

Le lymphocyte B

Introduction

Les lymphocytes B (du nom de la bourse de Fabricius (OLC responsable de la production de ces lymphocytes chez les oiseaux, ou pour Bone marrow (moelle osseuse) chez l'Homme) sont des petites cellules arrondies représentant 10-15% des lymphocytes sanguins. Ils synthétisent les immunoglobulines qui existent sous deux formes moléculaires ; la forme soluble correspond aux anticorps alors que la forme membranaire constitue le récepteur de l'antigène du lymphocyte B.

Dans ce document, les points essentiels qui vont être traités sont :

- Les critères morphologiques et phénotypiques d'un lymphocyte B
- L'ontogénèse d'un lymphocyte B
- L'activation d'un lymphocyte B

I- Identification d'un LB

1- Morphologie

Le LB est une cellule lymphoïde arrondie ayant un diamètre variant de 7-15 μ . Elle possède un noyau volumineux, donnant un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Le cytoplasme est pauvre en organelles. L'activation du lymphocyte engendre des modifications morphologiques touchant la cellule et le cytoplasme. La cellule devient ovoïde, de taille plus grande et possédant un cytoplasme riche en organelles avec un réticulum endoplasmique bien développé.

2- Phénotype

Le LB peut être identifié par l'expression de certaines molécules de surface.

a- Récepteur spécifique de l'antigène du LB (BCR : B Cell Receptor)

Il comporte deux modules dont l'association est nécessaire pour transmettre un signal activateur à la cellule ; un module de reconnaissance et un module de transmission du signal:

- *Le module de reconnaissance*

C'est une immunoglobuline (Ig) de surface qui est un tétramère composé de deux chaînes lourdes identiques liées chacune à une chaîne légère. Les chaînes légères sont également identiques entre elles. L'Ig peut être de différentes classes qui varient en fonction du degré de maturation de la cellule. De ce fait, sur le LB immature l'Ig de surface est une IgM, alors

que sur le LB mature naïf, on retrouve deux types d'Ig ; une IgM et une IgD. Les LB mémoires expriment une Ig membranaire qui peut être soit une IgA, une IgG ou une IgE. On note l'absence de ce BCR sur le plasmocyte.

De point de vue structural, les Ig des différentes classes se ressemblent. Les chaînes lourdes et légères sont organisées en domaines. Les chaînes lourdes portent un domaine variable N-terminal (VH) et 3-4 domaines constants (CH). Les chaînes légères sont composées d'un domaine variable N-terminal (VL) et d'un domaine constant C-terminal (CL). Les deux domaines variables des chaînes lourdes et légères forment entre eux le site de liaison à l'antigène (paratope).

- *Le module de transduction du signal*

Constitué de deux molécules appartenant à la superfamille des Ig ; CD79a (Ig α) et CD79b (Ig β). Ces deux molécules sont caractérisées par des parties intracellulaires longues responsables de la transduction des signaux d'activation. La liaison de l'antigène sur le BCR conduit à une modification de sa conformation, qui sera transmise aux molécules Ig α et Ig β qui s'activent par conséquent et engendrent une série de phénomènes biochimiques conduisant à l'activation du LB.

