

FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA

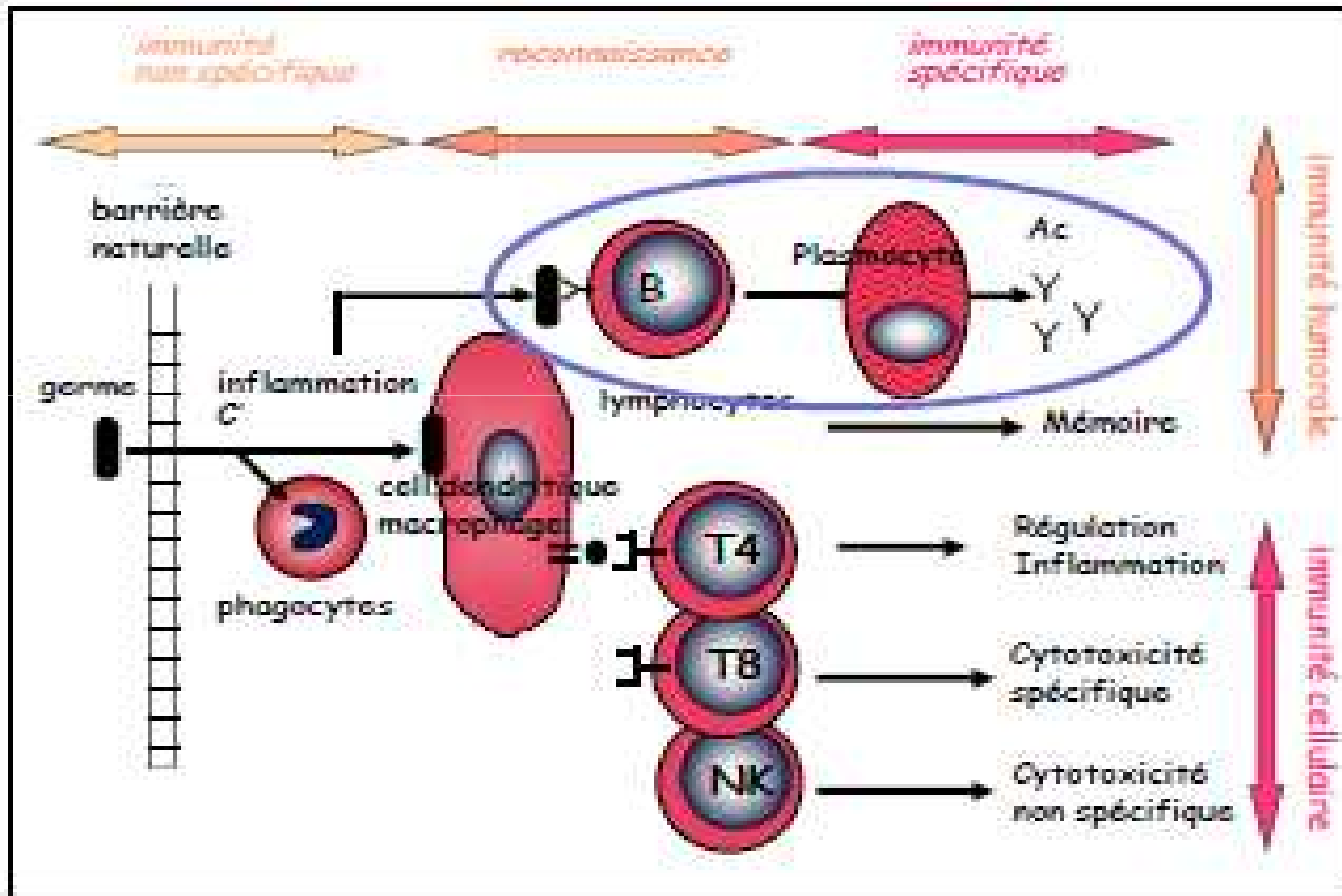
# RÉPONSE IMMUNITAIRE SPÉCIFIQUE HUMORALE

Dr BOUDJELLA M.L

Cours d'immunologie

**ANNEE 2011-2012**

# I- INTRODUCTION :



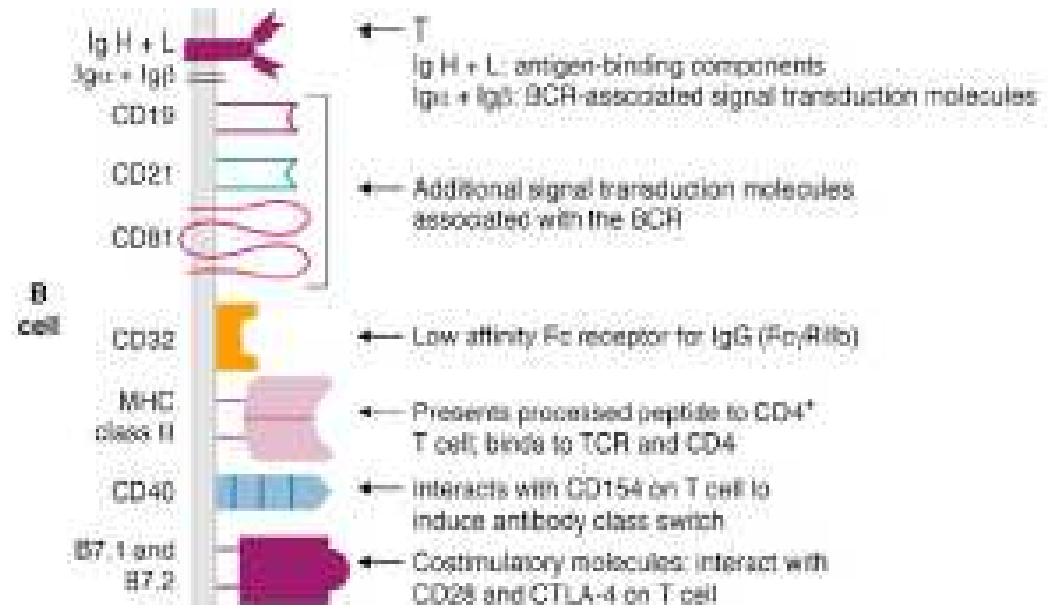
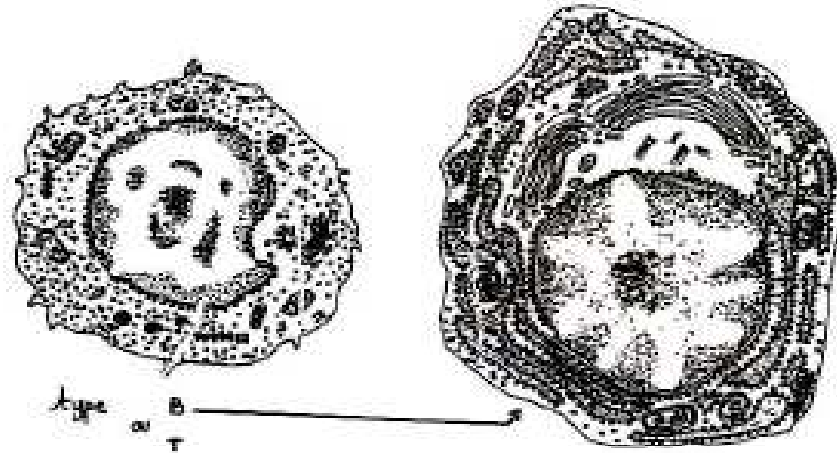
## II- CARACTÉRISTIQUES PRINCIPALES DE L'IMMUNITÉ SPÉCIFIQUE

