

# Synthèse des anticorps et leur diversité ;

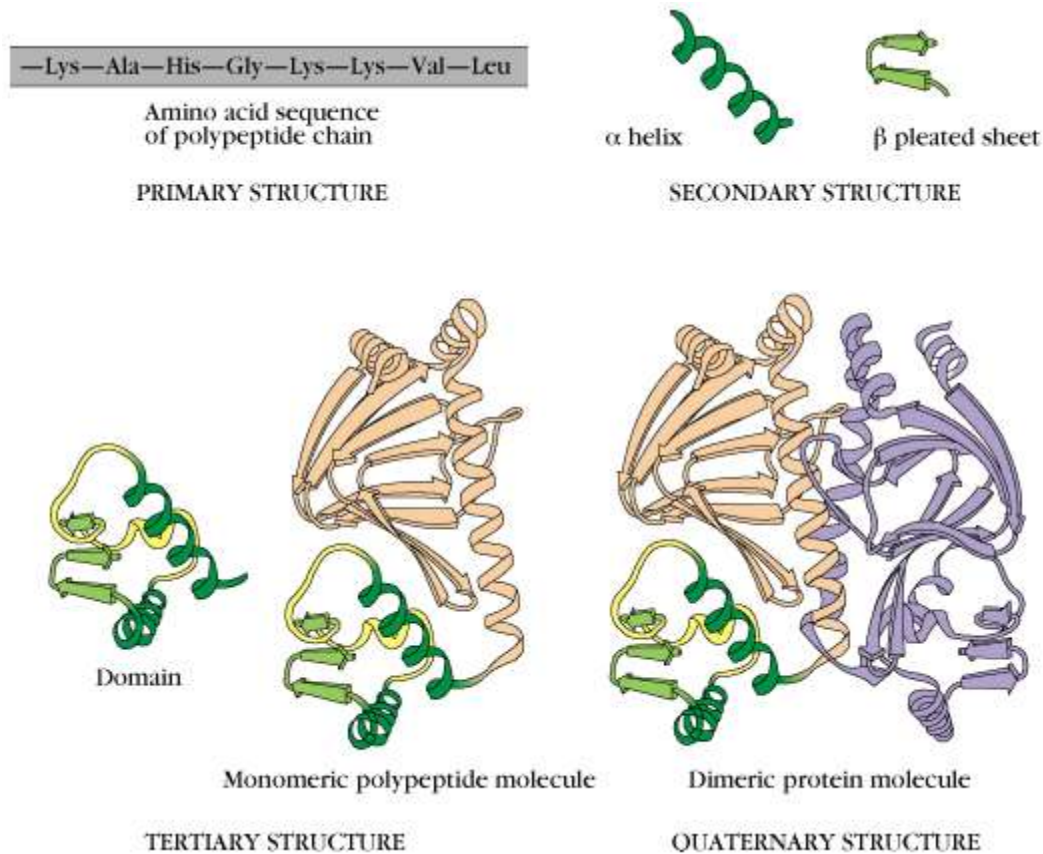
épitopes B ; différenciation et maturation des lymphocytes B.

# Epitope ou déterminant antigénique

- Le terme d'antigène désigne généralement la molécule antigénique dans son ensemble même si seule une partie de celle-ci est reconnue par l'immunorécepteur
- On réserve le terme d'épitope (= déterminant antigénique) à la partie de l'antigène qui interagit réellement avec l'immunorécepteur
- Un même antigène peut avoir de multiples épitopes

# Epitope

- L'épitope peut impliquer les *quatre niveaux de structure* d'une protéine



# Généralités sur la production des anticorps

Préexistence dans la moelle avant tout contact avec l'antigène (génération aléatoire du complexe VDJ donc de l'activité anticorps)

La production en quantité importante est déclenchée par les contacts antigéniques

Disponibilité grande à l'ensemble de l'organisme (de par leur grande solubilité et donc diffusion dans tous les espaces extracellulaires)  
meilleure diffusion des IgG / aux IgM

Affinité qui va augmentant avec :  
les stimulations antigéniques  
les isotypes IgG > IgM



# Les phases indépendantes et dépendantes de l'antigène

**Indépendante : Dans la moelle**

Génération au hasard de la spécificité anticorps par réarrangement VDJ.

