

INTRO

La mémoire immunitaire assure une immunité efficace, durable et spécifique contre les agents pathogènes. C'est la propriété majeure du SI adaptatif (en plus de la spécificité de réaction). Cette immunité est soit acquise naturellement au cours de premier contact avec le pathogène, soit induite par la vaccination.

Mécanisme de l'immunité acquise

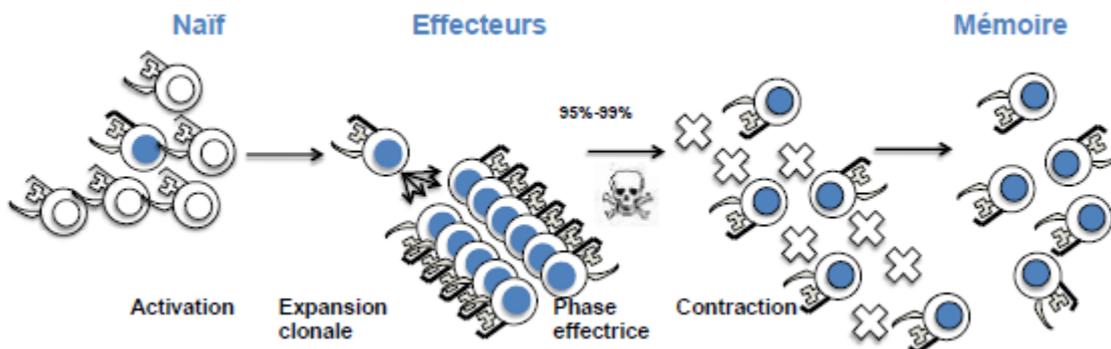
- Génération lors de la primo-infection (ou vaccination) des α mémoire responsables des réponses mémoire ou secondaires ou anamnésique
 - réponses T mémoire
 - réponses B mémoire
- Caractérisées par des réponses immunitaires accélérées et amplifiées lors du second contact Ag
- Contribuent à la protection de l'organisme contre l'élément étranger déjà rencontré

MEMOIRE T

Mémoire T naît au cours de la réponse I. Pour activer un LT il faut 3 signaux et seules les APC sont capables de donner ces 3 signaux:

1. Ag
2. molécules de co-stimulation
3. cytokines

Suite à ces 3 signaux LT avec TCR correspondant à l'Ag est sélectionné (sélection clonale) et amplifié (expansion clonale). Après la phase effectrice 95%-99% des LT sont éliminés (contraction) et il ne reste que 1%-5% des LT qui circulent et constituent la mémoire.



Il y a 2 cqc:

- **modif quantitative** → à l'issu d'une réponse I, le compartiment lymphocytaire est enrichi des α spc de cet Ag (fréq des α Ag spc mémoire $1/10^2$ - $1/10^3$ vs naïf $1/10^4$ - $1/10^6$ → x50-100)
- **modif qualitatives**
 - α Δ → **phénotype mémoire**
 - molécules d'adhésion et récepteurs aux cytokines → **propriétés migratoires** et loc Δ
 - **seuil d'activation** inf lors d'un nouveau contact Ag → plus sensibles et répondent plus vite à l'Ag
 - **indépendance aux molécules de costimulation** → rép directe aux α infectées
 - **f^o accrues et multiples** lors du 2nd contact → effecteurs II plus efficaces que les effecteurs I

Phénotype mémoire

Il y a 4 marqueurs spc qui permettent de déterminer les stades de dif de LT. On utilise surtout CD45RA/RO, CD62L et CCR7.

Marqueur	Moécule	Fonction cellulaire	Naïf	Effecteur	Mémoire
CD45RA	Tyr Ph	Activation	+++	-	-
CD45RO	Tyr Ph	Activation	-	+++	+++
CD62L	L-sélectine	Adhésion	++++	+	+/-
CCR7	Chimiokine-R	Migration	+	-	+/-
CD28	Adhésion mol.	Co-stimulation	+	+++	+
CD25	Chaîne \square R-IL2	Activation	-	+++	-

CD45R

- CD45 = Tyrosine phosphatase; glycoprotéine transmembranaire
- Δ isoformes: RA/RO (homme), RB (souris), RC (rat)
- Epissage des exons A,B,C après activation \rightarrow perte de la partie terminale glycosylée (RO)

CD62L = L-selectin

- interaction avec PNA Δ (Preipheral Node Addressin) sur HEV (High Epithelium Venule)
 \rightarrow rôle ds l'entrée ds LN des T CD62L^{hi}

CCR7 = Récepteur aux chimiokines CCL19/21

- attraction des T par CCL19 et CCL21 (produit par LN)
- activation de CCR7, induit expression intégrine assurant l'attachement des γ puis trans-migration
 \rightarrow attraction des T CCR7+ vers les LN

Il y a une sous pop des γ mémoire qui sont capables de conserver l'expression de CCR7 et CD62L.

