

# Chapitre

# 10

c0050

## Les lymphocytes B : diversité et ontogenèse

**Brigitte Gubler**<sup>10</sup>, Frédéric Batteux, Olivier Garraud, Yves Renaudineau, Laurent Vallat

### PLAN DU CHAPITRE

I. Introduction	70
II. Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR)	70
III. L'ontogénèse des lymphocytes B	75

<sup>10</sup> Coordinatrice de ce chapitre.

## I. Introduction

Les lymphocytes B représentent environ 5 à 15 % des lymphocytes circulants et sont définis par la présence d'immunoglobulines (Ig) de surface. Ces immunoglobulines, produites par la cellule elle-même, jouent le rôle de récepteur spécifique pour l'antigène (BCR). Les immunoglobulines sont des hétérodimères protéiques composées de deux chaînes lourdes H (pour *heavy*) identiques, et deux chaînes légères L (pour *light*) identiques. Chaque chaîne est composée d'une région constante C et d'une région variable V. L'association spatiale des domaines variables des chaînes lourdes et légères définit le site de fixation à l'antigène ou paratope. Le BCR est associé à des molécules responsables de la transduction du signal après contact avec l'antigène : les chaînes Ig $\alpha$  ou CD79a et Ig $\beta$  ou CD79b (figure 10.1). D'autres molécules sont présentes à la surface du lymphocyte B, associées aux différentes fonctions de ces cellules. Leur expression varie en fonction de l'état de différenciation et/ou d'activation des lymphocytes B.

Les lymphocytes B après activation se différencient en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines (anticorps) de la même spécificité que leur BCR. La nature des chaînes lourdes détermine des classes d'immunoglobulines ou isotypes. Il existe également des sous-classes. On décrit ainsi cinq types de chaînes lourdes : IgG ou  $\gamma$  (gamma), IgA ou  $\alpha$  (alpha), IgM ou  $\mu$  (mu), IgD ou  $\delta$  (delta) et IgE ou  $\epsilon$  (epsilon), subdivisées en neuf sous-classes IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgM, IgD et IgE. Les chaînes légères sont soit  $\kappa$  (kappa) soit  $\lambda$  (lambda).

## II. Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR)

La reconnaissance spécifique de l'antigène est la caractéristique majeure de la réponse immunitaire adaptative. La molécule impliquée dans ce processus au niveau du lymphocyte B est une immunoglobuline exprimée à sa surface (BCR).

Le répertoire lymphocytaire B d'un individu comporte plusieurs millions de lymphocytes B se distinguant par la spécificité de leur immunoglobuline. La génération de ces millions d'immunoglobulines différentes ne peut s'expliquer par les règles générales de la génétique conventionnelle (gène  $\rightarrow$  ARN  $\rightarrow$  protéine). En effet, la limitation du génome humain qui ne comporte que 30 000 gènes implique le développement d'une stra-

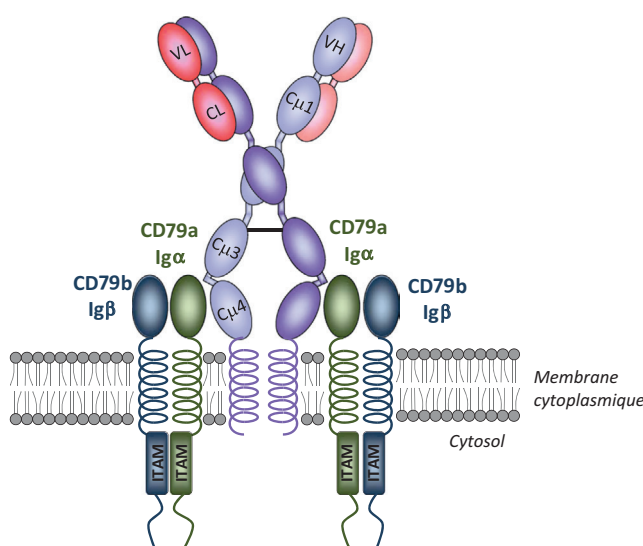


Figure 10.1

**Le BCR, récepteur pour l'antigène des lymphocytes B.**

Le BCR est, à la surface du lymphocyte B, un complexe multimoléculaire comportant :

- une immunoglobuline de surface (ici une IgM) avec une partie transmembranaire et quelques acides aminés intracytoplasmiques ;
- et, de part et d'autre, deux hétérodimères CD79a (Ig $\alpha$ ) et CD79b (Ig $\beta$ ) dont chaque chaîne comporte un domaine de la superfamille des immunoglobulines extra-cellulaires et une longue portion intracytoplasmique portant un motif d'activation ITAM (Immunoreceptor Tyrosine Activating Motif).

tégie/mécanisme de diversification qui, à partir d'un nombre limité et fini de gènes, va permettre l'élaboration d'un répertoire phénoménal d'immunoglobulines. Ainsi, la **diversité du BCR** résulte de recombinaisons des segments de gènes codant les chaînes lourdes et légères qui le constituent. Les régions constantes des différentes chaînes lourdes et légères sont invariables, alors que les régions variables sont différentes d'une immunoglobuline à l'autre et spécifiques chacune d'un épitope antigénique. Cette variabilité résulte de la participation de plusieurs segments de gènes à la constitution de la séquence génique codant les régions variables de l'immunoglobuline.

### A. L'organisation et expression des gènes d'immunoglobulines (figure 10.2)

La formation des chaînes lourdes et des chaînes légères des immunoglobulines résulte de l'association de plusieurs segments de gènes qui sont organisés en loci sur des chromosomes différents.