1. La spécificité
2. La diversité
3. La reconnaissance du soi et du non-soi
4. La mémoire

### III- LES ACTEURS DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE SPÉCIFIQUE HUMORALE

Lymphocyte B

Plasmocyte



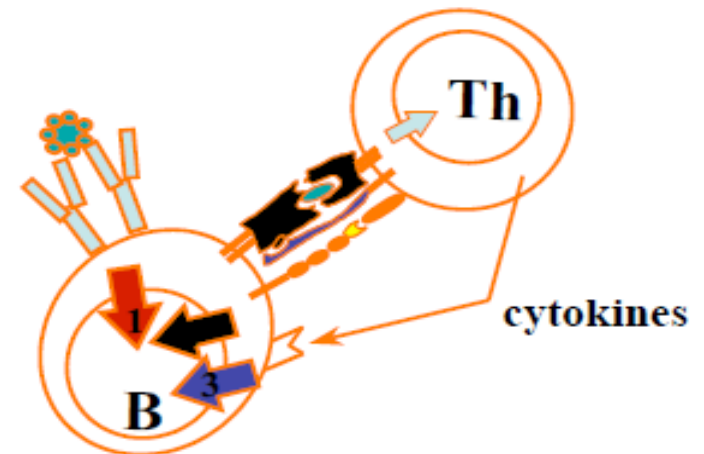
## IV- REPOSE IMMUNITAIRE HUMORALE

- Epitopes conformationnels.
- Reconnaissance direct par le BCR.
- Pontage des BCR.
- Transduction signal.
- **Nécessité d'un « help » ou pas:**
  - **Ag Thymo-indépendants**
    - Activation indépendante des LyT helper
  - **Ag Thymo-dépendants**
    - Activation dépendante des LyT helper

## A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

### 1/ SELECTION ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

- Antigènes protéiques solubles (peu de répétition des déterminants antigéniques)
  - Activation nécessite l'aide des LyT :
    - Interactions moléculaires:
      - Surface des LyT CD4 activés
    - Cytokines:
      - Sécrétées par LyT CD4 activés
- 4 étapes:
- Signal BCR
  - Signal TCD4 dans la zone T des ganglions
  - Formation du centre germinatif
  - Différenciation terminale
- Mémoire humorale



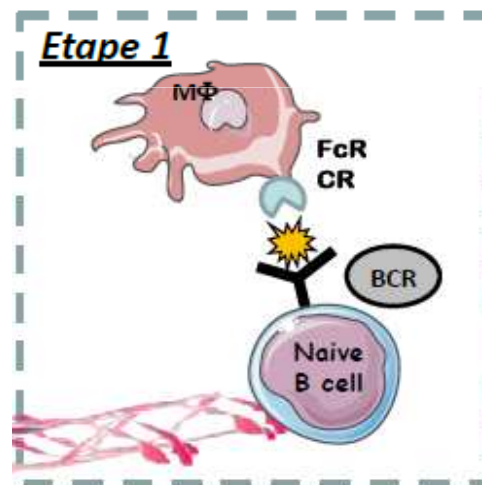
## A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

### 1/ SELECTION ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

#### SIGNAUX REQUIS POUR L'ACTIVATION DES LYB THYMO-DÉPENDANTS

a) **Signaux de compétence:** Sortie de l'état de quiescence :

- Progression G0 -> G1.
- Expression des molécules co-stimulation.



Zone extra folliculaire

## A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

### 1/ SELECTION ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

#### SIGNAUX REQUIS POUR L'ACTIVATION DES LYB THYMO-DÉPENDANTS

b) **Signaux de progression:** Autorisent le passage en phase S = prolifération et différenciation:

→ 3 signaux:

- **Signal 1:** « BCR + Ag »
- **Signal 2 :** « Interaction entre LyB-LyT »
  - Présentation des Ag par LyB pré-activé
  - Interaction moléculaire avec molécule de co-stimulation des LyT helper
- **Signal 3:** « Cytokines »
  - Stimule la prolifération
  - Détermine la différenciation des Ly B naifs en LyB effecteurs

