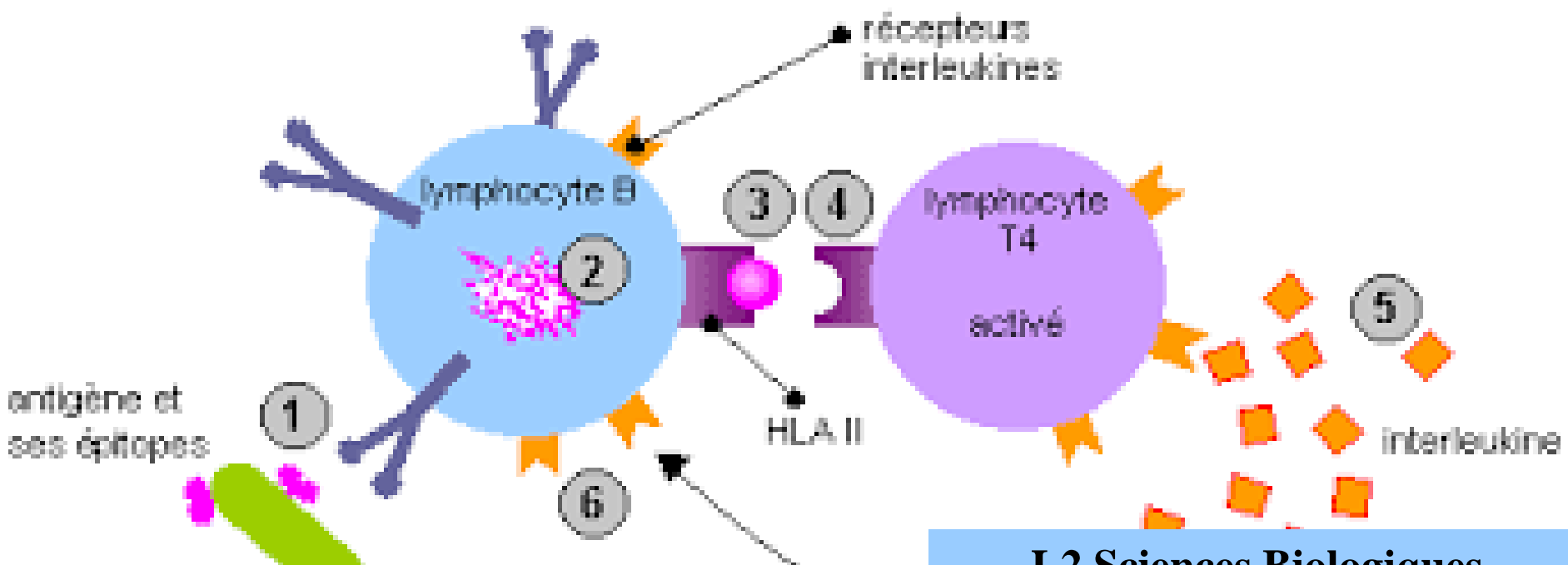


Module: Immunologie

Réponse Immunitaire Adaptative a médiation Humorale



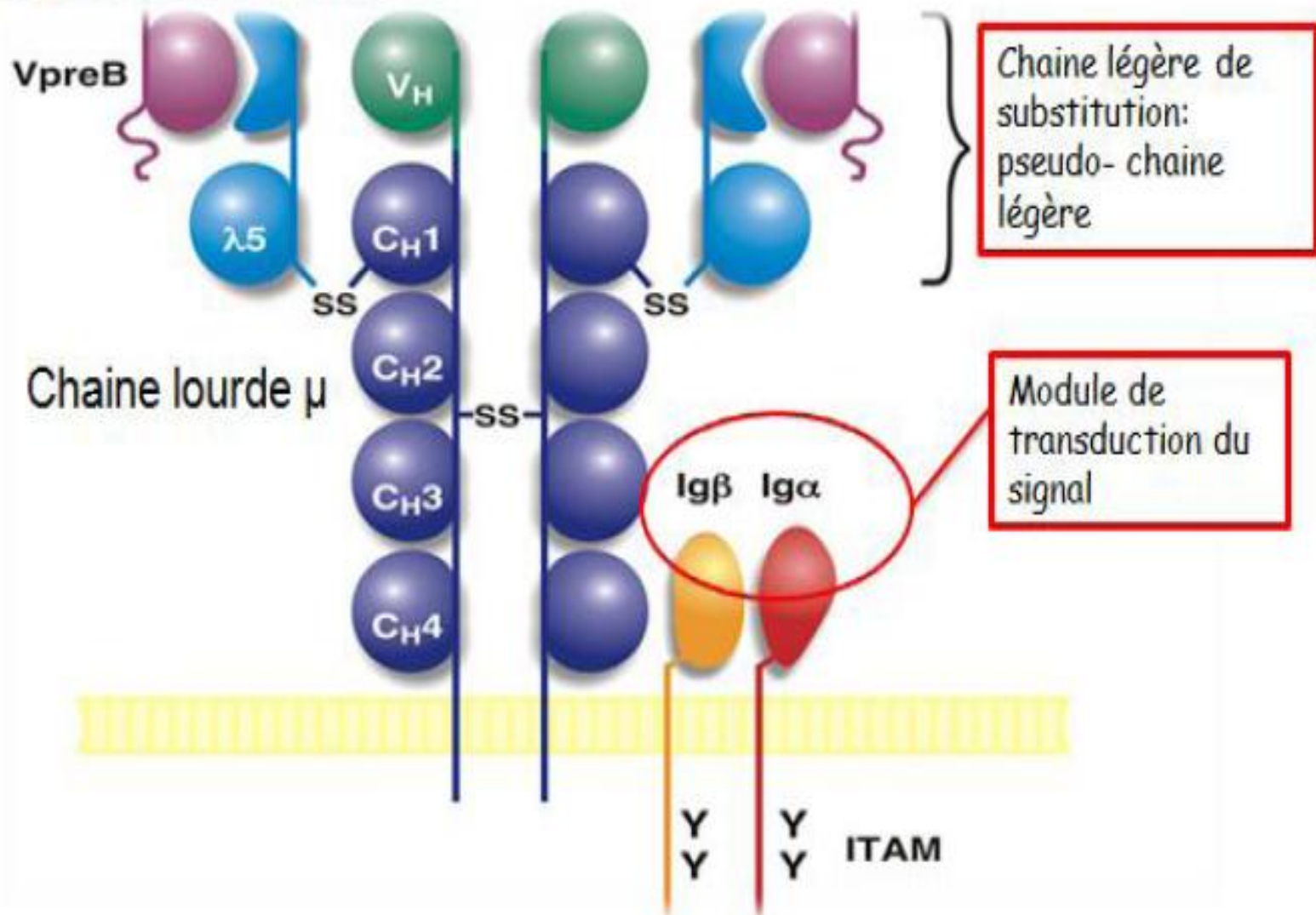
Introduction:

