

7. La réponse des cellules B

par Bruno Lemaitre,
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

Web: <http://ghi.epfl.ch>

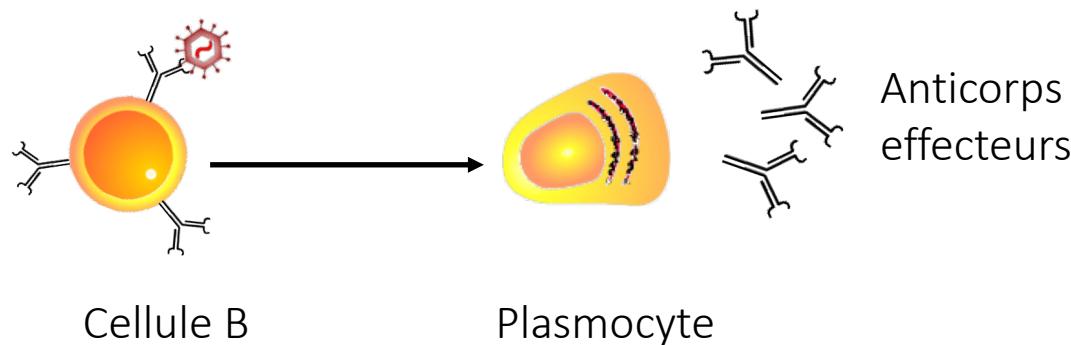
Sommaire

Introduction

- 7.1 Réponse anticorps aux antigènes T-indépendants
- 7.2 Réponse anticorps aux antigènes T-dépendants
- 7.3 Phase effectrice
- 7.4 Phase de contraction

Introduction à la réponse des cellules B

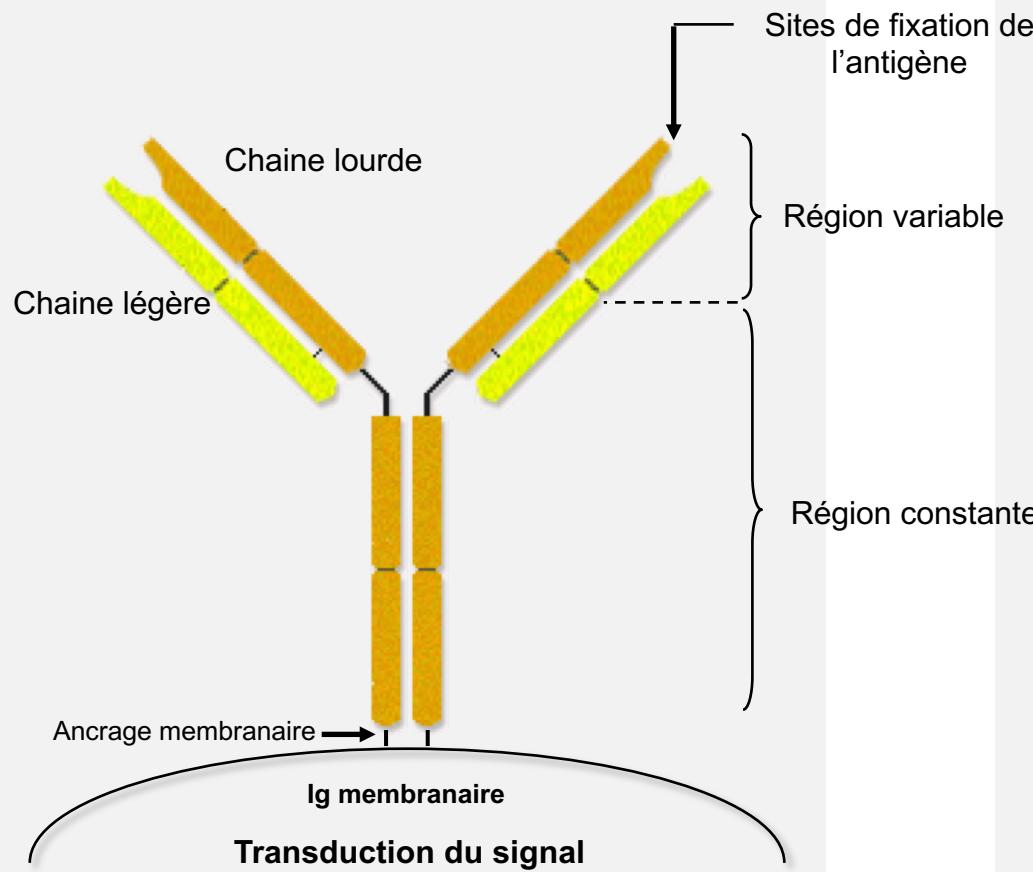
- La réponse humorale est médiée par les cellules B et joue un rôle capital dans la défense contre:
 - les microbes extracellulaires (bactéries, parasites) et leurs toxines
 - les pathogènes intracellulaires (bactéries, virus, parasites) en route vers leurs cellules cibles
- Les cellules B reconnaissent les antigènes par leurs récepteurs de surface, les immunoglobulines (Ig) membranaires
- Les cellules B défendent l'organisme contre les pathogènes en sécrétant une forme soluble de leurs Igs (anticorps)
- La sécrétion d'anticorps a lieu en réponse à la reconnaissance d'antigène. Les plasmocytes sont capables de sécréter 100-2000 molécules d'Ig/sec



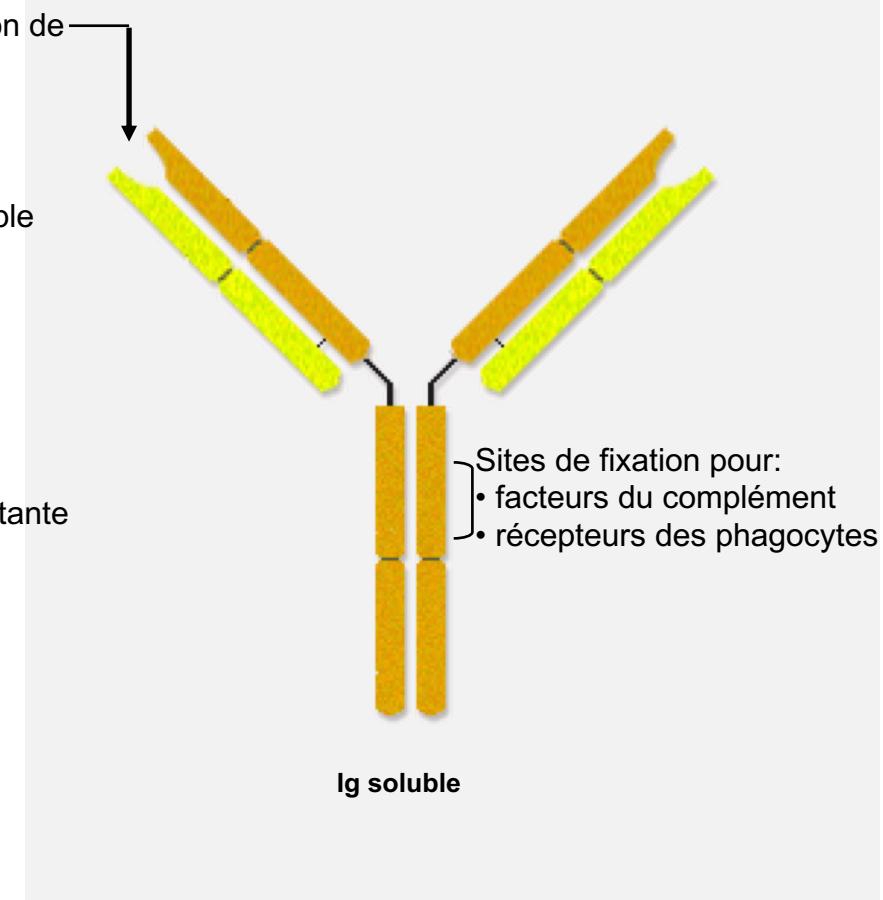
Immunoglobulines (Igs) = Anticorps

- Les Igs sont produites par les cellules B sous deux formes: **Ig membranaire** (récepteur d'antigène) et **Ig soluble** (anticorps)
- Ces deux formes d'Ig ont des fonctions distinctes
- Les Igs se composent de 2 chaînes lourdes (50kDa) et 2 chaînes légères (25kDa).

Récepteur de l'antigène

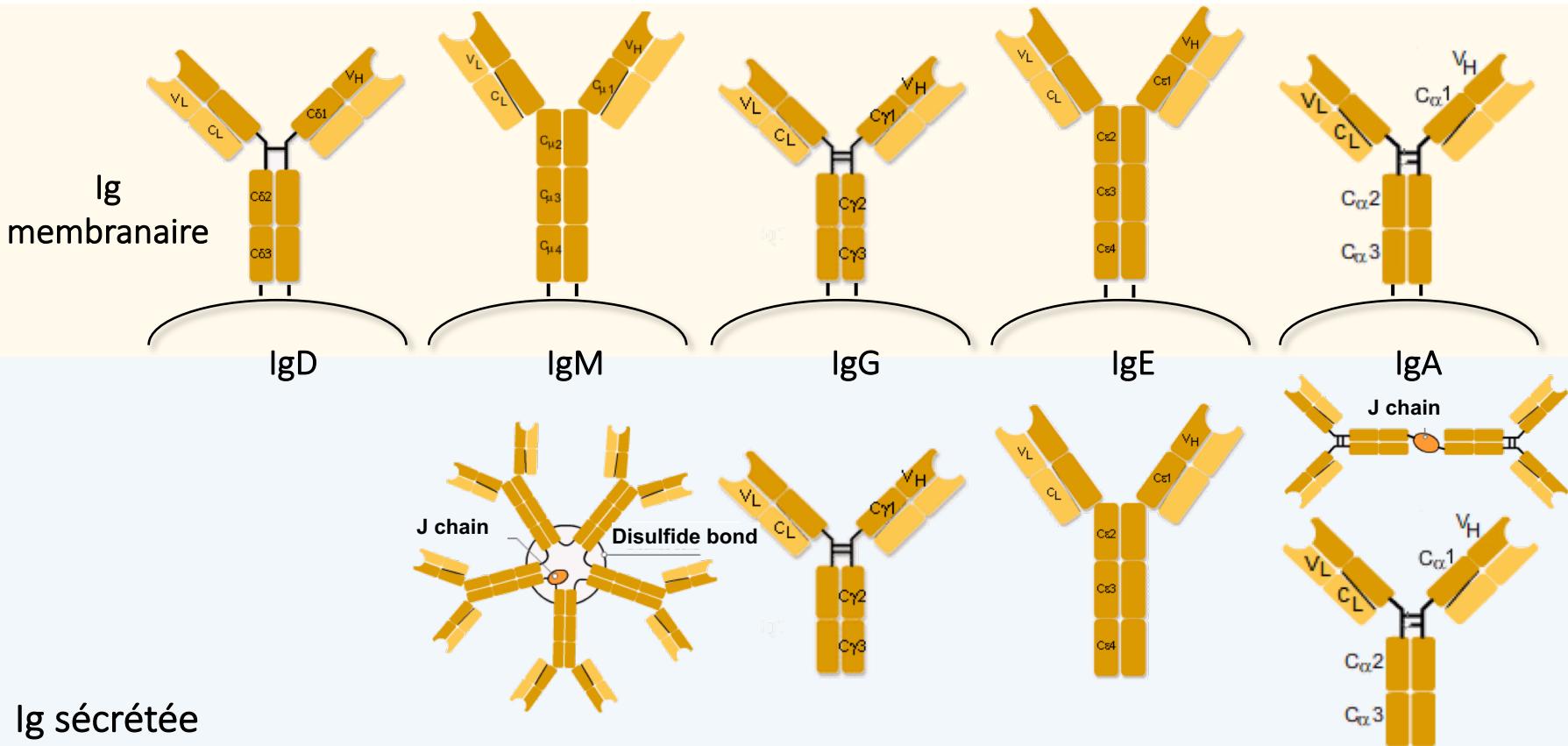


Molécule effectrice



5 classes (isotypes) d'immunoglobulines

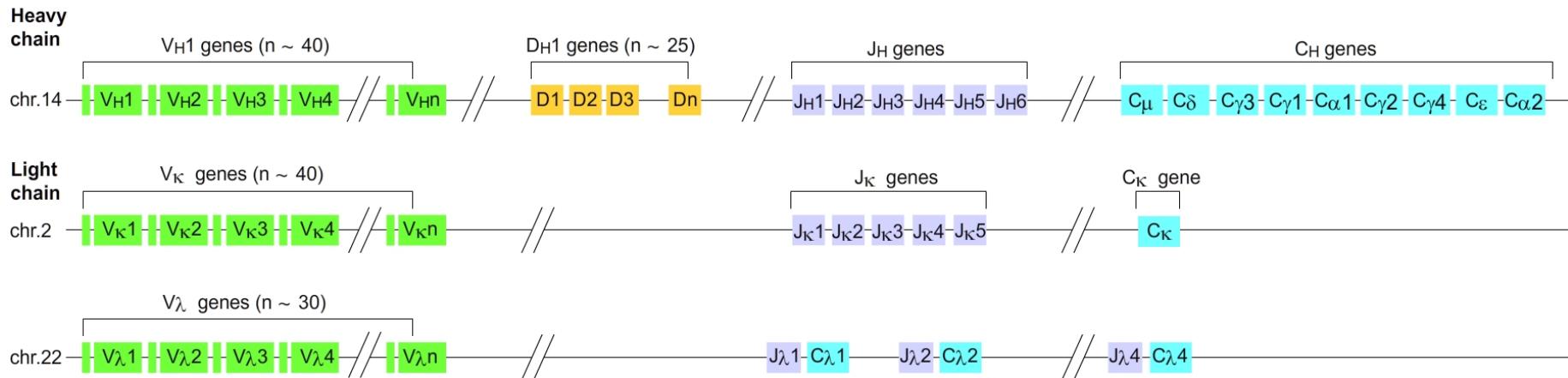
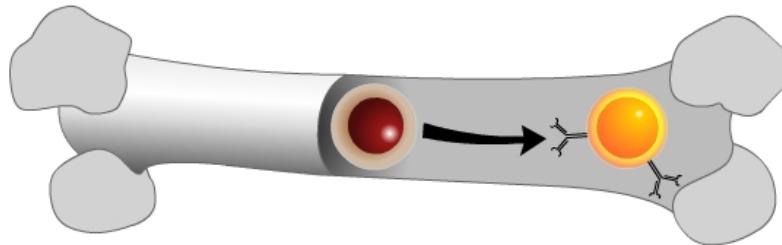
- 5 types de chaines lourdes: μ , δ , γ , ϵ et α
- La chaine lourde détermine l'isotype: IgM, IgD, IgG, IgE ou IgA
- Les différentes chaines lourdes se distinguent par leur région constante.
- Chaque anticorps combine un type de chaine lourde avec un type de chaine légère (κ et λ)



Développement des cellules B

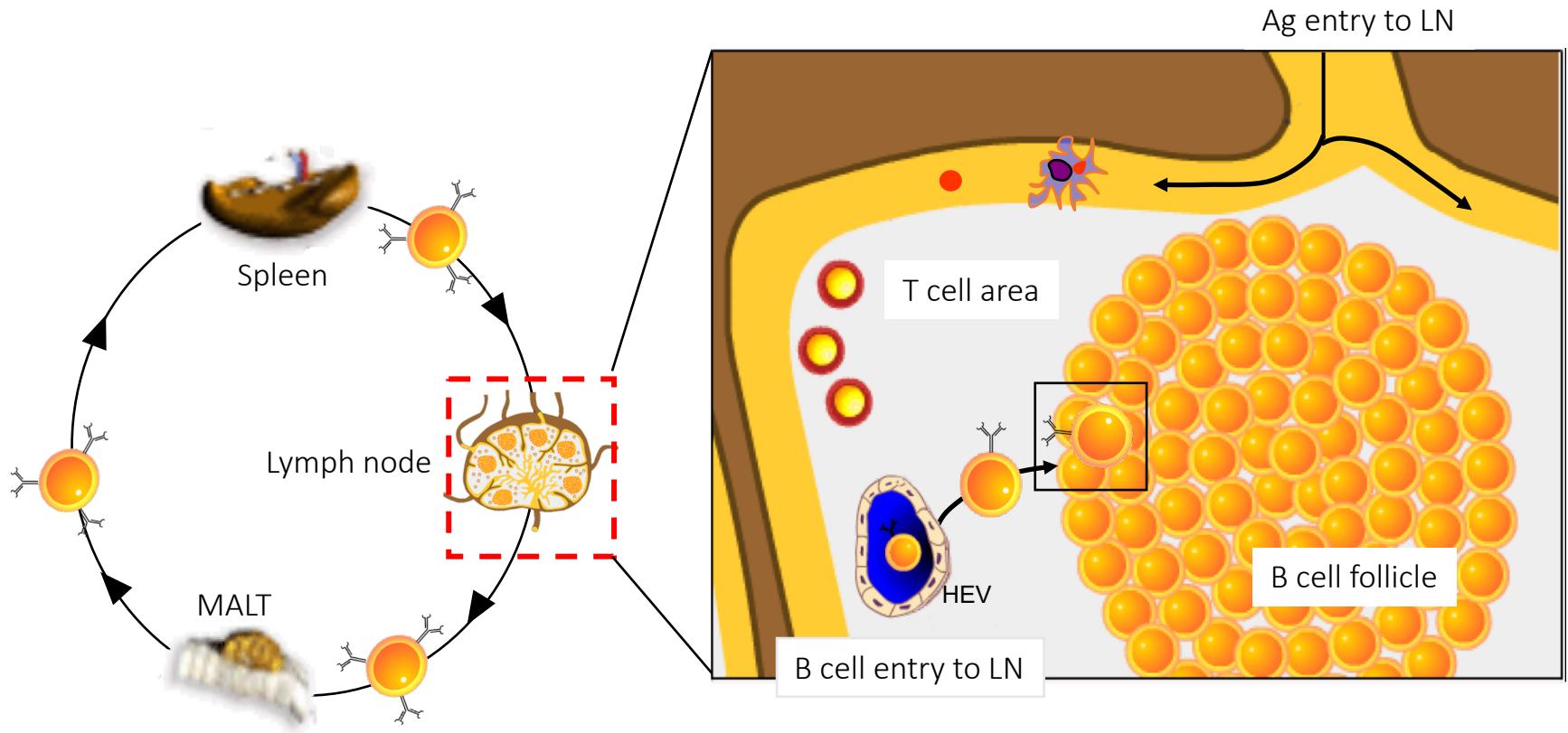
Les cellules B naissent et se développent dans la moelle osseuse selon un processus appelé **lymphopoïèse des cellules B**.

Lors de la lymphopoïèse, les cellules B acquièrent des récepteurs de surface capables de détecter les antigènes.