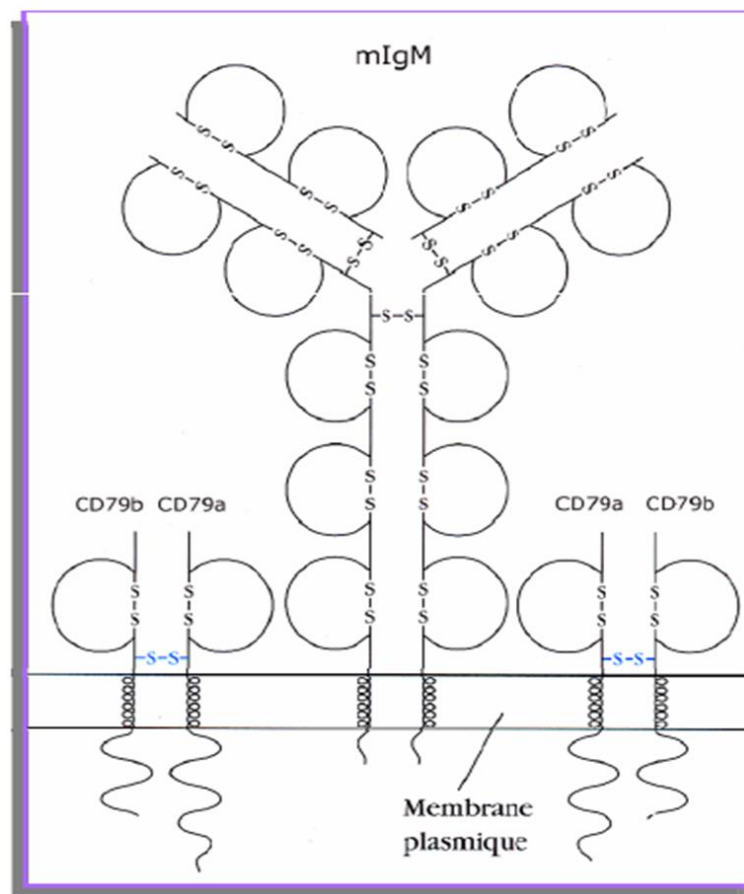


Figure 1: Structure d'un BCR

b- Autres Marqueurs de lignée

Un LB exprime plusieurs marqueurs de lignée. On énumère les molécules CD19, CD20, CD22, CD72. En pratique, les molécules recherchées pour l'identification d'un LB sont le CD19 et CD20.

II- Les molécules de surface

En plus des molécules citées ci-dessus, le LB exprime un ensemble de molécules lui permettant d'assurer ses fonctions multiples. Ces différentes molécules peuvent être regroupées en :

a- Les récepteurs des fractions du complément

Renferment :

- le CD21 désigné également CR2 (Complement receptor 2). C'est un récepteur pour les fractions C3b. Il intervient dans les phénomènes de reconnaissance d'antigène et de l'activation du LB. Il appartient à un complexe multimoléculaire comportant en plus du CD21, CD19, TAPA1 et Leu 13.
- Le CD35 désigné CR1 (Complement receptor 1) est un récepteur pour le C3b/ C4b.

b- Les molécules HLA de classe II

Le LB exprime de façon constitutive les molécules HLA de classe II, permettant à ce lymphocyte de présenter les antigènes aux LTCD4+.

c- Les molécules de costimulation

Renferment entre autres, les molécules de la famille B7 (B7-1, B7-2) et le récepteur CD40.

d- Les récepteurs de la partie Fc des immunoglobulines

III- Ontogénèse

Les LB sont générés continuellement tout au long de la vie à partir des cellules souches hématopoïétiques. Au cours de la vie embryonnaire, les LB se développent dans le sac vitellin puis dans le foie fœtal. Ce développement se poursuit par la suite dans la moelle osseuse.

1- Etapes de différenciation des LB

La lymphopoïèse B passe par plusieurs stades se déroulant tous dans la moelle osseuse sauf pour le dernier stade qui aura lieu dans la rate.

La lymphopoïèse B est caractérisée par deux événements importants :

- l'expression/perte séquentielle de marqueurs de différenciation.
- l'expression du BCR (réarrangement des gènes des immunoglobulines).

Le LB dérive des progéniteurs B issus de la cellule souche lymphoïde. On note quatre grands stades de maturation du LB : pro-B, pré-B, LB immature, LB mature.

➤ Stade pro-B

Les progéniteurs de LB sont engagés définitivement vers la lignée B. Les cellules pro-B expriment déjà le marqueur de lignée : CD19 qui persiste tout au long de la vie du LB. A ce stade, le BCR n'est pas encore exprimé (gène des immunoglobulines en configuration germinale).

➤ Stade pré-B

Ce stade se caractérise par l'expression de la molécule CD20 et d'un pré-BCR, qui est un pseudo-récepteur formé par la chaîne lourde mu (μ) associée à une pseudo-chaîne légère (une chaîne légère de substitution) d'une part et des molécules CD79a et CD79b d'autre part. la chaîne légère de substitution résulte de l'association de deux petites protéines ; VpréB et $\lambda 5$.