Élimination des auto-anticorps (voir Thymus pour les T)

Passage dans la circulation de lymphocytes B exprimant une IgM qui vont coloniser rate et ganglions

**Dépendante de l'antigène :**

Contact épitope IgM de membrane (BCR) entraîne l'activation de la cellule avec l'aide d'un CD4Th<sub>1</sub> et de co-signaux CD40-CD40L & B7CD28

## Lieu d'activation des lymphocytes B

Pour les antigènes circulants : majoritairement dans la rate

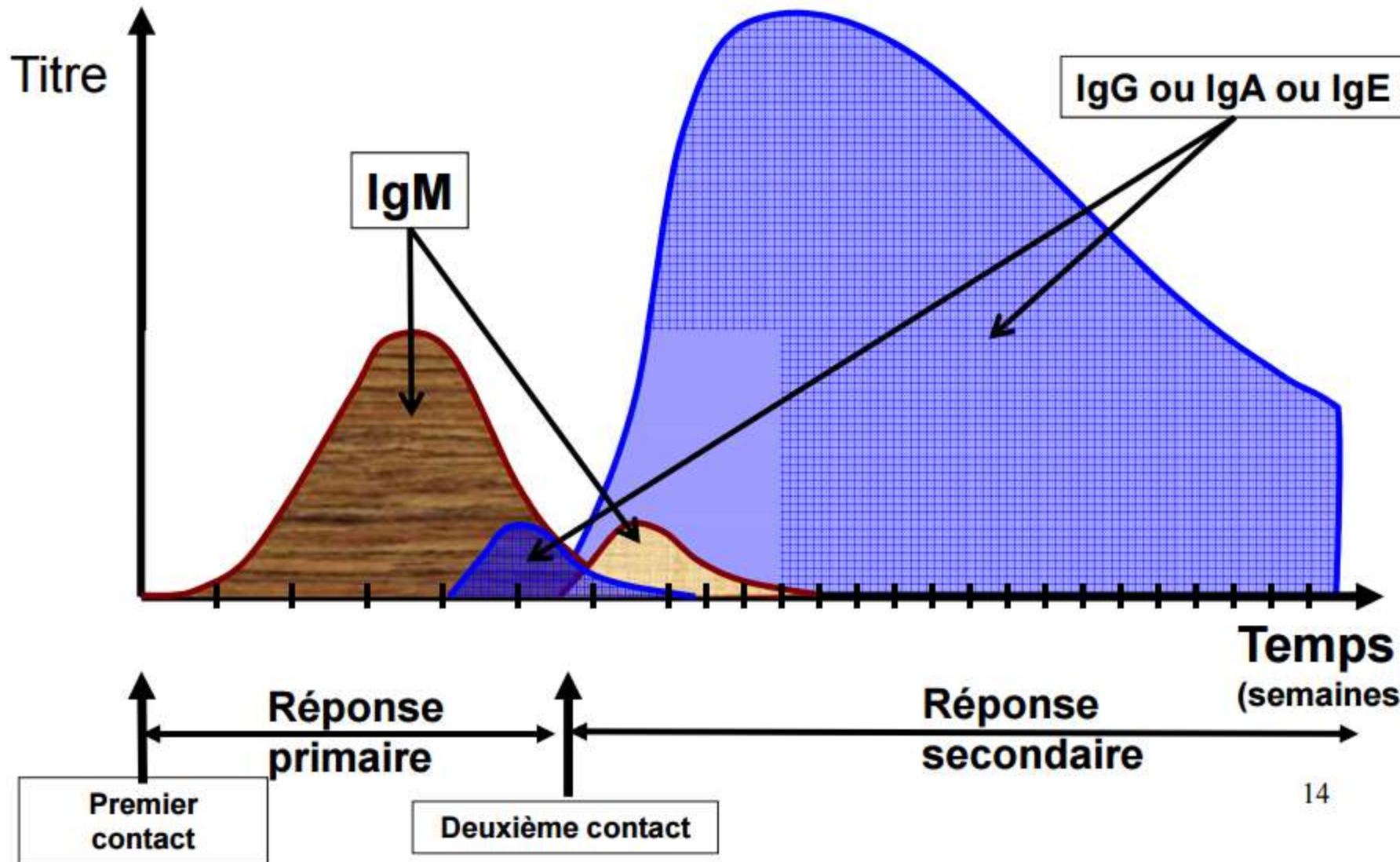
Pour les antigènes tissulaires :  
dans le ganglion de drainage