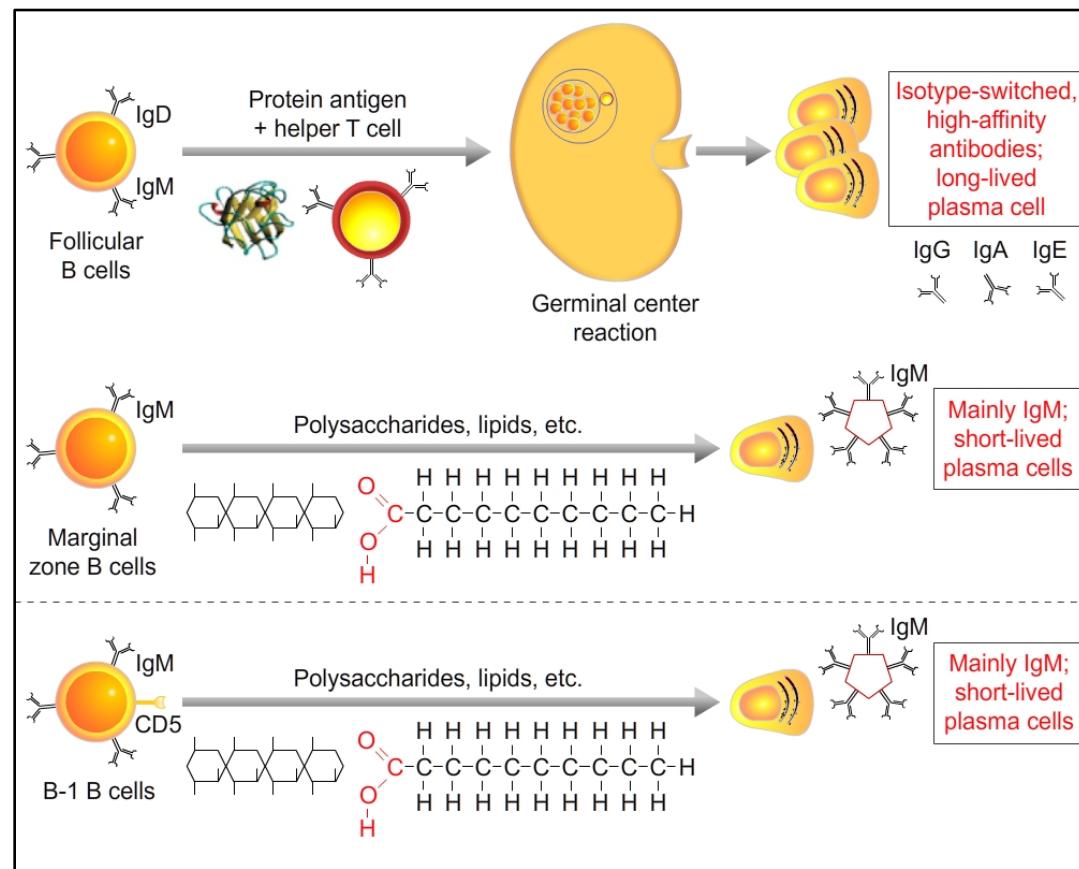
Les cellules B naïves migrent vers les ganglions lymphatiques et la rate

Les cellules B accèdent aux ganglions lymphatiques depuis le sang par les veinules endothéliales hautes (HEVs) et migrent vers les follicules de cellules B.



Différents sous-groupes de cellules B

- **Les cellules B folliculaires (B2):** type principal des cellules B, résident dans les follicules des organes lymphoïdes. Elles contribuent aux réponses des cellules B aux antigènes protéiques T-dépendants et génèrent des plasmocytes durables.
- **Les cellules B de la zone marginale,** localisées dans les zones périphériques de la pulpe blanche splénique. Elles répondent aux antigènes polysaccharidiques dans le sang.
- **Les cellules B-1** répondent aux antigènes non-protéiques dans les muqueuses.

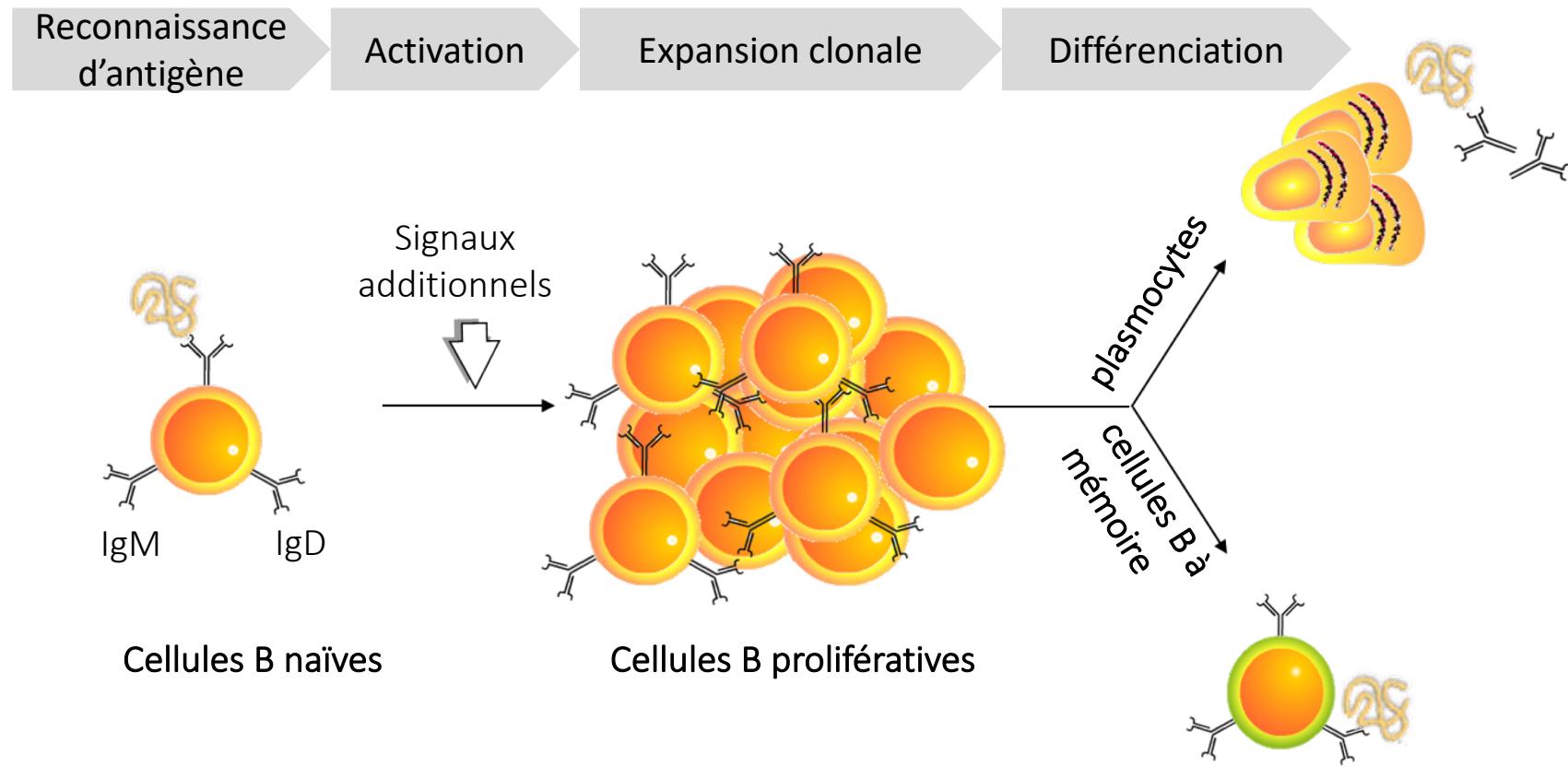


Les cellules B de la zone marginale et les cellules B-1 expriment des récepteurs d'antigène d'une diversité limitée et produisent majoritairement des IgM.

Évènements séquentiels lors d'une réponse de cellules B

Lors d'une rencontre avec un antigène, les cellules B sont activées: elles s'arrêtent de migrer, prolifèrent et finissent par se différencier en cellules B effectrices (plasmocytes) et cellules B à mémoire.

Les plasmocytes et les cellules B à mémoire produisent des Igs portant la même spécificité que les Igs membranaires originaux.



Phase d'activation: 2 signaux

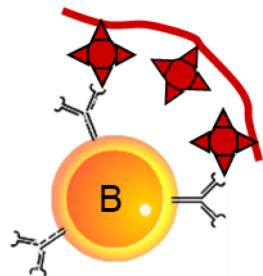
L'activation des cellules B nécessite **deux signaux**:

1. Une cascade de transduction du signal intracellulaire déclenchée par le **complexe du récepteur des cellules B (BCR)** [SIGNAL 1]
2. Un **signal co-stimulateur** [SIGNAL 2] délivré aux cellules B:
 - par l'antigène lui-même (activation T-indépendante)
 - par interaction avec des cellules T helper activées co-spécifiques

Antigènes à valence élevée

Polysaccharides, lipopolysaccharides, capsides...

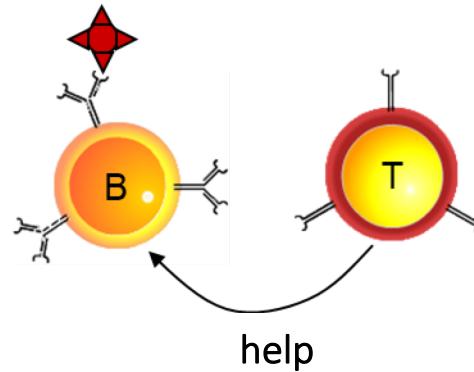
→ signal 1 fort



Antigènes à valence faible

Protéines

→ signal 1 faible

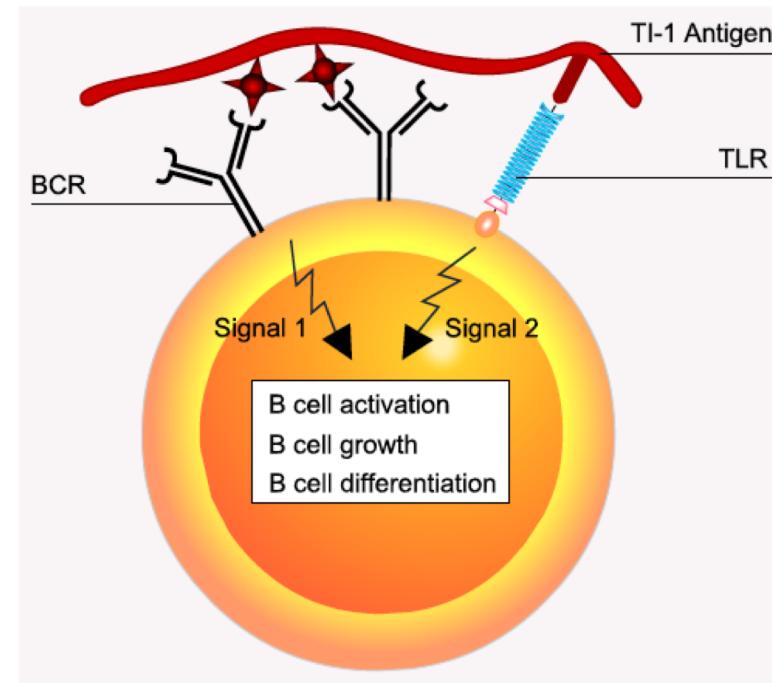


7.1 Réponse d'anticorps aux antigènes T-indépendants

Reconnaissance d'antigène par les lymphocytes B: TI-1

Thymus-indépendant de type 1 (TI-1) (Non-spécifique)

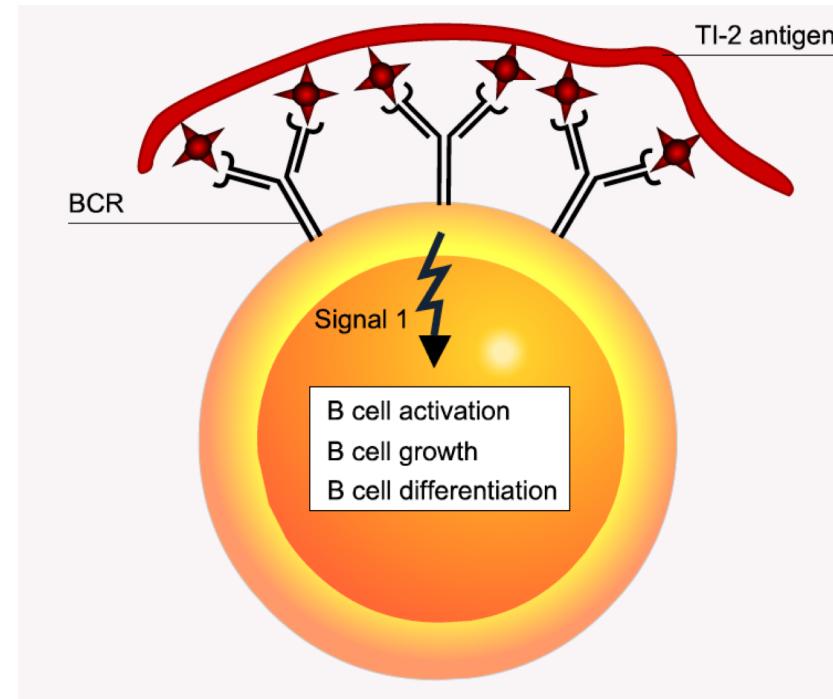
- Les antigènes TI-1 sont des activateurs des cellules B polyclonaux et non-spécifiques de l'antigène qui engagent des récepteurs co-stimulateurs sur les cellules B sans engager les BCRs
- Exemple: le **lipopolysaccharide (LPS)** de la paroi cellulaire des bactéries Gram-négatives qui lie le TLR4.
- À **concentration élevée**, le LPS peut engager toutes les cellules B exprimant TLR4, indépendamment de la spécificité de leur BCR (→ réponse polyclonale)
- À **concentration de LPS faible**, seules les cellules B exprimant TLR4 et un BCR anti-LPS seront activées.
- les cellules B fonctionnent d'une certaine façon comme des cellules de l'immunité innée



Reconnaissance d'antigène par les lymphocytes B: TI-2

Thymus-indépendant de type 2 (TI-2) (Non-spécifique)

- Les antigènes TI-2 sont des molécules de masse moléculaire élevée aux épitopes répétitifs qui peuvent coupler ('cross-link') plusieurs BCRs et stimuler la prolifération et la différenciation des cellules B sans l'aide de lymphocytes T co-spécifiques.
- Prototype: polysaccharides de masse moléculaire élevée comme le dextran B512.
- Ne génèrent que des réponses IgM de courte durée sans mémoire
- Source d'**anticorps naturels** (produits en permanence, probablement dû aux antigènes de la flore)



Conclusions | Réponse d'anticorps TI (thymus-indépendante)

- De nombreux virus et bactéries contiennent des antigènes polysaccharidiques et lipidiques aux agencements multivalents d'un même épitope.
- Ces antigènes sont capables de connecter plusieurs récepteurs d'antigène sur une cellules B spécifique ou d'engager simultanément un récepteur *Pattern recognition* afin de stimuler une réponse d'anticorps sans la participation des cellules T helper.
- Les réponses d'anticorps aux antigènes T-indépendants génèrent des plasmocytes de courte durée de vie qui relarguent des IgMs de faible affinité. Elles ne donnent pas lieu à des cellules B à mémoire.
- Les plasmocytes T-indépendants assurent une réponse effectrice rapide à des antigènes spécifiques, associés à l'infection.
- Les cellules B de la zone marginale de la rate sont les contributeurs principaux des réponses d'anticorps T-indépendantes aux antigènes du sang.
- Les cellules B-1 montent des réponses T-indépendantes aux antigènes des microbes des muqueuses et du péritoine.

7.2 Réponse d'anticorps aux antigènes T-dépendants

7.2.1 Reconnaissance d'antigène

7.2.2 Activation des cellules B

- Récepteur des cellules B
- Transduction du signal en aval des co-récepteurs des cellules B
- Interaction entre cellules B / T

7.2.3. Différenciation des cellules B

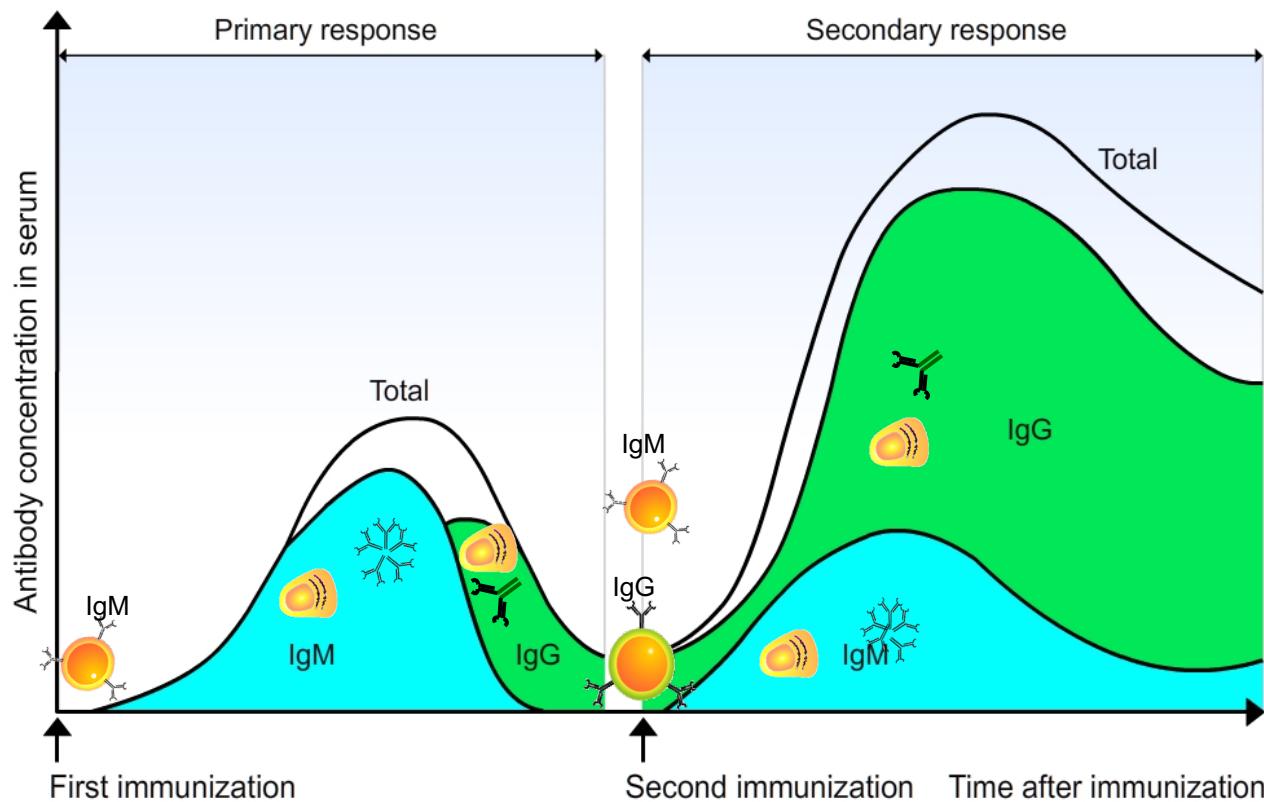
- Réaction extra-folliculaire
- Réaction du centre germinatif
 - Maturation d'affinité
 - Commutation de classe
- Plasmocytes et cellules à mémoire

Cellules B: réponse primaire versus secondaire

Réponse anticorps primaire

Le premier contact avec un antigène active les cellules B naïves.

- long décalage (5-10 jours)
- faible amplitude
- IgM > IgG (faible affinité)



Réponse anticorps secondaire

Le deuxième contact avec un antigène active les cellules B à mémoire.

