoir si l'accumulation de ces cellules a un rôle direct dans la pathogenèse de ces maladies ou si elle reflète une activation accrue du CMV, potentiellement impliquée dans le développement et la progression de la maladie.

Impact de la séropositivité au CMV sur la population des cellules T CD4+ et CD8+

Une sérologie IgG anti-CMV positive constitue actuellement le paradigme diagnostique pour l'infection à CMV, mais elle demeure une mesure imprécise qui indique simplement une exposition antérieure au virus, sans nécessairement refléter une infection chronique (persistante). À cet égard, plusieurs études récentes ont exploré la réponse immunitaire cellulaire au CMV et la détection directe du virus lui-même. Par exemple, chez une personne âgée, la définition de l'infection chronique à CMV, basée sur la détection de l'ADN du CMV dans le sang périphérique, notamment dans les monocytes, a permis de mettre en évidence une association plus forte entre l'infection à CMV et des taux accrues de cellules T CD8+ spécifiques du CMV (50) (51)

Les marqueurs de différenciation des cellules T en cellules effectrices, tels que le CD244, se sont révélés élevés sur les cellules T CD8+ spécifiques du CMV, ce qui suggère une expansion des cellules T CD8 effectrices-mémoires, un phénomène lié à l'immunosénescence (52). La plupart des études incluses dans la revue rapportent des niveaux inférieurs de sous-ensembles de cellules T CD8+ naïves chez les patients âgés CMV-séropositifs par rapport aux CMV-séronégatifs. Toutefois, cette diminution des cellules T CD8+ naïves pourrait être relative, car les niveaux de cellules T mémoire CD8+ sont généralement plus élevés chez les personnes âgées séropositives au CMV.

Les cellules T mémoires sont principalement CD28-CD27- CD8+ et ne dépendent pas des signaux de costimulation pour leur activation (53)

Il est bien établi que les cellules CD8+ réduisent l'expression de CD28 après plusieurs cycles de

prolifération (c'est-à-dire lors de la sénescence répllicative). Les cellules T CD8+ CD28- sont résistantes à l'apoptose, présentent des télomères courts, prolifèrent moins et sont capables de contribuer à l'inflammation en produisant de grandes quantités de cytokines telles que l'IFN- γ , le TNF, l'IL-1 et l'IL-6 lors de leur stimulation (55,56) Les cellules T CD8+ spécifiques du CMV expriment également le CD57, une glycoprotéine de surface associée à ce que l'on appelle la "différenciation terminale" (57). L'augmentation de l'expression de CD57 est fortement corrélée à la perte de CD27/28 et des récepteurs de la famille IL-2, tels que CD122 et CD127 (53,58)

Pour atteindre leur niveau élevé, les cellules T spécifiques du CMV subissent une prolifération importante in vivo, ce qui entraîne des défauts de réplication en raison du raccourcissement progressif des télomères, un processus qui les prédispose à la sénescence cellulaire. Cette transformation se manifeste par une expression accrue de CD57 et une diminution de celle de CD28, IL-7R et IL-2R, ce qui signifie que les cellules T CD8+ spécifiques du CMV ont subi des modifications importantes et manquent des signaux nécessaires à l'induction de la télomérase. (60)

Une étude sur la longueur des télomères des lymphocytes chez les individus infectés par le VIH a révélé que les cellules T CD8+ spécifiques du CMV possédaient les télomères les plus courts parmi les lymphocytes. D'autres recherches ont montré que les personnes ayant les télomères les plus courts dans leurs leucocytes avaient également une espérance de vie plus faible et un risque accru de développer des maladies liées à l'âge, telles que des complications cardiovasculaires ou immunitaires. (61)

La relation entre la séropositivité au CMV et les niveaux de cellules T CD4+ naïves reste floue. Trois études sur six ont rapporté des nombres ou des pourcentages significativement plus faibles de ce sous-ensemble chez les personnes âgées séropositives au CMV(62) Une étude récente de Wertheimer a mis en évidence une relation significative entre la séropositivité au CMV et un nombre absolu réduit de cellules T CD4+ naïves (63) Par ailleurs, Alonso Arias a trouvé une relation inverse significative entre les niveaux d'anticorps anti-CMV et les niveaux de cellules T CD4+ naïves, suggérant un effet plus délétère sur les cellules T CD4+ naïves chez les individus avec un contrôle du CMV moins efficace (64)