**FORMATION DU CONJUGUÉ T-B**

**Zone extra folliculaire**

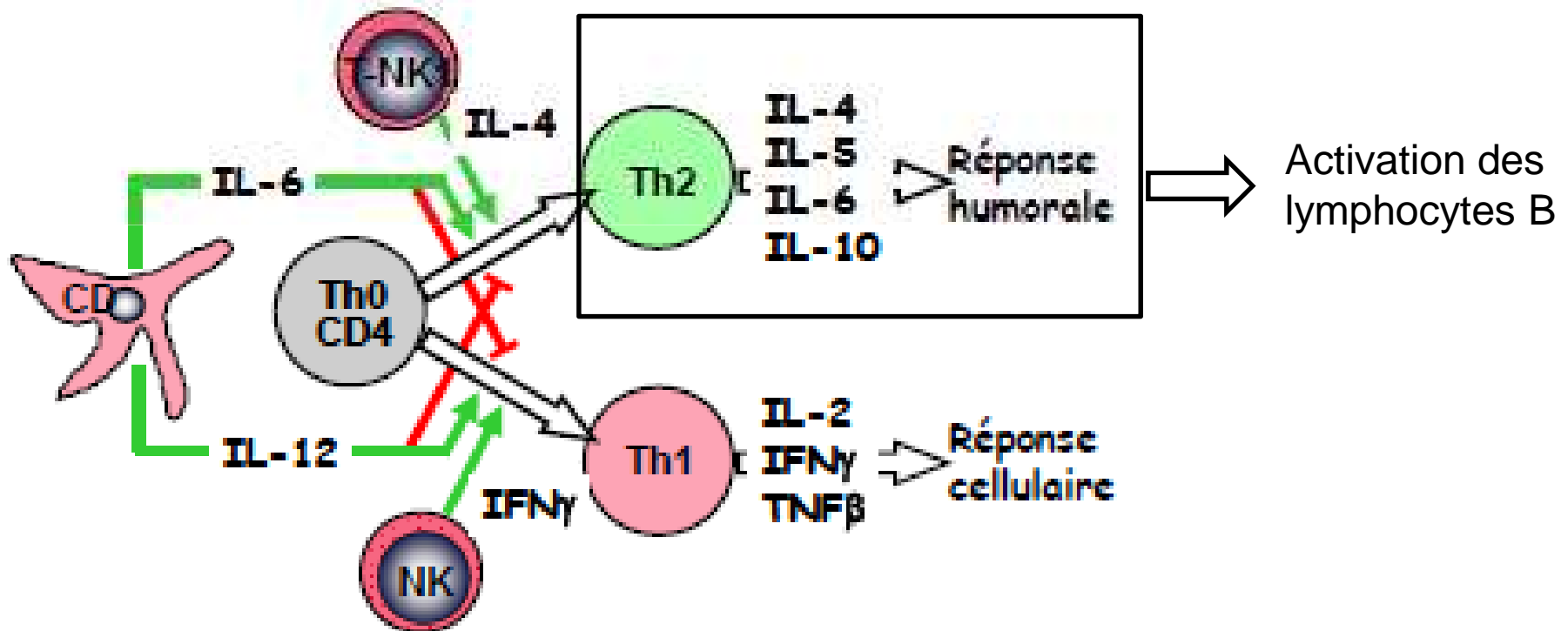


# A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

## 1/ SELECTION ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

### FORMATION DU CONJUGUÉ T-B

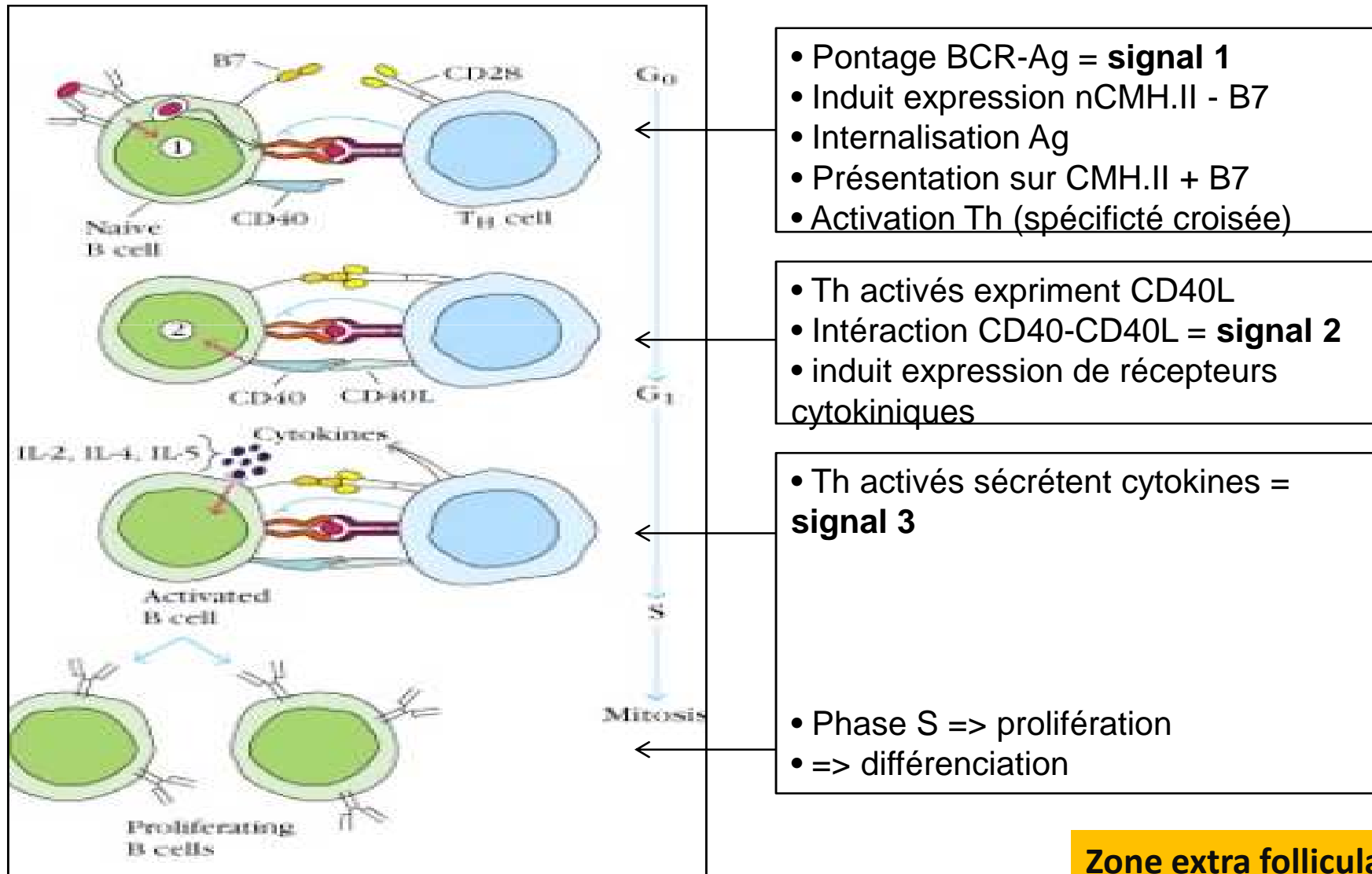
Induction des profils Th2



# A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

## 1/ SELECTION ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

### FORMATION DU CONJUGUÉ T-B



# A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

## 1/ SELECTION ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

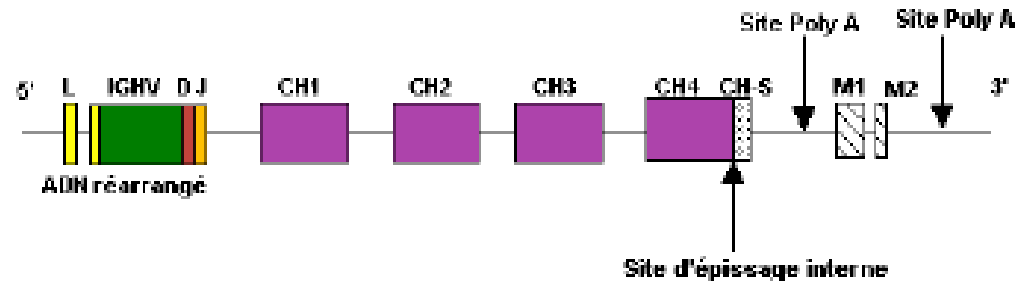
### DIFFÉRENCIATION DES CELLULES B EN PLASMOCYTES