## Chronologie des contacts avec l'Ag

Réponse primaire : la première

Réponse secondaire : la seconde

# Dynamique de la réponse humorale



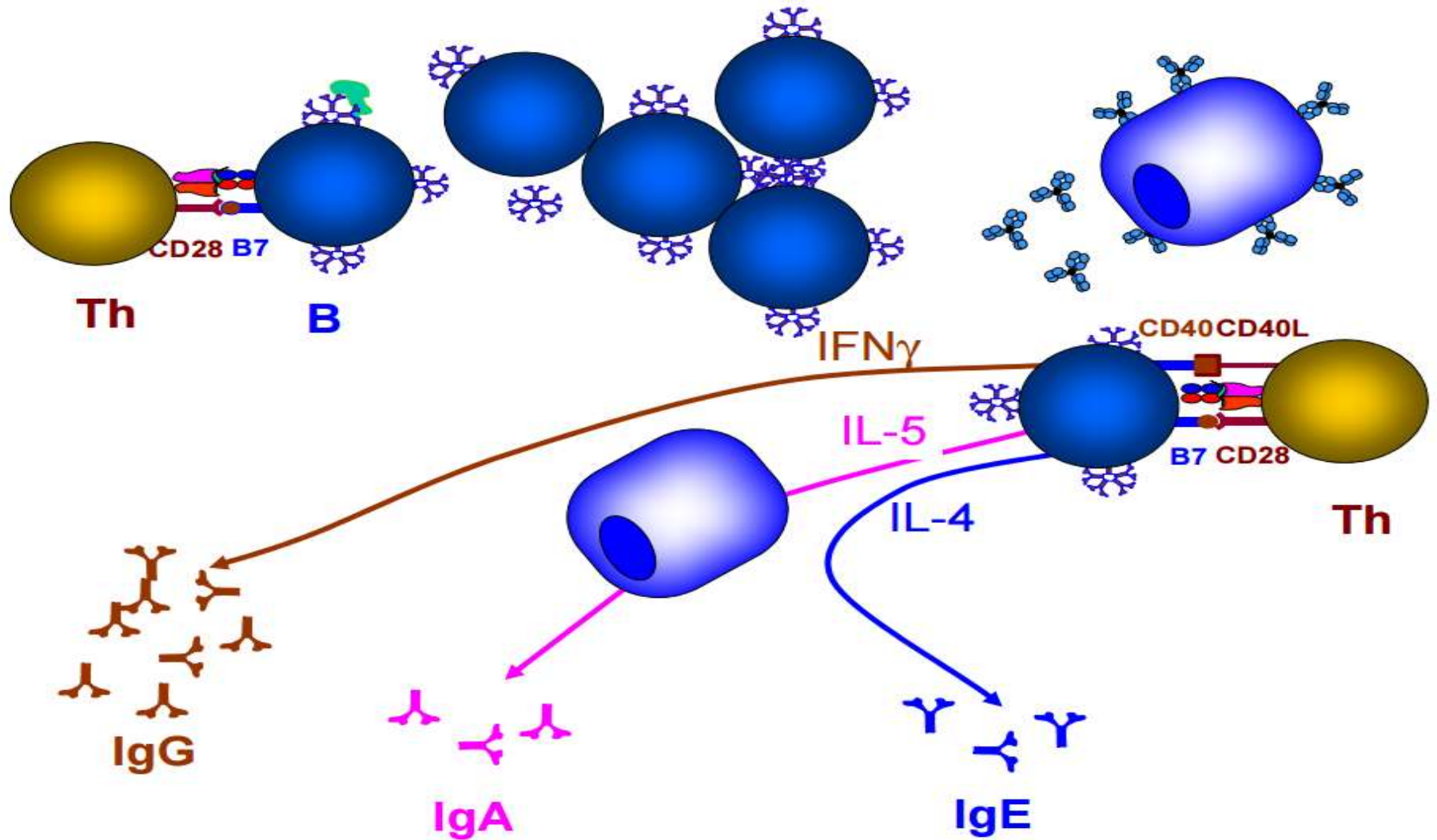


# Dynamique de la réponse humorale

	<b>Temps de latence</b>	<b>Isotype</b>	<b>Titre Ac</b>	<b>Durée</b>	<b>Affinité Ac</b>
<b>Premier contact avec l'antigène</b>	<b>Long (1 semaine)</b>	<b>IgM</b>	<b>Faible</b>	<b>Courte</b>	<b>Faible</b>
