

Physiologie de la réponse immunitaire humorale thymodépendante

La réponse immune humorale est caractérisée par l'excrétion dans le sérum d'anticorps spécifiques d'un antigène donné. Bien que ce phénomène ait été décrit depuis longtemps, sa physiologie reste encore mal connue chez l'homme. Des travaux récents d'anatomie fonctionnelle chez l'animal ont permis de faire la synthèse avec des données obtenues *in vitro* en biologie moléculaire et en physiologie cellulaire. En pénétrant dans l'organisme, l'antigène induit, d'une part, l'apparition de plasmocytes, responsables de la production précoce d'anticorps et, d'autre part, la formation, dans les follicules lymphoïdes, des centres germinatifs, nécessaires à la réponse secondaire. Chaque étape de la réponse humorale met en jeu des cellules de la lignée lymphocytaire B, sous le contrôle des cellules folliculaires dendritiques des follicules lymphoïdes et des lymphocytes T auxiliaires.

Chaque lymphocyte B exprime à la surface de sa membrane cytoplasmique une immunoglobuline (Ig). Lorsque l'antigène pénètre dans l'organisme, il se lie aux immunoglobulines membranaires des lymphocytes B spécifiques. Le complexe immun est internalisé et partiellement digéré. Des fragments, généralement nanopéptidiques, de l'antigène sont ensuite exposés à la surface du lymphocyte, dans une infractuosités d'une molécule de classe II du CMH [1]. Cette cellule peut alors être activée par un lymphocyte T auxiliaire CD4⁺, si le récepteur de celui-ci est spécifique d'un de ces oligopeptides présenté dans le même contexte d'histocompatibilité (figure 1). Cette coopération lymphocytaire T/B se produit probablement préférentiellement dans les zones T [2] des organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate ou plaques de Peyer).

Le lymphocyte B ainsi activé peut engendrer des plasmoblastes [3], puis

des plasmocytes qui produisent les immunoglobulines pendant les premières semaines de la réponse humorale, primaire ou secondaire. Le lymphocyte B activé peut également migrer dans un follicule lymphoïde primaire et y engendrer un centre germinatif [4], formant ainsi un follicule lymphoïde secondaire. Le déterminisme de ces différentes voies de différenciation est encore inconnu. Le lymphocyte B précurseur des centres germinatifs peut être indifféremment de type « conventionnel » exprimant ou non une IgD membranaire, de la lignée CD5⁺, ou « à mémoire ».

Les centres germinatifs des follicules lymphoïdes se développent à partir de seulement trois cellules souches en moyenne [3-5]. Ils apparaissent à la 36^e heure après la réinjection de l'antigène en réponse secondaire, et au 7^e jour d'une réponse primaire. Ils sont initialement exclusivement constitués de blastes qui se divisent toutes les 6 heures. Ces centres germinatifs en croissance repoussent à périphérie les petits lymphocytes B des follicules primaires, qui vont alors constituer le manteau, ou couronne périfolliculaire (figure 2).

Au bout d'une soixantaine d'heures, le centre germinatif contient 10 000 à 15 000 blastes ; il se polarise alors en une zone sombre contenant les centroblastes et une zone claire contenant les centrocytes [6]. C'est la deuxième phase d'activation des follicules. Les centroblastes maintiennent la même vitesse de division et n'expriment pas d'immunoglobulines membranaires. Les centroblastes se transforment en centrocytes, qui eux ne se divisent pas, mais dont la durée moyenne de vie est également de 6 heures. La plupart des centrocytes subissent une apoptose et sont digérés sur place par les macrophages à corps tingibles*. Les rares centrocytes sélectionnés gagnent la par-

tie apicale de la zone claire, où ils débutent leur différenciation en plasmocytes ou en lymphocytes B « à mémoire », puis quittent le follicule secondaire. Il est probable que quelques centrocytes subissent un nouveau cycle en se retransformant en centroblastes après avoir cheminé par la zone externe.

En l'absence de restimulation, la taille des follicules commence à décroître à partir du 15^e jour. Ils disparaissent totalement vers la fin de la 3^e semaine, mais il persiste pendant plusieurs mois, au sein de ces follicules « tertiaires », quelques cellules B en prolifération. Ces cellules sont probablement les précurseurs des plasmocytes qui maintiennent un taux sérique résiduel d'IgG [6].