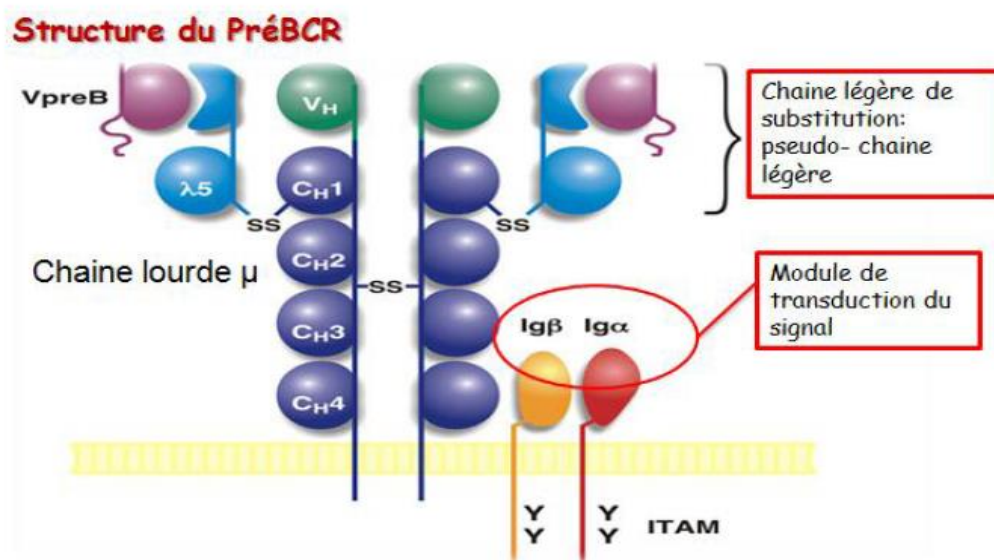


Figure 2: structure du pré-BCR

➤ Stade B immature

A ce stade, la cellule présente toutes les caractéristiques d'un LB, exprime un récepteur d'antigène complet (BCR) qui est une IgM de surface associée aux molécules CD79a et CD79b. C'est le stade final de développement du LB dans la moelle osseuse. Les LB immatures quittent ainsi la moelle osseuse vers la rate pour terminer leur maturation.

Avant de sortir de la moelle osseuse, les LB immature (IgM+) subissent un processus de sélection centrale qui a pour objectif d'induire la tolérance aux antigènes du Soi.

➤ **Stade B mature**

Dans la rate, les lymphocytes B immatures passent par deux étapes de maturation accompagnés de sélection négative. Il s'agit des stades transitionnels T1, T2. Au cours de ces étapes, les LB acquièrent, en plus de l'IgM de surface une autre Ig portant la même spécificité que cette IgM, il s'agit d'une IgD membranaire. Donc, au terme de la maturation, le LB exprime deux Ig de surface IgM et IgD portant la même spécificité antigénique et jouant le rôle de BCR. De plus, on note l'expression des molécules CD21 et CD23 à ce stade de maturation.

2- La sélection des LB

La sélection des LB se déroule dans la moelle osseuse et la rate à la fois. Il y en a deux types ; la sélection positive et la sélection négative.

- La sélection positive consiste à permettre aux lymphocytes pré-B qui ont réussi à exprimer un pré-BCR de survivre et de poursuivre leur maturation,
- La sélection négative tend à éliminer ou à contrôler les LB avec un BCR auto-réactifs.

IV- Les différentes sous populations de LB

Les différentes sous populations de LB sont classées selon leur localisation et selon l'expression des molécules de surface en deux grandes sous populations ; LB1 et LB2.

• **LB1**

Sont les cellules qui se sont développées au niveau du foie fœtal au cours du développement embryonnaire et qui persistent après la naissance. Ils se distinguent selon l'expression de la CD5 en deux types ; LB1a qui sont CD5+ et LB1b qui sont CD5-. Ces lymphocytes ont une localisation préférentielle au niveau des cavités séreuses (pleurales et péritonéales) et sont responsables de la production des anticorps naturels polypécifiques, le plus souvent d'isotype IgM. Ils constituent également un élément de l'immunité innée anti-infectieuse.