- faible décalage (1-3 jours)
- amplitude plus élevée
- IgG > IgM (haute affinité)

Réponse des cellules B

La réponse des cellules B peut être subdivisée en 4 phases séquentielles:

Reconnaissance

Les cellules B fixent l'antigène contre lequel ils expriment des Iggs membranaires spécifiques

Activation

Les cellules B sont stimulées à proliférer et à se différencier en plasmocytes et cellules à mémoire

Phase effectrice

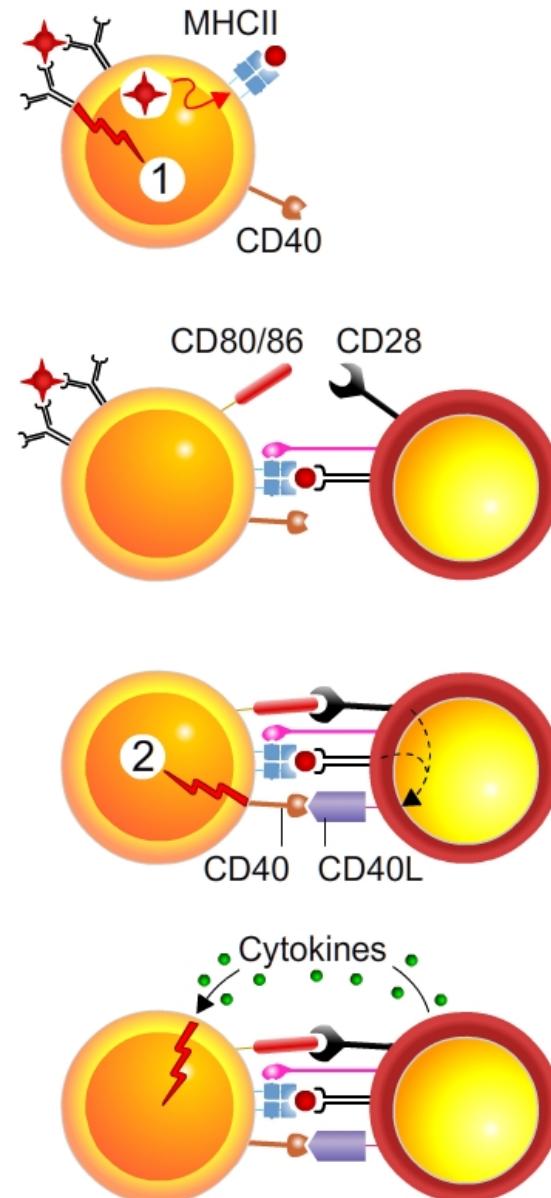
Les anticorps relargués par les plasmocytes fixent l'antigène et l'éliminent

Contraction

Au fur et à mesure que l'antigène est éliminé de l'organisme, la plupart des cellules B et des plasmocytes meurent par apoptose, tandis qu'une population stable de cellules B à mémoire survit pour les réponses subséquentes au même antigène

Séquence d'activation d'une cellule B T-dépendante

1. Activation de la cellule B par cross-linking antigène-dépendant des BCRs
 - activation et apprêtement d'antigène
 - expression accrue de MHC de classe II et de CD80/86
2. Présentation d'antigène à une cellule T
3. Activation de la cellule T, expression accrue de CD40L, production de cytokines
4. Activation CD40- et cytokine-dépendante de la cellule B

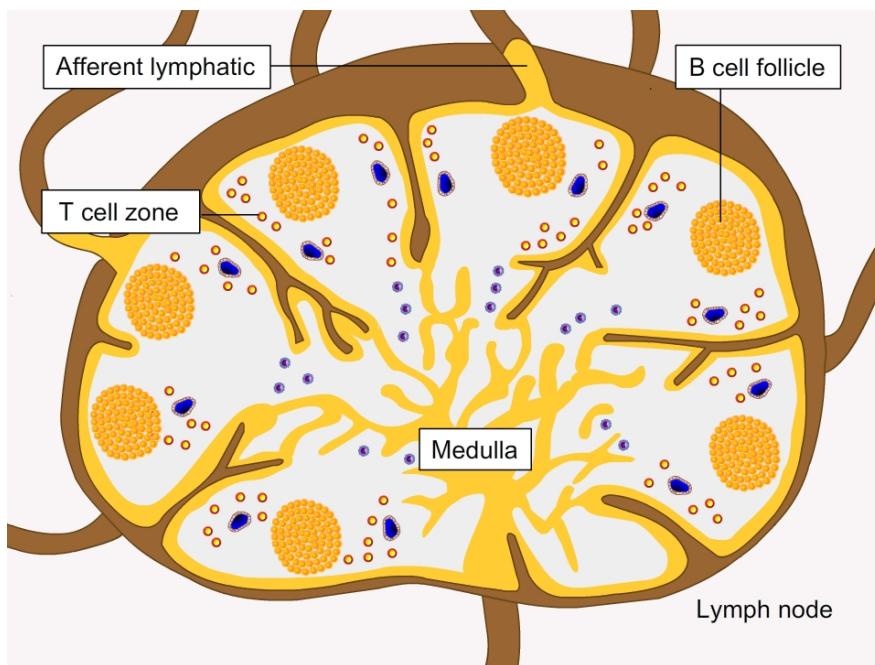


Reconnaissance: transport d'antigène vers les ganglions lymphatiques

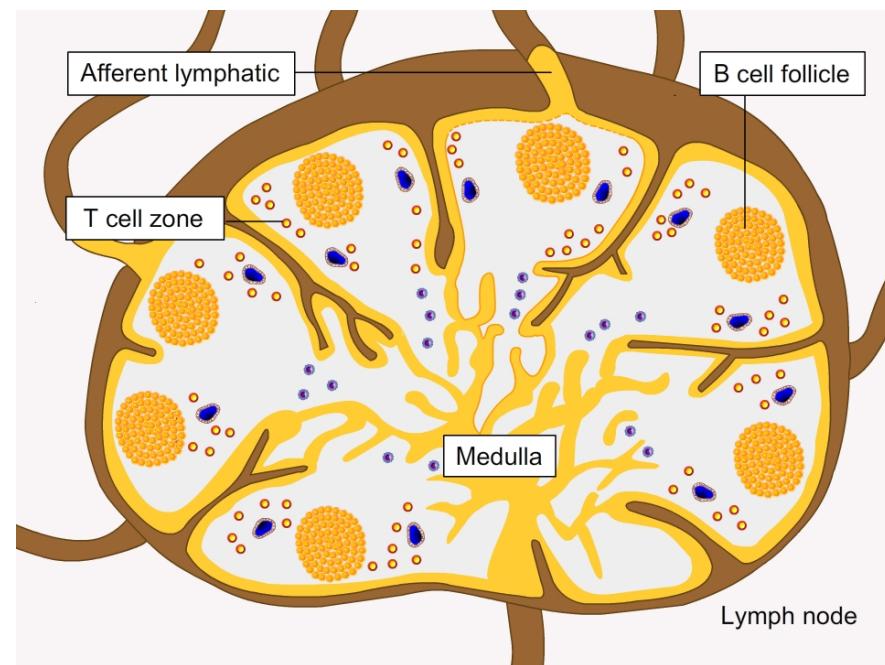
Les antigènes accèdent aux follicules B des ganglions lymphatiques par les vaisseaux lymphatiques afférents:

- Associés aux cellules dendritiques
- Sous forme d'antigènes libres

Voie DC

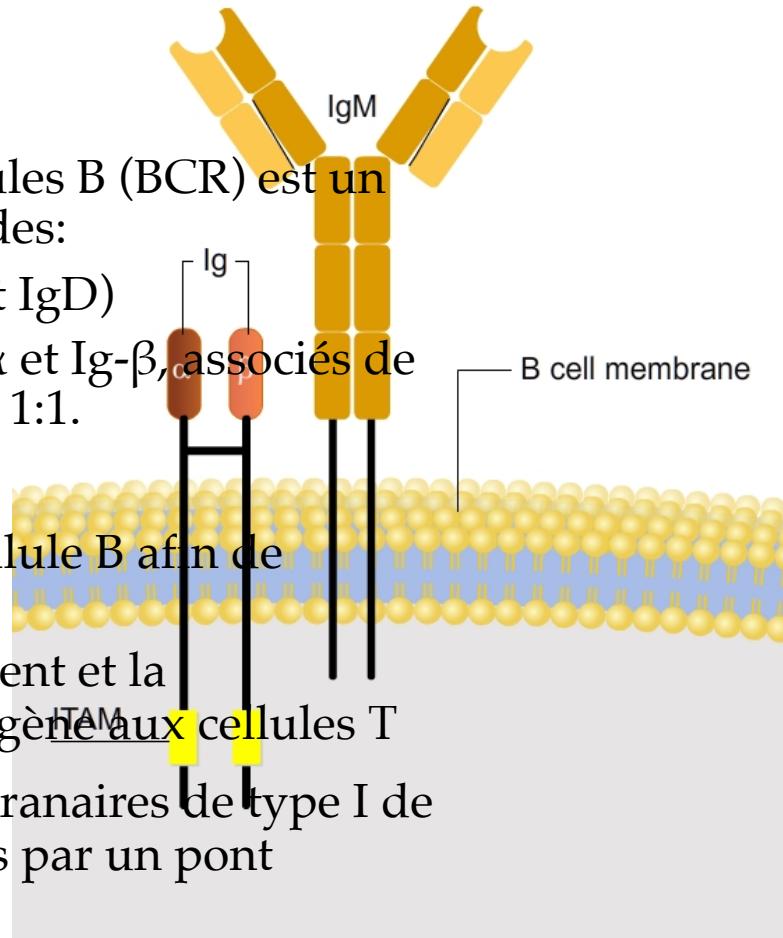


Voie d'antigène libre



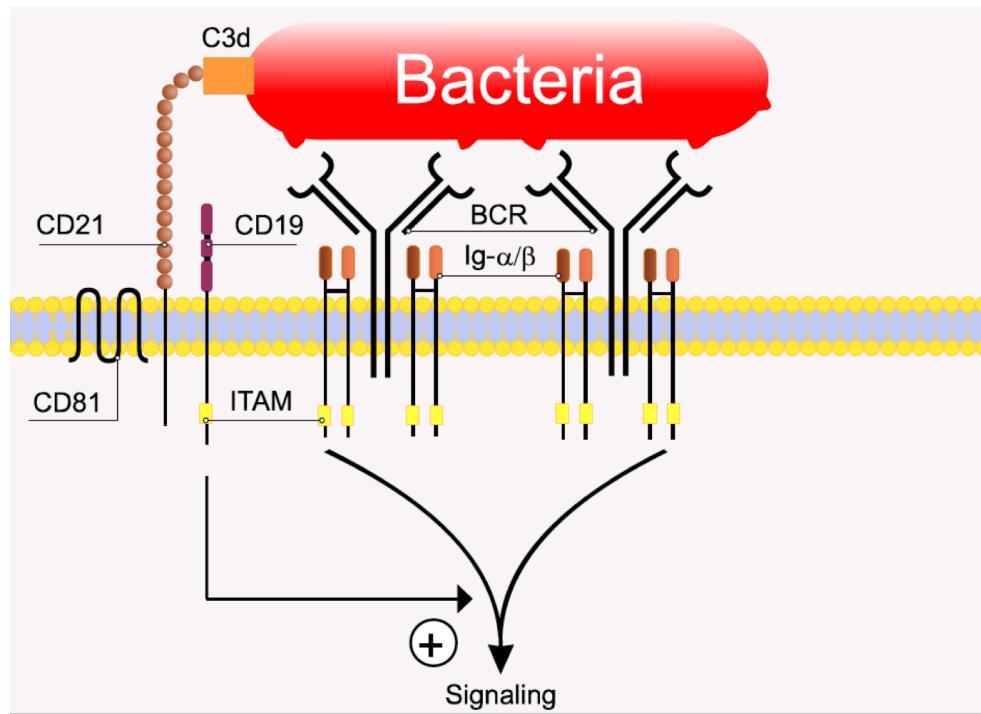
Réponse des cellules B: reconnaissance

- ❖ Le complexe du récepteur d'antigène des cellules B (BCR) est un **complexe protéique multimérique** composé des:
 - ❖ Immunoglobulines membranaires (IgM et IgD)
 - ❖ hétérodimères de deux polypeptides, Ig- α et Ig- β , associés de façon non-covalente au BCR à un ratio de 1:1.
- ❖ Le complexe BCR assure **deux fonctions**:
 - ❖ Transmettre le signal à l'intérieur de la cellule B afin de signifier la fixation d'antigène
 - ❖ internaliser l'antigène pour son apprêtement et la présentation de peptides dérivés de l'antigène aux cellules T
- ❖ Ig- α et Ig- β sont des polypeptides transmembranaires de type I de la superfamille des immunoglobulines (Ig) liés par un pont disulphide et contenant des motifs ITAM.



Activation des cellules B: co-récepteurs activateurs

- Les co-récepteurs informent la cellule B de son environnement et mettent en contexte la transduction du signal par le BCR.
- ex. Les co-récepteurs activateurs CD21/CR2 qui fixent le complément C3d.
- Les récepteurs activateurs réduisent quantité d'antigène nécessaire à l'activation de la cellule B



À noter: l'engagement de CD21/CR2 favorise nettement l'activation antigène-dépendante des cellules B. De ce fait, les protéines du complément font office de signaux complémentaires pour l'activation des cellules B, et fonctionnent ensemble avec l'antigène (le signal 1) dans l'initiation de la prolifération et de la différenciation des cellules B. Ce rôle du complément dans la réponse immunitaire humorale illustre à nouveau la notion que les réponses immunitaires innées aux microbes fournissent des signaux complémentaires aux antigènes capables de stimuler l'activation des lymphocytes.

Activation des cellules B: transduction du signal

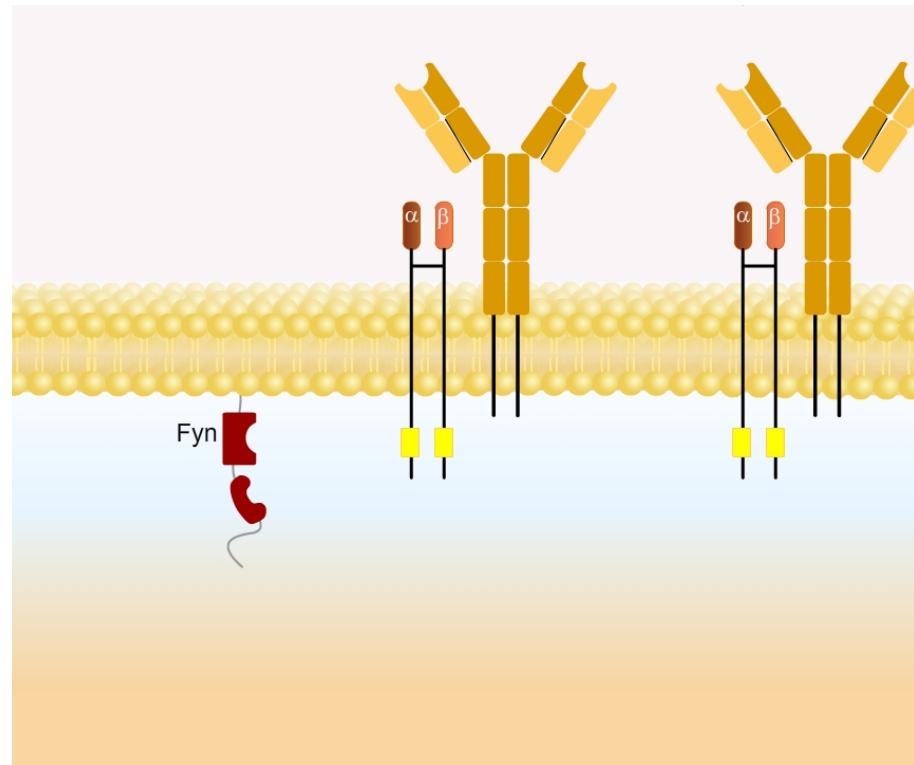
Trois **voies** sont activées:

- NF κ B
- NF-AT
- MAP kinase

Conséquences de la reconnaissance d'antigène par les cellules B:

- Expression de récepteurs de cytokines
- Expression de molécules co-stimulatrices (CD80/CD86)
- Expression de MHC II
- Expression de molécules d'adhésion → favorise l'interaction des cellules B avec les cellules T helper
- Internalisation de l'antigène et présentation par MHC II.

Étapes initiales



Activation des cellules B: transduction du signal

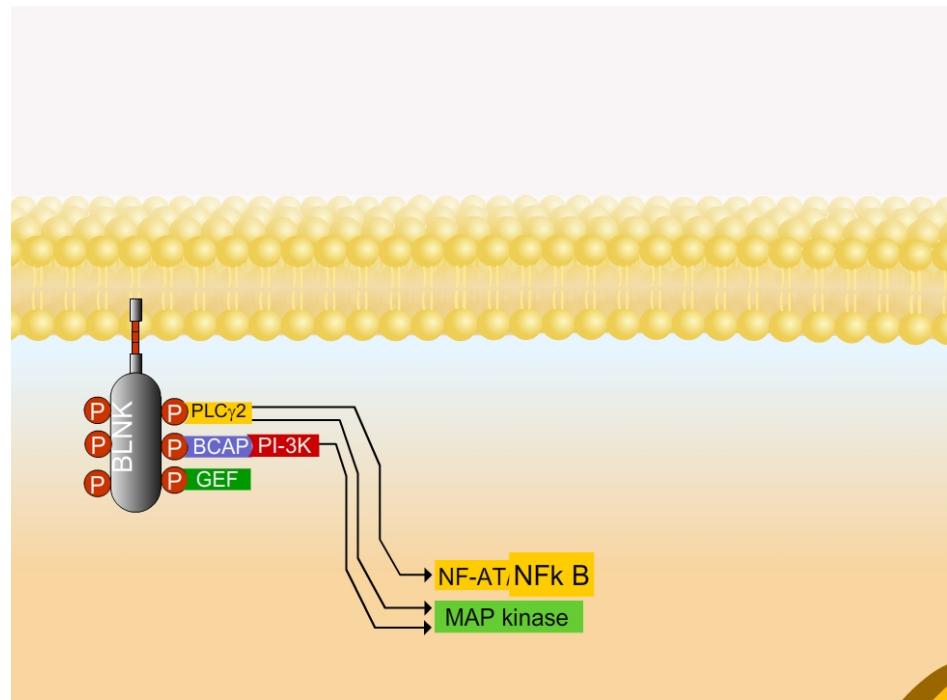
Trois **voies** sont activées:

- **NF κ B**
- NF-AT
- MAP kinase

Conséquences de la reconnaissance d'antigène par les cellules B:

- Expression de récepteurs de cytokines
- Expression de molécules co-stimulatrices (CD80/CD86)
- Expression de MHC II
- Expression de molécules d'adhésion → favorise l'interaction des cellules B avec les cellules T helper
- Internalisation de l'antigène et présentation par MHC II.

Activation de la voie NF κ B



Activation des cellules B: transduction du signal

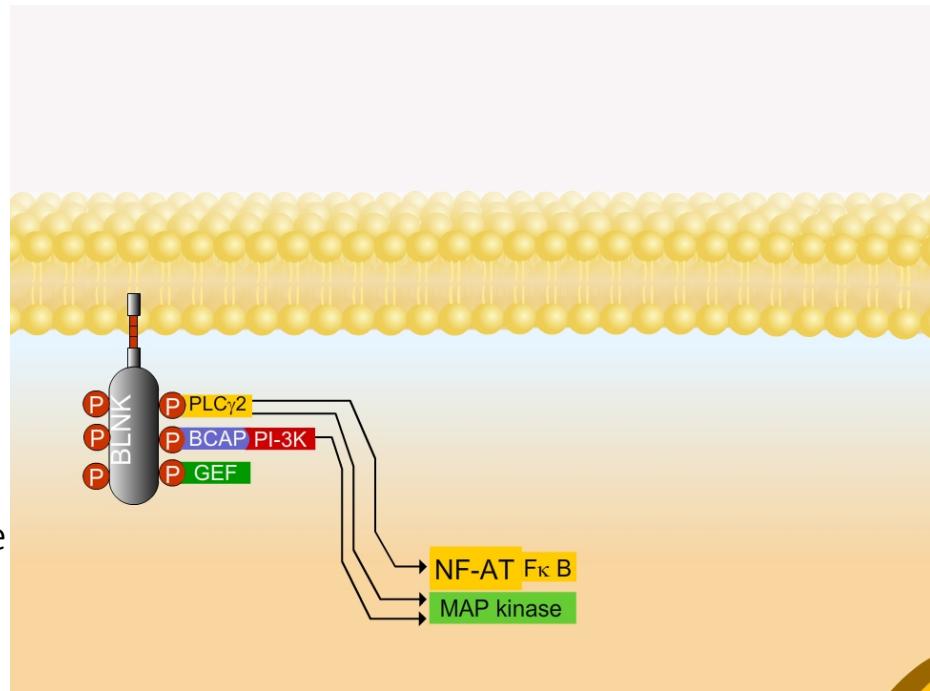
Trois **voies** sont activées:

- NF κ B
- **NF-AT**
- MAP kinase

Conséquences de la reconnaissance d'antigène par les cellules B:

- Expression de récepteurs de cytokines
- Expression de molécules co-stimulatrices (CD80/CD86)
- Expression de MHC II
- Expression de molécules d'adhésion → favorise l'interaction des cellules B avec les cellules T helper
- Internalisation de l'antigène et présentation par MHC II.