- Les espaces extracellulaires remplis de **fluides** (humeurs) sont protégés par les éléments de l'immunité humorale.
- La réponse immunitaire humorale est celle durant laquelle des anticorps sont produits par les plasmocytes, en réponse à un antigène donné.
- L'immunité humorale joue un rôle **plus important** dans les **défenses de l'hôte** car les lymphocytes B, qui assurent cette branche de l'immunité adaptative, peuvent **reconnaitre et éliminer une large gamme de molécules**, tandis que les lymphocytes T ne **reconnaissent** que les **antigènes protéiques**.

II.1. Le récepteur antigénique des LB (BCR)

- L'immunoglobuline (IgM) de surface qu'est le BCR peut se lier à une grande variété d'antigènes contrairement au TCR qui ne se lie qu'aux Ag protéiques.
- Chaque LB n'exprime qu'un seul type de BCR en plusieurs copies qu'il aura acquis lors de son développement dans la moelle osseuse.
- Le BCR joue le rôle de récepteur antigénique et induit une signalisation intracellulaire après la reconnaissance de l'antigène.
- Le peptide antigénique est internalisé, puis apprêté et présenté à la surface du LB associé à une molécule de CMH II.

Structure du PréBCR



II.2. Sélection du répertoire des LB

Le but de cette sélection est :

- **De produire** des **LB** ayant **des BCR** susceptibles de reconnaître un **grand nombre d'antigènes**.
- **D'éliminer** les lymphocytes capables de **réagir** avec **le soi** (réaction auto-immune)

- Dans la moelle osseuse, les cellules B immatures (expression IgM) subissent un processus de sélection durant lequel le nombre de **clones autoréactifs** est **diminué**, c'est « **la tolérance centrale** ».

Si l'**affinité** du BCR exprimé **sa liaison à l'IgM de surface** pour l'antigène du soi à **la surface d'une cellule est forte** entraîne l'apoptose du lymphocyte B, et donc **la délétion clonale**.

En cas d'antigène du soi soluble **la liaison entraîne une inactivation, encore appelée anergie, du lymphocyte B**.