• **LB2**

Issus de la moelle osseuse, ils sont appelés LB conventionnels responsables de la production des anticorps immuns monospécifiques. Cette sous population renferme les LB folliculaires (LB FO) retrouvés dans la circulation et dans les follicules des OLP et les LB de la zone marginale (LB ZM) par rapport à leur localisation dans la zone marginale de la rate. Les LB ZM peuvent également se trouver dans les autres OLP mais en dehors des follicules.

Les LB folliculaires expriment les BCR IgM et IgD et beaucoup de molécules CD23 et sont spécialisés dans la réponse aux antigènes protéiques, alors que les LB de la zone marginale

sont IgM+ IgD+ CD21+ CD23faible. Ces derniers sont spécialisés essentiellement dans la réponse aux antigènes polysaccharidiques.

V- Fonctions du LB

Le LB exerce plusieurs fonctions:

a- Production d'anticorps

Les plasmocytes produisent des quantités importantes d'anticorps (Ig solubles) qui sont les molécules effectrices de l'immunité humorale. Ces anticorps interviennent dans l'élimination des antigènes selon différentes voies : activation du système du complément, potentialisation de la phagocytose, neutralisation.

b- Présentation d'antigène au LT CD4+

De par leur expression constitutive des molécules de CMH classe II, et des molécules de costimulation, les LB peuvent jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigènes aux LTCD4+.

c- Production des cytokines

Le LB à la capacité de produire divers types de cytokines permettant la modulation des réponses immunitaires.

d- Régulation de la réponse immunitaire

❖ Production des anticorps

Elle est le résultat de l'activation d'un LB et de sa différenciation en plasmocyte. Selon la nature de l'antigène, l'activation d'un LB peut prendre deux issues différentes ;

- Une réponse folliculaire en réponse à des antigènes T-dépendants
- Une réponse extrafolliculaire en réponse à des antigènes T-indépendants

Pour activer un LB, un pontage par l'antigène spécifique de deux BCR contigus ou d'un BCR et un CD21 doit avoir lieu.

a- Les antigènes reconnus pas un LB

La reconnaissance des antigènes par le BCR n'est pas restreinte par le CMH. De plus, le LB reconnaît des antigènes à l'état natif (exemple : bactéries intactes, protéines solubles ou membranaires intactes,...) qu'ils soient libres ou immobilisés à la surface de la cellule dendritique folliculaire.

En fonction de leur nature chimique, les antigènes reconnus par le LB peuvent être répartis en deux groupes ;

- *Les antigènes thymo-indépendants (Ag TI)*

Certains antigènes sont capables d'induire une activation des LB sans avoir recours aux LT auxiliaires. Ils sont dits alors antigènes T indépendants, parmi eux on retrouve : les composants de la paroi bactérienne (LPS : lipopolysaccharides), des molécules à motifs répétitifs comme les protéines polymériques (ex : flagelline bactérienne) ou des polysaccharides répétitifs bactériens, des glycolipides,....

- *Les antigènes thymo-dépendants*

L'activation des LB par ce type d'antigène nécessite une coopération entre le LB et le LTCD4. Ce type d'antigène conduit à une activation des LB au sein des follicules avec apparition du centre germinatif. Ces antigènes sont de nature protéique et de structure complexe.

b- Activation du LB par les antigènes thymo-dépendants

L'antigène induit l'activation des LB qui va aboutir à leur prolifération et leur différenciation. Cette activation se déroule dans les zones B dépendantes des OLP au sein des follicules.

Les LB FO naïfs sont regroupés au niveau des OLP sous forme de follicules primaires. Lors d'une activation par un antigène thymo-dépendant, l'activation du LB se déroule selon deux modalités différentes :

- en dehors des follicules (à la frontière entre les zones B dépendantes et les zones T dépendantes) et résulte en la différenciation du LB en plasmocyte de courte durée de vie,
- au sein du follicule primaire qui se transforme en follicule secondaire et permet ainsi la génération de plasmocytes de longue durée de vie et de LB mémoires.