<b>Deuxième et troisième contact avec l'antigène</b>	<b>Court (qq jours à qq heures)</b>	<b>Autre que IgM</b>	<b>Elevé</b>	<b>Longue</b>	<b>Forte</b>



# Aspects cellulaires



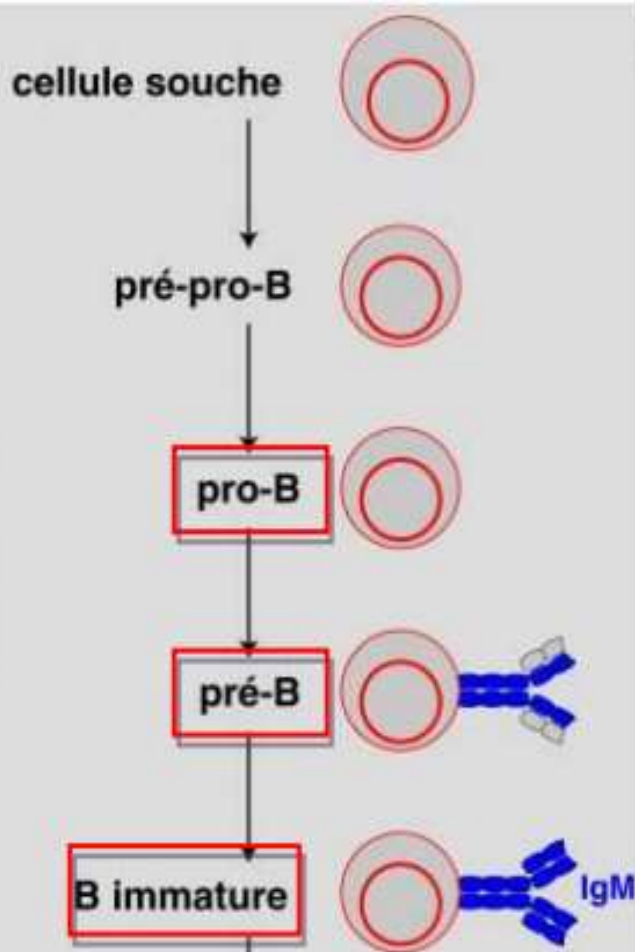
# Aspects cellulaires

- Divers cellules interviennent successivement:
  - Les CPA: les cellules présentatrices de l'antigène sont essentiellement:
    - Les cellules dendritiques folliculaires
  - Les TH
  - Les LB