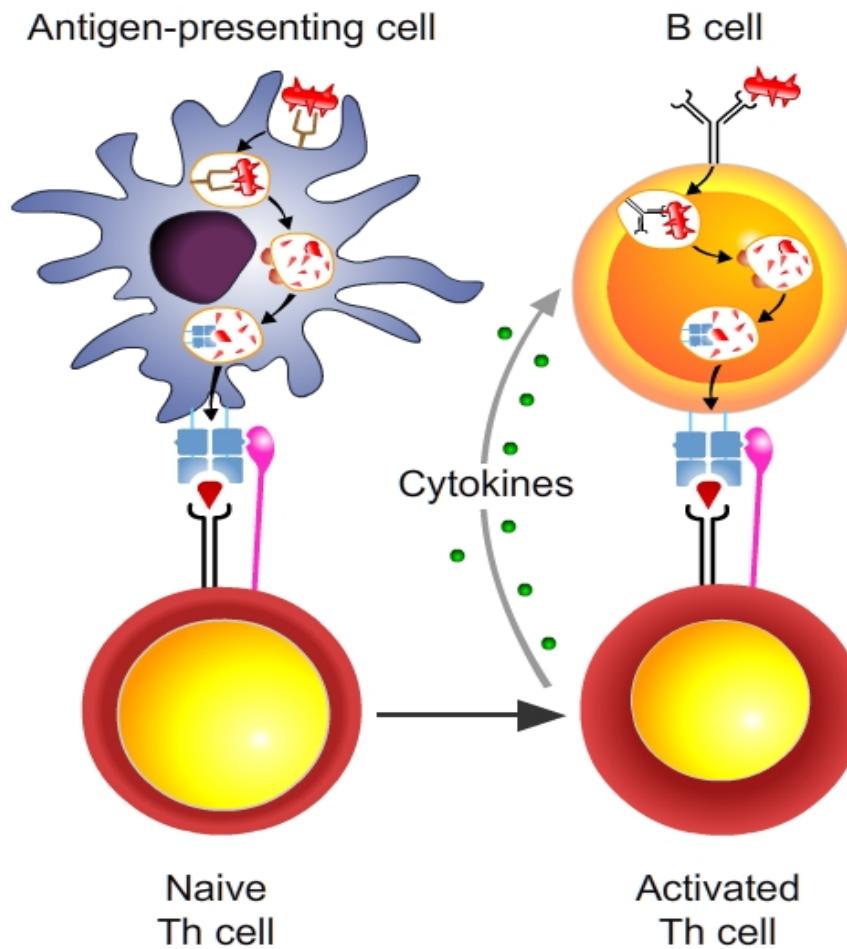
Activation de la voie NF-AT



Phase d'activation: signal 2

Un signal co-stimulateur (signal 2) est requis pour l'activation complète des cellules B

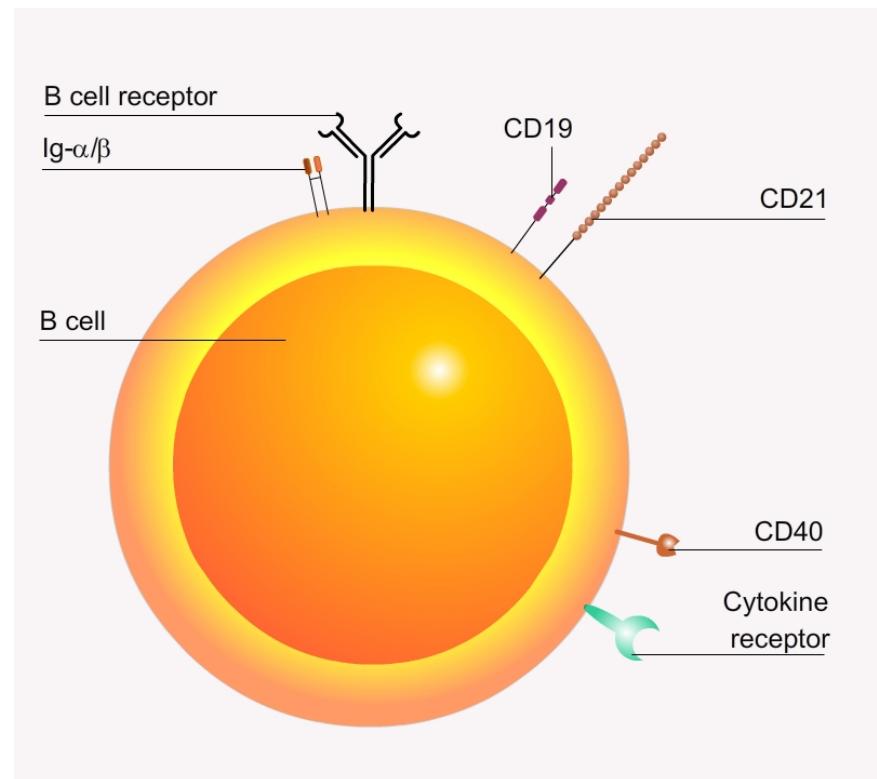
- délivré par les cellules T helper activées au préalable par les DCs présentant des épitopes du même antigène
- les cellules B doivent internaliser les antigènes liés aux BCR, les apprêter et les présenter sur les molécules MHC de classe II
- Le signal 2 est médié par la molécule co-stimulatrice de surface CD40L (qui engage le récepteur CD40 sur les cellules B) et des cytokines (qui engagent des récepteurs de cytokine sur les cellules B)



Phase d'activation: signal 2

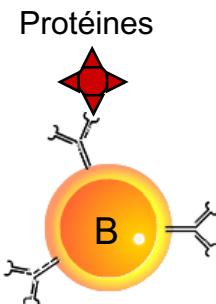
Conséquences de l'activation des cellules B:

- expansion clonale
- Sécrétion d'IgM
- différenciation:
 - extra-folliculaire
 - folliculaire (formation d'un centre germinatif, maturation d'affinité, commutation de classe)



Conclusions | Réponse des cellules B T-dépendante : activation

- L'activation des cellules B par des protéines requiert deux signaux
 1. Fixation de l'antigène protéique sur le BCR
 2. Cellule T helper (CD4) activée au préalable par une DC
- Le complexe de transduction du signal du BCR inclut le BCR et les co-récepteurs Ig- α /Ig- β
- La transduction du signal antigène-BCR est modulée par des co-récepteurs
- Le signal 1 transforme la cellule B en une APC exprimant MHC II et des molécules co-stimulatrices, dont CD40, qui internalise et présente l'antigène.
- Signal 1 et Signal 2 conduisent à l'activation de la cellule B avec
 - expansion clonale
 - sécrétion d'IgM
 - différenciation en plasmocytes
- Les cellules B-2 montent des réponses T-dépendantes dans les ganglions lymphatiques et la rate.

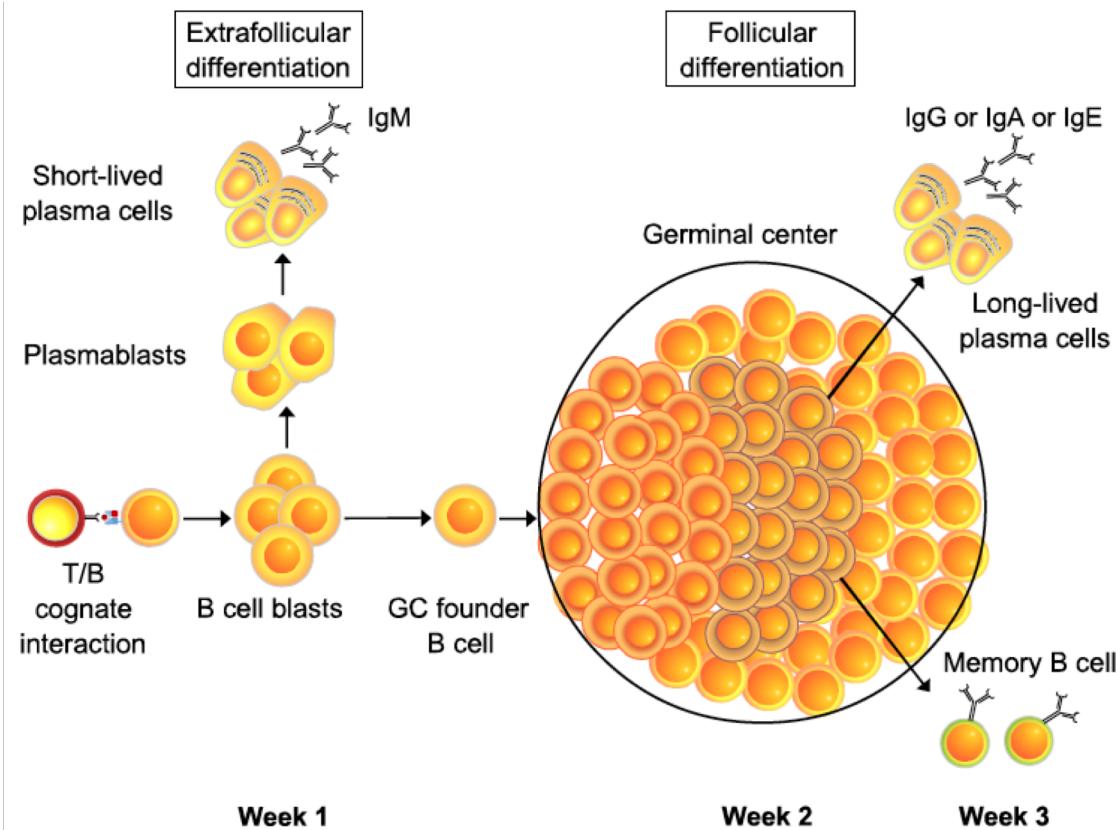


Différenciation des cellules B

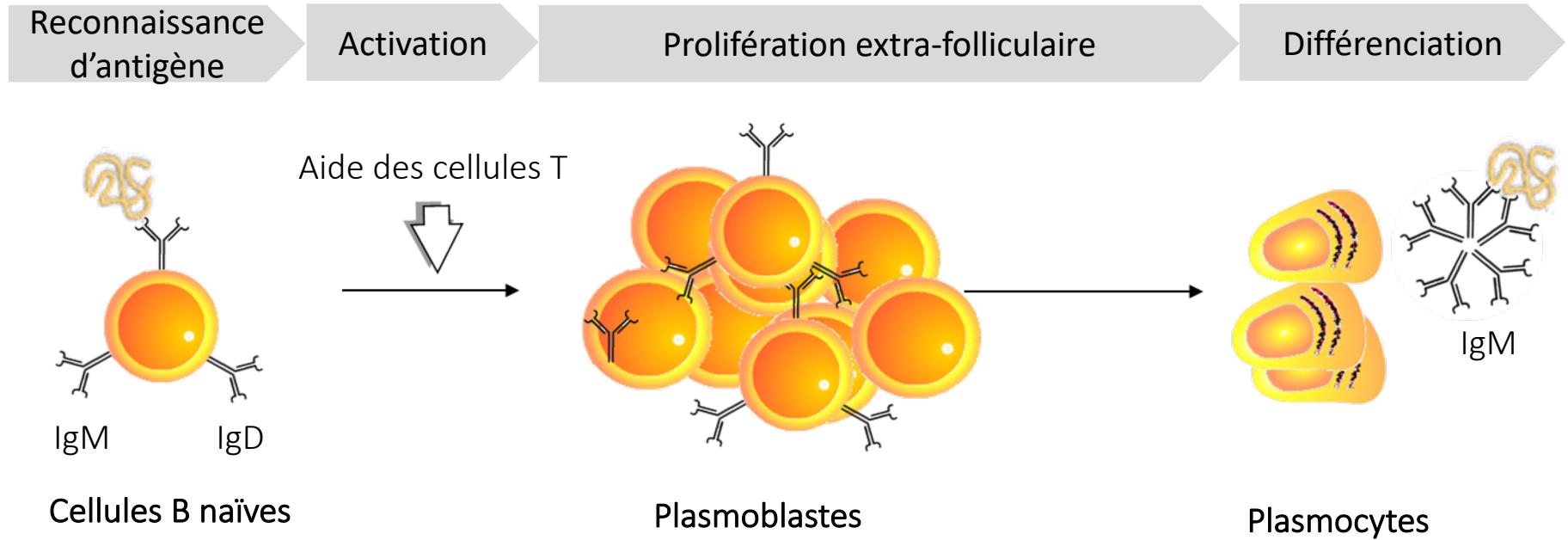
- Après le priming par l'antigène dans les follicules B ou les zones T, les cellules B migrent vers les zones adjacentes entre follicules et zones T afin d'interagir avec les cellules T helper co-spécifiques.
- Les cellules B commencent à proliférer et s'engagent dans l'une des **deux voies de différenciation possibles**:

Différenciation extra-folliculaire: se différencient dans des centres extra-folliculaires au sein de la zone T

Différenciation folliculaire: retournent vers les follicules et lancent la réaction du centre germinatif (GC)



Différenciation extra-folliculaire

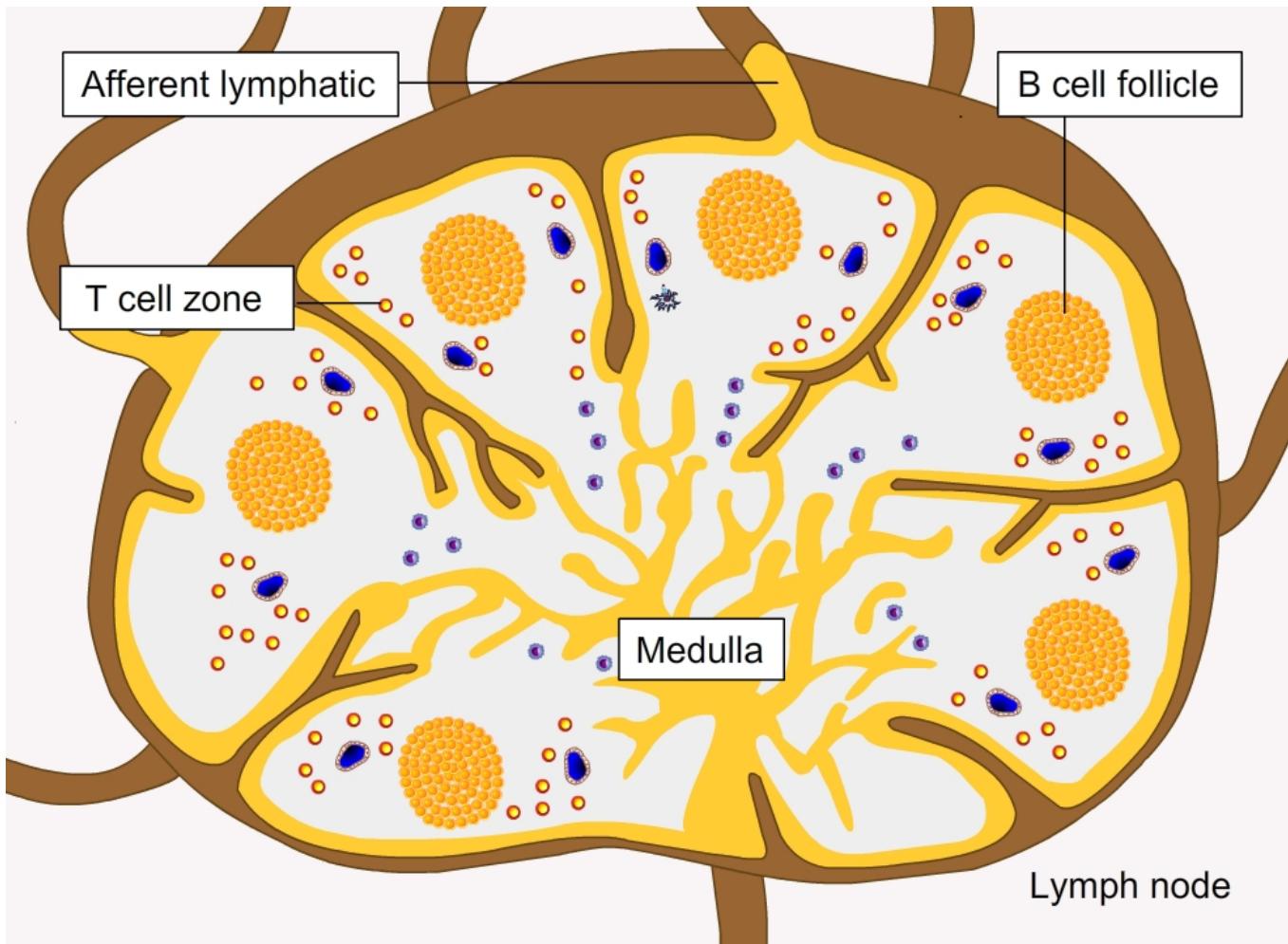


Les plasmocytes extra-folliculaires

- Ont une durée de vie courte et sécrètent des anticorps dans les 48h suivant l'infection
- Relarguent majoritairement de l'IgM de faible affinité
- Assurent une réponse effectrice rapide qui permet le contrôle imminent des pathogènes pendant le développement de la réaction folliculaire
- Ne génèrent pas de cellules B à mémoire

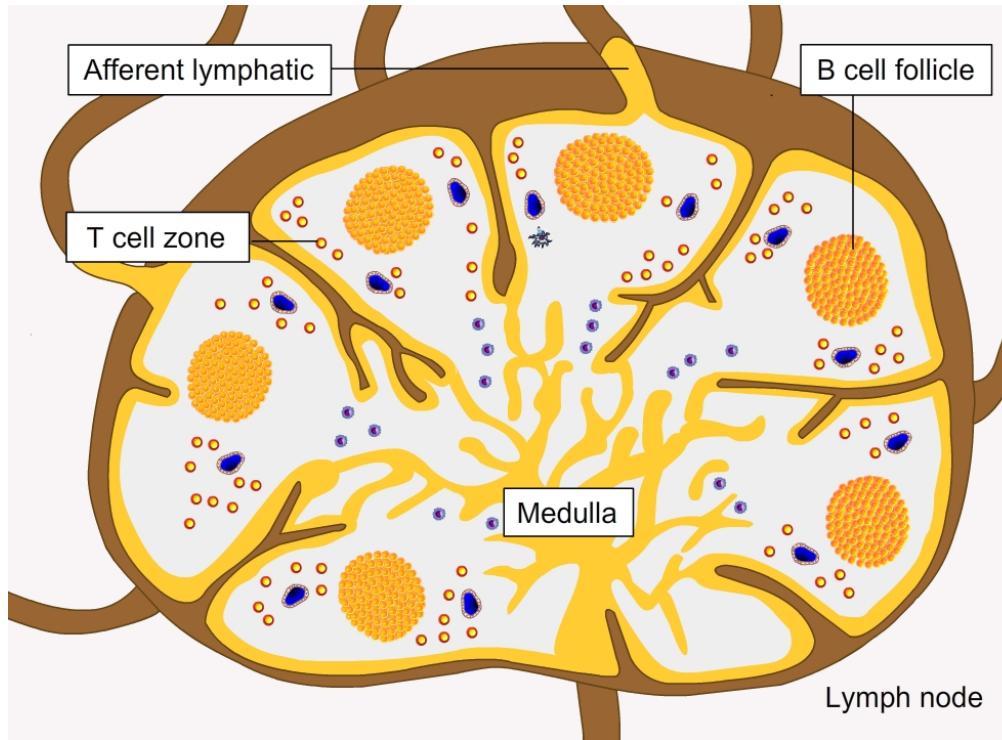
Réaction extra-folliculaire

Se diffèrentient dans les centres extra-folliculaires dans la zone T et migrent vers la zone médullaire



Réaction du centre germinatif (GC)

- Dans les follicules, les cellules B à l'origine d'un GC subissent une expansion clonale, donnant lieu à des centroblastes à divisions rapides qui composent la zone foncée.
- Au fur et à mesure, une partie des centroblastes arrêtent leur division pour migrer vers le pôle distal riche en FDCs. Ces cellules non-prolifératives sont appelées centrocytes et composent la zone claire.
- Les centrocytes finissent par se différencier en plasmocytes et cellules à mémoire.
- Plasmocytes et cellules B à mémoire expriment des IgG, IgA ou IgE de haute affinité.



