



VI - LA RÉPONSE IMMUNITAIRE À L'INFECTION

(4) LA RÉPONSE SECONDAIRE

A - LA MATURATION DE LA REPOSE T

B - LA MATURATION DE LA REPOSE B ET DES ANTICORPS

C - LES FONCTIONS EFFECTRICES DES ISOTYPES DES ANTICORPS



VI - LA REPONSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION

(4) LA REPONSE SECONDAIRE ET LA MEMOIRE

A - LA MATURATION DE LA REPONSE T

Pas de maturation d'affinité du TCR par mutations somatiques, mais maturation de l'avidité des cellules

1 - Recrutement des clones les plus avides

Une sélection de clonotypes "dominants" est fréquemment observée chez un même individu pendant une réponse

Dans les mécanismes d'activation, il existe de nombreuses opportunités de mettre en compétition les cellules qui reconnaissent le même peptide

Des corrélations structurales ont été recherchées (TCR public d'une CTL anti-EBV)

Kjer-Nielsen et al "A structural basis for the selection of dominant alphabeta T cell receptors in antiviral immunity". Immunity. 18, 53 (2003)

Chez la souris, cette restriction de diversité n'est pas toujours observée

Turner Sj et al "Analysis of clonotype distribution and persistence for an influenza virus-specific CD8+ T cell response". Immunity. 18, 549 (2003).

Revue par

Davis SJ, et al "The nature of molecular recognition by T cells". Nat Immunol .4, 217 (2003)

2 - Modulation individuelle de l'avidité (tuning)

Grossman Z, Paul WE. "Autoreactivity, dynamic tuning and selectivity". Curr Opin Immunol. 13, 687 (2001)

Anderton SM, et al "Negative selection during the peripheral immune response to antigen" J Exp Med. 193, 1 (2001)

Anderton SM, Wraith DC. "Selection and fine-tuning of the autoimmune T-cell repertoire". Nat Rev Immunol. 2, 487 (2002)



Mueller DL. "Tuning the immune system: competing positive and negative feedback loops". Nat Immunol. 4, 210 (2003)

B - LA MATURATION DE LA REPONSE B ET DES ANTICORPS

1- La maturation de l'affinité des anticorps a typiquement lieu dans les centres germinatifs

Mais ce n'est pas une règle absolue

William J, et al "Evolution of autoantibody responses via somatic hypermutation outside of germinal centers" Science. 297, 2066 (2002)

Dal Porto JM et al "Very low affinity B cells form germinal centers, become memory B cells, and participate in secondary immune responses when higher affinity competition is reduced" J Exp Med. 195, 1215 (2001)

2 - Les mécanismes moléculaires de l'hypermutation sont en voie d'être élucidés : Rôle de l'Activation-induced cytidine deaminase (AID)

- AID est nécessaire et suffisant pour l'hypermutation et pour la commutation isotypique
- AID possède 31% d'homologie avec une enzyme qui édite l'ARN (APOBEC-I).

En fait, AID déamine l'ADN simple brin in vitro, avec une très forte préférence pour les C. C'est le brin non transcrit qui est la cible première

Dickerson Sket al "AID mediates hypermutation by deaminating single stranded DNA". J Exp Med. 197, 1291 (2003)

Pham P, et al "Processive AID-catalysed cytosine deamination on single-stranded DNA simulates somatic hypermutation". Nature. 424, 103 (2003)

L'expression ectopique de AID dans des fibroblastes NIH 3T3 induit des mutations à haute fréquence dans la GFP mutée.

Petersen-Mahrt SK, et al "AID mutates E. coli suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification". Nature. 418, 99 (2002)

Yoshikawa K et al " AID Enzyme-Induced Hypermutation in an Actively Transcribed Gene in Fibroblasts" Science 296, 2033 (2002)



L'expression constitutive et ubiquitaire de AID dans une souris Tg est hautement carcinogène.