## II / Différenciation des lymphocytes B

- Deux grandes phases :
- Phase antigène-indépendante : Différenciation et maturation dans l'organe lymphoïde primaire (moelle osseuse). Passage de la cellule souche à la cellule lymphocytaire B mature naïve. Cette phase élimine les LB auto-réactifs pour établir la tolérance.
- Phase antigène-dépendante : Production d'Anticorps et de LB mémoire dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions ou rate). Rencontre avec l'Ag en périphérie ; stade de maturation terminale : formation de cellules effectrices, les plasmocytes

**Moelle osseuse**



**Périphérie**



Gènes chaîne lourde	Gènes chaîne légère
configuration germinale	configuration germinale
réarrangement D-J	
réarrangement V-DJ	
	réarrangement V-J
épissages $\mu$ et $\delta$	



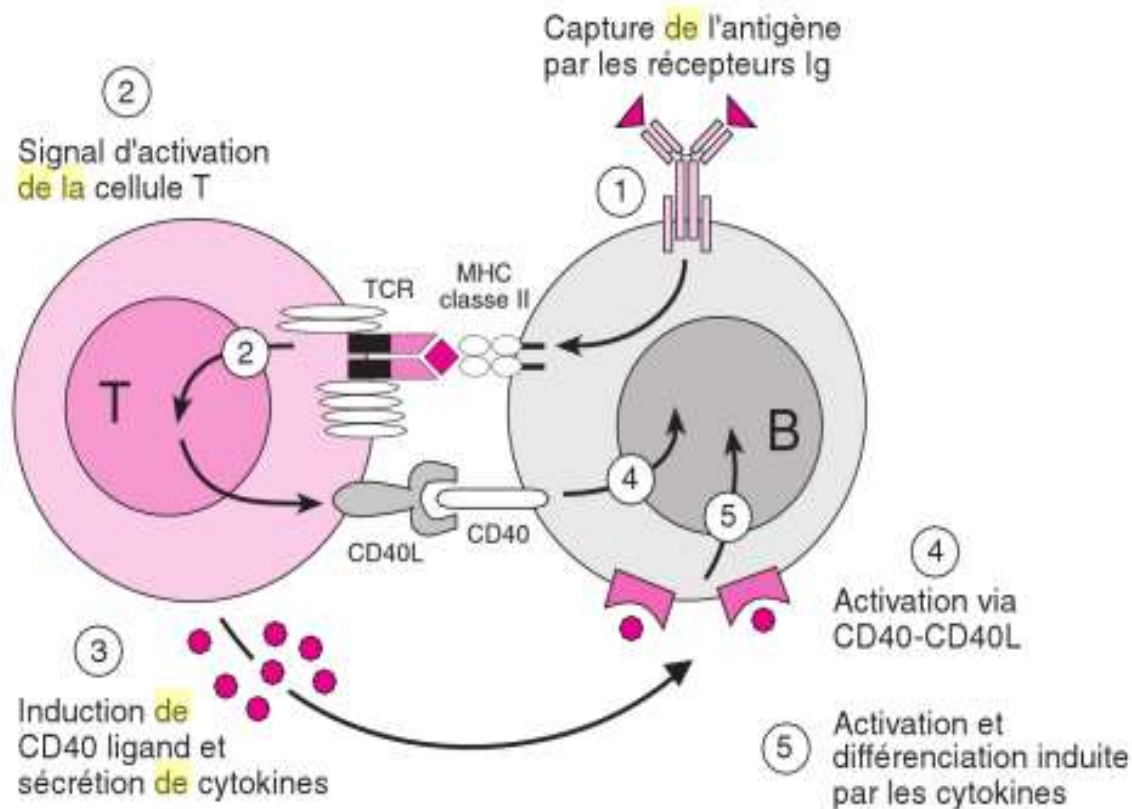
# Activation du LB

- Les LB deviennent des cellules actives dans les follicules lymphoïdes.
- Activation du LB (avec BCR spé à un Ag du non-soi) dans la zone para-corticale en 2 temps :
- 1<sup>er</sup> signal : reconnaissance de l'Ag par le BCR (ne suffit pas à l'activer)
- 2<sup>ème</sup> signal : collaboration LB-LT CD4<sup>+</sup> Th2 spécifique du même Ag : permet de recruter et d'activer les LT, et de différentier et d'activer les LB. Cette coopération fait intervenir :
  - - Des molécules de surface CD40 (LB) – CD40L (LT)
  - - Des cytokines IL4, IL5, IL6, IL10 (sécrétées par le LT) stimulent la production d'Ig et orientent le switch isotypique.

# La coopération B-T

- La collaboration T-B déclenche la division de la cellule B :  $\square$  une petite partie se différencie en plasmocytes sécréteurs d'Ac de faible affinité  $\square$  la majeure partie des cellules B colonise un follicule lymphoïde primaire dans la zone corticale et forme alors le centre germinatif de ce follicule. Il se produit alors la commutation (= switch) isotypique (change la classe de l'Ig, orienté par les cytokines et CDF) et les hypermutations somatiques ( $\nearrow$  l'affinité à l'Ag par mutations ponctuelles dans les régions V).