Propriétés migratoires et localisation des γ T mémoire : mémoires effectrices ou centrales

T _{EM} = effector memory	T _{CM} = central memory
- CD45RO+ / CCR7-	- CD45RO+ / CCR7+
- résident ds les tissus	- retour ds OLS
- réponse précoce lors d'un 2nd contact Ag	- pool de γ mémoire

Propriétés spc des γ T mémoires

Modif f^oelles qui assurent les propriétés spc des γ mémoire :

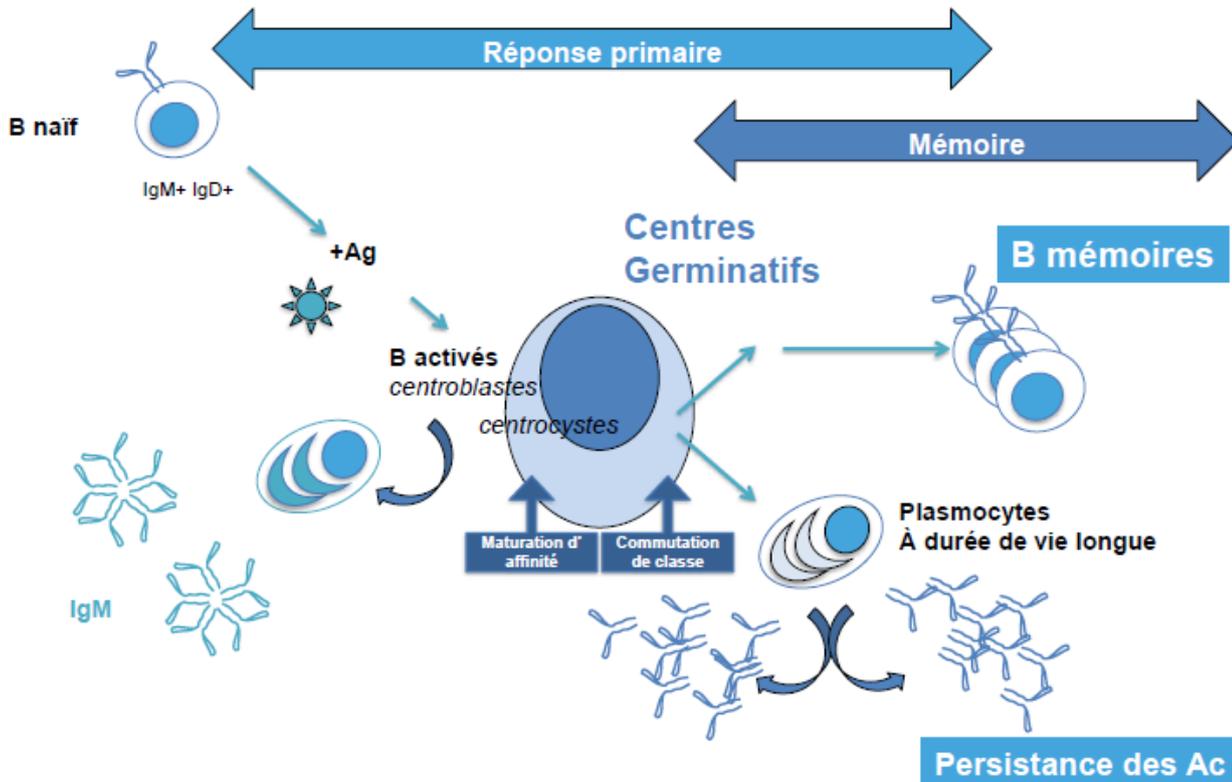
- seuil d'activation inf \rightarrow mémoires répondent à des doses d'Ag 10-50 fois inf
 \rightarrow Tmem = γ pré-activées
- phase de latence \downarrow et divisions accélérées lors de l'activation 2nd
- f^o pléiotropiques \rightarrow γ multi-f^oelles (sécrétion de bcp + grande quantité, et d'autres cytokines)
- expression des molécules d'adhésion et récepteurs chimiokines \rightarrow propriétés migratoires Δ
- indépendance aux molécules de costimulation \rightarrow CMH-Ag (signal 1) suffit pour réactiver γ mémoire
 = indépendance aux APC (signaux 1+2)

T naïf n'est pas présent ds les tissus, pour l'activer il faut que l'APC lui présente l'Ag dans la gg, ce qui prend 5-7 jours. T mémoires sont présents dans les tissus, donc ils peuvent répondre à l'Ag dans les tissus sans passer par ce processus, d'où la rapidité (1-2j) de réponse II.