La réponse humorale thymodépendante est caractérisée par quatre propriétés : la production d'immunoglobulines spécifiques de l'antigène, le changement de classe d'immunoglobulines, la maturation d'affinité des immunoglobulines pour l'antigène et la mémorisation de la réponse. Les centres germinatifs sont directement impliqués dans les trois dernières de ces propriétés [7]. Le changement de classe des immunoglobulines, de l'IgM aux IgG, IgA ou IgE, a lieu dans les centres germinatifs, entre le 6^e et le 8^e jour de la réponse primaire [3].

La maturation d'affinité des immunoglobulines pour l'anticorps est due à l'apparition, dans les centroblastes, de mutations génomiques dans les régions hypervariables des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines [8-10]. Le taux de mutations somatiques dans

* Les macrophages assurent la détertion des nombreuses cellules mourant dans les follicules. Les débris cellulaires en cours de digestion constituent des inclusions cytoplasmiques denses, de taille et de forme variable, appelées corps tingibles.

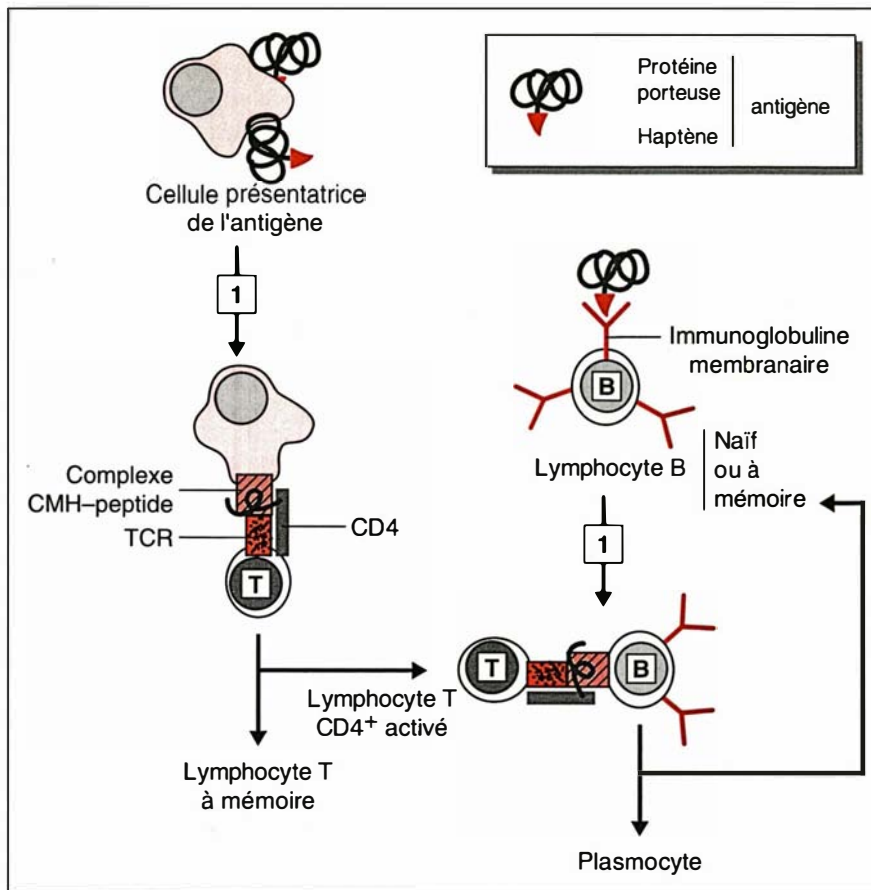


Figure 1. **Interactions cellulaires successives au cours de la réponse immunitaire humorale thymodépendante.** ① : internalisation, digestion partielle, fixation d'un fragment napeptidique de la protéine porteuse à une molécule de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), puis expression de ce complexe à la face externe de la membrane. Le complexe CMH-peptide est ensuite reconnu par le récepteur des cellules T (TcR) en présence de la molécule CD4. L'antigène circulant ou la protéine porteuse sont captés, de façon non spécifique, par la cellule présentatrice puis présentés par celle-ci à un lymphocyte T auxiliaire spécifique (partie gauche de la figure). Cette cellule T activée se localise alors dans la zone T d'un organe lymphoïde secondaire, et y active un lymphocyte B spécifique, syngénique. Ce lymphocyte B spécifique a reconnu l'haptène, couplé à la protéine porteuse, à l'aide de son immunoglobuline de membrane, et l'a internalisé. Il peut alors présenter au lymphocyte T auxiliaire activé un fragment napeptidique de la protéine porteuse, ce qui est à la base de la coopération spécifique entre les lymphocytes T et B dans cet exemple (partie droite de la figure).