- **Résultats:**

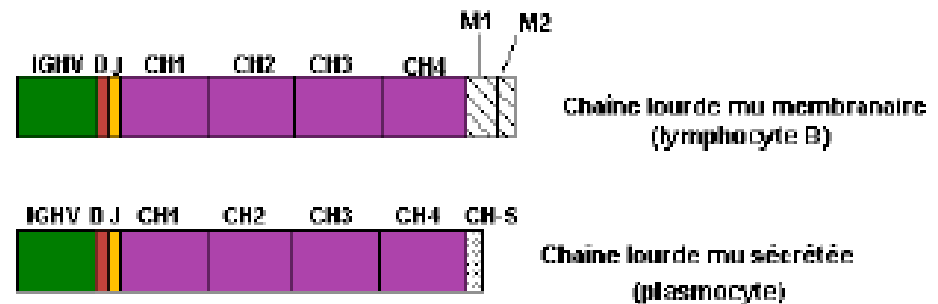
- Différenciation en plasmocytes à courte durée-vie sécrétant des anticorps de faible affinité .

- Plasmocytes:

- spécialisés dans la synthèse des anticorps
- Nécessite la maturation de l'ARNm



2 sites potentiels d'épissage alternatif



**Zone extra folliculaire**

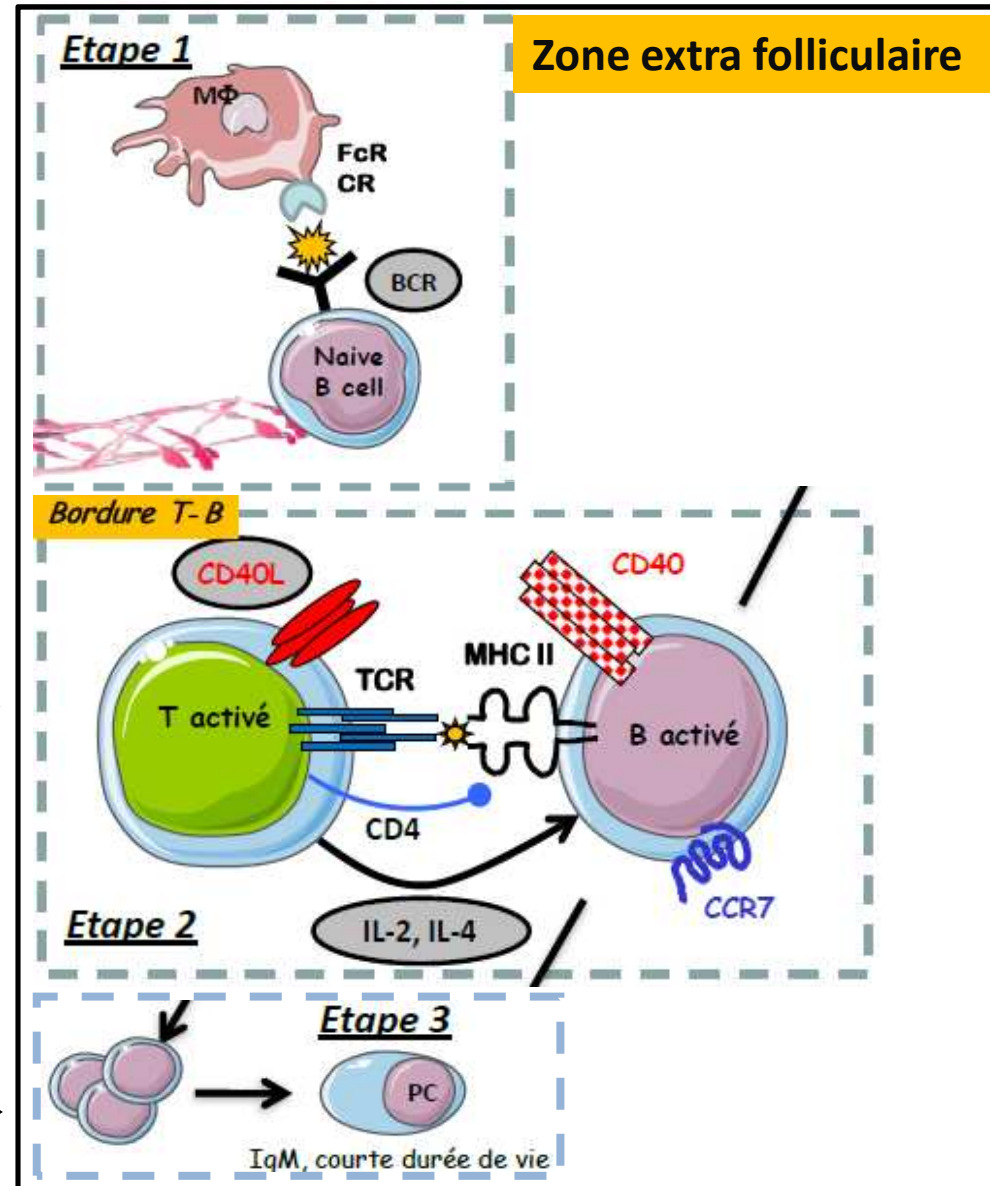
# A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