Réaction du centre germinatif

Trois évènements majeurs caractérisent le GC:

- **Hyper-mutation somatique (SHM) (Zone sombre)**

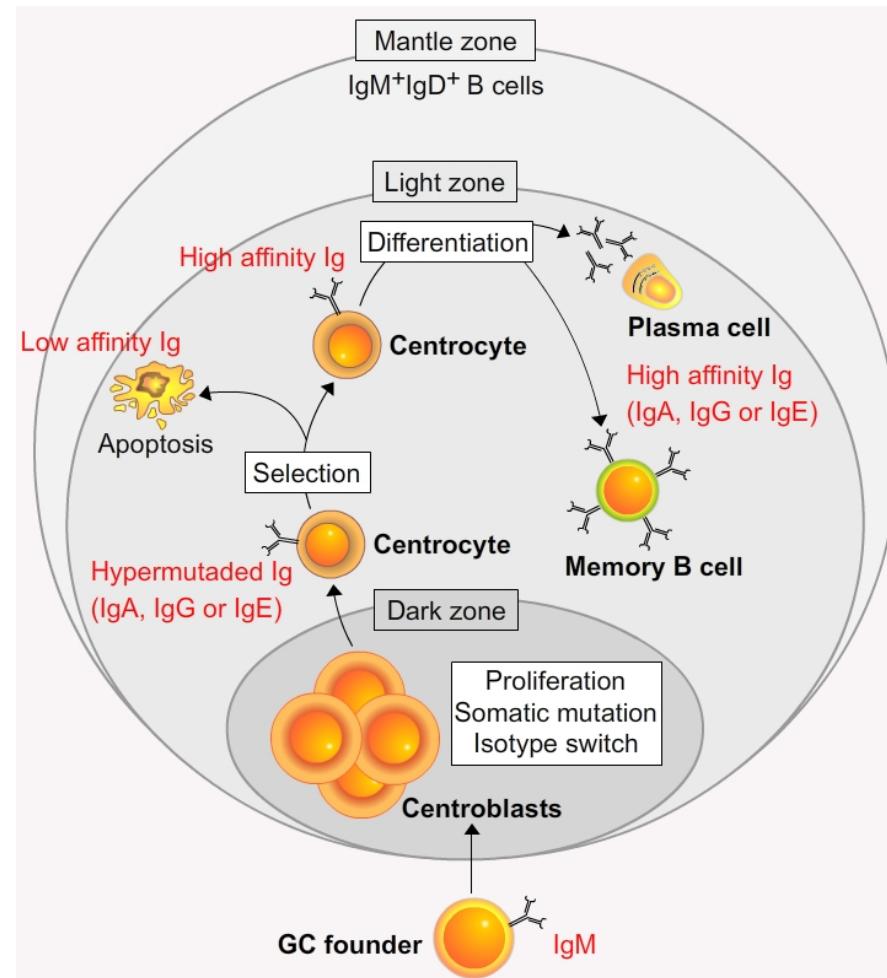
Ce processus introduit des mutations ponctuelles dans les régions V des immunoglobulines, et par ce fait génère des variants de cellules B à affinité ou spécificité nouvelles.

- **Recombinaison de commutation de classe (CSR) (Zone obscure)**

Cet processus change la classe de chaîne lourde d'un Ig (de l'isotype IgM à IgG, IgA, ou Ig). Ce processus est initié dans la zone sombre.

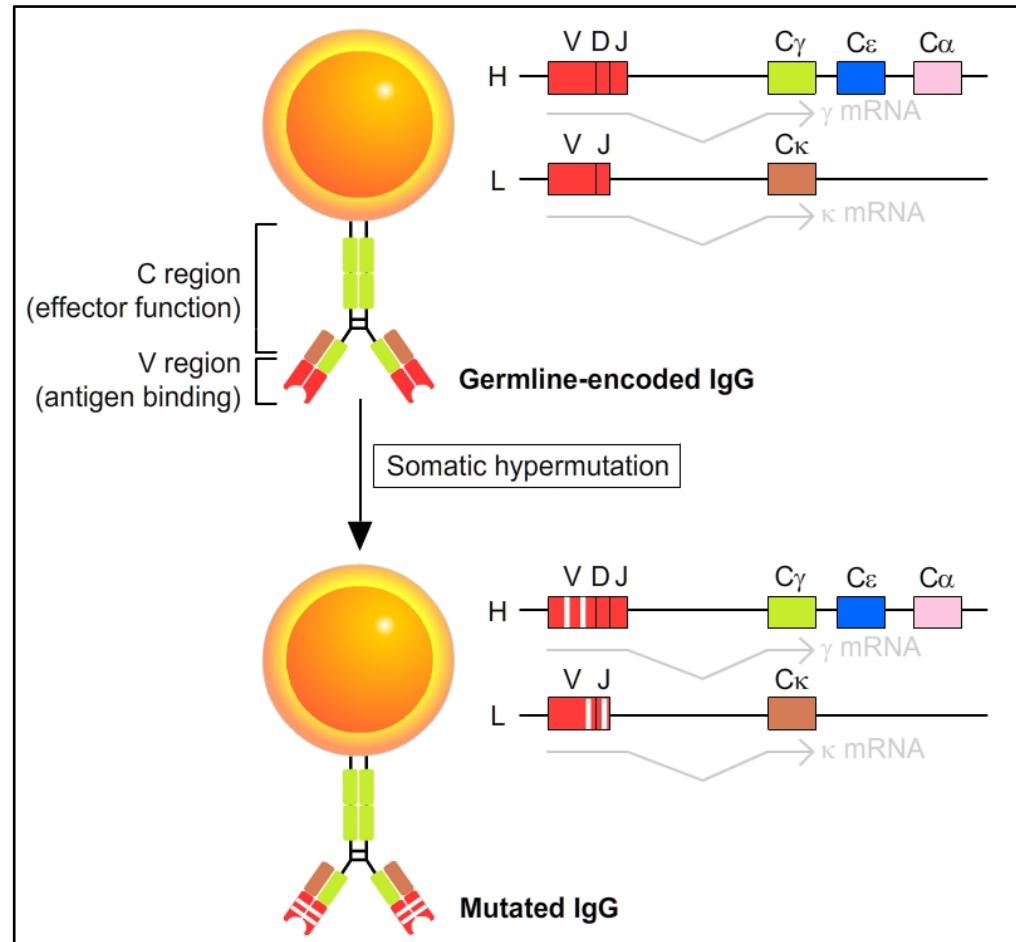
- **Sélection des cellules B (Zone claire)**

Ce processus sert à sélectionner les variants de cellules B à affinité élevée (sélection positive) et d'éliminer celles à affinité faible ou réactives au soi (sélection négative).



Maturation d'affinité: hyper-mutations somatiques

- Les hyper-mutations somatiques (SHM) introduisent des mutations ponctuelles dans la région variable des chaînes lourdes et légères codant pour le site de fixation d'antigène des molécules Ig.
- Les SHMs changent l'affinité des sites fixateurs d'antigène des Ig, de sorte à en augmenter l'affinité pour l'antigène immunisant.
- Médiées par la désaminase activation-dépendante (AID) qui transforme la cytosine en uracile. AID est capable d'introduire des mutations dans des gènes activement transcrits même dans des systèmes hétérologues.



Maturation d'affinité: sélection des cellules B

La sélection des cellules B remplit 3 fonctions:

- Sauvegarder les variants de cellules B à affinité élevée pour l'anticorps immunisant

Deux types de cellules fournissent des signaux de survie aux cellules B:

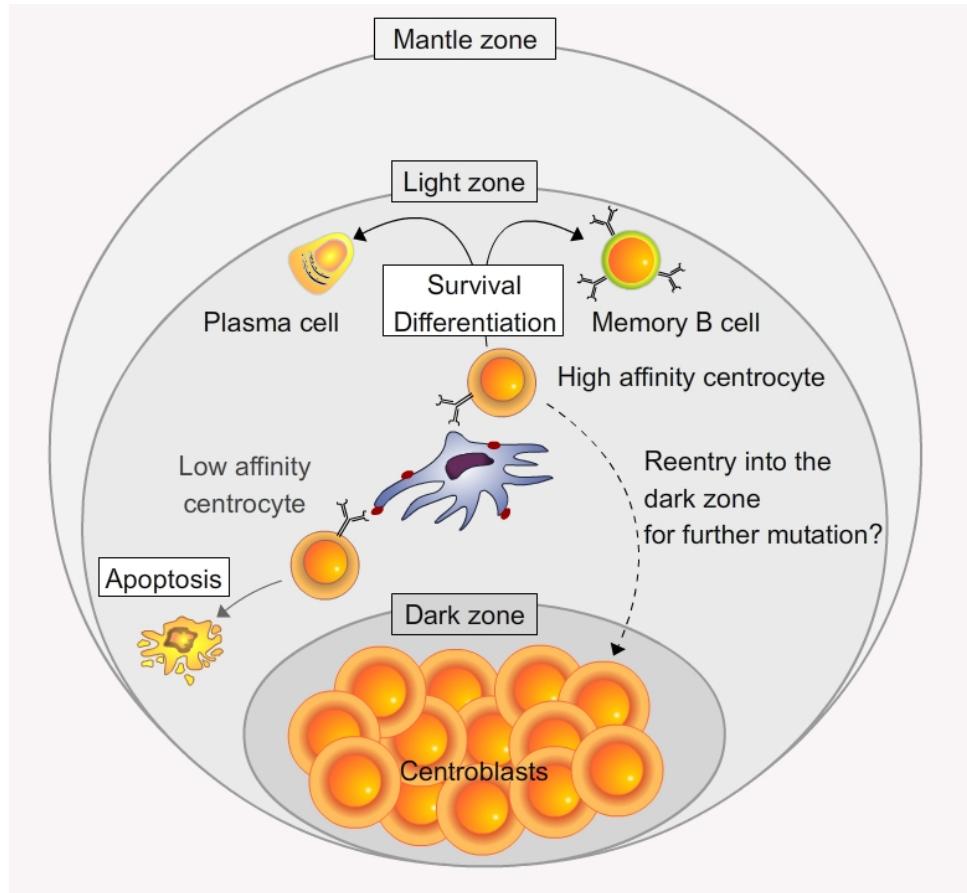
1. Les cellules dendritiques folliculaires (FDC) fournissent des antigènes nouveaux pouvant être internalisés par les anticorps
2. Les cellules T CD4 stimulées par l'antigène émettent des signaux de survie

- **Éliminer les variants de cellules B à affinité faible**

Les variants de cellules B à affinité faible ont peu de probabilité de fixer l'antigène sur les FDCs et de le présenter à des cellules T helper co-spécifiques dans le GC. Par conséquent, ces cellules meurent par négligence (n'ayant pas reçu de signal de survie).

- **Éliminer les variants de cellules B réactifs au soi**

1. Absence d'aide par des cellules T co-spécifiques au GC
2. stimulation permanente des cellules B réactives au soi par des antigènes du soi, ce qui induit l'apoptose.

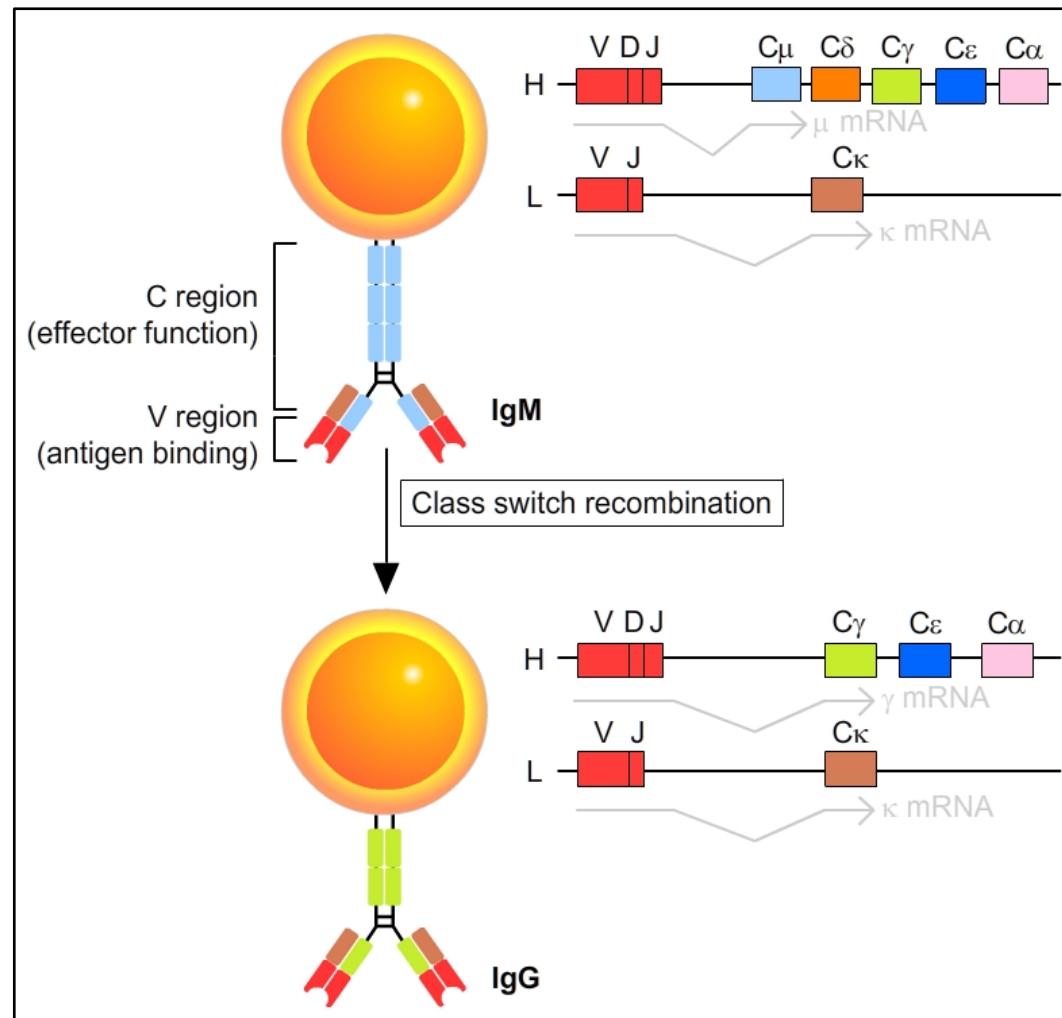


Résumé | Maturation d'affinité

- La maturation d'affinité est le processus qui permet d'augmenter l'affinité d'un anticorps produit en réponse à un antigène protéique après contact prolongé ou répété avec l'antigène. Cette augmentation d'affinité repose sur des mutations ponctuelles dans les régions V, en particulier dans les régions hypervariables fixant l'antigène, des anticorps produits.
- La maturation d'affinité n'a lieu qu'en réponse aux antigènes protéiques T-dépendants.
- La maturation d'affinité a lieu dans les centres germinatifs des follicules lymphoïdes et résulte de l'hyper-mutation somatique des gènes Ig dans les cellules B en division, suivi par la sélection des cellules B à affinité élevée par l'antigène. Une partie de la progéniture des lymphocytes B activés accèdent aux follicules lymphoïdes et forment des centers germinatifs. Au sein de ces centres germinatifs, les cellules B prolifèrent rapidement, avec un temps de doublement d'environ 6 heures, de sorte à ce qu'une seule cellule arrive à produire 5000 cellules-filles en une semaine. (L'appellation de "centre germinatif" dérive de l'observation morphologique que les régions centrales de certains follicules ne se colorient que faiblement à raison des nombreuses cellules en division, que l'on pensait être les sites de production des lymphocytes.) Lors de cette prolifération, les gènes Ig des cellules B subissent de nombreuses mutations ponctuelles. L'enzyme AID joue un rôle primordial dans la mutation somatique en échangeant des nucléotides dans les gènes Ig, les rendant susceptibles à la machinerie mutationnelle. La fréquence des mutations dans les gènes Ig est estimée être de l'ordre d'une sur 10^3 paires de base par division cellulaire, ce qui est mille fois plus élevé que la fréquence mutationnelle dans la plupart des autres gènes.
- Cette fréquence élevée de mutations garantit la génération de clones de cellules B différents dont les molécules d'Ig sont capables de fixer l'antigène immunisant avec des affinités largement variables.
- Les cellules B du centre germinatif périssent par apoptose si elles ne sont pas sélectionnées par la reconnaissance d'antigène ou par l'aide des cellules T. Alors que l'hyper-mutation somatique des gènes Ig a lieu dans les centres germinatifs, les anticorps sécrétés dans la phase initiale de la réponse immunitaire fixent l'antigène restant. Les complexes antigène-anticorps résultants sont capables d'activer le complément. Ces complexes sont présentés sur des cellules appelées cellules dendritiques folliculaires, résidentes des centres germinatifs et exprimant des récepteurs pour les parties Fc des anticorps et pour les produits du complément, qui tous les deux permettent de présenter les complexes antigène-anticorps. Ceci permet aux cellules B qui ont subi l'hyper-mutation somatique de fixer l'antigène sur les cellules dendritiques folliculaires et d'être sauvées de la mort. Les cellules B peuvent aussi fixer de l'antigène libre, l'apprêter, et en présenter des peptides aux cellules T helper du centre germinatif, afin que celles-ci fournissent des signaux de survie.
- Au cours du développement de la réponse immunitaire à un antigène protéique, et en particulier lors de rencontres répétées avec le même antigène, la quantité d'anticorps produite augmente. En conséquence, la quantité d'antigène présente diminue. Les cellules B sélectionnées à survivre sont donc contraintes à fixer l'antigène à des concentrations de plus en plus faibles, et doivent porter des récepteurs d'antigène d'affinité de plus en plus élevée. Les cellules B sélectionnées quittent le centre germinatif et sécrètent des anticorps, donnant lieu à des anticorps d'affinité toujours plus élevée au fur et à mesure que la réponse se déploie.