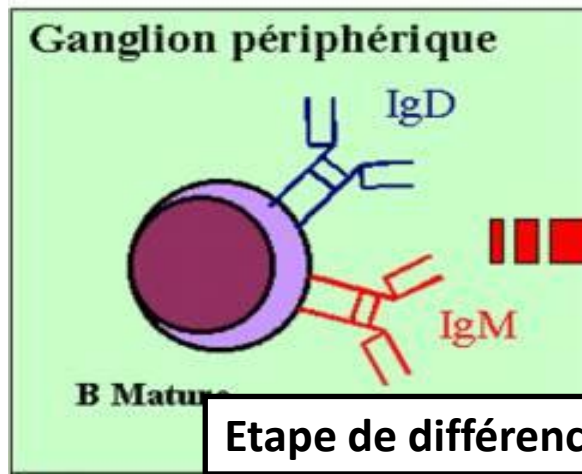
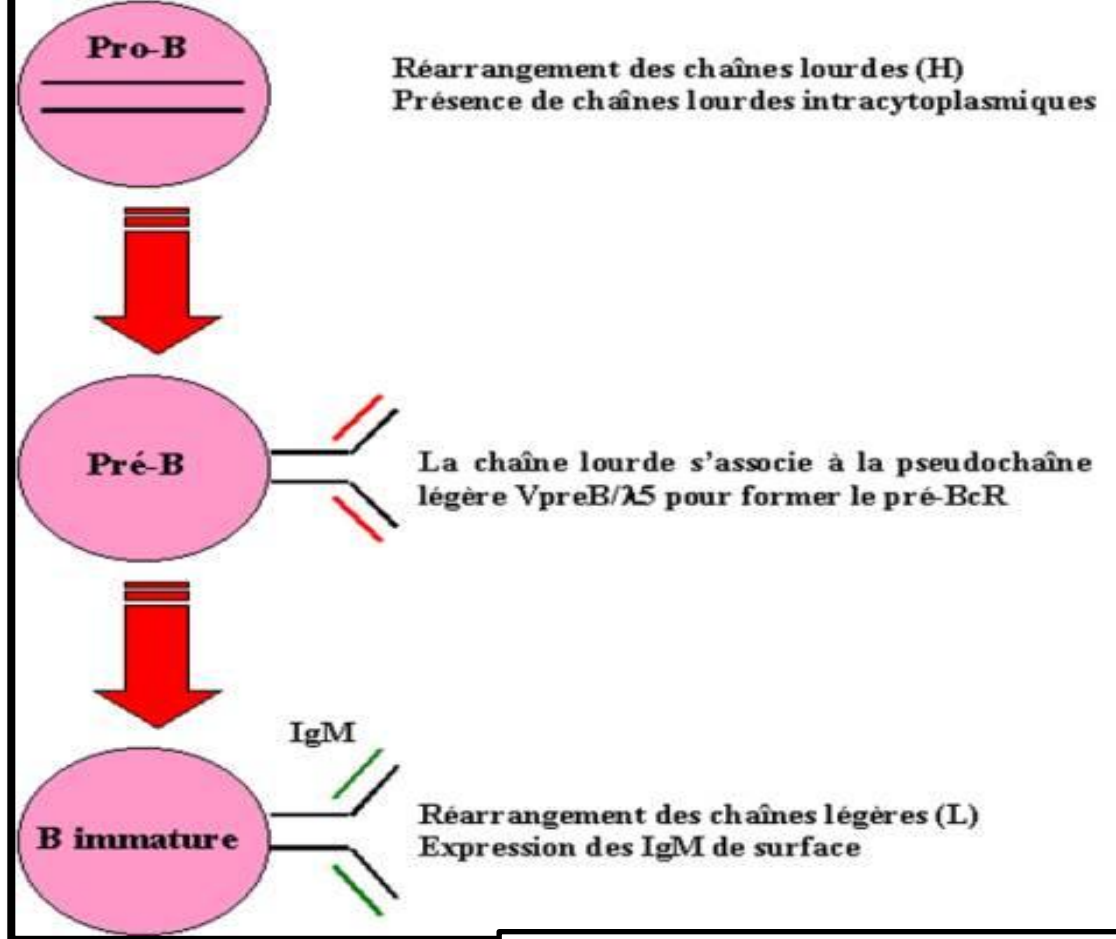
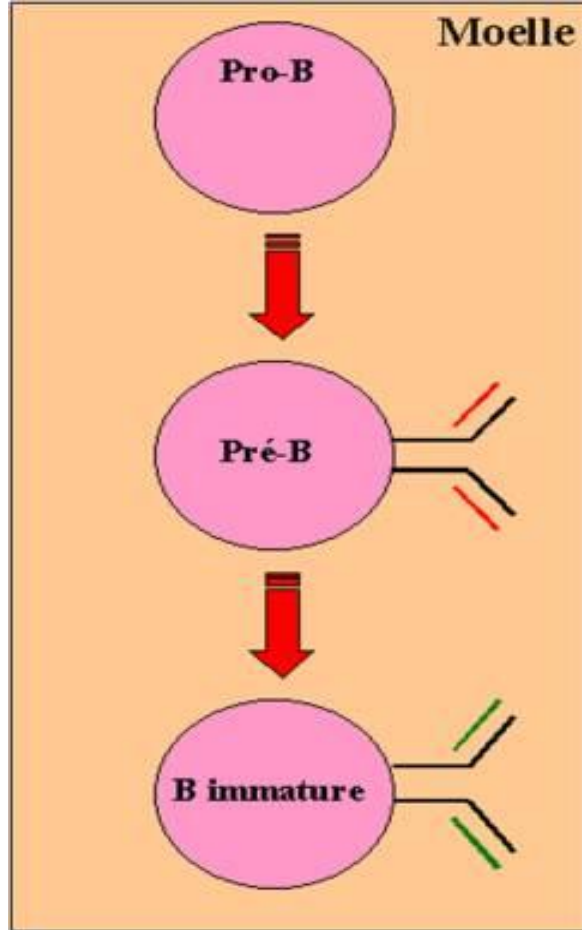
Ces **deux phénomènes participent à l'établissement de la tolérance B Centrale**.

Seuls les lymphocytes B dont l'IgM **n'est pas capable de se lier à un ligand dans la Moelle Osseuse vont**

1. Exprimer **conjointement une IgD de même spécificité anticorps**
2. Et vont pouvoir **quitter la moelle osseuse**.

La Tolérance B périphérique:

Une deuxième opération de tolérance périphérique permet d'éliminer les clones autoréactifs qui auront échappés à la tolérance centrale (ignorance clonale). Seuls les clones ayant une **faible affinité** pour le soi **survivent** et poursuivent leur développement, majoritairement, dans les follicules primaires (stade B mature avec expression **d'IgM et IgD membranaires**).



Chronologie de la différenciation des cellules B dans la moelle osseuse

Etape de différenciation des lymphocytes B dépendante de l'antigène

II.3. Activation des LB

- Les lymphocytes B naïfs reconnaissent les antigènes, mais ne sécrètent pas d'anticorps. Ils doivent être activés afin de se différencier en cellules effectrices sécrétant des anticorps.

a) Activation thymdépendante des LB

a.1.) Les signaux d'activation

L'activation thymo-dépendante est la plus couramment utilisée et tout comme pour l'activation des lymphocytes T on distingue deux types de signaux qui sont induit par l'interaction antigène-BCR :

Les signaux de stimulation

Les signaux de costimulation

Les lymphocytes B folliculaires

Représentent la plus grande majorité des LBs

Phénotype: sIgM+, sIgD+++ , CD21^{low} , CD23^{High}.