## 1/ SELECTION ET ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B

**Signaux de compétence** →  
Signal BCR

**Signaux de progression** →  
Signal TCD4 dans la zone T des ganglions

**Différenciation en plasmocytes à courte durée-vie sécrétant des anticorps de faible affinité** →

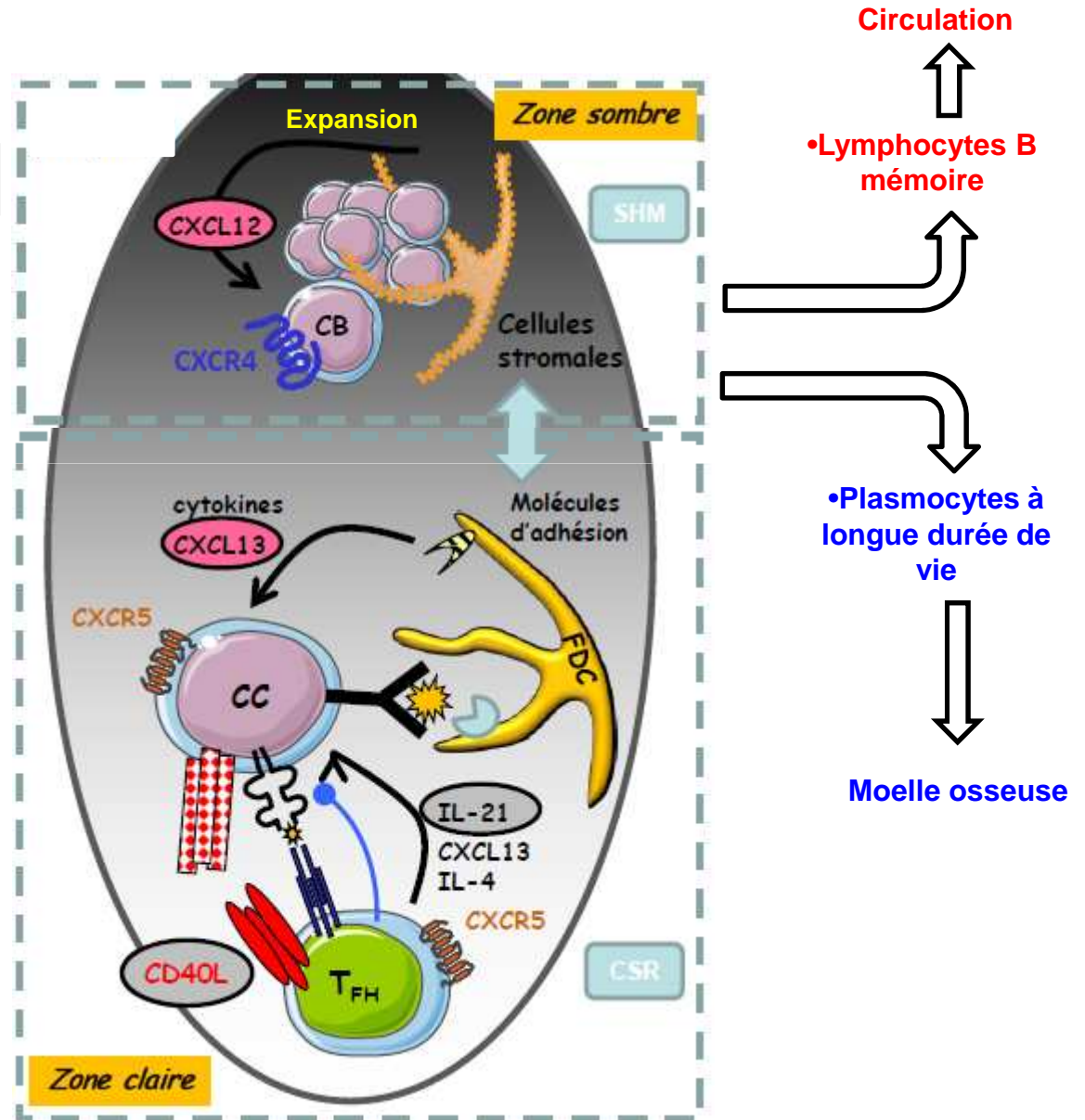


# A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

## 2/ FORMATION DES CENTRES GERMINATIFS

Centre Germinatif

- Interaction CD40-CD40L déclenche la formation d'un centre germinatif lieu de:
- maturation d'affinité
  - commutation de classe
  - formation de plasmocytes et des cellules mémoire



## A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

### 2/ FORMATION DES CENTRES GERMINATIFS

#### Différenciation des cellules B et Commutation de classe

- Provoquée suite à l'interaction CD40/CD40L
- Influencée par les cytokines présentes
- **Objectif** = sélection de lymphocytes B de forte affinité pour l'Ag
- **Mécanisme**: Association du domaine VH réarrangé avec une nouvelle région constante
- **2 stades**:
  - Centroblaste: Prolifération et mutations somatiques
  - Centrocyte: Sélection et commutation isotypique
- **Conséquences**:
  - Ne change pas la spécificité antigénique
  - Changement de l'isotype de la partie Fc → Nouvelles fonctions biologiques

# A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

## 2/ FORMATION DES CENTRES GERMINATIFS

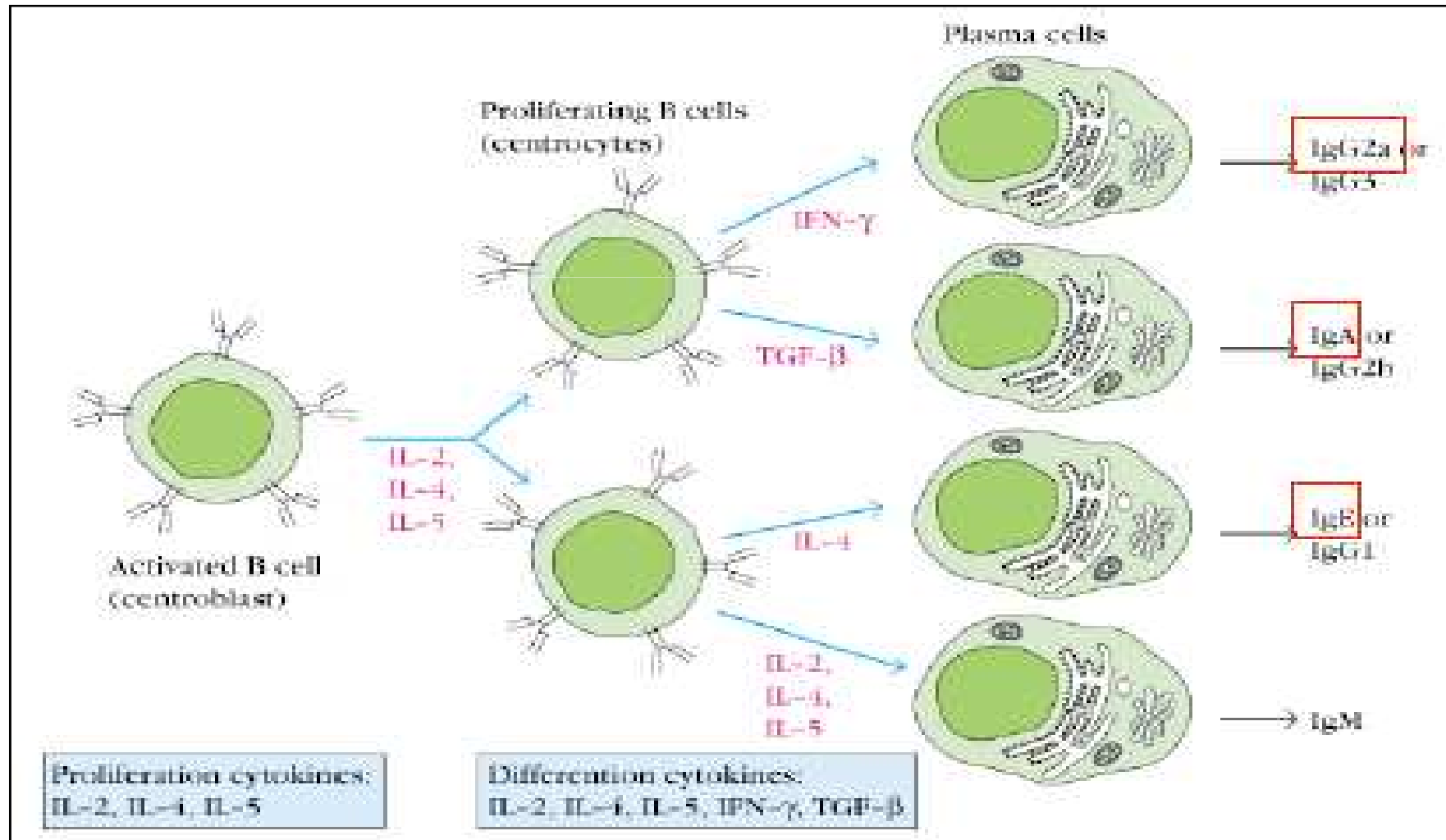
### Différenciation des cellules B et Maturation d'affinité