Dans le follicule, lorsque le LB est activé, il commence à proliférer intensément ce qui cause des modifications de la structure du follicule qui devient alors secondaire.

- *Structure du follicule primaire* : c'est un amas cellulaire formé de LB naïfs de diverses spécificités antigéniques et de cellules présentatrices d'antigènes qui sont les cellules dendritiques folliculaires (CDF) avec des macrophages.
- *Structure du follicule secondaire* : l'activation d'un LB conduit à une modification de l'architecture du follicule avec apparition de deux zones bien distinctes ; une zone périphérique ou « manteau » constituée des LB naïfs refoulés par une intense prolifération du LB activé et une zone centrale appelée le centre germinatif.

Le centre germinatif est partagé en deux parties ; une zone sombre et une zone claire. La zone sombre est composée de LB activés en prolifération, ce sont les centroblastes alors que la zone claire est constituée de LB plus différenciés et moins proliférants, ce sont les centrocytes qui donnent à la fin les plasmocytes de longue durée de vie et les LB mémoires.

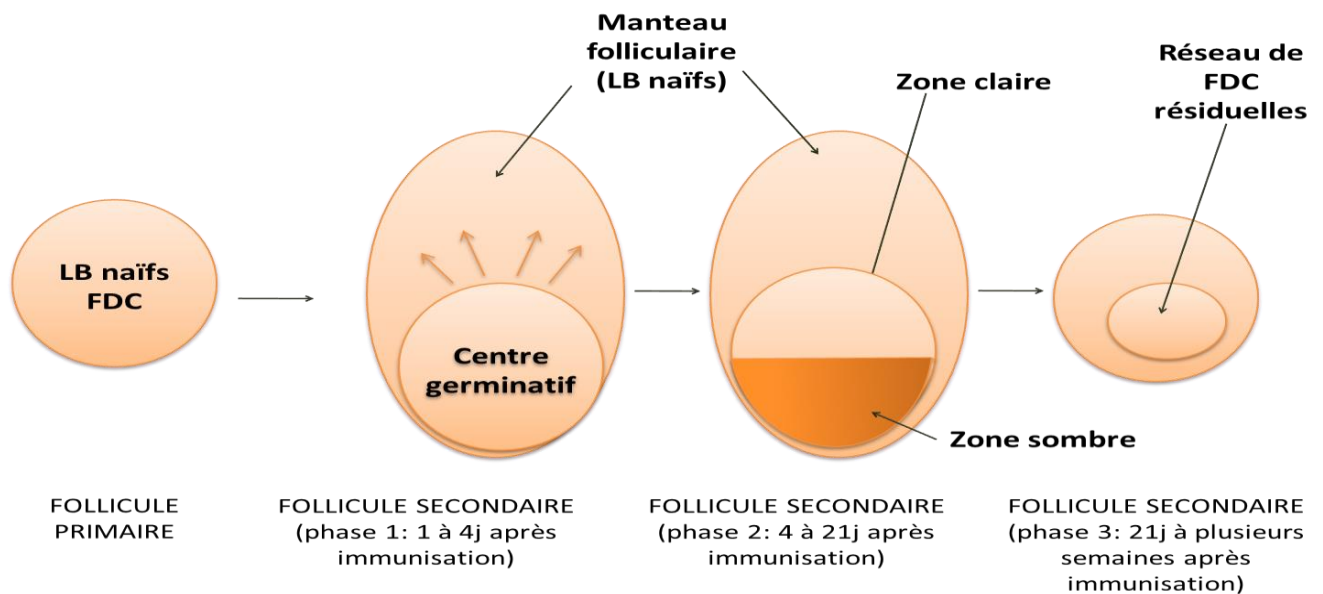


Figure 3: Structure d'un follicule secondaire lors d'une réponse d'un LB à un Ag T-dépendant.
FDC : cellule dendritique folliculaire

La réponse folliculaire nécessite la coopération entre le LB et le LTCD4+ qui est indispensable pour le déroulement de deux mécanismes cruciaux :

- L'hypermutation somatique responsable de la maturation de l'affinité d'un anticorps pour son antigène spécifique.
- Le switch des classes ou la commutation isotypique responsable de la production d'anticorps de différentes classes dirigés contre un même antigène.