Circulent en permanence dans le sang et les zones B des organes lymphoïdes périphériques jusqu'à la rencontre de l'Ag essentiellement de nature protéique

Réponse aux antigène thymo dépendants

Formation des centres germinatifs.

Plasmocytes

LB mémoires

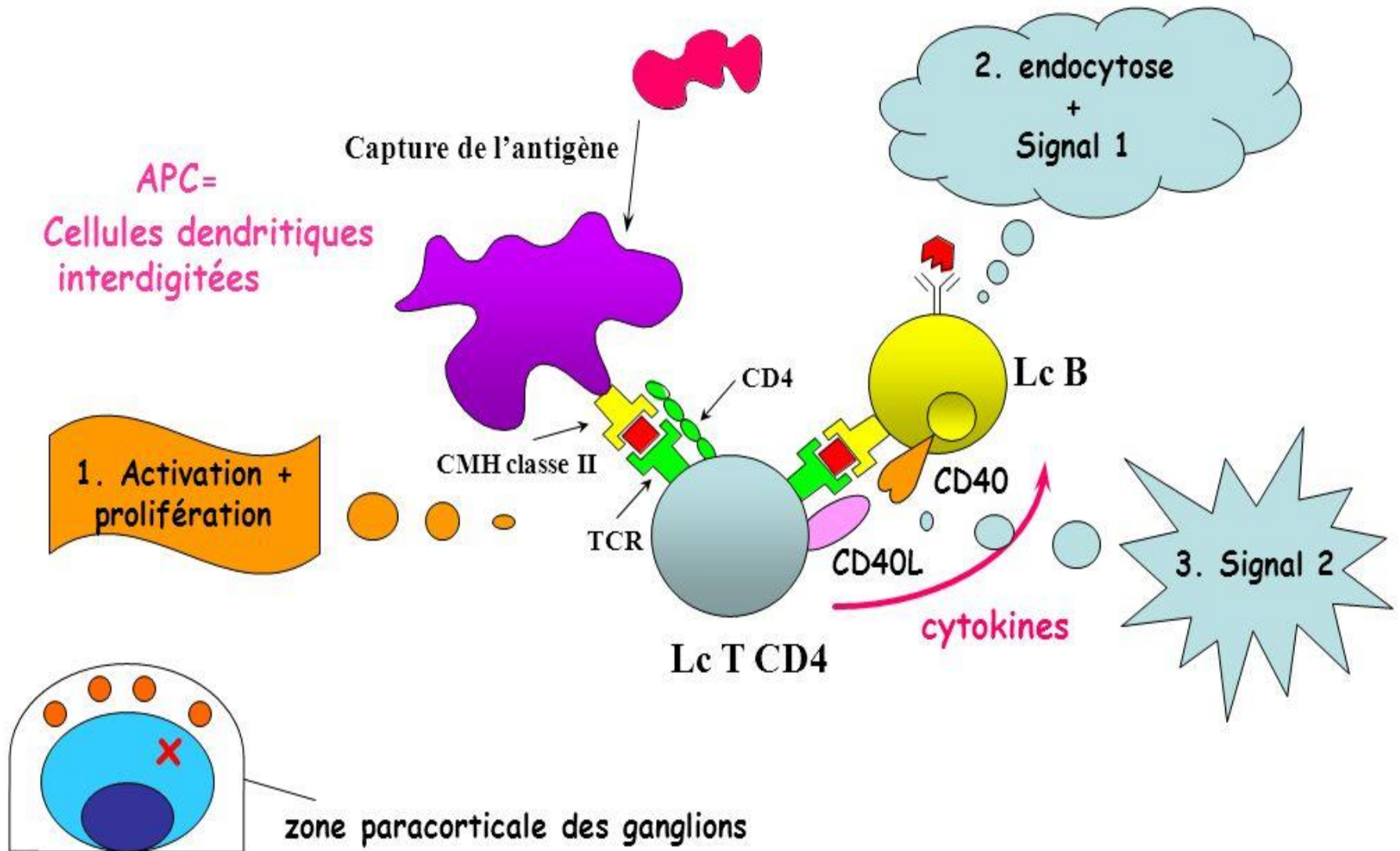
1. Les signaux de stimulation sont responsables:

- De l'endocytose, du complexe antigène-BCR, permettant ainsi la dégradation de l'antigène dans le système endosomal.
- Les fragments peptidiques obtenus seront associés à des molécules du CMH-II, procurant au **lymphocyte B** le statut de **cellule présentatrice** d'antigène.

2. Les signaux de costimulation sont indispensables à une activation totale du lymphocyte qui sont le CD28-B7 / CD40L-CD40.

2-phase d'activation

Les Lc T CD4 auxiliaires vont assister les Lc B pour la production d'anticorps
(réponse humorale Thymo-dépendante)



b) Prolifération et augmentation de l'affinité

- D'autre part les LB activés reçoivent encore des **signaux de prolifération**, qui ne sont cette fois-ci pas induit par l'interaction antigène-BCR mais par les **LT-H2**.
- Ces signaux seront induits par différents moyens : l'interaction entre le **ligand du récepteur CD40** (CD40-ligand) présent à la surface du LT-H2 et le **CD40** présent à la surface du LB, en plus du CD 28 present sur LTH2 avec B7 (CD80/86) sur LB, ainsi que les interleukines **IL-4** produites par les LT-H2.
- Suite à cette activation, les lymphocytes obtenus se multiplieront intensément et certains d'entre eux donneront des plasmocytes qui produiront alors, des **IgM de basse affinité pour l'antigène** ; ces plasmocytes ne quitteront pas les organes lymphoïdes secondaires.

