

Immunité adaptative : la mémoire immunitaire

Guislaine Carcelain, Myriam Labalette, Mirjana Radosavljevic

I-Introduction	2
II-Caractéristiques d'une réponse-mémoire ou secondaire	2
III-La mémoire T	3
III-1.La contraction clonale	3
III-2.Hétérogénéité des cellules T mémoire	5
III-3.Facteurs contrôlant la persistance des lymphocytes T mémoire	6
III-3-a.Durée de vie des lymphocytes T mémoire	6
III-3-b.Mécanismes assurant la persistance des lymphocytes T mémoire	6
III-3-c.Evolution à long terme du compartiment T mémoire	7

I-Introduction

De nombreuses maladies infectieuses ne se produisent qu'une fois dans la vie d'un individu, en dépit du fait que l'exposition aux agents infectieux qui en sont responsables se renouvelle tout au long de la vie. Après la maladie (on parle de primo-infection), le système immunitaire pourra éliminer les agents pathogènes avant qu'ils puissent induire des symptômes. Cette protection acquise après la primo-infection est due à la mémoire immunitaire.

Cette mémoire est une caractéristique fondamentale et spécifique de **l'immunité adaptative**. Lors d'un premier contact antigénique, l'organisme développe une **réponse primaire**. Les lymphocytes T et B possédant des immunorécepteurs spécifiques de l'antigène (TCR/BCR) prolifèrent et génèrent des cellules qui garderont la « mémoire » de cette rencontre. Ceci permettra à ces cellules-filles de mieux réagir lors d'un nouveau contact antigénique, en développant une **réponse secondaire** encore appelée **réponse anamnestique**.

La mémoire a les caractéristiques de spécificité d'une réponse immunitaire adaptative, y compris l'existence potentielle de réactions croisées.

Les principales caractéristiques d'une réponse secondaire sont bien établies. Même après une période prolongée, pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années, voire toute la vie de l'individu, le système immunitaire est capable de mettre en place plus rapidement des moyens de défense spécifiques plus efficaces vis-à-vis de l'antigène correspondant. La réponse secondaire est à la fois **plus rapide**, **plus intense** et généralement **plus efficace** que la réponse primaire. Ce sont les mécanismes de mémorisation qui sont à la base du concept de la vaccination.

II-Caractéristiques d'une réponse-mémoire ou secondaire (Figure 27)

Pour la mémoire T comme pour la mémoire B, les performances de la réponse secondaire ne sont pas simplement le fait d'une augmentation quantitative des cellules spécifiques de l'antigène. A la **plus grande fréquence des clones spécifiques** immédiatement recrutables au moment du nouveau contact antigénique, s'ajoute une meilleure performance de ces cellules « mémoire » quand on les compare à celles de cellules naïves. Leur réactivité supérieure s'appuie sur :

- la **forte affinité de leur immunorécepteur**, conséquence de l'activation préférentielle des clones T les plus affins aux étapes initiales de la réponse primaire et de la sélection des cellules B les plus affines au terme de la réponse primaire,

- un **seuil de déclenchement** de leur activation plus facilement atteint, la réponse se développant en présence d'une dose inférieure à celle requise pour une réponse primaire, et nécessitant une **moindre exigence en signaux de costimulation**

- une **sensibilité étendue aux différentes cytokines** capables d'induire leur prolifération (IL-2, IL-7, IL-15 pour les cellules T mémoire, BAFF (**B** cell **A**ctivating **F**actor belonging to the TNF **F**amily) et APRIL (**A** **P**roliferation-**I**nducing **L**igand) pour les cellules B mémoire) grâce à l'expression de récepteurs correspondants sur les cellules mémoire

- une **fonction effectrice** rapidement voire immédiatement opérationnelle.

- **leur présence au sein même des tissus périphériques** (peau, muqueuses) pour certaines d'entre elles (cellules mémoires résidentes) leur permettant ainsi d'être aux premières loges pour agir sans délai contre l'agresseur.

L'acquisition de ces propriétés caractéristiques des cellules mémoire est réservée à un tout petit nombre de cellules activées, qui ont pu échapper à la mort par apoptose. Quand les cellules mémoires reçoivent les signaux indispensables à leur survie, elles parviennent à se maintenir au fil des années pour exercer cette propriété essentielle de tout système immunitaire évolué qu'est la mémoire immunologique.

Les cellules T mémoire peuvent changer de polarité fonctionnelle Th1/Th2. On parle de **plasticité**. Les cellules B mémoire peuvent aussi effectuer une nouvelle commutation isotypique et de nouvelles mutations du BCR au cours de la prolifération.

Seule l'immunité mémoire supportée par les cellules T sera traitée dans ce chapitre. Les notions concernant les cellules B mémoires sont décrites dans le chapitre 4.