Bien que les cellules T CD4+ TEMRA soient plus nombreuses chez les personnes âgées séropositives au CMV, cela pourrait indiquer une

expansion des cellules TEMRA CD4+ au détriment d'autres sous-ensembles de cellules T CD4+. Par ailleurs, les cellules T CD4+ CD28- expriment des récepteurs des cellules NK (KIR2DS2, NKG2D, CD11b, CD161), produisent des molécules cytotoxiques comme la perforine et le granzyme B, et sont capables de produire des cytokines telles que le TNF-alpha, l'IFN-gamma et l'IL-2. Par conséquent, leur rôle fonctionnel épuisé pourrait être remis en question.

Un rapport CD4:CD8 réduit est une autre caractéristique de l'immunosénescence. Les deux études qui ont examiné les niveaux d'anticorps anti-CMV par rapport au rapport CD4/CD8 a révélé des rapports CD4/CD8 significativement plus faibles chez les personnes âgées séropositives au CMV. Cependant, la persistance du CMV en soi n'est peut-être pas liée à un ratio plus faible, mais à un contrôle plus faible du CMV. (65)

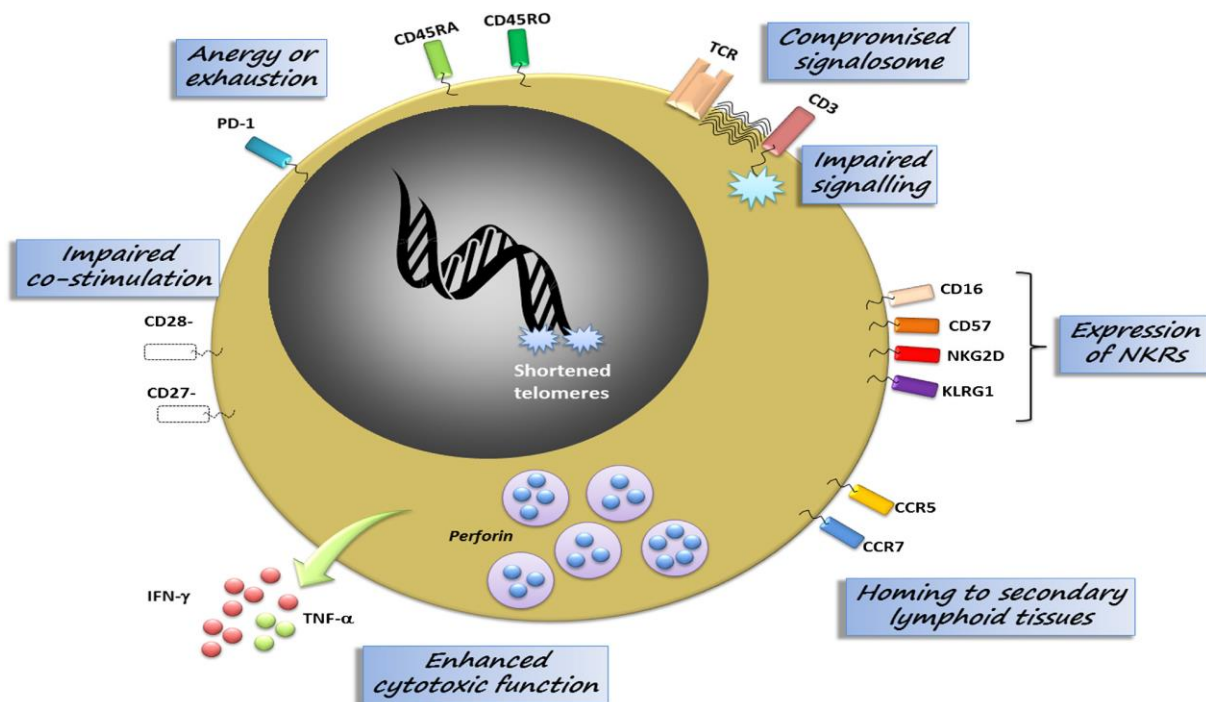


Figure 2. Caractéristique phénotypique des Lymphocytes T sénescents.