(a) 1. Le pontage de la mIg par l'antigène induit un signal ①, qui conduit à une expression accrue des molécules de classe II du CMH et du B7 de costimulation sur la cellule B.

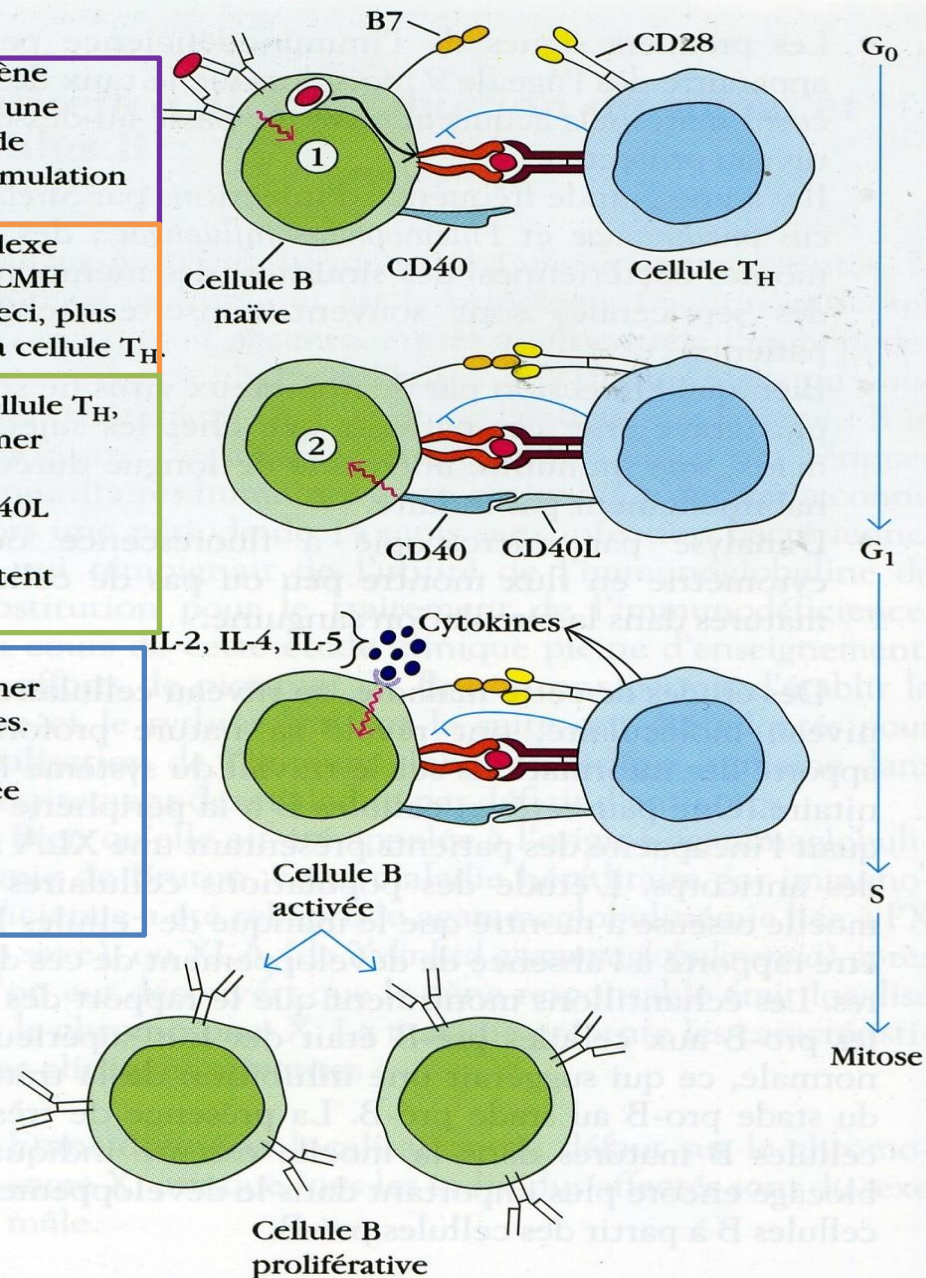
2. La cellule T_H reconnaît le complexe antigène-molécule de classe II du CMH sur la membrane de la cellule B. Ceci, plus le signal de costimulation, active la cellule T_H .

(b) 1. À la suite de l'activation de la cellule T_H , cette dernière commence à exprimer le CD40L.