- Affinité des AC augmente de 100 à 1000 fois au cours de la réponse primaire
- Hypermutation somatique:
  - Exclusivement au niveau des centres germinatifs
  - Mutation intense des régions variables des chaînes lourdes et légères
  - 10-3/paire de base/ division ( $\gg 10^{-9}$ )
  - Mutations ponctuelles, délétions et insertions dans région proche des segments V(D)J
  - V(D)J = 700pb: après 2 divisions presque tous centroblastes mutés
  - Sélection des nouveaux clones en présence des FDC (cellules folliculaires dendritiques) présentant à leur surface des complexes Ag-AC
    - Si faible affinité: mort dans le CG
    - Si forte affinité: sortent des CG, commutation de classes et différenciation en plasmocytes ou mémoire

# A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

## 2/ FORMATION DES CENTRES GERMINATIFS

Commutation de classe: « influence des cytokines »





## A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

### 2/ FORMATION DES CENTRES GERMINATIFS

#### GÉNÉRATION DES LYB MÉMOIRE

– Générées à partir des centrocytes de haute affinité sélectionnées dans la zone claire des CG

– Caractéristiques : cf. tableau

– Capacité à répondre plus vite et plus vigoureusement lors d'un second contact avec le même Ag

– Seuil d'activation

Propriétés	B naïf	B mémoire
Marqueurs mbr		CD48, CD127, IgG, E.., MCH II hi
Ig	IgM, IgD	IgM, IgG, IgA, IgE
Rr complément	+/-	+++
Localisation	Rate (Foll 1)	MO, LN, Rate, tissus
Durée vie	Courte	Longue
hypermutation	non	oui
Affinité	+/-	+++
Mol d'adhésion	ICAM-1+	ICAM-1+++

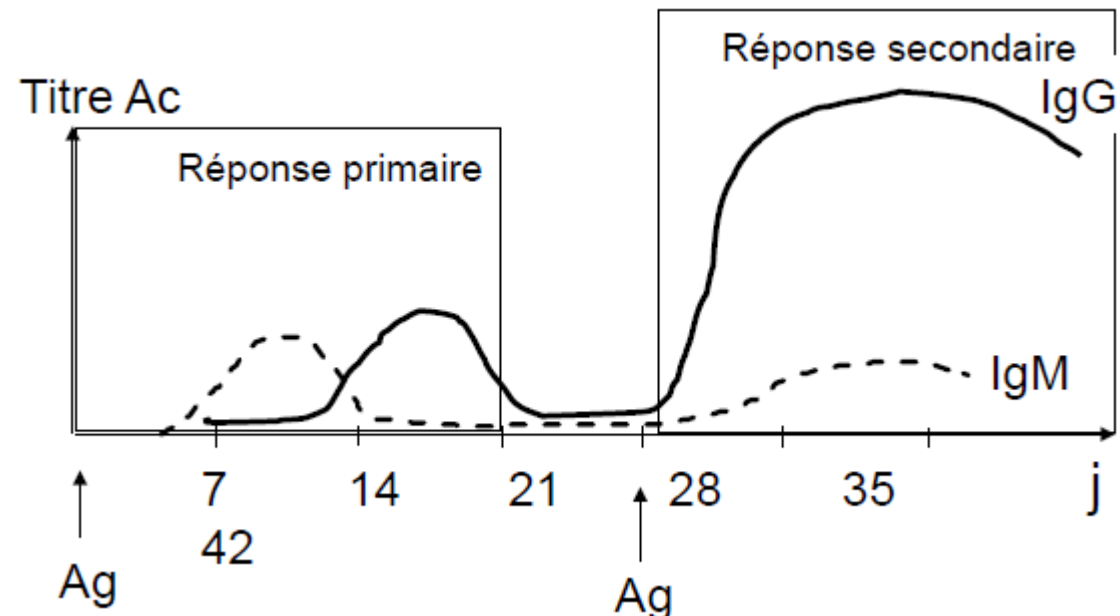
## A/ ANTIGÈNES THYMO-DÉPENDANTS

### 2/ FORMATION DES CENTRES GERMINATIFS

#### LYB mémoire et la Réponse secondaire

- Réponse plus rapide
- Réponse plus intense (différenciation préférentielle en plasmos)
- Nécessite moins d'antigène
- Persistance au niveau des organes lymphoïdes II (recirculation) → Rôle des FDC
- Quand réintroduction de l'Ag = réponse secondaire

➤ **Plasmocytes long survivants dans la moelle (notion de niche plasmocytaire)**



## B/ ANTIGÈNES THYMO-INDÉPENDANTS

- Les antigènes thymo-indépendants sont classiquement des substances polymériques.

- **2 types:**

- **Type 1:** Sucres

- =mitogènes: Activateurs polyclonaux (indépendant de la spécificité antigénique).