Le CMV comme atténuateur immunitaire

Des recherches antérieures ont montré que l'infection à CMV modifie l'expression des marqueurs de la mort cellulaire programmée, tels que PD-1 et CTLA-4, à la surface des lymphocytes T. Une augmentation de la proportion de lymphocytes T spécifiques au CMV exprimant PD-1, ainsi qu'une production accrue d'IL-2 et d'IFN-γ, ont été observées chez les patients infectés. L'élévation de la fréquence des lymphocytes T spécifiques du CMV positifs pour PD-1 indique un dysfonctionnement de ces cellules, suggérant une réponse immunitaire insuffisante. Par ailleurs, une augmentation de l'activité du régulateur négatif de l'activation des cellules T, CTLA-4, a été notée lors de la phase primaire et aiguë de l'infection à CMV, ce qui joue un rôle clé dans le contrôle de l'expansion des cellules T mémoire. (68)

Une détérioration des fonctions immunitaires entraînerait une altération de la capacité à maintenir à distance une infection latente à CMV, et une infection réactivée entraînerait une stimulation antigénique chronique et éventuellement le développement de cellules T CD28 négatives et l'état d'immunosénescence. On ne sait pas pourquoi cela est particulièrement lié au CMV et à aucun autre virus de l'herpès. Une hypothèse serait que le CMV est plus fréquemment réactivé dans différents organes qu'on ne le pensait auparavant, et chaque fois que cela se produit, la réponse immunitaire est stimulée contre le CMV. Il est également possible que les protéines produites en latence déclenchent constamment le système immunitaire pour pousser le phénotype immunitaire à l'épuisement. Il n'est pas tout à fait clair si l'état d'immunosénescence est un phénotype immunitaire pathologique des individus infectés par le CMV, ou si les changements de phénotype immunologique ne sont qu'un épiphénomène de l'infection, c'est-à-dire qu'ils reflètent l'activité de l'infection à CMV chez l'individu.

Conclusion

Références bibliographiques

- Ishida JH, Patel A, Mehta AK, Gatault P, McBride JM, Burgess T, et al. Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of RG7667, a Combination Monoclonal Antibody, for Prevention of Cytomegalovirus Infection in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 24 janv 2017 [cité 11 nov 2024];61(2):e01794. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5278717/>
- Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E, Smith C, Osman M, Harber M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 9 avr 2011 [cité 11 nov 2024];377(9733):1256. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3075549/>
- Elkington R, Walker S, Crough T, Menzies M, Tellam J, Bharadwaj M, et al. Ex Vivo Profiling of CD8+ T-Cell Responses to Human Cytomegalovirus Reveals Broad and Multispecific Reactivities in Healthy Virus Carriers. *J Virol* [Internet]. mai 2003 [cité 11 nov 2024];77(9):5226. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC153951/>
- Campbell J, Trgovcich J, Kincaid M, Zimmerman PD, Klenerman P, Sims S, et al. Transient CD8-memory contraction: a potential contributor to latent cytomegalovirus reactivation. *J Leukoc Biol* [Internet]. nov 2012 [cité 11 nov 2024];92(5):933. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3476242/>
- Clancy LE, Blyth E, Simms RM, Micklethwaite KP, Ma CKK, Burgess JS, et al. Cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes can be efficiently expanded from granulocyte colony-stimulating factor-mobilized hemopoietic progenitor cell products ex vivo and safely transferred to stem cell transplantation recipients to facilitate immune reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2013;19(5):725-34.
- Gamadia LE, Rentenaar RJ, van Lier RAW, ten Berge IJM. Properties of CD4(+) T cells in human cytomegalovirus infection. *Hum Immunol*. mai 2004;65(5):486-92.
- Sund F, Lidehäll AK, Claesson K, Foss A, Tötterman TH, Korsgren O, et al. CMV-specific T-cell immunity, viral load, and clinical outcome in seropositive renal transplant recipients: a pilot study. *Clin Transplant*. 2010;24(3):401-9.
- Lilleri D, Fornara C, Revello MG, Gerna G. Human cytomegalovirus-specific memory CD8+ and CD4+ T cell differentiation after primary infection. *J Infect Dis*. 15 août 2008;198(4):536-43.
- Britt WJ, Vugler LG. Antiviral antibody responses in mothers and their newborn infants with clinical and subclinical congenital cytomegalovirus infections. *J Infect Dis*. févr 1990;161(2):214-9.
- Vanarsdall AL, Johnson DC. Human cytomegalovirus entry into cells. *Curr Opin Virol*. févr 2012;2(1):37-42.
- Wille PT, Wisner TW, Ryckman B, Johnson DC. Human cytomegalovirus (HCMV) glycoprotein gB promotes virus entry in trans acting as the viral fusion protein rather than as a receptor-binding protein. *mBio*. 4 juin 2013;4(3):e00332-00313.
- Noriega VM, Hesse J, Gardner TJ, Besold K, Plachter B, Tortorella D. Human cytomegalovirus US3 modulates destruction of MHC class I molecules. *Mol Immunol*. juin 2012;51(2):245-53.
- The human cytomegalovirus glycoprotein UL16 traffics through the plasma membrane and the nuclear envelope - Valés-Gómez - 2006 - Cellular Microbiology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1462-5822.2005.00645.x>
- Hegde NR, Tomazin RA, Wisner TW, Dunn C, Boname JM, Lewinsohn DM, et al. Inhibition of HLA-DR Assembly, Transport, and Loading by Human Cytomegalovirus Glycoprotein US3: a Novel Mechanism for Evading Major Histocompatibility Complex Class II Antigen Presentation. *J Virol* [Internet]. nov 2002 [cité 11 nov 2024];76(21):10929. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC136637/>
- Kotenko SV, Sacconi S, Izotova LS, Mirochnitchenko OV, Pestka S. Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog (cmvIL-10). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 févr 2000;97(4):1695-700.
- Signal transduction and functional changes in neutrophils with aging - Fulop - 2004 - Aging Cell - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1474-9728.2004.00110.x>
- Aging and immunity – Impact of behavioral intervention - ScienceDirect [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159113005746?via%3Dihub>