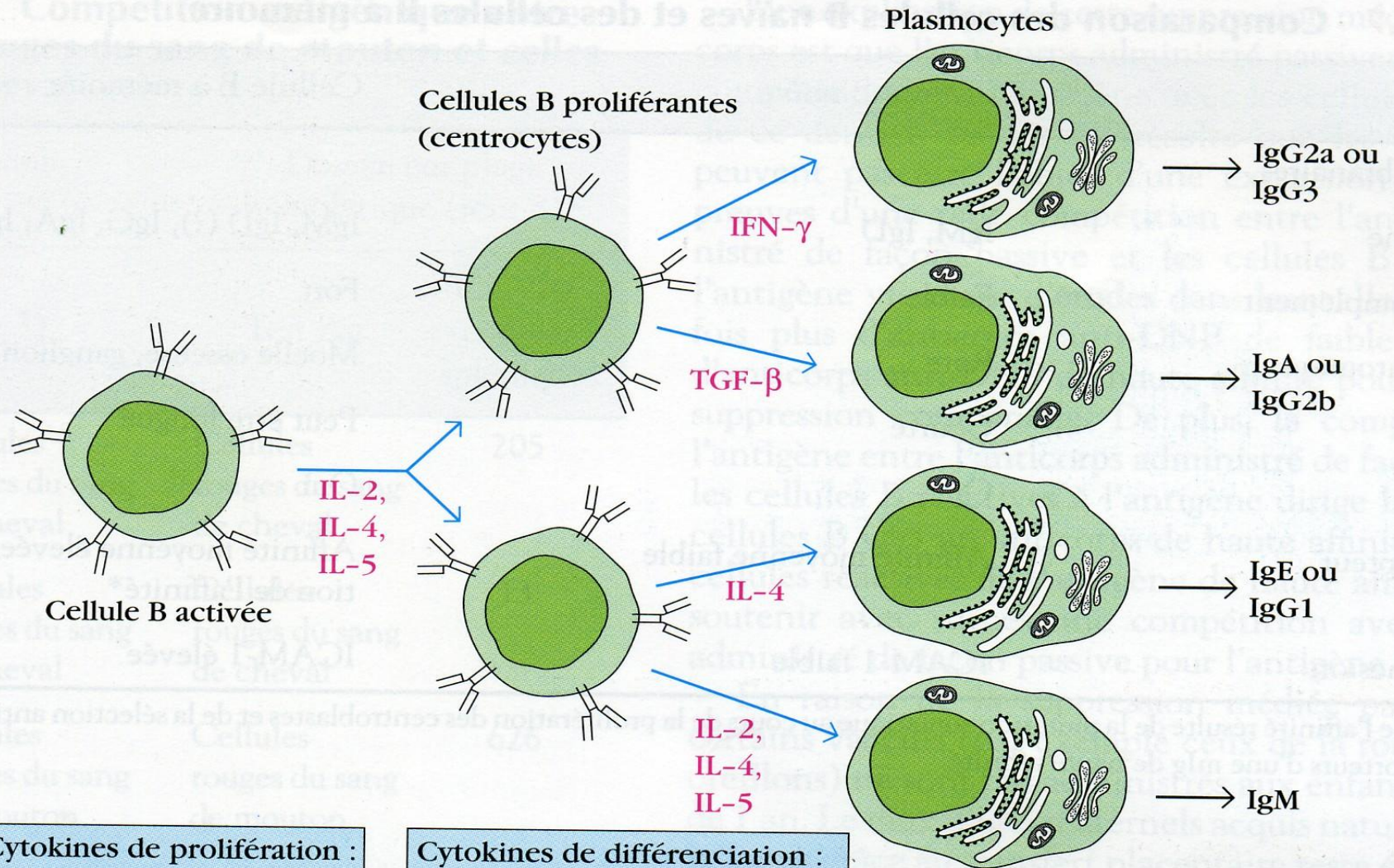
2. L'interaction du CD40 et du CD40L donne le signal ②.

3. Les interactions B7-CD28 apportent une costimulation à la cellule T_H .

(c) 1. La cellule B commence à exprimer les récepteurs de diverses cytokines.
2. La liaison des cytokines libérées par la cellule T_H d'une façon dirigée envoie des signaux qui amènent progressivement la cellule B à synthétiser du DNA.



Événements de l'activation modépendant. La phase du indiquée sur la droite.

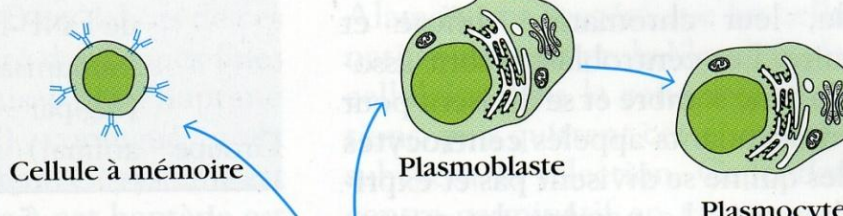


Cytokines de prolifération :
IL-2, IL-4, IL-5

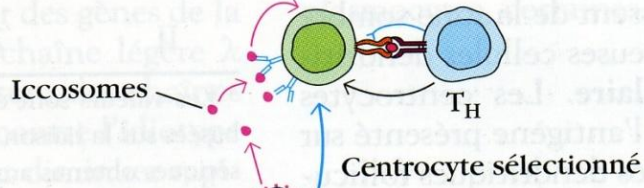
Cytokines de différenciation :
IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TGF- β

ZONE CLAIRE

Commutation de classe et maturation dans les cellules à mémoire ou dans les plasmocytes

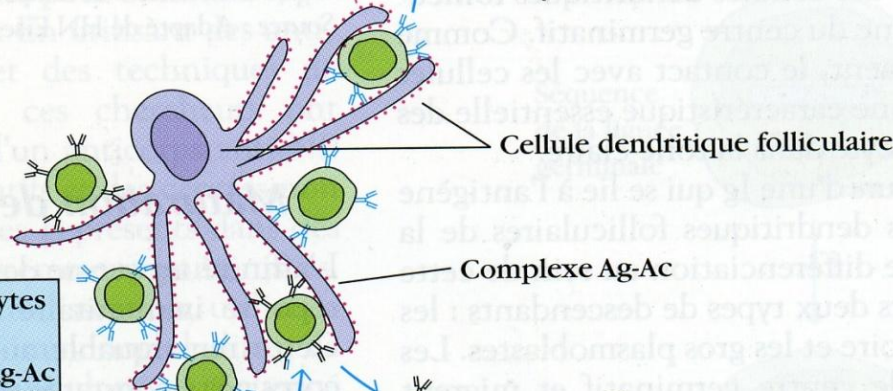


Ces **centrocytes** vont être sélectionnés par des complexes antigène-BCR présent au niveau de **cellules dendritiques** folliculaires, et de cette manière seul ceux exprimant des **BCR** ayant une **forte affinité** pour l'antigène recevront le **signal de survie**.