L'expression aberrante de AID pourrait intervenir dans les cancers chez l'homme

Okazaki, I et al " Constitutive Expression of AID Leads to Tumorigenesis" J. Exp. Med., 197, 1173 (2003)

3 - AID est également indispensable à la commutation isotypique

Comme le processus d'hypermutation, celle-ci a lieu principalement dans les centres germinatifs et requiert des T CD4⁺

Revue :

Honjo T, et al "Molecular mechanism of class switch recombination: linkage with somatic hypermutation" Annu Rev Immunol. 20, 165 (2002)

- Le rôle de AID dans ce mécanisme est encore mal compris

Reynaud CA, et al "What role for AID: mutator, or assembler of the immunoglobulin mutasome?" Nat Immunol. 4, 631 (2003)

C - LES FONCTIONS EFFECTRICES DES ISOTYPES DES ANTICORPS

1 - Plusieurs modèles de souris transgéniques permettent d'évaluer leur rôle

- Souris AID KO

Harada Y, et al "Unmutated immunoglobulin M can protect mice from death by influenza virus infection" J Exp Med. 197, 1779 (2003)

2 - Les isotypes diffèrent par au moins six paramètres

- Taille
- Temps de demi-vie
- Liaison aux récepteurs Fc
- Capacité d'activer le complément
- Sensibilité à la protéolyse
- Tendance à l'agrégation

Zinkernagel Rmet al "Neutralizing antiviral antibody responses" Adv Immunol. 79, 1 (2001))



- Les IgM sont pentamériques et diffusent mal
- Les IgG, IgA et IgE diffusent facilement dans les tissus
 - IgG +++ dans le sang et les fluides extracellulaires
 - IgA +++ dans les sécrétions
- Différents types de récepteurs Fc sont exprimés par divers types cellulaires avec des affinités variables pour les isotypes
- Différents types d'infection sont contrôlés par IgM, IgG, IgE, IgA, et par les T CD⁺ et T CD8⁺

Exemple : Malaria

Garraud O, et al "Malaria-specific antibody subclasses in immune individuals: a key source of information for vaccine design" Trends Immunol. 24, 30 (2003).

- Rôle particulier des IgA et du récepteur polymérique

Phalipon A, Corthesy B. "Novel functions of the polymeric Ig receptor: well beyond transport of immunoglobulins" Trends Immunol. 24, 55 (2003)

D'après Janeway fig 9.19 p 36

	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralisation	+	++	++	++	++	++	-
Opsonisation	-	+++	(+)	++	+	+	-
Activation du complément	+++	++	+	+++	-	+	-
ADCC (NK)	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilisation des mastocytes	-	+	-	+	-	-	+++
Diffusion extra vasculaire	+/-	+++	+++	+++	+++	++	+
Transport/epithelia	+	-	-	-	-	(mono) +++	-
Transport/placenta	-	+++	+	++	+/-	(dimère) -	-
Niveaux (sérum) mg/ml	1.5	9	3	1	0,5	(lait) 21	3.10



VII - LA REPOSE IMMUNITAIRE A L'INFECTION
(5) LA MEMOIRE

A - CARACTERISTIQUES GENERALES DES CELLULES MEMOIRE

B - LA MEMOIRE T

C - MEMOIRE T ET T REGULATRICES

D - LA MEMOIRE B

E - CONCLUSIONS ET QUESTIONS



A - CARACTERISTIQUES GENERALES DES CELLULES MEMOIRE

- Elles sont en nombre substantiel
- Elles ont fait l'objet d'une reprogrammation génétique qui se traduit notamment par des changements dans la structure de la chromatine et dans le profil des facteurs de transcription.
- Elles expriment un sous-ensemble de protéines de surface particulier qui traduit notamment leurs propriétés chemotactiques, d'adhésion et d'extravasation dans les tissus non lymphoïdes

B - LA MEMOIRE T

1 - Les T CD4⁺ sont nécessaires pour générer les T CD8⁺ mémoire bona fide

En l'absence de T CD4⁺, on observe bien l'émergence d'une population de T mémoires CD8⁺, mais de mauvaise qualité.