- **Ex:** Lipopolysaccharide (LPS) de paroi des bactérie Gram-

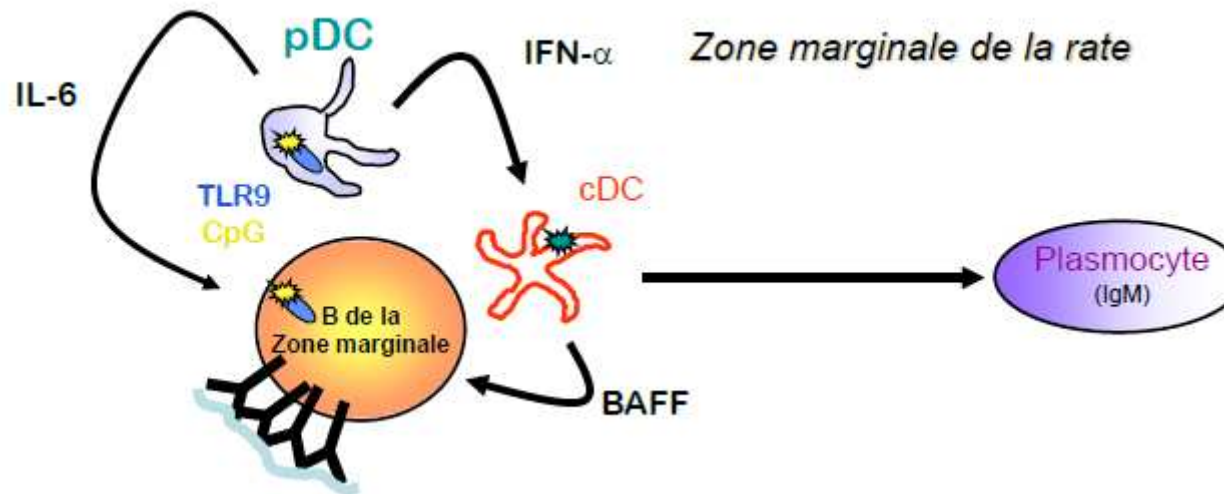
- **Type 2:** Protéines multivalentes

- =molécules présentant des motifs répétitifs.

- **Ex:** flagelline bactérienne

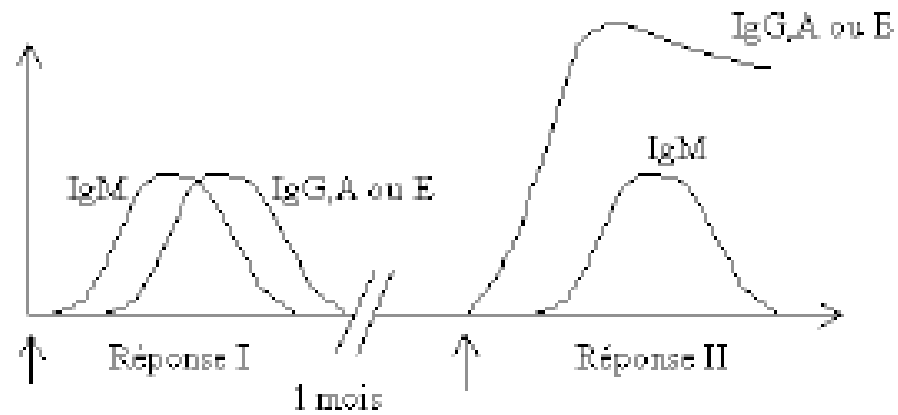
## B/ ANTIGÈNES THYMO-INDÉPENDANTS

- Due essentiellement aux lymphocytes B de la zone marginale de la rate
- Epitopes répétitifs non peptidiques (virus, bactéries) qui agrègent fortement le BCR
- Rôle des cDC par la production de BAFF
- Rôle des TLR présents sur les B et les pDC
- Réponse IgM

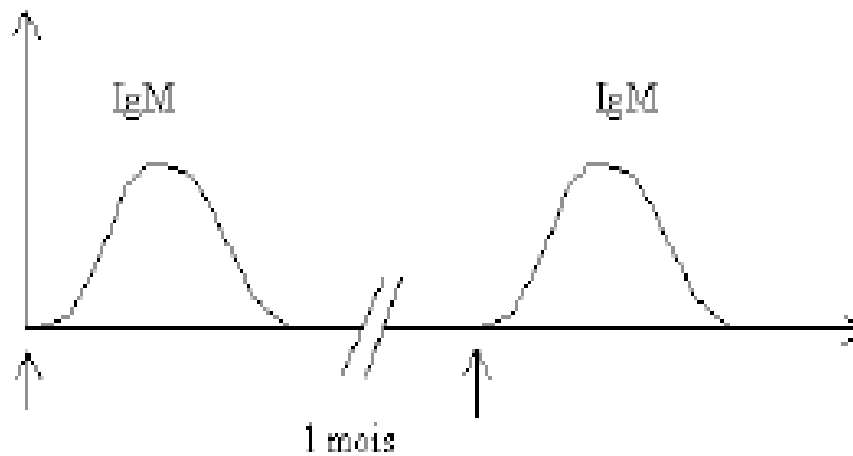


# RÉPONSE PRIMAIRE/RÉPONSE SECONDAIRE

Ag Thymo-dépendants



Ag Thymo-indépendants



## ANTICORPS ET MÉCANISMES EFFECTEURS

Propriétés	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
<b>Principales caractéristiques</b>	Principale Ig sérique	Principale Ig sécrétoire	Première ligne de défense	Rôle mal connu, surtout muqueuse aerodig. sup.	Rôle dans les infections parasitaires et l'HS type I
<b>Activation du complément voie classique</b>	+++ (surtout IgG1 et IgG3)	- (voie alterne)	++++	-	-
<b>Neutralisation</b>	++	+++	-	+	-
<b>Activation NK</b>	+++	-	-	-	-
<b>Opsonisation /phagocytose</b>	+++ (surtout IgG1 et IgG3)	+	-	-	-
<b>Fixation aux PNB et mastocytes</b>	-	-	-	+ (rec?)	+++
<b>Transport épithélial</b>	+	++	+	+	-
<b>Passage placentaire</b>	+ (sauf IgG2)	-	-	-	-

# ANTICORPS ET MÉCANISMES EFFECTEURS

## I –Activation du complément

1. Fixation de la fraction C1q entraîne l'activation de la voie classique → Nécessite une seule molécule d'IgM ou plusieurs molécules d'IgG.
2. Fixation fractions C3 du complément favorisent la phagocytose par les récepteurs au complément