III-La mémoire T

Lors d'un premier contact antigénique, **l'expansion clonale** des lymphocytes T spécifiques d'un antigène augmente fortement leur fréquence et déséquilibre transitoirement de façon plus ou moins intense le compartiment lymphocytaire T périphérique. Cet équilibre doit être rétabli pour ne pas menacer à terme le bon fonctionnement du système immunitaire. Outre le risque de réponse explosive lors d'une réexposition à l'antigène, l'accumulation de clones T de taille disproportionnée gênerait considérablement le recrutement de lymphocytes T spécifiques de nouveaux antigènes. Ainsi, après élimination (ou clairance) de l'antigène ou son confinement dans l'organisme (immunité non stérilisante), différents mécanismes interviennent. Il faut en effet d'une part assurer le maintien d'un compartiment de cellules T naïves de taille suffisante pour faire face à de nouvelles stimulations antigéniques. D'autre part, la constitution d'un panel de cellules T mémoires est nécessaire pour permettre une réponse immunitaire plus rapide et plus efficace lors de réexpositions antigéniques.

Ce respect de **l'homéostasie lymphocytaire** implique une véritable compétition pour la génération et la survie entre ces deux grandes catégories de cellules T, naïves et mémoire.

III-1.La contraction clonale

En dehors du cas des antigènes thymo-indépendants, toute réponse immunitaire primaire comprend trois étapes :

- le recrutement de clones T spécifiques de l'antigène,

- leur expansion clonale plus ou moins intense,
- puis une disparition d'une partie des cellules générées, ou **contraction clonale**, s'accompagnant de la **persistance de lymphocytes T mémoire**.

Les lymphocytes T CD4⁺, comme les lymphocytes T CD8⁺, obéissent à cette dynamique mais avec une amplitude souvent beaucoup plus marquée pour les lymphocytes T CD8⁺. Au cours des primo-infections virales, l'activation, la multiplication et la différenciation des lymphocytes T CD8⁺ naïfs spécifiques génèrent en 5 à 7 jours un grand nombre d'effecteurs cytotoxiques (cytotoxic T lymphocytes ou CTL CD8), capables de lyser leur cible grâce à leur équipement en granules cytotoxiques (granzymes et perforine), l'expression du ligand de Fas (CD95L/CD178) et/ou la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α).

Après l'élimination du stimulus antigénique, la **contraction clonale** permet l'élimination de la majorité de ces lymphocytes T activés (~ 95%) et seul un petit contingent des lymphocytes T initialement activés par l'antigène bénéficie des conditions de survie nécessaires pour instaurer la mémoire immunitaire. En effet, l'essentiel du processus de contraction clonale repose sur la **mort des lymphocytes T activés par apoptose**. Les lymphocytes T effecteurs sont programmés pour subir l'apoptose. De manière tout à fait paradoxale, les signaux à l'origine de l'activation initiale et de la croissance des cellules T (engagement du TCR et exposition à l'IL-2) sont aussi à l'origine de l'activation du programme de mort de la cellule T. Toutefois, dans les premiers jours suivant une activation optimale, la cellule activée traverse une « fenêtre de résistance » à l'apoptose. Elle peut alors proliférer grâce à la présence de quantités élevées du facteur anti-apoptotique Bcl-x_L. La production de ce dernier est déclenchée par l'engagement de la voie de costimulation CD28 et l'IL-2.

Après cette courte période (48-72h), trois destins sont possibles pour la cellule T activée :

- **La mort par apoptose active** : la mort induite par l'activation cellulaire (*Activation Induced Cell Death* : AICD) est provoquée par le réengagement du TCR sur les cellules présentatrices, favorisé par la promiscuité cellulaire au site même de l'expansion clonale. Elle permet d'éviter l'emballement incontrôlé du clone.
- **L'apoptose passive par carence en cytokines** : la majorité des cellules T activées migrent vers les sites inflammatoires où elles sont moins menacées par un processus d'apoptose active, mais où elles s'exposent à une carence en facteurs de croissance notamment d'IL-2.
- **La survie en tant que cellules T mémoire**, pour les cellules rescapées de ces processus d'apoptose.

La qualité de la réponse primaire et le degré de contraction clonale conditionnent la taille et les qualités du pool de cellules T mémoire. Ces qualités dépendent de nombreux facteurs:

- la nature de l'antigène : pathogène vivant ou, à l'extrême, peptides synthétiques,
- la dose initiale et la voie d'administration de l'antigène, qui conditionnent l'intensité de la prolifération initiale,

- l'intensité de la réponse inflammatoire à la phase initiale de l'activation des cellules T,
- la quantité de cytokines de croissance produites,
- et, dans le cas des cellules T CD8⁺, une aide cognitive des cellules T CD4⁺.