Revue :

Kaech SM, Ahmed R. "Immunology. CD8 T cells remember with a little help" Science. 300, 263 (2003)

Autres éléments de preuve

Sun JC, Bevan MJ. "Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help" Science. 300, 339 (2003)

Shedlock DJ, Shen H. "Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memor" Science. 300, 337 (2003)

Préalablement Bourgeois et al (2002) avaient montré que la génération de CD8⁺ mémoire à haut potentiel de prolifération était dépendante de T CD4⁺, via CD40

Comme les cellules B, les T CD8⁺ mémoire reçoivent un signal via CD40, directement fourni par les T CD4⁺ activées.

Bourgeois C, et al "A role for CD40 expression on CD8+ T cells in the generation of CD8+ T cell memory" Science. 297, 2060 (2002)



Ainsi, les signaux inflammatoires fournis par l'infection ne suffisent pas, comme on l'avait cru, à générer des T CD8⁺ mémoire de qualité en l'absence de T CD4⁺

2 - Les différents sous-ensembles de cellules T CD8 mémoire

- a) Aux distinctions "habituelles" T CD4⁺/CD8⁺ et Th1/Th2 a été rajoutée la classification entre cellules mémoire centrales et cellules mémoire effectrices. La distinction était initialement fondée sur l'expression de CCR7

Sallusto Fet al "Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions" Nature. 401, 708 (1999)

Ce modèle a rencontré un succès immédiat

- b) Y a-t-il une relation de lignage ?

Baron V, et al "The repertoires of circulating human CD8(+) central and effector memory T cell subsets are largely distinct" Immunity. 18, 193 (2003)

Une étude approfondie a aussi été menée chez la souris

- ❖ Les T mémoire effectrices se convertissent en T mémoire centrale (et non l'inverse) après que l'antigène ait disparu.

→ Ceci suggère une voie de différenciation continue :

T naïves → T effectrices → T effectrices mémoire → T mémoire centrale

→ Le modèle N → E → TEM → TCM doit s'appliquer aux infections aiguës

Quid des infections chroniques ou l'antigène persiste en quantités élevées ?

Wherry EJ, et al "Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets" Nat Immunol. 4, 225 (2003)

3 - Les CD4⁺ mémoire

- La mémoire T CD4⁺ paraît moins stable que la mémoire CD8⁺

Homann et al (2001)

- Eventuelles différences entre Th1 et Th2 ?

Dooms H, Abbas AK. (2002)

Wu et al (2002)



- Etude de l'acétylation de la chromatine chez les Th1 ou Th2 humaines

Messi et al (2003)

Jiao et al (2003)

4 - La prolifération homeostatique des cellules mémoire

- a) Les cellules CD8 de mémoire centrale et effectrice ont des sensibilités différentes à l'apoptose

Wang et al (2003)

Topham, Crispe (2003)

- Ces données renforcent l'idée que les cellules mémoire ont des propriétés apparentées à celles des cellules souches

Kaeck et al (2002)

- b) Ces propriétés de croissance homéostatique doivent être examinées dans le contexte général de l'homéostasie des cellules immunitaires et de leur dépendance vis à vis du CMH.

Revue :

Freitas, Rocha (2000)

- Les cellules mémoire et leur croissance homéostatique restent dépendantes de la reconnaissance du CMH

Kassiotis et al (2003)

- c) L'IL-7 et l'IL-15 sont indispensables à la reproduction homéostatique des T CD8 mémoire et pas des T CD4

Prlic et al (2002)

Geginat et al (2003)

- d) L'élimination des cellules T en division active abolit la mémoire

Bellier B, Thomas-Vaslin V, Saron MF, Klatzmann D. "Turning immunological memory into amnesia by depletion of dividing T cells." Proc Natl Acad Sci U S A. (sous presse)

C - MEMOIRE T ET T REGULATRICES



1 - Existe t-il des Treg mémoire ?