18. Fernández-Morera JL, Calvanese V, Rodríguez-Rodero S, Menéndez-Torre E, Fraga MF. Epigenetic regulation of the immune system in health and disease. *Tissue Antigens* [Internet]. 2010 [cité 11 nov 2024];76(6):431-9. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-0039.2010.01587.x>
19. Gonzalo S. Epigenetic alterations in aging. *J Appl Physiol* [Internet]. août 2010 [cité 11 nov 2024];109(2):586-97. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jappphysiol.00238.2010>
20. Della Bella S, Bierti L, Presicce P, Arienti R, Valenti M, Saresella M, et al. Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly. *Clin Immunol* [Internet]. 1 févr 2007 [cité 11 nov 2024];122(2):220-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661606009028>
21. Immunity, ageing and cancer | Immunity & Ageing | Full Text [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4933-5-11>
22. Age-related deregulation of naive T cell homeostasis in elderly humans | *GeroScience* [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11357-010-9170-8>
23. The aging of the immune system. [cité 11 nov 2024]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>
24. Calvanese V, Lara E, Kahn A, Fraga MF. The role of epigenetics in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* [Internet]. 1 oct 2009 [cité 11 nov 2024];8(4):268-76. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163709000191>
25. Larbi A, Pawelec G, Wong SC, Goldeck D, Tai JJY, Fulop T. Impact of age on T cell signaling: A general defect or specific alterations? *Ageing Res Rev* [Internet]. 1 juill 2011 [cité 11 nov 2024];10(3):370-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163710000838>
26. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol* [Internet]. 10 janv 2018 [cité 11 nov 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.01960/full>
27. Müller L, Fülöp T, Pawelec G. Immunosenescence in vertebrates and invertebrates. *Immun Ageing* [Internet]. 2 avr 2013 [cité 11 nov 2024];10(1):12. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-12>
28. Hematopoietic stem cell aging and self-renewal | *Cell and Tissue Research* [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-007-0529-9>
29. Functionally distinct hematopoietic stem cells modulate hematopoietic lineage potential during aging by a mechanism of clonal expansion | *PNAS* [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1000834107>
30. Linton PJ, Dorshkind K. Age-related changes in lymphocyte development and function. *Nat Immunol*. févr 2004;5(2):133-9.
31. Weltevrede M, Eilers R, de Melker HE, van Baarle D. Cytomegalovirus persistence and T-cell immunosenescence in people aged fifty and older: A systematic review. *Exp Gerontol* [Internet]. 1 mai 2016 [cité 11 nov 2024];77:87-95. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556516300341>
32. Müller L, Hamprecht K, Pawelec G. The Role of CMV in Immunosenescence. In: Bueno V, Lord JM, Jackson TA, éditeurs. *The Ageing Immune System and Health* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 11 nov 2024]. p. 53-68. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43365-3_4
33. Cytomegalovirus and human immunosenescence - Pawelec - 2009 - *Reviews in Medical Virology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.598>
34. Pawelec G, Derhovanessian E. Role of CMV in immune senescence. *Virus Res* [Internet]. 1 mai 2011 [cité 11 nov 2024];157(2):175-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170210003321>
35. The Relationship of Cytomegalovirus (CMV) Infection with circulatory IFN- α levels and IL-7 receptor α expression on CD8+ T cells in Human Aging - *PMC* [Internet]. [cité 12 nov 2024]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3340433/>
36. Pourghesari B, Khan N, Best D, Bruton R, Nayak L, Moss PAH. The cytomegalovirus-specific CD4+ T-cell response expands with age and markedly alters the CD4+ T-cell repertoire. *J Virol*. juill 2007;81(14):7759-65.
37. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, et al. Broadly targeted