En revanche, à l'échelon individuel d'une cellule T activée, le seul élément établi à ce jour est un avantage de survie pour les cellules qui préservent une forte expression membranaire du récepteur à l'IL-7 (IL-7R α ou CD127). Elles représentent 5 à 15% des cellules T activées. Ces cellules T activées CD127⁺⁺ pourraient constituer les précurseurs des cellules T mémoire.

III-2.Hétérogénéité des cellules T mémoire

Les réponses secondaires impliquent le recrutement d'un nombre plus élevé de cellules T spécifiques (changement quantitatif) et plus réactives (changement qualitatif) lors de la réexposition à l'antigène.

La réponse immunitaire secondaire repose sur les cellules T mémoire. Elles présentent un TCR de forte affinité pour l'antigène, et ont été initialement sélectionnées pour proliférer.

Leur statut de cellules mémoire leur confère un profil différent de marqueurs membranaires, une réactivité accrue et des capacités fonctionnelles modifiées. Contrairement aux cellules B mémoire, les processus de commutation isotypique et d'hypermutation somatique n'existent pas pour les cellules T mémoire.

Une classification reposant sur la présence ou l'absence des molécules CCR7 (récepteur de chimiokines interagissant avec CCL19 et CCL21), CD62L (ou L-Sélectine) et CD45RA à la surface des cellules T circulantes permet d'identifier trois grandes catégories de cellules ayant échappé à la phase de contraction clonale.

Les **cellules T de mémoire centrale** (T_{CM}) sont CCR7⁺CD45RA⁻, expriment majoritairement CD62L, ont un fort potentiel prolifératif et constituent une réserve pour la génération rapide de nouvelles cellules T effectrices en cas de ré-exposition à l'antigène. CCR7 et CD62L leur confèrent la capacité de retourner dans les organes lymphoïdes secondaires où elles sont susceptibles d'interagir rapidement avec les cellules présentatrices d'antigènes.

Les **cellules T mémoire effectrices** (T_{EM}) sont CCR7⁻/CD45RA⁻, et n'expriment en général pas CD62L. Elles agissent immédiatement en cas de réinfection. Elles sont présentes dans la circulation sanguine et lymphatique mais également dans des tissus non-lymphoïdes ce qui favorise une action rapide au plus près de la source d'infection. Elles possèdent une grande capacité proliférative et sécrètent rapidement dès leur activation des cytokines. Elles peuvent déjà renfermer des granulations cytotoxiques.

Les **cellules T de différenciation terminale** (T_{DT}) sont CCR7⁻/CD45RA⁺, ont des capacités effectrices immédiates mais une capacité proliférative limitée. Ces cellules, très minoritaires au sein des lymphocytes T CD4⁺, sont surtout présentes au sein du compartiment T CD8⁺ mémoire chez l'adulte et le sujet âgé.

III-3.Facteurs contrôlant la persistance des lymphocytes T mémoire

La préservation de la mémoire T à moyen et long terme est cruciale. Elle pose la question de la durée de vie des cellules T mémoires et de leurs modalités de survie.

III-3-a.Durée de vie des lymphocytes T mémoire

Il faut distinguer la durée de vie d'un lymphocyte T individuel (qui peut être longue grâce à son caractère quiescent) et la durée de vie du clone lymphocytaire T (qui peut être longue grâce à une prolifération à bas bruit, les cellules mères générant des cellules filles).

La durée de vie des lymphocytes T mémoire est globalement courte. La majorité d'entre elles se renouvelle régulièrement contrairement aux lymphocytes T naïfs qui ont une durée de vie longue. Le turnover des cellules $CD4^+$ T_{CM} et T_{EM} est estimé respectivement à 45 et 15 jours alors qu'il atteint un an et plus pour les cellules T naïves. Ces divisions régulières plus ou moins rapprochées correspondent à un processus d'auto-renouvellement des lymphocytes T mémoire. Une réponse T mémoire peut ainsi subsister pendant plus d'une dizaine d'années. Les régulations des pools de lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$ mémoire sont indépendantes. Leurs besoins sont différents et les lymphocytes T $CD8^+$ vivent plus longtemps que les lymphocytes T $CD4^+$ mémoire.

III-3-b.Mécanismes assurant la persistance des lymphocytes T mémoire

Deux grands types de signaux peuvent a priori être délivrés à des lymphocytes T mémoire pour permettre leur survie

- le signal délivré par l'engagement du TCR via les complexes CMH-peptide correspondants
- et/ou le signal impliquant l'engagement des récepteurs aux cytokines.