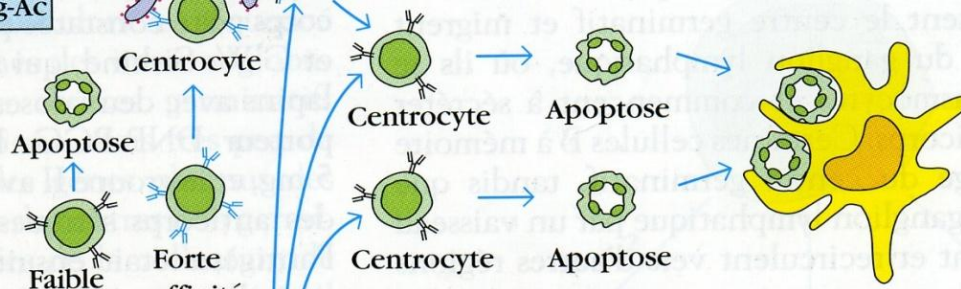


ZONE CLAIRE

Sélection des centrocytes de haute affinité par liaison au complexe Ag-Ac

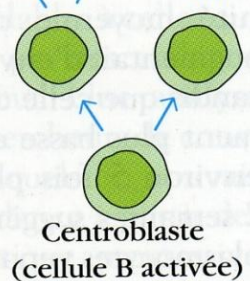


Les **centroblastes** vont ainsi devenir des **centrocytes** qui ne se divisent plus et qui réexpriment à leurs surface un **BCR** qui **reconnait** toujours le **même antigène**.

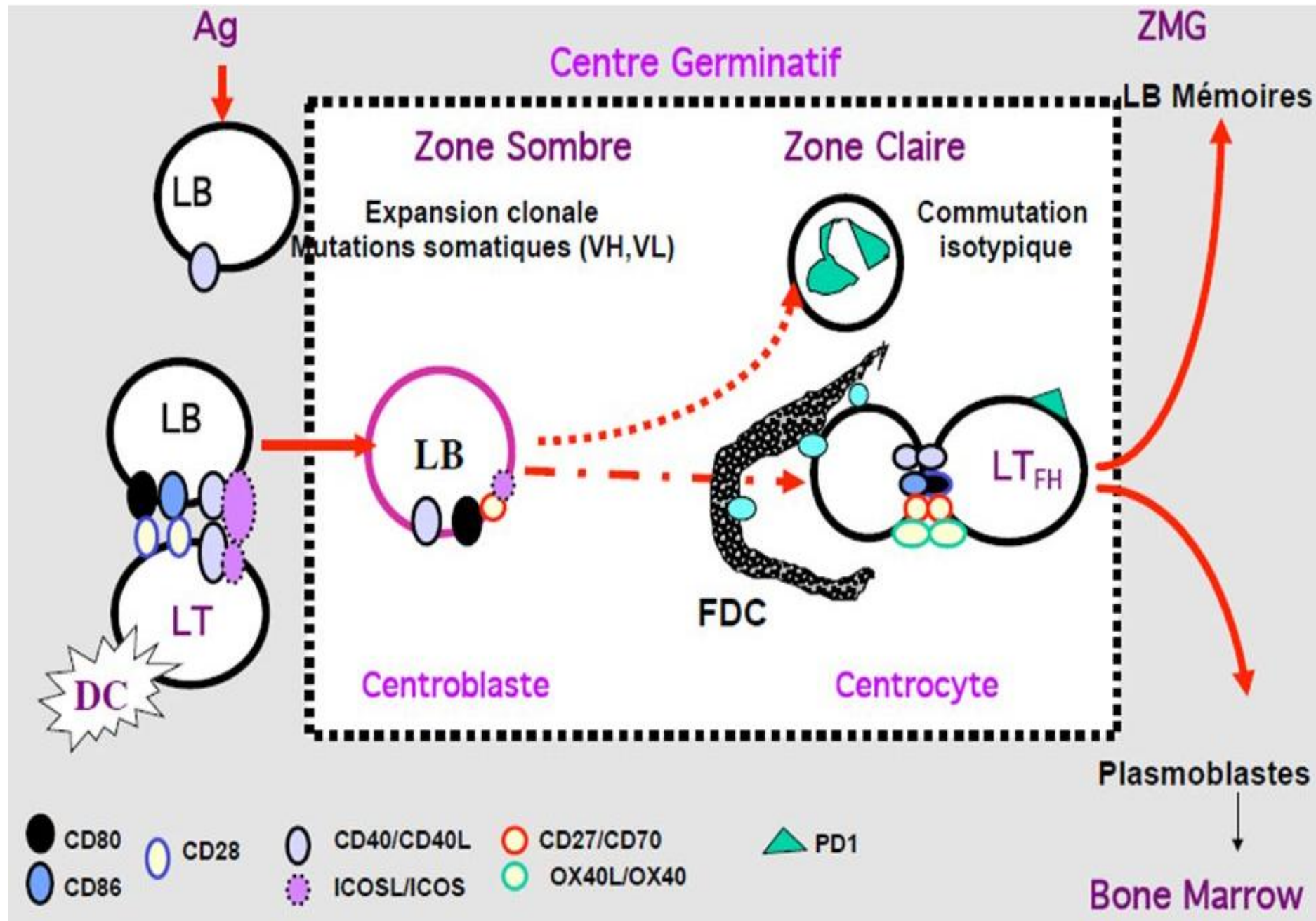


ZONE SOMBRE

Mutation somatique dans les centroblastes en prolifération



Ces **centroblastes** n'expriment plus de BCR car des **mutations** s'effectuent au niveau des gènes codant pour les parties variables des chaînes lourdes et des chaînes légères, au fur et à mesure des divisions ; on parle d'**hypermutation somatique**



c) Différentiation

• Les **centrocytes** sélectionnés vont à ce stade de nouveau interagir avec les LT-H2 permettant ainsi la formation de deux types de cellules :