MEMOIRE B

Mémoire B naît au cours de la réponse I. B naïf a un récepteur BCR, s'il y a une stimulation Ag, il s'active. Cette activation peut aboutir à 2 voies de dif :

- soit B activés se différencie tout de suite à un plasmocyte sécreteur d'IgM qui sont des 1^{er} Ac à être déectés lors d'une réponse I (s'il y une réponse à IgM lors de la sérologie → infection récente = marqueur de primo-infection).
- soit B activés vont aux follicules dans les OLS. Dans les centres germinatifs 3 evt se mettent en place :
 1. maturation d'affinité → ↑ l'affinité d'Ac
 2. commutation de classe → B perd IgM et IgD en faveur des autres Ig
 3. génération de la mémoire immunitaire



Il y a 2 phénomènes essentiels qui expliquent la mémoire B :

- présence d'Ac recirculants produits sur le long terme (assuré par les plasmocytes à durée de vie longue) → action immédiate
- restimulation des B mémoires (si les plasmocytes à durée de vie longue se meurent)

Dif des γ B : génération des LB mémoires

LB mémoires sont générés à partir des centrocytes de haute affinité sélectionnés ds la zone claire des centres germinatifs. A la Δ des LB naïfs LB mémoires ont subi aux modif à la fois au niveau de la région variable et au niveau des chaines lourdes. On prend souvent IgD et CD27 comme marqueur de dif. B naïf exprime à la fois IgD et IgM, B mémoire perd IgD et exprime CD27.

Phénotype :

- Naïve CD19+ IgD+ (IgM+) CD27-
- Mémoire : CD19+ IgD- CD27+ CD38+
- Plasmocytes : CD19lo IgD- CD27hi CD38hi CD138+

Modif quantitatives

Lors de la réponse I : amplification des clones spc et commutation de classe (IgM → IgG, IgA...) → modif f^oelles

IgG ne temoignent pas d'une réponse II. IgG s'apparaissent au cours de la réponse I. Lors d'une 2^e stimulation Ag les B mémoires commencent à sécréter IgG tout de suite → efficacité.

Modif qualitatives

- maturation d'affinité

Lors d'une 2^e stimulation Ag les B mémoires sont restimulé et commencent à se dif en plasmocytes sécreteurs d'Ac, mais ils ont aussi la capacité de retourner ds les follicules et resubir des mutations
→ intérêt des injections de rappel en vaccination

Génération des γ B mémoire nécessite une coopération γ T. Interaction CD40-CD40L déclenche la formation du centre germinatif.

*hypermutation somatique → mutation de CD40L, LB ne peuvent pas recevoir le signal CD40-CD40L, pas de formation du centre germinatif = **Sd hyper-IgM**

Ag Thymo-dépendants

-interaction LB-LT

- réponse I → IgM et IgG décalés ds le temos = commutation de classe

Ag Thymo-indépendants

- Les molécules impliquées ds ce processus sont généralement des polysaccharides à structure très répétitive
 - LPS (lipopolysaccharides BK)
 - flagelline (extraite de flagelle de salmonelle)
 - polysaccharides de pneumocoques
 - ficoll (polymère industriel = polydextrant utilisé pour séparer les L sanguins par centrifugation car sa densité > celle des L)
- bcp des BCRs engagés
- signal 1 extrêmement puissant → activation LB sans avoir besoin de T CD4
- cqc = que des IgM, car LB n'est pas « programmé »

→ Faible efficacité des vaccins polysaccharidiques non-conjugués (protection par IgM pdt qlq mois). Pour générer une mémoire on associe les sucres aux protéines (association Ag thymo-indépendant à Ag thymo-dépendant) → réaction mixte, LB est aidé par T CD4 pour créer une mémoire.

CONCLUSION

- Mémoire est une propriété unique du SI adaptatif
- Explique l'efficacité de ce système
- Assure une immunité contre les pathogènes
- Mécanismes γ associés partiellement connus
- Immunité à vie après certaines infections naturelles → Rougeole, Varicelle
 - maintien du pool de γ mémoire
 - hyp de la persistance Ag
- Vaccination → moyen prophylactique pour induire une immunité artificielle
 - la durée de la mémoire dépend de la formulation vaccinale / type de vaccin
 - on peut trouver chez l'homme des LB mémoire spc près de 50 ans après la vaccination anti-variologique
 - les rappels permettent de prolonger l'immunité