- human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med*. 5 sept 2005;202(5):673-85.
38. Dowd JB, Aiello AE, Alley DE. Socioeconomic disparities in the seroprevalence of cytomegalovirus infection in the US population: NHANES III. *Epidemiol Infect* [Internet]. janv 2009 [cité 11 nov 2024];137(1):58-65. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/socioeconomic-disparities-in-the-seroprevalence-of-cytomegalovirus-infection-in-the-us-population-nhanes-iii/99162F183817EC4A39D076A2A6C5D230>
39. Latency, chromatin remodeling, and reactivation of human cytomegalovirus in the dendritic cells of healthy carriers | *PNAS* [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0408994102>
40. Tarrant-Elorza M, Rossetto CC, Pari GS. Maintenance and replication of the human cytomegalovirus genome during latency. *Cell Host Microbe*. 9 juill 2014;16(1):43-54.
41. Taylor-Wiedeman J, Sissons JG, Borysiewicz LK, Sinclair JH. Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol*. sept 1991;72 (Pt 9):2059-64.
42. Reeves M, Sissons P, Sinclair J. Reactivation of human cytomegalovirus in dendritic cells. *Discov Med*. avr 2005;5(26):170-4.
43. Reactivation of Latent Human Cytomegalovirus by Allogeneic Stimulation of Blood Cells from Healthy Donors - *ScienceDirect* [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867401800143>
44. Müller L, Pawelec G. As we age: Does slippage of quality control in the immune system lead to collateral damage? *Ageing Res Rev* [Internet]. 1 sept 2015 [cité 11 nov 2024];23:116-23. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163715000070>
45. Söderberg-Nauclér C. HCMV microinfections in inflammatory diseases and cancer. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. mars 2008;41(3):218-23.
46. Prösch S, Heine AK, Volk HD, Krüger DH. CCAAT/enhancer-binding proteins alpha and beta negatively influence the capacity of tumor necrosis factor alpha to up-regulate the human cytomegalovirus IE1/2 enhancer/promoter by nuclear factor kappaB during monocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2 nov 2001;276(44):40712-20.
47. Fasth AER, Dastmalchi M, Rahbar A, Salomonsson S, Pandya JM, Lindroos E, et al. T cell infiltrates in the muscles of patients with dermatomyositis and polymyositis are dominated by CD28null T cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 oct 2009;183(7):4792-9.
48. Jaganjac M, Čačev T, Čipak A, Kapitanović S, Trošelj KG, Zarković N. Even stressed cells are individuals: second messengers of free radicals in pathophysiology of cancer. *Croat Med J* [Internet]. août 2012 [cité 12 nov 2024];53(4):304. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3428817/>
49. Lee YL, Liu CE, Cho WL, Kuo CL, Cheng WL, Huang CS, et al. Presence of cytomegalovirus DNA in leucocytes is associated with increased oxidative stress and subclinical atherosclerosis in healthy adults. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem*. mars 2014;19(2):109-13.
50. Cytomegalovirus infection: a driving force in human T cell immunosenescence - *PubMed* [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17986574/>
51. Leng SX, Li H, Xue QL, Tian J, Yang X, Ferrucci L, et al. Association of detectable cytomegalovirus (CMV) DNA in monocytes rather than positive CMV IgG serology with elevated neopterin levels in community-dwelling older adults. *Exp Gerontol*. août 2011;46(8):679-84.
52. Effect of ageing on CMV-specific CD8 T cells from CMV seropositive healthy donors | *Immunity & Ageing* | Full Text [Internet]. [cité 11 nov 2024]. Disponible sur: <https://immunityageing.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4933-6-11>
53. Hoji A, Connolly NC, Buchanan WG, Rinaldo CR. CD27 and CD57 expression reveals atypical differentiation of human immunodeficiency virus type 1-specific memory CD8+ T cells. *Clin Vaccine Immunol CVI*. janv 2007;14(1):74-80.
54. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD4+ CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest*. 1 mai 1996;97(9):2027-37.
55. Human T Cell Aging and the Impact of Persistent Viral Infections - *PMC* [Internet]. [cité 12 nov 2024]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3772506/>
56. The role of CD8+ T-cell replicative senescence in human aging - *PubMed* [Internet]. [cité 12