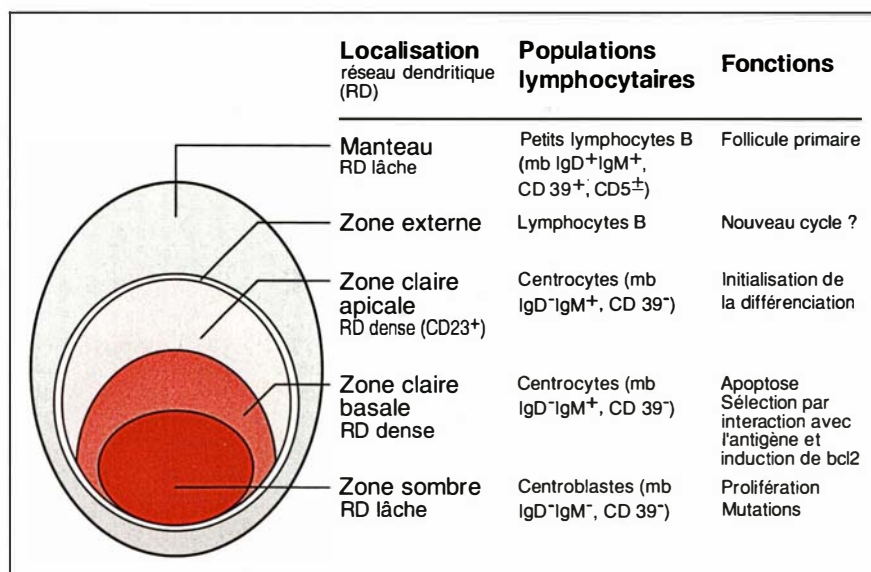


Figure 2. **Le follicule lymphoïde secondaire avec son centre germinatif et son manteau.** Relations entre les populations lymphocytaires des différentes zones et leurs fonctions présumées. (D'après [6].)

m/s n° 6, vol. 8, juin-juillet 92

cette région de l'ADN est très élevée, de l'ordre de 10^{-3} /base/division [3]. La plupart de ces mutations aléatoires sont muettes (sans influence sur la séquence peptidique), ou induisent une diminution de l'affinité pour l'antigène [11]. Ces cellules ne sont pas sélectionnées, et meurent par apoptose. Les cellules folliculaires dendritiques (également appelées cellules réticulaires dendritiques) assurent la sélection des rares cellules dont les mutations sont bénéfiques [12]. Ce « sauvetage de l'apoptose » est lié à l'induction de l'expression du gène *bcl2* par les centrocytes [13]. Il existe plusieurs types de cellules folliculaires dendritiques [14], qui se différencient en fonction de leur position dans le follicule. Elles constituent ainsi un micro-environnement nécessaire à la prolifération des centroblastes, au sauvetage des centrocytes et à la différenciation des cellules sélectionnées. Les cellules folliculaires dendritiques produisent à leur surface des iccosomes. Ces particules contiennent l'antigène intact, sous forme d'un complexe antigène-anticorps [15].

Les centroblastes se transforment en centrocytes, qui gagnent la couche basale de la zone claire des centres germinatifs, et ré-expriment une immunoglobuline membranaire. Il est concevable que seuls ceux exprimant une immunoglobuline d'affinité suffisamment forte pour l'antigène sont capables de l'arracher de la surface des cellules folliculaires dendritiques. Cette fixation de l'antigène à la surface des centrocytes produisant des immunoglobulines d'affinité suffisante serait le signal d'arrêt de l'apoptose. Ces centrocytes rescapés sont alors repoussés vers la couche apicale de la zone claire. Les cellules folliculaires dendritiques expriment à ce niveau le CD23 qui induit *in vitro* la maturation plasmocytaire, en présence d'IL-1 α . La présence de la molécule CD40 favoriserait, en revanche, la formation de cellules B mémoire [6]. Après l'involution des centres germinatifs, les cellules folliculaires dendritiques des follicules continuent pendant plusieurs mois à présenter l'antigène sous sa forme native [14]. Elles sont probablement nécessaires à la production d'un taux résiduel d'anticorps.