Le signal délivré par l'antigène peut impliquer l'antigène initial, à l'origine du déclenchement de la réponse primaire. La persistance d'un tel antigène est étroitement liée à sa nature. Certains sont **éliminés**, d'autres sont **persistants**. C'est le cas des virus qui restent dans leurs sites de latence, par exemple les virus du groupe herpès comme le cytomégalovirus (CMV) et le virus d'Epstein-Barr (EBV). C'est aussi le cas de pathogènes induisant la formation de granulomes comme les mycobactéries.

Les modalités de la réponse primaire à un antigène sont déterminantes sur le nombre et la nature des lymphocytes T mémoire générés.

Les antigènes susceptibles d'induire des immunisations croisées peuvent également activer à bas bruit des lymphocytes T mémoire en raison d'un mimétisme moléculaire entre l'antigène initial et celui impliqué dans cette réaction croisée. Ce type d'engagement des TCR entraîne le plus souvent une réponse proliférative peu productrice de cytokines. Le seuil d'activation élevé nécessaire pour le déclenchement de réponses cytotoxiques n'est généralement pas atteint, ce qui évite la mise en place de réponses inappropriées

potentiellement délétères. Ces réactions croisées représentent un processus minoritaire dans le maintien des clones T mémoire.

Les cytokines homéostatiques (IL-7 et IL-15) assurent la persistance antigène-indépendante des lymphocytes T mémoire. Ces cytokines sont essentielles pour la génération, la prolifération, la différenciation et la survie des lymphocytes T.

L'IL-7 est essentiellement produite par les cellules stromales des organes lymphoïdes primaires et secondaires. Elle délivre un signal de survie aux lymphocytes T qui expriment son récepteur, CD127.

L'IL-15 est produite constitutivement en petite quantité par de nombreux types cellulaires mais peu ou pas par les lymphocytes T eux-mêmes. Elle est essentielle à la survie des lymphocytes T CD8⁺ mémoire. Les cellules dendritiques et les macrophages stimulés par l'inflammation peuvent contribuer à produire de l'IL-15.

En situation physiologique, les faibles concentrations de ces deux cytokines donnent lieu à un processus de compétition entre les lymphocytes T mémoire pour leur survie ce qui régule la taille du compartiment T mémoire.

III-3-c. Evolution à long terme du compartiment T mémoire

On assiste au fil des années à un déséquilibre des populations lymphocytaires T au profit du compartiment des lymphocytes T mémoire. Avec l'involution thymique liée à l'âge, le compartiment des lymphocytes T naïfs subit une décroissance progressive qui affecte tout particulièrement celui des lymphocytes T CD8⁺ naïfs.

Le compartiment T mémoire voit au contraire sa taille augmenter progressivement, sans que sa diversité soit toujours bien préservée. La quantité limitée des cytokines homéostatiques disponibles et la persistance de certains antigènes engendrent une compétition pour leur survie. Cette compétition concerne des clones T spécifiques d'un même agent pathogène et des clones T spécifiques d'antigènes différents. Ces processus rendent compte de l'érosion, voire de la disparition complète de la mémoire T vis-à-vis de certains antigènes ou au contraire de sa présence chez les sujets très âgés, qui se traduit par la fragilité ou la robustesse des vieillards vis-à-vis des infections communes.

A retenir

- La protection acquise après une primo-infection est due à la mémoire immunitaire.
- Les lymphocytes T mémoire sont issus du petit nombre de lymphocytes T activés qui échappe à la contraction clonale.
- La réponse immunitaire secondaire, a pour caractéristique d'être plus rapide, plus intense et plus efficace que la réponse primaire.
- Les réponses immunitaires secondaires recrutent un nombre plus élevé de lymphocytes T spécifiques (changement quantitatif) et plus réactifs (changement qualitatif).
- La qualité de la réponse primaire et le degré de contraction clonale conditionnent la taille et les qualités du pool des lymphocytes T mémoire.
- Les lymphocytes T mémoire sont hétérogènes et peuvent être classés en trois catégories selon leur phénotype : mémoire centrale (T_{CM}), mémoire effectrice (T_{EM}) et différenciation terminale (T_{DT}).
- Les lymphocytes T mémoire ont une durée de vie globalement courte qui dépend d'une ré-exposition à l'antigène ou des signaux délivrés par l'IL-7 et l'IL-15.

Figure 27. Réponses primaire et secondaire.

Ce schéma superpose les courbes d'évolution des clones cellulaires T ou B (en vert) et de la production des anticorps (IgM en bleu turquoise et IgG en bleu foncé) au cours du premier contact avec un antigène (réponse primaire) et des contacts ultérieurs (réponse secondaire). Dans ce cas, la réponse plus intense traduit l'activation des cellules mémoires générées au cours de la réponse primaire.