- nov 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15882351/>
57. Khan N, Shariff N, Cobbold M, Bruton R, Ainsworth JA, Sinclair AJ, et al. Cytomegalovirus seropositivity drives the CD8 T cell repertoire toward greater clonality in healthy elderly individuals. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 août 2002;169(4):1984-92.
58. Cicin-Sain L, Brien JD, Uhrlaub JL, Drabig A, Marandu TF, Nikolich-Zugich J. Cytomegalovirus infection impairs immune responses and accentuates T-cell pool changes observed in mice with aging. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002849.
59. Chiu YL, Lin CH, Sung BY, Chuang YF, Schneck JP, Kern F, et al. Cytotoxic polyfunctionality maturation of cytomegalovirus-pp65-specific CD4+ and CD8+ T-cell responses in older adults positively correlates with response size. *Sci Rep*. 18 janv 2016;6:19227.
60. Waller ECP, McKinney N, Hicks R, Carmichael AJ, Sissons JGP, Wills MR. Differential costimulation through CD137 (4-1BB) restores proliferation of human virus-specific « effector memory » (CD28(-) CD45RA(HI)) CD8(+) T cells. *Blood*. 15 déc 2007;110(13):4360-6.
61. Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet Lond Engl*. 1 févr 2003;361(9355):393-5.
62. Libri V, Azevedo RI, Jackson SE, Mitri DD, Lachmann R, Fuhrmann S, et al. Cytomegalovirus infection induces the accumulation of short-lived, multifunctional CD4+ CD45RA+ CD27- T cells: the potential involvement of interleukin-7 in this process. *Immunology [Internet]*. mars 2011 [cité 12 nov 2024];132(3):326. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3044899/>
63. Effects of blood transfusion on exercise capacity in thalassemia major patients - PubMed [Internet]. [cité 12 nov 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26010540/>
64. Derhovanessian E, Maier AB, Hähnel K, Zelba H, de Craen AJM, Roelofs H, et al. Lower proportion of naïve peripheral CD8+ T cells and an unopposed pro-inflammatory response to human Cytomegalovirus proteins in vitro are associated with longer survival in very elderly people. *Age Dordr Neth*. août 2013;35(4):1387-99.
65. Alonso Arias R, Moro-García MA, Echeverría A, Solano-Jaurrieta JJ, Suárez-García FM, López-Larrea C. Intensity of the humoral response to cytomegalovirus is associated with the phenotypic and functional status of the immune system. *J Virol*. avr 2013;87(8):4486-95.
66. Lopez-Vergès S, Milush JM, Pandey S, York VA, Arakawa-Hoyt J, Pircher H, et al. CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16+ NK-cell subset. *Blood*. 11 nov 2010;116(19):3865-74.
67. Rölle A, Pollmann J, Ewen EM, Le VTK, Halenius A, Hengel H, et al. IL-12-producing monocytes and HLA-E control HCMV-driven NKG2C+ NK cell expansion. *J Clin Invest*. déc 2014;124(12):5305-16.
68. Serriari NE, Gondois-Rey F, Guillaume Y, Remmerswaal EBM, Pastor S, Messal N, et al. B and T lymphocyte attenuator is highly expressed on CMV-specific T cells during infection and regulates their function. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 sept 2010;185(6):3140-8.