## II-Neutralisation

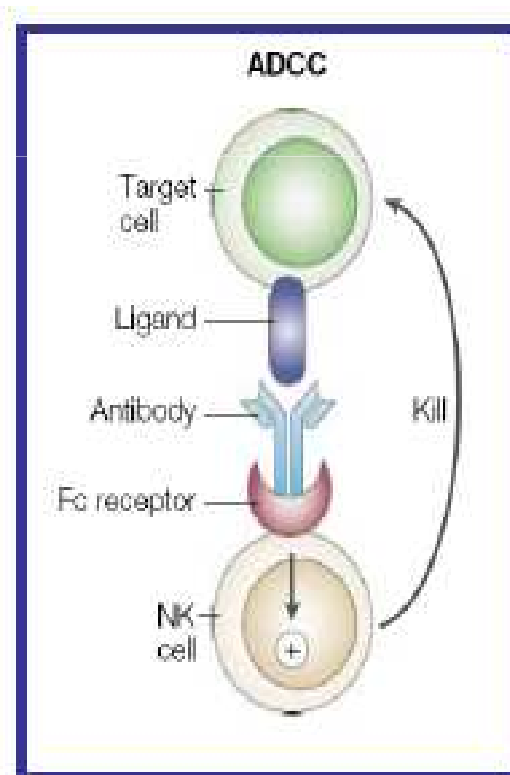
1. IgA et IgG neutralisent les: Virus, toxines, bactéries
2. IgA dimériques (stt) et IgM: neutralisation à la surface des muqueuses + passage dans le lait et les sécrétions par transcytose (pIgR)
3. IgG: passage de la barrière foeto-maternelle par transcytose (FcRn)

# ANTICORPS ET MÉCANISMES EFFECTEURS

## III-Opsonisation/Phagocytose

- Fixation des Ac sur les pathogènes puis sur les RFc pour internalisation, dégradation +/-présentation aux lymphocytes T
- Surtout IgG + un peu IgA
- Peut être augmentée par l'activation du complément

## IV-ADCC (NK)





## ANTICORPS ET MÉCANISMES EFFECTEURS

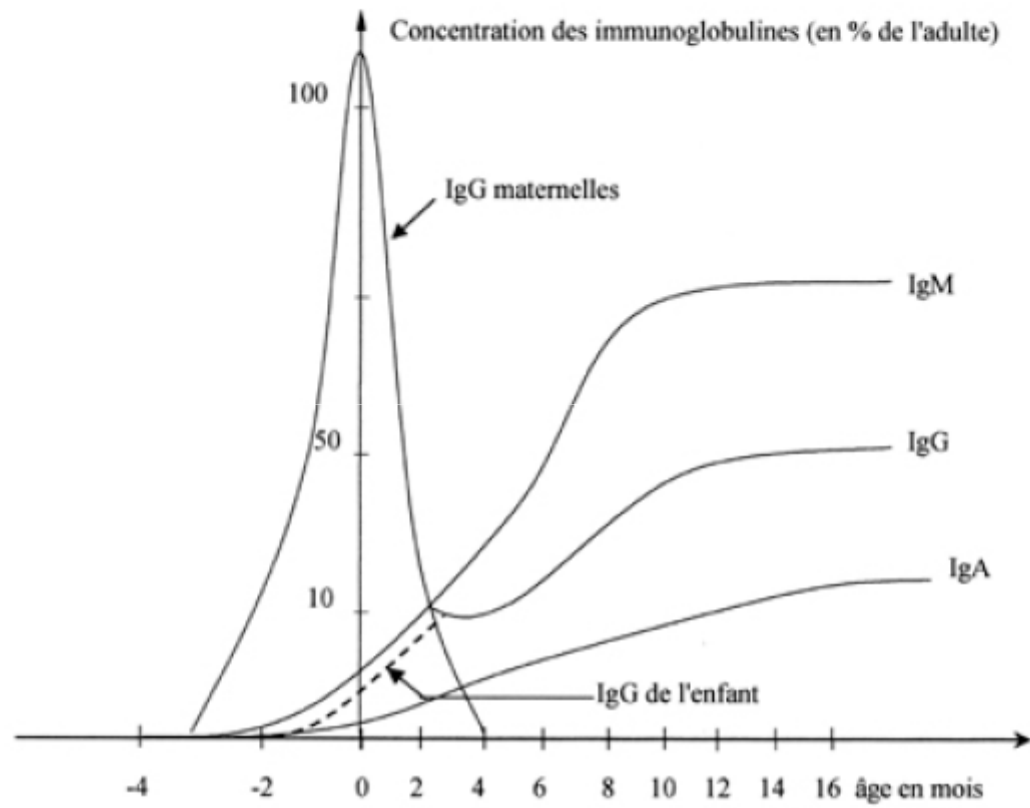
R <sub>Fc</sub>	Spécificité	Affinité	Signalling	Distribution
<b>Fc<sub>γ</sub>RI (CD64)</b>	IgG1=IgG3> IgG4 Pas IgG2	Forte	γ-chain ITAM	<b>MO, MΦ</b> Inductible sur PNE, PNN
<b>Fc<sub>γ</sub>RIIA (CD32a)</b>	IgG1=IgG3>> IgG2 Pas IgG4	Faible	α-chain ITAM	MO, MΦ PNN, plaq, DC, <b>FDC</b>
<b>Fc<sub>γ</sub>RIIB (CD32b)</b>	IgG1=IgG3>> IgG2> IgG4	Faible	α-chain ITIM	MO, MΦ <b>B</b>
<b>Fc<sub>γ</sub>RIII (CD16)</b>	IgG1=IgG3>> IgG= IgG4	Moyenne/ Faible	γ-chain ITAM	MΦ, <b>NK</b> , Tγδ PNE, PNN
<b>Fc<sub>α</sub>RI (CD89)</b>	IgA1=IgA2	Faible	γ-chain ITAM	MO, DC PNE, PNN, Kupffer

# ANTICORPS ET MÉCANISMES EFFECTEURS

## V- Dégranulation des mastocytes et des PNB

Mastocytes: dans les tissus / Basophiles: dans le sang:

1. Expriment constitutivement le RFc $\epsilon$ 1: récepteur de forte affinité aux IgE
2. Ont au repos des IgE fixées. Quand réintroduction de l'Ag, pontage des Ig membranaires et dégranulation avec libération d'histamine et autres médiateurs de l'inflammation préformés ou néosynthétisés.
3. Fixation des IgD: rôle dans l'induction de cytokines B (IL-4, BAFF...) et de facteurs anti-microbiens et proinflammatoires.



ontogénie de la réponse immunitaire