Recombinaison de commutation de classe (CSR)

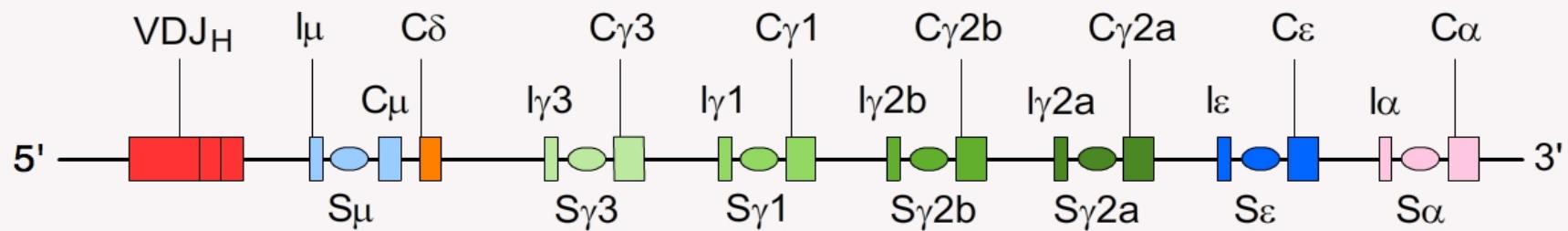
- La recombinaison de commutation de classe (Class switch recombination, CSR) permet aux cellules B d'échanger leur isotype d'IgM à d'autres isotypes (IgG, IgE ou IgA) sans pour autant modifier leur spécificité de fixation d'antigène.
- CSR est une réaction de **recombinaison-délétion** qui juxtapose l'exon VDJH réarrangé de $C\mu$ vers l'un des gènes CH en aval, soit $C\gamma$, $C\epsilon$ ou $C\alpha$.



Recombinaison de commutation de classe (CSR)

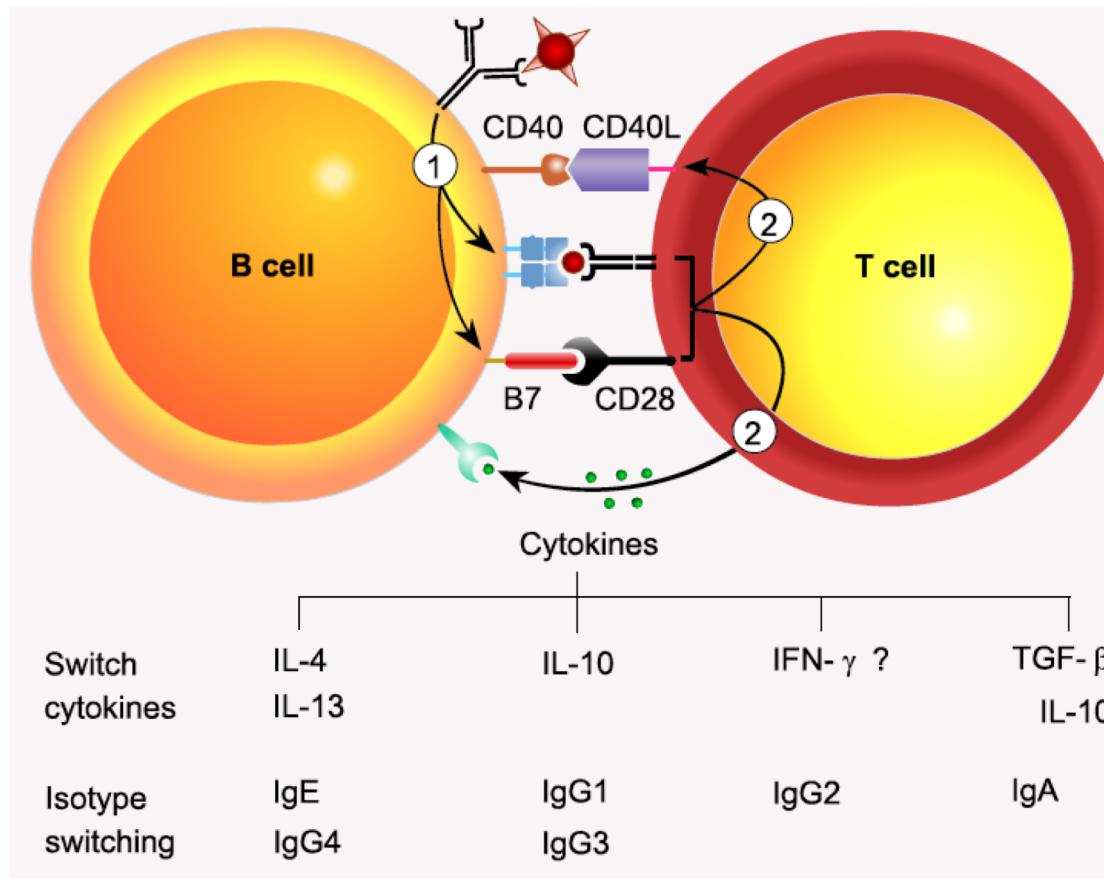
La commutation de classe ne se fait pas au hasard mais est **régulée** par des **cytokines** qui ouvrent la chromatine des deux régions S participantes.

Rearranged C_H locus



Recombinaison de commutation de classe (CSR)

- Les cytokines de commutation sont produites par des cellules T activées co-spécifiques.
- Les cytokines induisent le type d'anticorps le mieux adapté à combattre le type de pathogène rencontré.

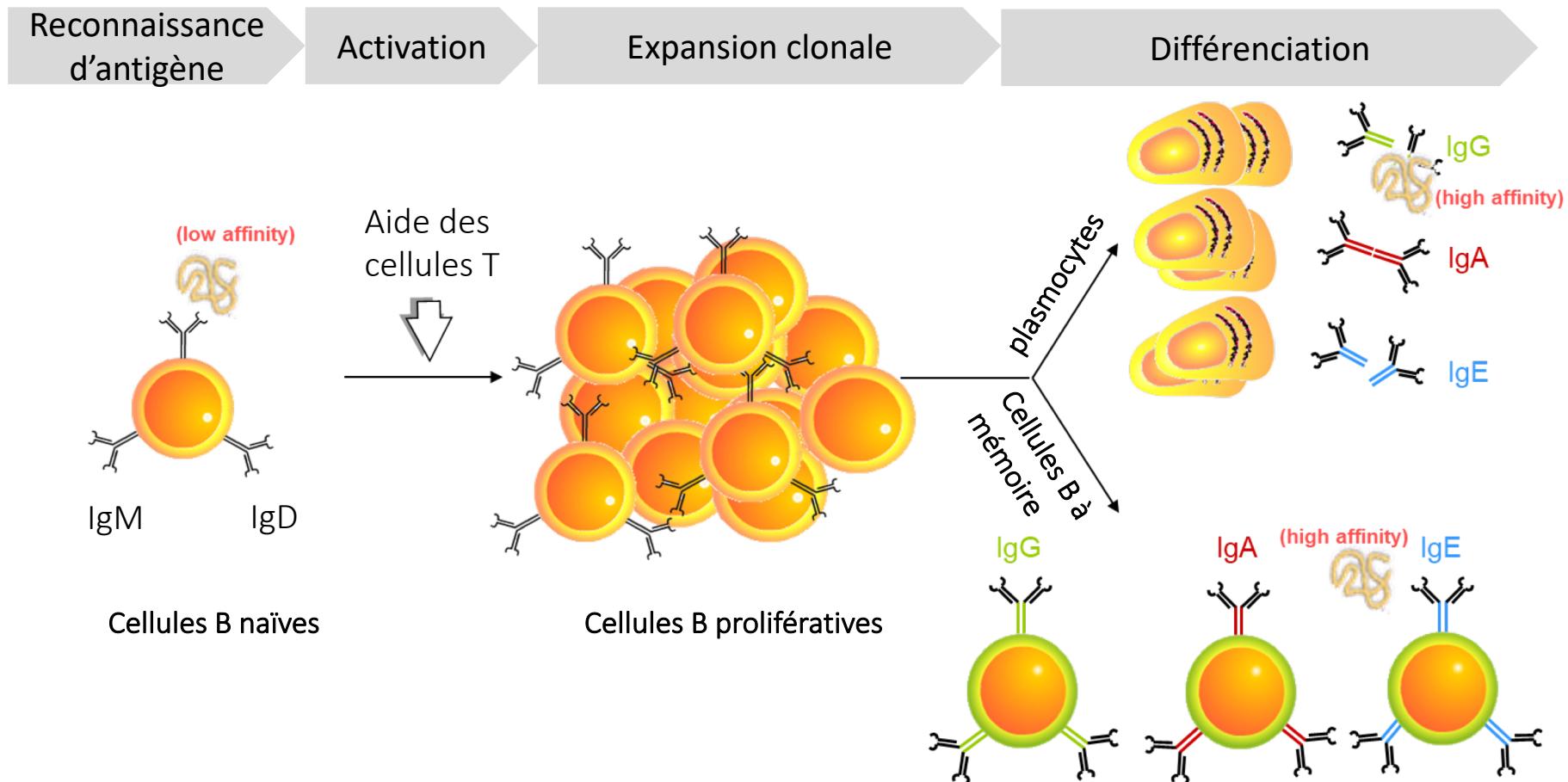


(chez l'homme)

Résumé | Commutation de classe des chaînes lourdes

- Les cellules T helper stimulent la progéniture des lymphocytes B exprimant IgM et IgD à produire des anticorps d'isotypes de chaînes lourdes différents.
- La commutation de classe des chaînes lourdes est initiée par une combinaison de signaux médiés par CD40L et les cytokines. En l'absence de CD40 ou de CD40L, les cellules B ne sécrètent que des IgMs et ne commutent pas vers d'autres isotypes, ce qui illustre le rôle primordial de cette paire de ligand/récepteur dans la commutation de classe.
- Les bases moléculaires de la commutation de classe des chaînes lourdes : les cellules B produisant des IgM, qui n'ont pas encore commuté, contiennent dans leur locus de chaîne lourde d'Ig un gène VDJ réarrangé adjacent au premier cluster de gènes de chaîne lourde, en l'occurrence $C\mu$. Donc, le premier anticorps produit par les cellules B est IgM. Les signaux en provenance de CD40 et des récepteurs des cytokines stimulent la transcription en continu jusqu'à l'une des régions constantes en aval de $C\mu$. Dans l'intron 5' de chaque région constante (à l'exception de $C6$) se trouve une séquence nucléotidique conservée appelée la région de commutation. Quand une région constante en aval devient transcriptionnellement active, la région de commutation en 3' de $C\mu$ recombine avec la région de commutation en 5' de cette région constante en aval, et l'ADN entre les deux est délétré. L'enzyme appelée désaminase induite par activation (activation-induced deaminase, AID) joue un rôle central dans ces événements parce qu'elle rend les nucléotides susceptibles au clivage et donc accessibles à la recombinaison. Les signaux provenant de CD40 induisent l'expression d'AID. Ce processus s'appelle la recombinaison de commutation. Il permet de rapprocher la région VDJ réarrangée d'une région C en aval. En conséquence, la cellule B commence à produire une nouvelle classe de chaîne lourde (qui est déterminé par la région C de l'anticorps) associé à la même spécificité que l'anticorps produit par la cellule B originale (puisque la spécificité est déterminée par la région VDJ réarrangée).
- Les cytokines produites par les cellules T helper déterminent quelle classe de chaîne lourde sera produite. Par exemple, la production d'anticorps opsonisants, qui se fixent aux récepteurs Fc des phagocytes, est stimulée par l'interféron (IFN)- γ , la cytokine-clé des cellules TH1. En revanche, la commutation vers la classe d'IgE est stimulée par l'interleukine (IL)-4, la cytokine-clé des cellules TH2. De ce fait, la nature de la réponse des cellules T helper à un microbe donné oriente la réponse d'anticorps subséquente, et l'optimise pour combattre le microbe en question. Ceci constitue un exemple excellent de la façon coordonnée dont les différentes composantes du système immunitaire sont régulées, de leur fonctionnement concerté dans la défense contre différents types de microbes, et du rôle de 'directeur général' des cellules T helper dans les réponses immunitaires.
- La nature des isotypes d'anticorps produits est également influencée par le site de la réponse immunitaire. Par exemple, les anticorps IgA sont les isotypes majeurs produits dans les tissus lymphoïdes muqueux.

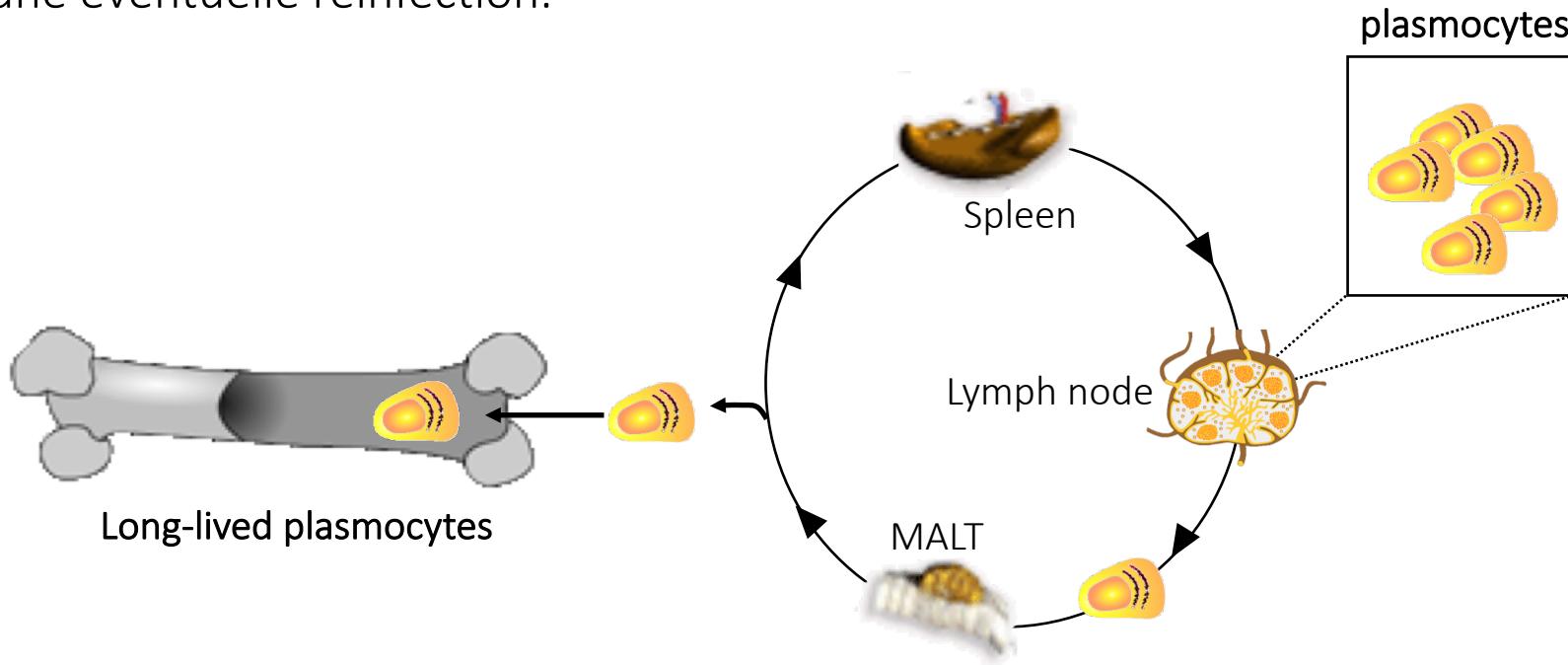
Conséquences de la réaction du centre germinatif



- La réaction folliculaire donne lieu à des plasmocytes de classe commutée et à des cellules B à mémoire. Les cellules B à mémoire n'expriment plus d'IgD et d'IgM, mais portent des Igs membranaires de chaîne lourde IgG, IgA ou IgE.
- La réaction folliculaire donne lieu à des Igs d'affinité élevée.

Plasmocytes folliculaires

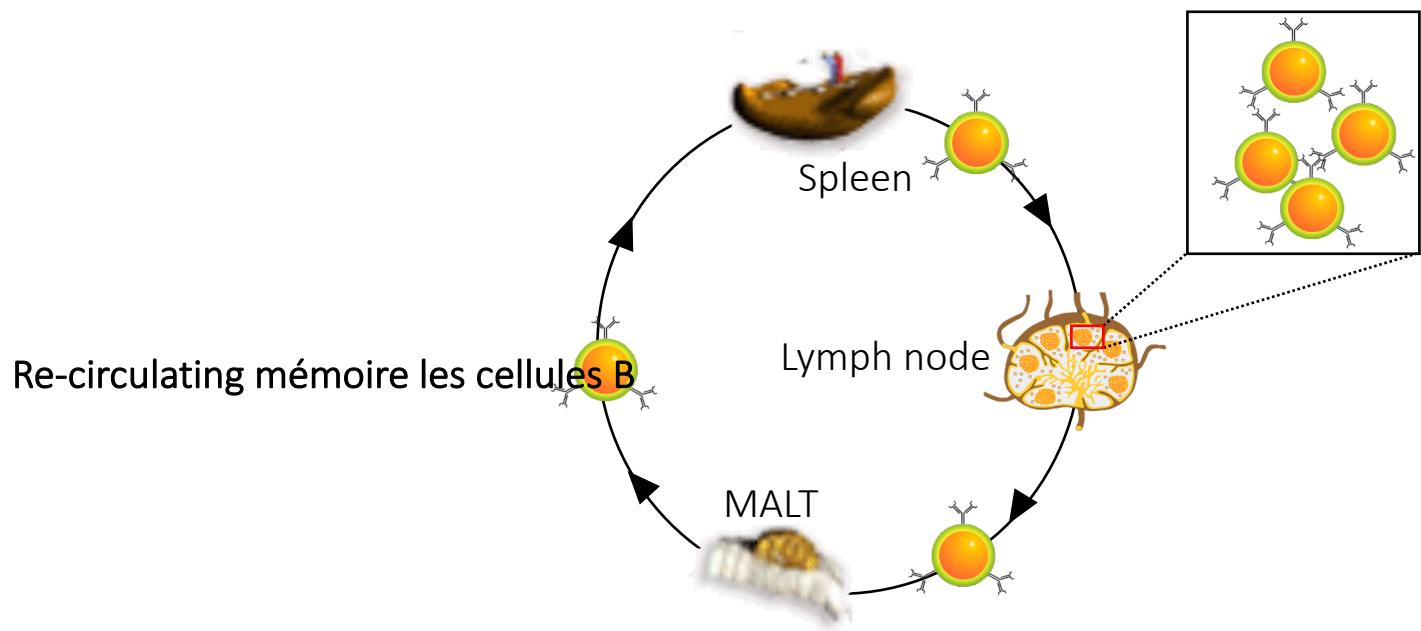
- Les plasmocytes folliculaires rejoignent des niches de survie comme la moelle osseuse.
- Les plasmocytes folliculaires sécrètent des anticorps en permanence, ce qui contribue de façon importante à la maintenance des taux d'anticorps sériques longtemps après le contact avec l'antigène et permet de protéger l'hôte contre une éventuelle réinfection.



Les cellules B à mémoire

- Les cellules B à mémoire peuvent rester dans l'organe lymphoïde où elles ont été activées, ou recirculer entre organes lymphoïdes secondaires, à l'instar des cellules B naïves.
- Les cellules B à mémoire survivent pendant des années. Lors d'une réexposition au même antigène, elles prolifèrent et réexpriment leurs fonctions effectrices de façon accélérée par rapport aux lymphocytes naïfs.