Des infections microbiennes répétées pourraient renforcer l'activité suppressive des Treg endogènes.

2 - Les Treg contrôlent la persistance de plusieurs pathogènes

- La persistance de *Leishmania major* dans la peau des souris C57/Bl6 (résistantes) est contrôlée par des T CD4⁺ CD25⁺ qui s'accumulent dans la peau au voisinage du foyer infectieux.

Belkaid et al (2002)

- L'incapacité d'éliminer les infections à *Helicobacter pylori* serait liée à la présence de Treg.

Lundgren et al (2003)

- Des données chez la souris vont dans le même sens.

Kullberg M. et al (2002)

3 - Les Treg contrôlent la dimension du compartiment mémoire

- Le nombre de CD8 mémoire est inversement corrélé à celui des Treg

Murakami M. et al (2002)

- Un traitement anti CD4 provoque un accroissement marqué du compartiment mémoire CD8⁺ dans le modèle *Listeria*, et ceci est dû aux Treg

Kursar et al (2003)

D - LA MEMOIRE B

1- le rôle de l'antigène dans le maintien de la mémoire B : un débat ancien

Il a été reconnu depuis longtemps qu'il existe un système de stockage de l'antigène sous forme de complexes immuns à la surface des cellules dendritiques folliculaires (FDC). Ces complexes subsistent pendant des mois ou des années.

L'existence de ce dispositif n'exclut pas une mémoire B de type homéostatique, que l'on a cru longtemps liée à des cellules de très longue durée de vie.



Revue :

Gray (2001)

- Caractère "cellules-souches" des B dans les centres germinatifs

Fearon DT et al (2001)

2 - les arguments en faveur ou contre d'un rôle de l'antigène (cf *Gray, 2001*)

Beaucoup d'expériences ont été menées avec des souris "vides" ou Tg (monoclonales) en l'absence de compétition pour les "niches écologiques" que doivent occuper les diverses cellules mémoire.

- Les cellules mémoire survivent 15 semaines

Maruyama et al (2000)

→ La présence d'antigène pourrait protéger contre l'attrition des cellules mémoire, dans un contexte compétitif.

Fu, YX et al (2003)

3 - L'expression de SAP identifie un rôle particulier des T CD4⁺ dans la mémoire B

Croty S et al (2000)

4 - Activation polyclonale des B mémoire

Possibilité d'une stimulation permanente du compartiment, notamment par des produits d'origine microbienne tels que CpG

Bernasconi et al (2002)

5 - Les centres germinatifs ne sont pas absolument requis pour la formation de B mémoires de type IgM.

- Souris B cl 6 KO

Toyama, H. et al (2002)

- Des IgM mémoire contrôlent certaines infections

Kruetzmann et al (2003)



- Contribution des cellules B1 et MZ ?

Vinuesa, CG et al (2003)

E - CONCLUSIONS ET QUESTIONS

1 - Mémoire B, mémoire T : mêmes stratégies ? mêmes problèmes ?

- les analogies entre B et T sont très nombreuses
- *Tanchot et Rocha (2003)* soulignent l'analogie entre mémoire T CD8+ et mémoire B
- Le rôle de CD40 doit être réévalué.

2 - Composition et homéostasie clonotypiques des compartiments mémoires B et T

- L'évolution de la mémoire T CD8 est clairement forgée par l'histoire immunologique de l'individu.

Revue

Welsh, Selin (2002)

En particulier, les réactivités croisées provoquées par certains épitopes T façonnent le compartiment mémoire CD8.

Chez l'homme, on découvre sans cesse de nouvelles réactivités croisées

Welsh RM, Selin LK (2002)

Brehm MA et al (2002)

Liu H et al (2003)

Quid des B ? La réactivité croisée est réputée moindre, sauf pour les anticorps naturels

La question de l'activation polyclonale des T ?