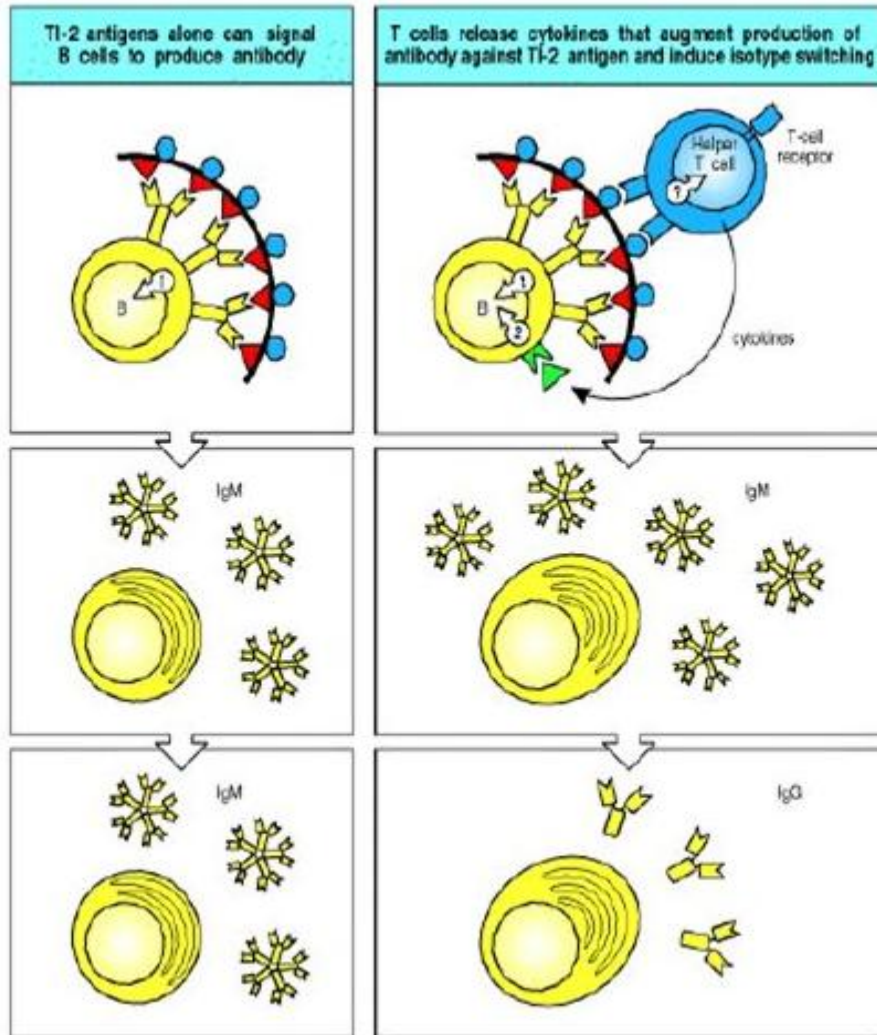
➤ Des **plasmocytes** qui vont produire des anticorps (IgM) de **haute affinité pour l'antigène**. La sécrétion d'interleukines va permettre la **commutation de classe**, et de cette manière il n'y aura plus de sécrétion d'IgM mais d'IgA, d'IgE ou d'IgG. On observera une latence de 4 à 8 jours entre la production d'immunoglobulines de faible affinité et celles de haute affinité.

➤ Des **lymphocytes B mémoires** qui vont quitter les follicules secondaires pour aller dans la circulation et ceci afin de faciliter la rencontre avec l'antigène. Ces cellules ont la caractéristique de pouvoir sécréter directement, sans temps de latence, des anticorps de haute affinité lors d'une deuxième infection par le même antigène. La réponse obtenue se produit pour des taux beaucoup plus faibles d'antigène et est considérablement plus importante en intensité.

- **L'hypermutation somatique** due à une augmentation de mutations ponctuelles au niveau des régions variables des chaînes lourdes et légères qui ont pour but **d'augmenter l'affinité à l'antigène.**
- **La commutation de classe** due à des changements de régions constantes ce qui change les isotypes.

b) Activation thymo-indépendante

- Elle concerne des antigènes thymo-indépendants capables d'activer directement les LB en absence de CPA et LTh (ex : les polysaccharides bactériens, flagelline polymérisée)



1. Réponse *rapide* de première ligne, <4-5 premiers jours
2. Activation, prolifération et différenciation *locales* des LB au niveau de la ZMG
3. Aide des *cytokines* produites localement par les DC et/ou macrophages, voire LT, dont BAFF, IL10 et IFN de type I
4. Commutation isotypique vers IgG (*APRIL*)
5. Production d'effecteurs: plasmocytes à courte durée de vie produisant IgM>IgG. *Affinité faible* pour le pathogène
6. *Pas de mémoire sérologique*