Resident mémoire les cellules B



Réponse des cellules B T-dépendante | La réaction folliculaire

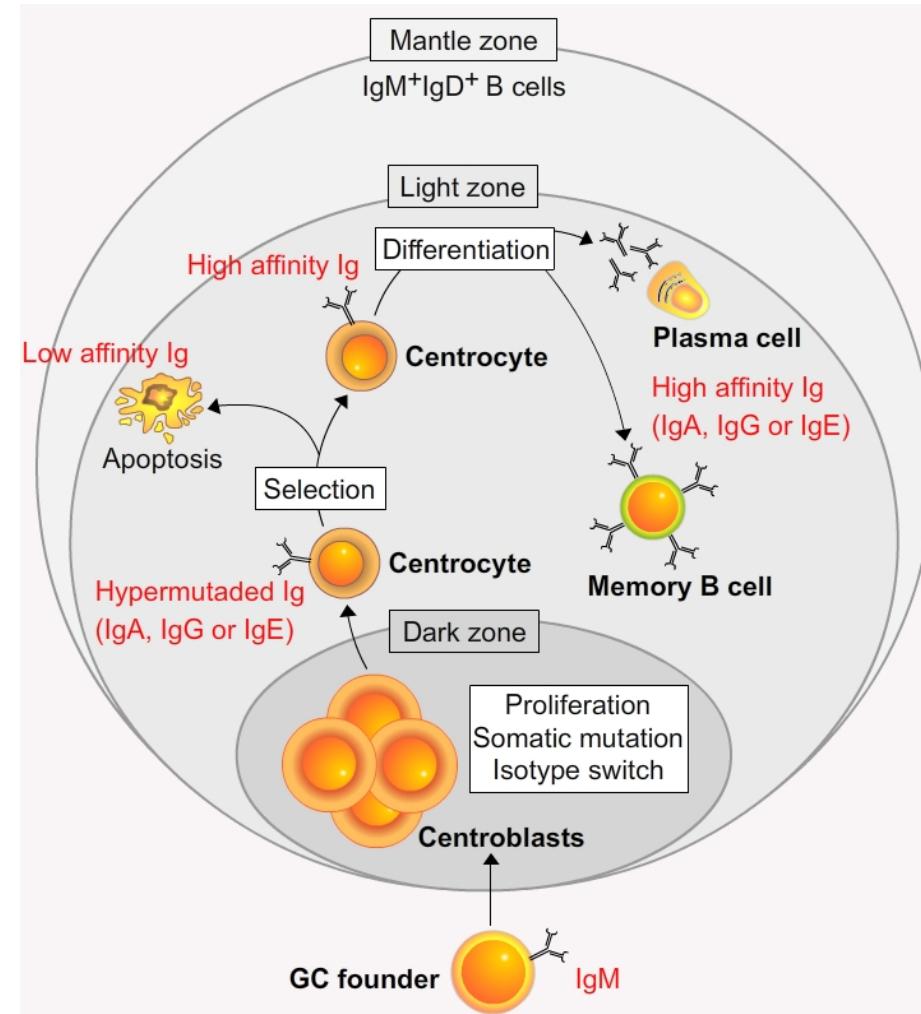
Signal 1 et 2 lancent l'expansion clonale des cellules B et leur différenciation (réaction extra-folliculaire et folliculaire).

Réaction extra-folliculaire:

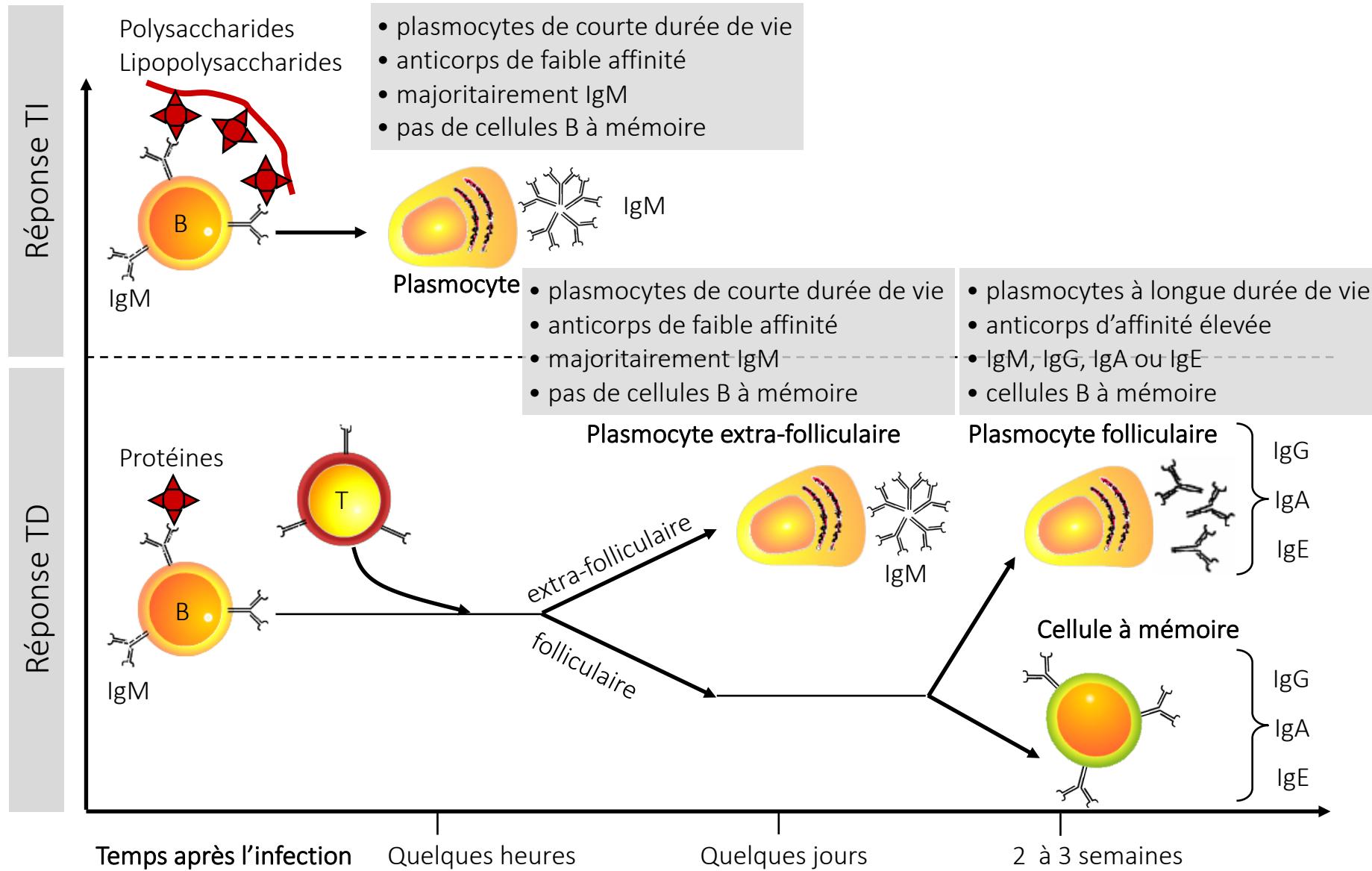
- Une partie des cellules B se différencient immédiatement en plasmocytes produisant des IgM
- Rapide, sans mémoire, de faible affinité
- Garantit une première ligne de défense

Réaction folliculaire: plusieurs phases

- les cellules B se divisent activement dans le follicule
- L'hyper-mutation somatique augmente l'affinité des Ig
- recombinaison de commutation de classe (IgM → IgA, IgG ou IgE)
- la sélection (FDC, Th) garantit la spécificité de la responsa
- Donne lieu à des cellules B à mémoire, à affinité élevée
- Implique une modification d'ADN irréversible
- A lieu dans le centre germinatif des organes lymphoïdes secondaires



Conclusion | Réponse des cellules B



7.3 Phase effectrice

- 7.3.1 Neutralisation
- 7.3.2 Activation du complément
- 7.3.3 Opsonisation
- 7.3.4 ADCC
- 7.3.5 Transcytose et IgA

Fonctions effectrices des anticorps

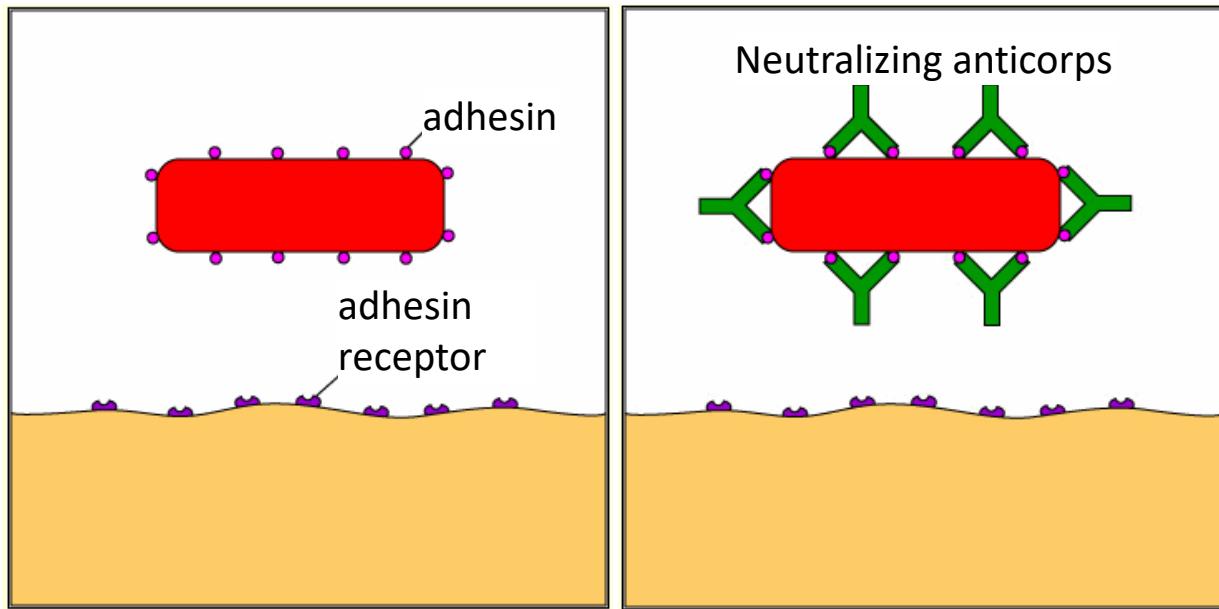
- Les anticorps remplissent leurs fonctions effectrices:
 - à distance, loin de leur site d'induction, en circulant dans le sang et les fluides extra-cellulaires
 - seulement après avoir fixé l'antigène qui les a induits
 - si nécessaire, en traversant les barrières épithéliales (transcytose)
- Un anticorps donné n'est pas nécessairement capable d'assurer toutes les fonctions effectrices: les fonctions effectrices des anticorps sont régies par la classe de la chaîne lourde.
- Les fonctions effectrices des anticorps incluent:
 - la neutralisation
 - l'activation du complément
 - l'opsonisation
 - l'ADCC (antibody-mediated cell-dependent cytotoxicity)
 - l'activation des mastocytes

Fonctions des anticorps: Neutralisation

Processus lors duquel les anticorps

- Se fixent aux bactéries et virus et inhibent leur capacité infectieuse.
- Interfèrent avec les activités biologiques des toxines ou des adhésines bactériennes en empêchant leur interaction avec un récepteur cellulaire.
- Les IgM et IgG à affinité élevée et les IgA sont efficaces dans la neutralisation.

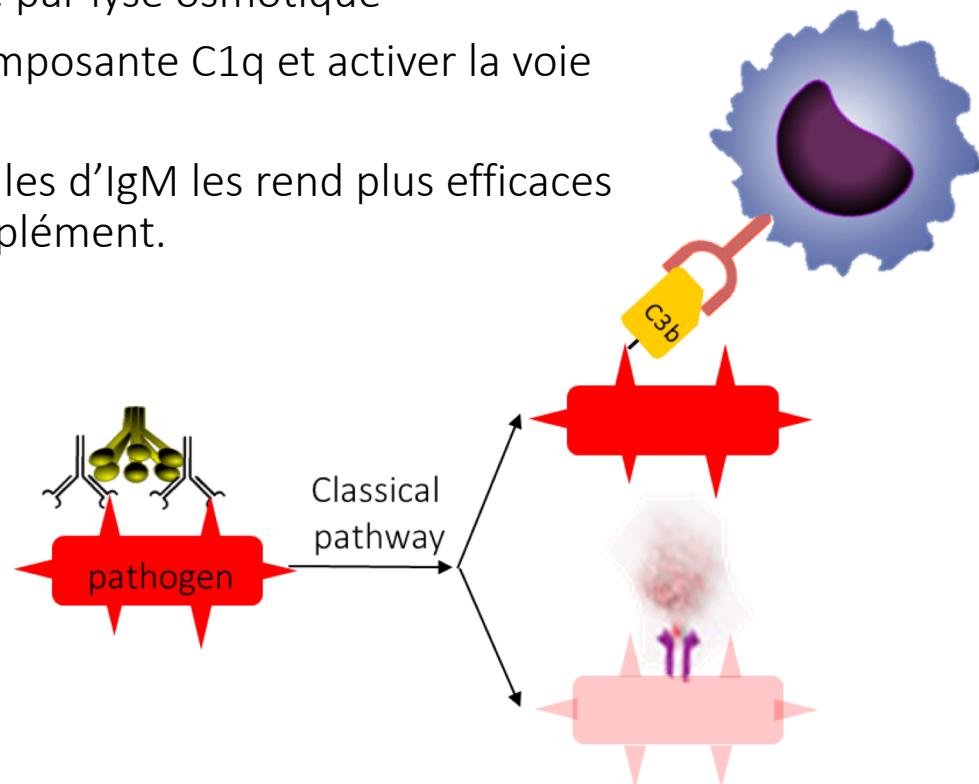
Isotype	Neutralisation des pathogènes
IgM	+
IgD	-
IgG	+
IgA	+
IgE	-



Fonctions des anticorps: Activation du complément

- Les anticorps se fixent aux pathogènes, lient la composante C1q, et activent la cascade du complément par la **voie classique**
- Le complément
 - déclenchent l'**addition covalente** de C3b à la surface des pathogènes, ce qui les prépare à être ingérés par les phagocytes.
 - Relarguent les **anaphylatoxines** C3a et C5a
 - favorisent l'**assemblage du complexe d'attaque membranaire (MAC)** et la mort du pathogène par lyse osmotique
- seuls les **IgM et IgG** savent lier la composante C1q et activer la voie classique du complément.
- La nature pentamérique des molécules d'IgM les rend plus efficaces que les IgG dans l'activation du complément.

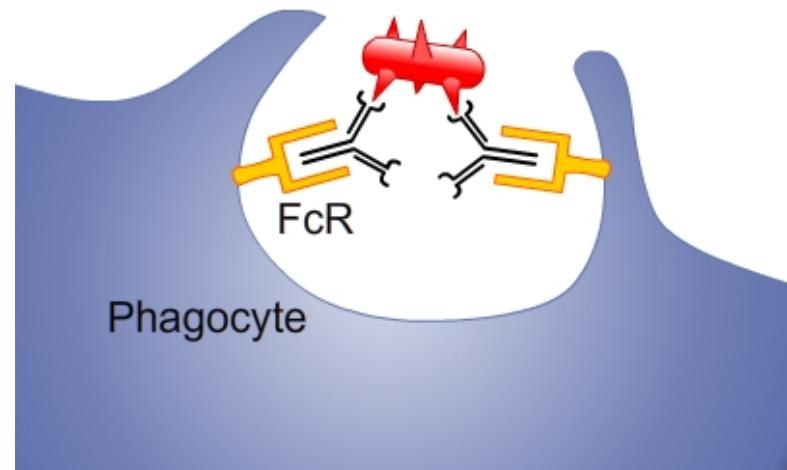
Isotype	Neutralisation des pathogènes	Activation du complément
IgM	+	+++
IgD	-	-
IgG	+	+
IgA	+	-
IgE	-	-



Fonctions des anticorps: Opsonisation

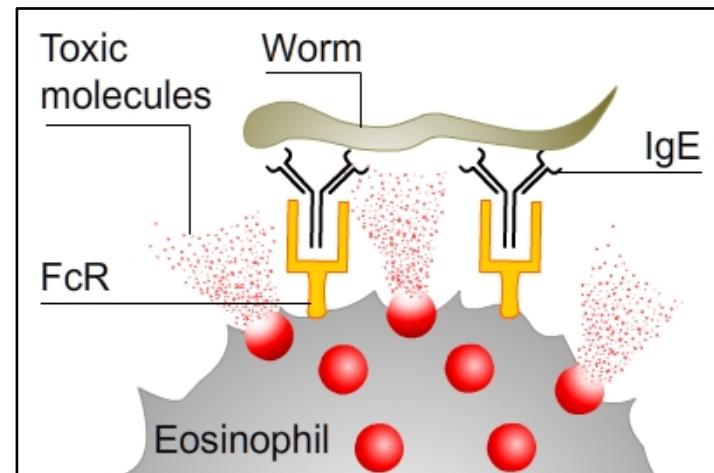
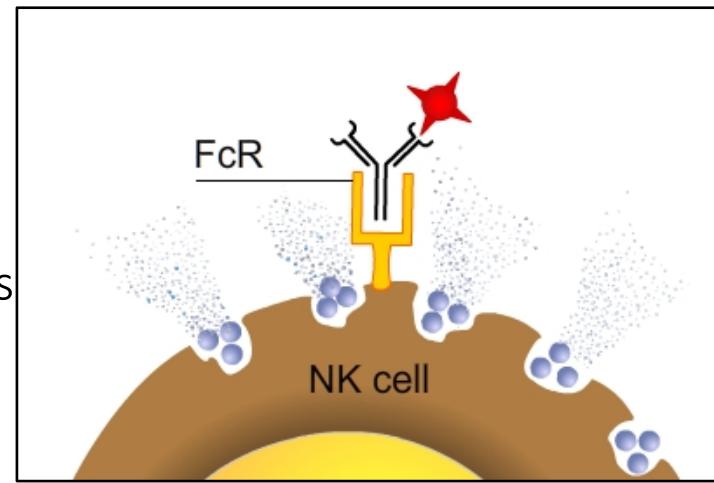
- Stimule la **phagocytose** des macrophages et neutrophiles via le FcR.
- Le couplage (cross-link) du FcR induit la phagocytose
- Deux classes d'anticorps agissent en tant qu'opsonines: **IgG et IgA**
- IgG est une opsonine plus efficace qu'IgA

Isotype	Neutralisation des pathogènes	Activation du complément	Fixation aux macrophages
IgM	+	+++	-
IgD	-	-	-
IgG	+	+	+
IgA	+	-	+
IgE	-	-	-



Fonctions des anticorps: ADCC

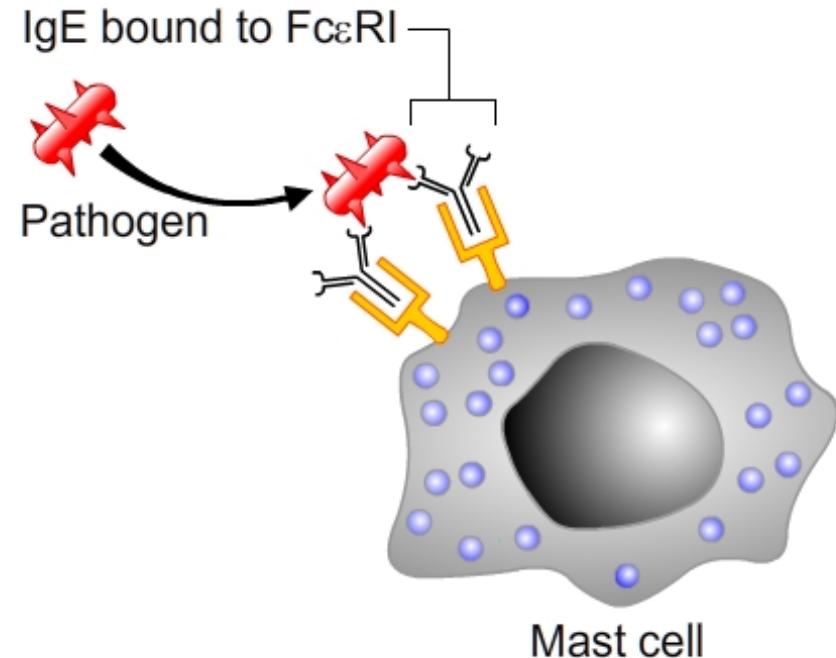
- Processus lors duquel les anticorps se fixent aux pathogènes ou aux cellules infectées et induisent la **dégranulation des cellules cytotoxiques**, comme les **cellules NK et les éosinophiles**, sur la cellule cible. L'ADCC entraîne la mort de la cellule cible.
- Deux classes d'anticorps fonctionnent dans l'ADCC: **IgG et IgE**
 - IgG stimule la dégranulation des cellules NK
 - IgE stimule la dégranulation des éosinophiles