Grâce à ces deux mécanismes, les plasmocytes de longue durée de vie seront capables de synthétiser différentes classes d'immunoglobulines (IgA, IgE, IgG) de haute affinité. Ils quittent les OLP pour aller vers la moelle osseuse où ils vivent de longues années et assurent une production continue d'anticorps spécifiques.

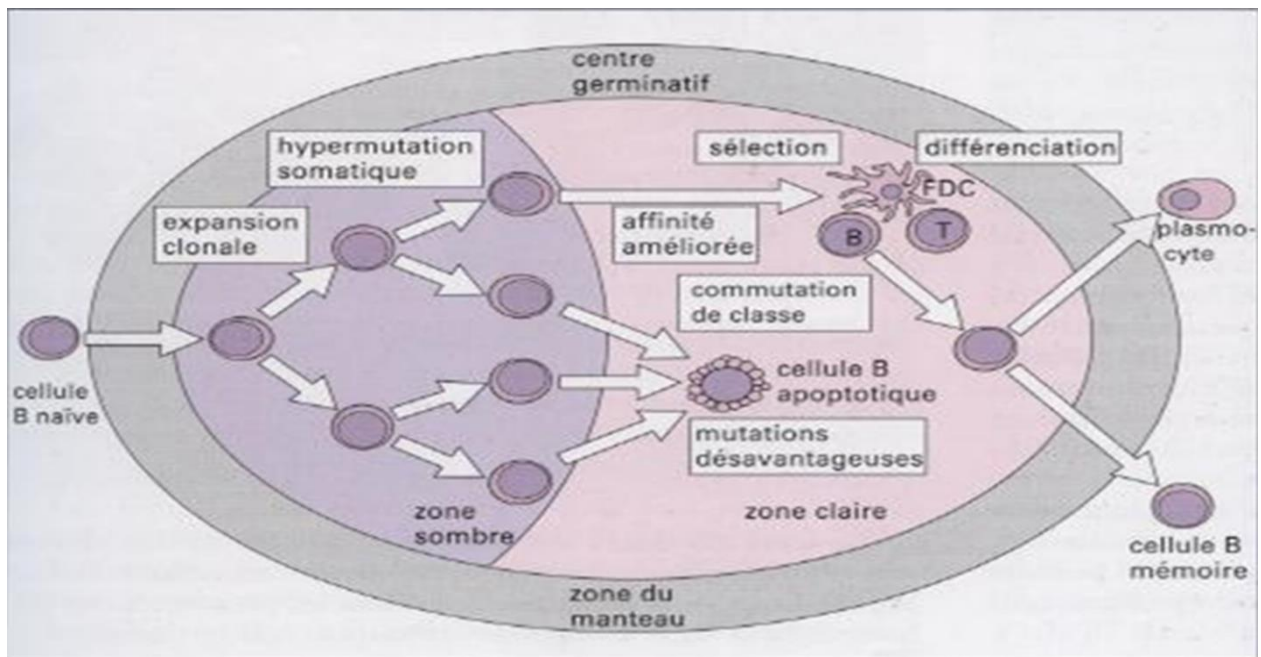


Figure 4: La réaction du centre germinatif

Les LB mémoires quant à eux seront capables de recirculer et d'induire une réponse immunitaire secondaire plus rapide et plus intense lors d'un deuxième contact avec l'antigène spécifique.

c- Activation d'un LB par un antigène T-indépendant

Lorsque l'antigène stimulant est thymo-indépendant, la différenciation du LB en plasmocyte aura lieu en dehors des follicules et ne requiert pas la coopération du LTCD4+. Elle est dite alors ; extra-folliculaire. A l'issue de cette réponse tous les LB ainsi activés deviennent des plasmocytes à courte durée de vie qui produisent toujours des IgM de faible affinité. On note l'absence de mémoire immunologique vis-à-vis de ce type d'antigène.