# La coopération B-T



**Figure 7-44** Schéma d'activation des lymphocytes B faisant intervenir la présentation de l'antigène aux lymphocytes T par les lymphocytes B. 1) L'antigène est capté par les récepteurs Ig de surface du lymphocyte B. 2) Après « processing » intracytoplasmique, l'antigène est présenté sous forme peptidique au lymphocyte T par les molécules du CMH de classe II. 3) Le lymphocyte T activé exprime un marqueur d'activation (CD40L) et sécrète des cytokines. 4) La molécule d'activation des lymphocytes T se lie à un récepteur du lymphocyte B (CD40), provoquant ainsi son activation et sa prolifération. 5) Le lymphocyte B activé devient sensible à l'activité différenciatrice des cytokines produites par le lymphocyte T. Il peut alors sécréter les Ig, d'abord IgM puis IgG et autres isotypes.

# Régulation de l'immunité humorale



# A-Les cibles de la régulation

-l'antigène: dont l'élimination (par exemple par un anticorps) peut supprimer ou arrêter la réponse.

-un lymphocyte Th peut devenir la cible d'une cellule t suppressive.

Le LB (mem dans le cas d'une réponse thymoindépendante par les Ltsuppresseurs)

L'anticorps produit par des anticorps anti-idiotype.

# B-Régulation de l'immunité humorale:

## 1-Contrôle génétique

- Les réponses immunitaires sont sous contrôle génétique, en favorisant l'une des voies Th1 ou Th2.
- En dirigeant la réponse immunitaire vers la réponse cellulaire favorable à la protection vis-à-vis aux micro-organismes à développement intracellulaire ou vers l'immunité humorale favorable à la défense contre les germes extracellulaires.

# B-Régulation de l'immunité humorale:

## 2-Autres facteurs

- **Les lymphocytes T supresseurs**
- L'antigène déclenche non seulement la génération de LTh mais également celle de LT supresseurs.
- **Compétition antigénique:**
- L'injection d'un antigène Y peu de temps (24-48h) après celle d'un antigène X entraine une réponse vis-à-vis de Y plus faible. Cette compétition antigénique s'effectue au niveau des LT

# Régulation de la production par les anticorps

- **Effet rétroactif des anticorps**
- La suppression par rétrocontrôle par les anticorps: les IgG suppriment les réponses de type IgM. Ce qui explique la chute de nombre des cellules primaires avec IgM lorsque celui avec des IgG augmente.



# Régulation de la production par les anticorps

- Par le taux circulant de la spécificité anticorps
- par blocage par les Ac circulants de l'accès des épitopes au BCR
- par inhibition de l'activation des lymphocytes B par des Ig non membranaires fixées sur l'antigène et liées par le FcγRII membranaire du lymphocyte B.