Lors de la première injection d'un antigène dans l'organisme, la réponse humorale est dominée par la production d'une faible quantité d'IgM sérique. Dans la rate des rongeurs (souris ou rats), on observe la formation de quelques centres germinatifs et l'apparition de quelques rares plasmocytes spécifiques dans la pulpe rouge. La réponse secondaire est caractérisée par un pic sérique plus précoce, plus intense, constitué d'IgG de plus haute affinité. L'étude immuno-histologique de la rate montre l'apparition de nombreux follicules secondaires et la présence de beaucoup de plasmocytes [4]. Ces modifications histologiques sont d'intensité comparable lorsque l'animal a été préalablement sensibilisé avec la protéine porteuse seule, ou avec l'antigène entier (protéine porteuse liée à l'haptène). Les lymphocytes B, qu'ils soient « à mémoire » ou « naïfs », ne semblent donc pas responsables de cet effet, car ils sont incapables de fixer la protéine porteuse sans l'haptène associé (figure 1) : l'intensité de ces phénomènes est liée à la sensibilisation des cellules T auxiliaires. Les lymphocytes T CD4⁺ « à mémoire » détermi-

nent donc la rapidité et l'ampleur de la réponse humorale secondaire. Ils sont également nécessaires à la formation de follicules secondaires fonctionnels.

La multiplication des cellules B dans la pulpe rouge de la rate pendant les trois premiers jours suivant la réinjection de l'antigène est observée en réponse secondaire vraie mais pas après une première stimulation par la protéine porteuse seule. Cette amplification de la réponse secondaire dépend donc des lymphocytes B à longue durée de vie, car la présence de l'haptène est nécessaire dès la première injection.

Les grandes lignes de la physiologie de la réponse humorale sont donc maintenant établies. Il faut cependant préciser les limites de ces résultats. Les données anatomiques concernant la rate, et méritent d'être contrôlées dans les ganglions et les plaques de Peyer. Le mode d'introduction de l'antigène (parentérale dans les expérimentations citées) influe beaucoup sur la réponse. D'autre part, les protocoles d'immunisation utilisés ne sont pas applicables chez l'homme. Enfin, ces données ont été obtenues chez le rat et la souris, et les divergences de la physiologie humaine par rapport à ces modèles restent à explorer ■

**Jean-François Émile
Nicole Brousse**

Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

RÉFÉRENCES

1. Rudensky AY, Preston-Hurlburt P, Hong SC, Barlow CA, Janeway CA. Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules. *Nature* 1991 ; 353 : 622-7.
2. Kroese FGM, Seijen HG, Nieuwenhuis P. The initiation of germinal centre reactivity. *Res Immunol* 1991 ; 142 : 249-52.
3. Jacob J, Kassir R, Kelsoc G. *In situ* studies of primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl)acetyl. I. The architecture and dynamics of responding cell populations. *J Exp Med* 1991 ; 173 : 1165-75.
4. Liu YJ, Zhang J, Lane PJJ, Chan EYT, Mac Lennan ICM. Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens. *Eur J Immunol* 1991 ; 21 : 2951-62.
5. Kroese FGM, Wubbena AS, Seije HG, Nieuwenhuis P. Germinal centres develop oligoclonally. *Eur J Immunol* 1987 ; 17 : 1069-72.
6. Liu YL, Johnson GD, Gordon J, Mac Lennan ICM. Germinal centres in T-cell-dependent antibody responses. *Immunol Today* 1992 ; 13 : 17-21.
7. Gray D. Understanding germinal centres. *Res Immunol* 1991 ; 142 : 237-42.
8. Griffiths GM, Berek C, Kaartinen M, Milstein C. Somatic mutation and the maturation of the immune response to 2-phenyl-oxazolone. *Nature* 1984 ; 312 : 271.
9. Jacob J, Kelsoc G, Rajewsky K, Weiss U. Intracloonal generation of antibody mutants in germinal centres. *Nature* 1991 ; 354 : 389-92.
10. Weiss U, Zobelstein R, Rajewsky K. Accumulation of somatic mutants in the B cell compartment after primary immunization with a T cell-dependent antigen. *Eur J Immunol* 1992 ; 22 : 511-7.
11. Berek C, Berger A, Apel M. Maturation of immune response in germinal centres. *Cell* 1991 ; 67 : 1121-9.
12. Liu YJ, Joshua DE, Williams GT, Smith CA, Gordon J, Mac Lennan ICM. Mechanism of antigen - driven selection in germinal centres. *Nature* 1989 ; 342 : 929-31.
13. Liu YJ, Johnson GD, Abbot S, *et al.* Germinal center cells express bcl-2 protein after activation by signals which prevent their entry into apoptosis. *Eur J Immunol* 1991 ; 21 : 1905-10.
14. Rademakers LHPM. Follicular dendritic cells in germinal centre development. *Res Immunol* 1991 ; 142 : 257-60.
15. Szakal AK, Kosco MH, Tew JG. A novel *in vivo* follicular dendritic cell-dependent iccosome-mediated mechanism for delivery of antigen-processing cells. *J Immunol* 1988 ; 140 : 341-53.