Les plasmocytes de courte durée de vie restent quelques temps au niveau des OLP puis meurt par apoptose.

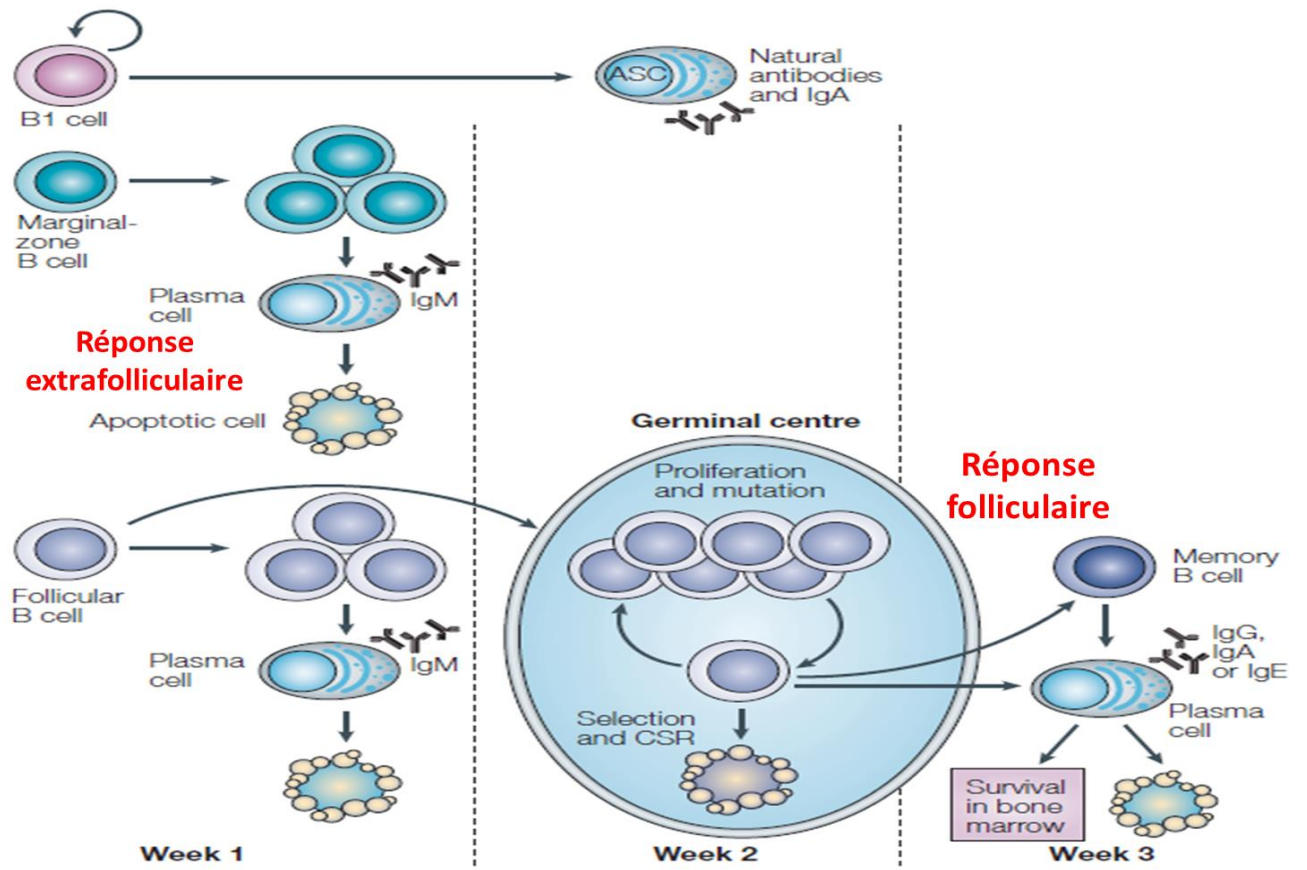


Figure 5: Production des anticorps en réponse aux Ag T-dépendant et T-indépendants