Isotype	Neutralisation des pathogènes	Activation du complément	Fixation aux macrophages	ADCC
IgM	+	+++	-	-
IgD	-	-	-	-
IgG	+	+	+	+
IgA	+	-	+	-
IgE	-	-	-	+

Fonctions des anticorps: dégranulation des mastocytes

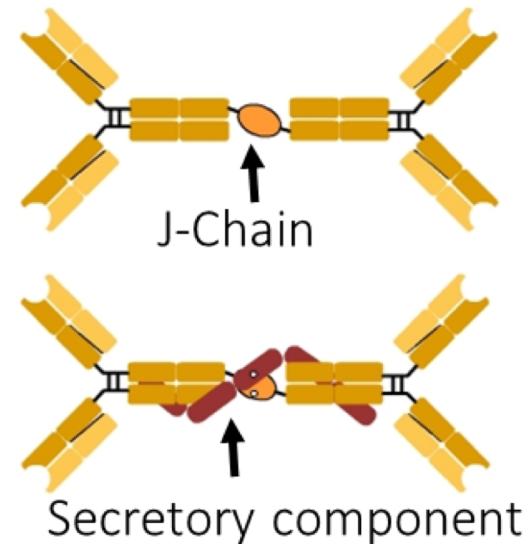
- A lieu lorsque les IgE se fixent aux récepteurs Fc ϵ R des mastocytes. Les IgE peuvent se fixer sur des vers parasitiques ou des allergènes
- Favorisent des changements vasculaires locaux permettant de recruter des cellules effectrices et de stimuler les contractions des muscles lisses qui facilitent l'expulsion des vers



Isotype	Neutralisation des pathogènes	Activation du complément	Fixation aux macrophages	ADCC	Activation des mastocytes
IgM	+	+++	-	-	-
IgD	-	-	-	-	-
IgG	+	+	+	+	-
IgA	+	-	+	-	-
IgE	-	-	-	+	+

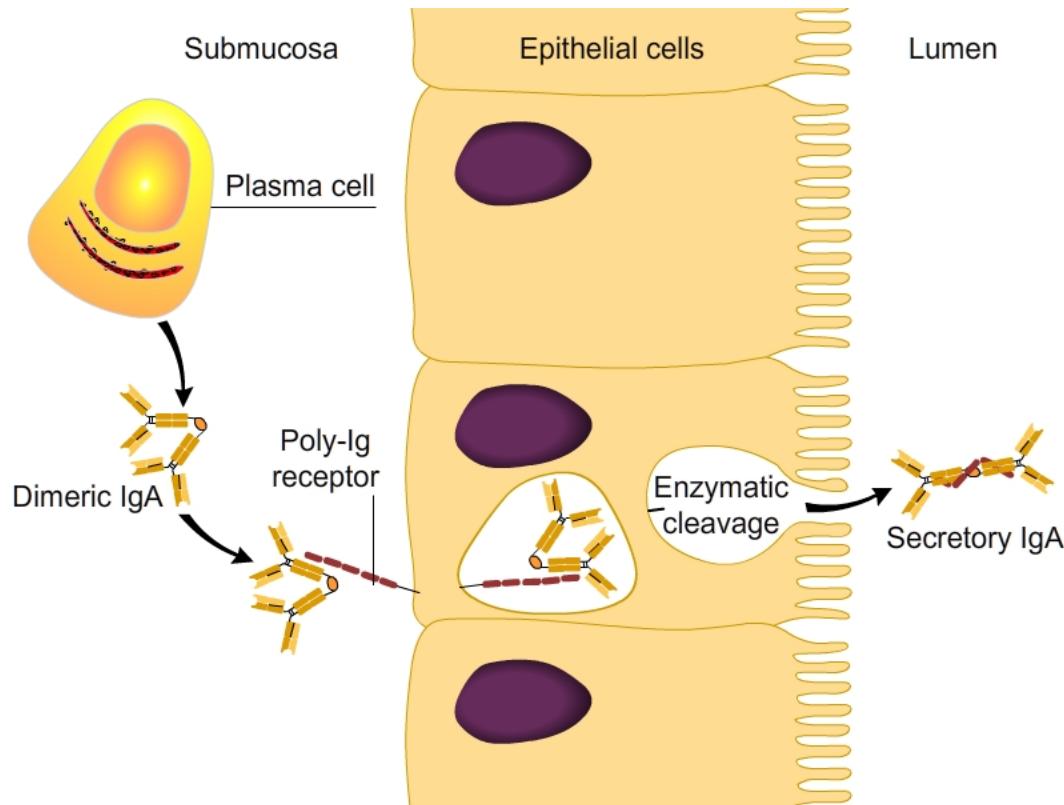
Fonctions des anticorps: IgA

- ♦ 10-15% des Ig du sérum, Ig
- ♦ prédominante dans le lait maternel, la salive, les larmes, les muqueuses respiratoire, digestif et urogénital.
- ♦ Production journalière d'IgA sécrétoire: 5-15g!
- ♦ L'IgA est sécrété sous forme de dimère ou de tétramère lié covalence à une chaîne J qui peut interagir avec un composant de l'épithélium.
- ♦ Les plasmocytes sécrétant l'IgA se concentrent le long des surfaces muqueuses (p.ex. dans le jéjunum de l'intestin grêle: 2.5×10^{10} – ce qui équivaut à un nombre plus élevé de plasmocytes que dans la moelle osseuse, la lymphe et la rate combinées)



Isotype	Neutralisation des pathogènes	Activation du complément	Fixation aux macrophages	ADCC	Activation des mastocytes	Sérum (%)	Sécrétions muqueuses
IgM	+	+++	-	-	-	10	+
IgD	-	-	-	-	-	0.2	-
IgG	+	+	+	+	-	75	+/-
IgA	+	-	+	-	-	15	+
IgE	-	-	-	+	+	0.004	-

Fonctions des anticorps: Transcytose d'IgA

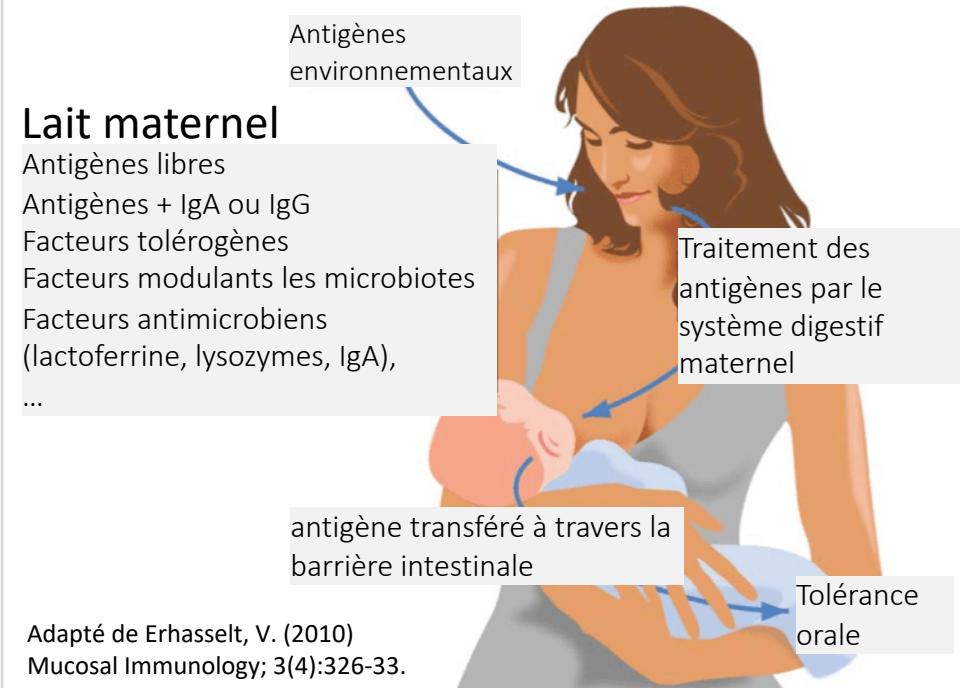


- La composante sécrétatoire protège l'IgA contre la digestion dans l'environnement riche en protéases des muqueuses
- Peut connecter ('cross-link') des molécules larges aux épitopes multiples
- Empêche l'adhérence des pathogènes aux cellules muqueuses

Fonctions des anticorps: transfert placentaire

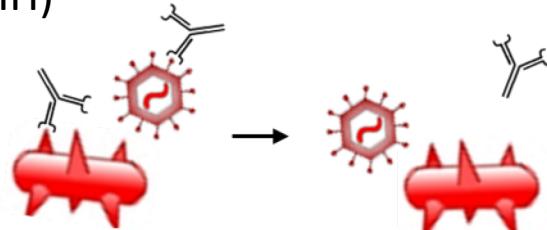
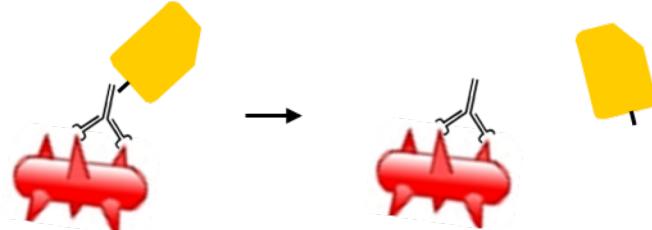
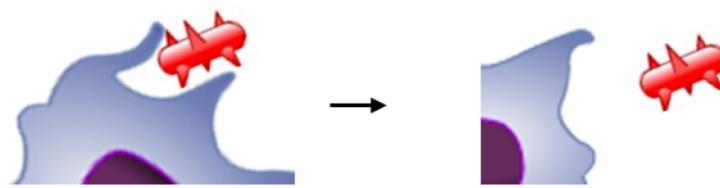
- Certains anticorps sont capables de traverser les couches épithéliales, d'accéder aux muqueuses (des organes respiratoires, gastrointestinaux et urogénitaux) et d'être exportés dans le lait maternel.
- Majoritairement IgA, mais également IgG transmis de la mère à l'enfant pendant la période de gestation

Avantages immunitaires de l'allaitement



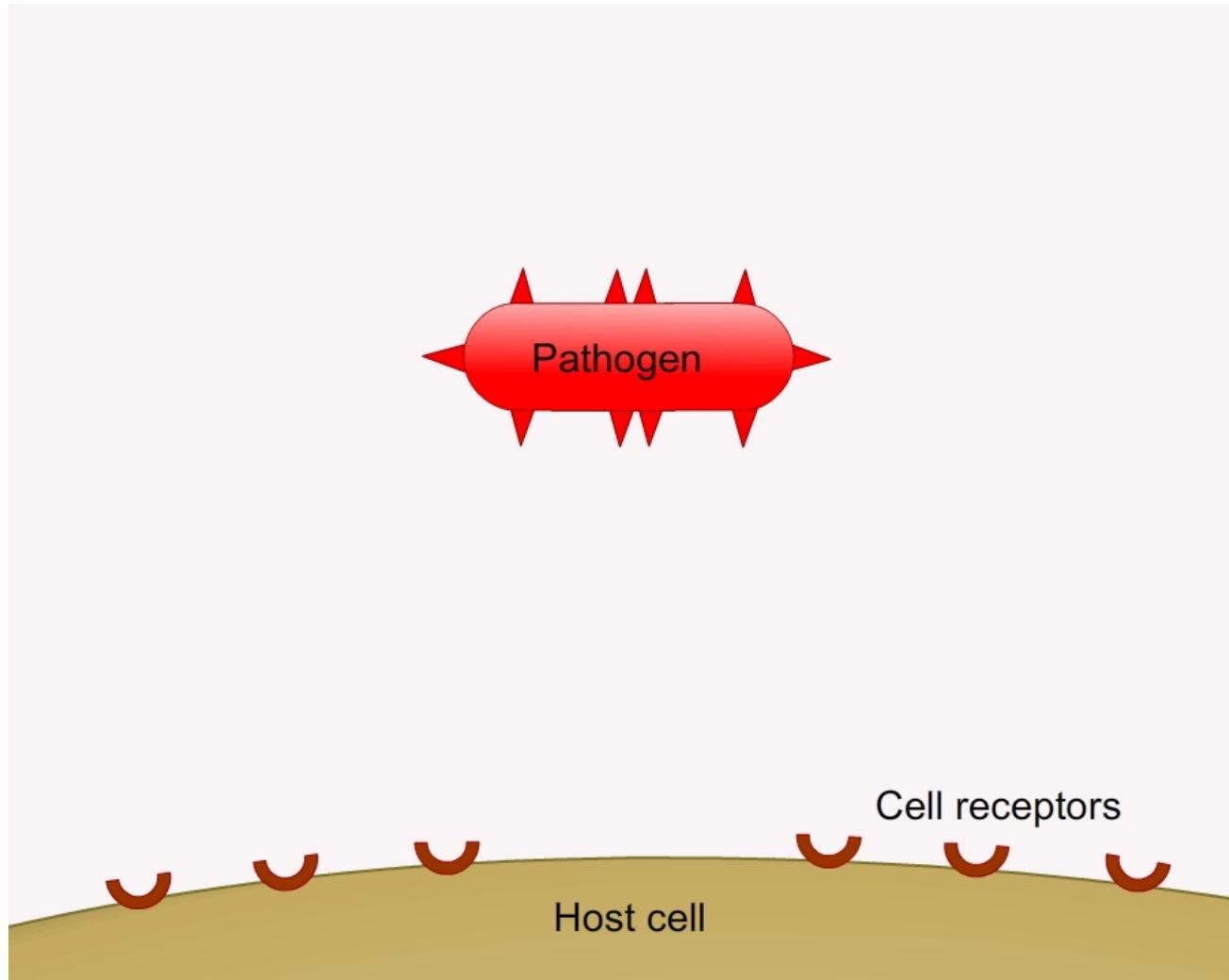
Isotype	Neutralisation des pathogènes	Activation du complément	Fixation aux macrophages	ADCC	Activation des mastocytes	Sérum (%)	Sécrétions muqueuses	Transfert placentaire
IgM	+	+++	-	-	-	10	+	-
IgD	-	-	-	-	-	0.2	-	-
IgG	+	+	+	+	-	75	+/-	+
IgA	+	-	+	-	-	15	+	-
IgE	-	-	-	+	+	0.004	-	-

Évasion de l'immunité humorale par les microbes

Mécanisme	Exemple
Variation antigénique	Nombreux virus (p.ex. Influenza, VIH) Bactéries (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i>) 
Empêcher l'activation du complément	Nombreuses bactéries 
Échapper à la phagocytose	<i>Pneumococcus</i> 

Résumé | Fonctions des anticorps

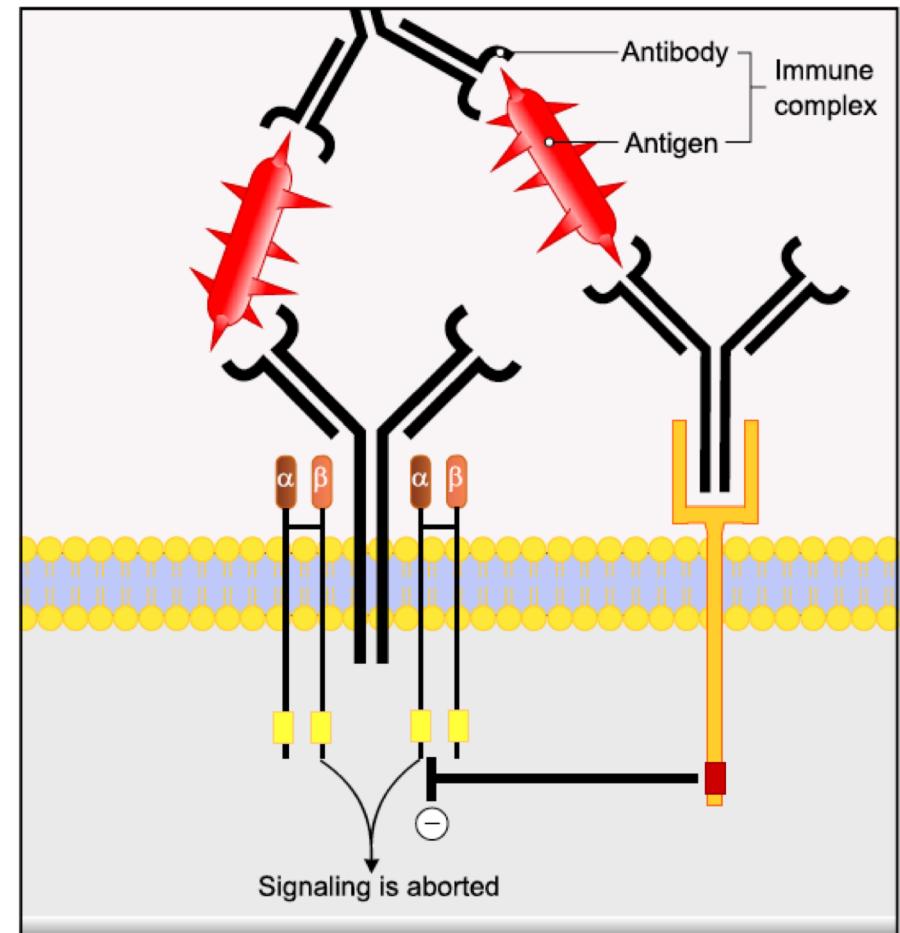
1. Neutralisation
2. Activation du complément
 - Phagocytose (C3b)
 - Formation du MAC
3. Opsonisation
4. ADCC
5. Dégranulation des mastocytes



7.4 Phase de contraction

Termination de la réponse des cellules B

- La réponse des cellules B se termine quand les antigènes décorés d'IgG, des immunoglobulines qui apparaissent tard dans la réponse d'anticorps primaire, se lient au récepteur Fc inhibiteur (Fc γ RIIb) qui est exprimé en permanence sur les cellules B.
- Le Fc γ RIIb antagonise la transduction du signal du récepteur des cellules B (BCR).



Objectifs d'apprentissage

- Activation des cellules B – Décrire la séquence d'évènements requis afin de générer une réponse des cellules B
 - Où et comment les antigènes sont-ils échantillonnés et présentés aux lymphocytes B?
 - Quelles molécules sont impliquées dans l'engagement de la réponse des cellules B?
 - Comment est induite la tolérance?
- Différenciation des cellules B - Décrire les étapes requises pour déclencher une réponse secondaire
 - Qu'est-ce que la maturation d'affinité?
 - Comment les cellules B portant des BCR à affinité élevée sont-elles sélectionnées?
 - Qu'est-ce qui contrôle la différenciation des cellules B en cellules à mémoire / effectrices?
- Fonctions des cellules B – Décrire les fonctions effectrices médiées par les lymphocytes B
 - Comment les anticorps contrôlent-ils les infections microbiennes?
 - Comment les anticorps activent-ils le système du complément?
 - Qu'est-ce que l'opsonisation?