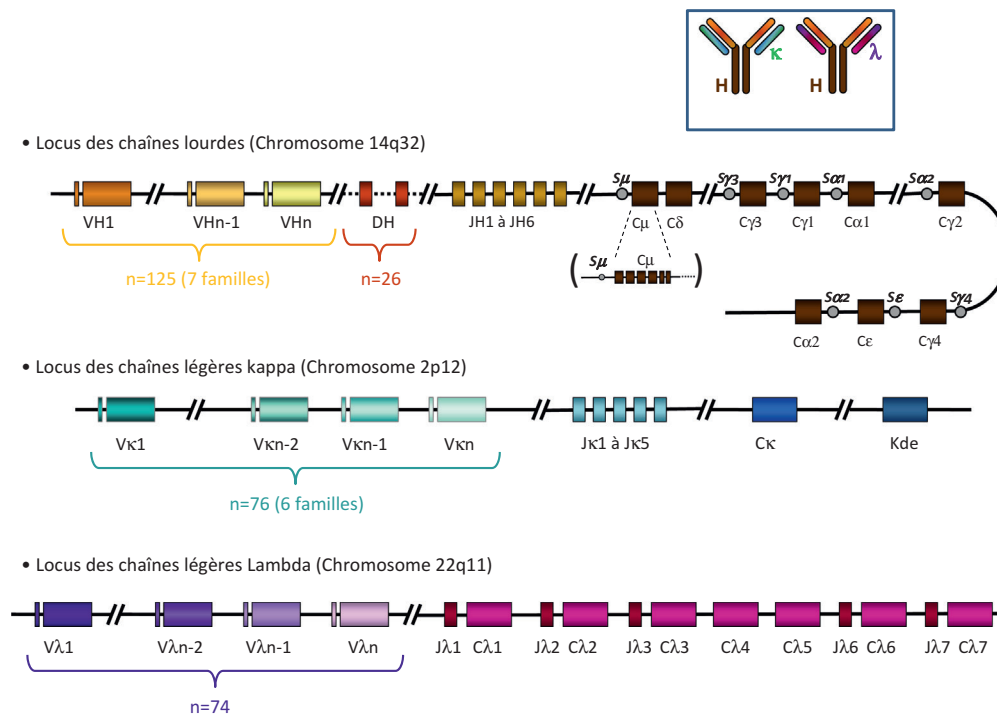


Figure 10.2

#### Organisation des gènes d'immunoglobuline.

Organisation des familles de gènes codant pour les chaînes légères  $\lambda$  sur le chromosome 22, pour les chaînes légères  $\kappa$  sur le chromosome 2 et pour les chaînes lourdes H sur le chromosome 14. Pour chaque locus, les gènes de variabilité sont notés V, les gènes de jonction J, les gènes des domaines constants C. Sur le chromosome 14, les gènes de diversité sont notés D.

**Le locus des gènes des chaînes lourdes (IGH)** est situé sur le chromosome 14. Il comprend environ 165 segments regroupés en trois familles de gènes : 135 dits de variabilité ( $V_H$ ) dont seulement 45 environ sont fonctionnels, 26 de diversité ( $D_H$ ) et 8 de jonction ( $J_H$ ) dont 6 sont fonctionnels. La partie variable de la chaîne lourde résulte de la recombinaison au hasard entre un des gènes  $V_H$ , un des gènes  $D_H$  et un des gènes  $J_H$ . Neuf gènes codent les régions constantes ( $C_H$ ) des 9 classes et sous-classes d'immunoglobulines. Dans l'ordre, sur le chromosome 14, on trouve les gènes des domaines constants des régions  $C\mu$ ,  $C\delta$ ,  $C\gamma3$ ,  $C\gamma1$ ,  $C\epsilon2$ ,  $C\alpha1$ ,  $C\gamma2$ ,  $C\gamma4$ ,  $C\epsilon1$ ,  $C\alpha2$ . Le gène  $C\epsilon2$  est un pseudogène.

Il y a deux **loci pour les gènes des chaînes légères**. Les gènes codant les chaînes légères  $\kappa$  sont situés sur le chromosome 2. Le locus IGK humain, en configuration germinale, comporte 76 segments  $V_\kappa$  dont 31 à 35 fonctionnels, ainsi que 5 segments  $J_\kappa$ . Les segments  $V_\kappa$  et  $J_\kappa$  codent la partie variable de la chaîne légère. Un seul segment  $C_\kappa$  code pour la partie constante.

La recombinaison se fait au hasard entre un gène  $V_\kappa$  et un gène  $J_\kappa$ . Les gènes des chaînes légères  $\lambda$  sont situés sur le chromosome 22. Le locus IGL humain, en configuration

germinale, comporte 74 segments  $V_\lambda$  dont environ 30 fonctionnels, ainsi que 4 segments  $J_\lambda$ . Il existe au moins 6 gènes  $C_\lambda$  différents, chacun étant précédé d'un seul gène J qui lui est propre. Là encore, la recombinaison se fait au hasard entre l'un des gènes  $V_\lambda$  et un gène  $J_\lambda$ .

## B. La génération de la diversité des immunoglobulines (figure 10.3)

Deux mécanismes différents assurent la diversité du BCR, respectivement la diversité combinatoire et la diversité jonctionnelle.

Les étapes du réarrangement des gènes codant pour un domaine variable de chaîne lourde ( $VH$ ). Il se fait en trois étapes :

- choix d'un gène  $D_H$  et d'un gène  $J_H$  ;
- choix d'un gène  $V_H$  ;
- génération d'un ARN pré-messager (pré-ARNm) à partir de la séquence VDJ-domaine constant ainsi constituée sur le chromosome 14 réarrangé.

La synthèse protéique d'une chaîne lourde  $\mu$  se fera après épissage de ce pré-ARNm.

## 1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

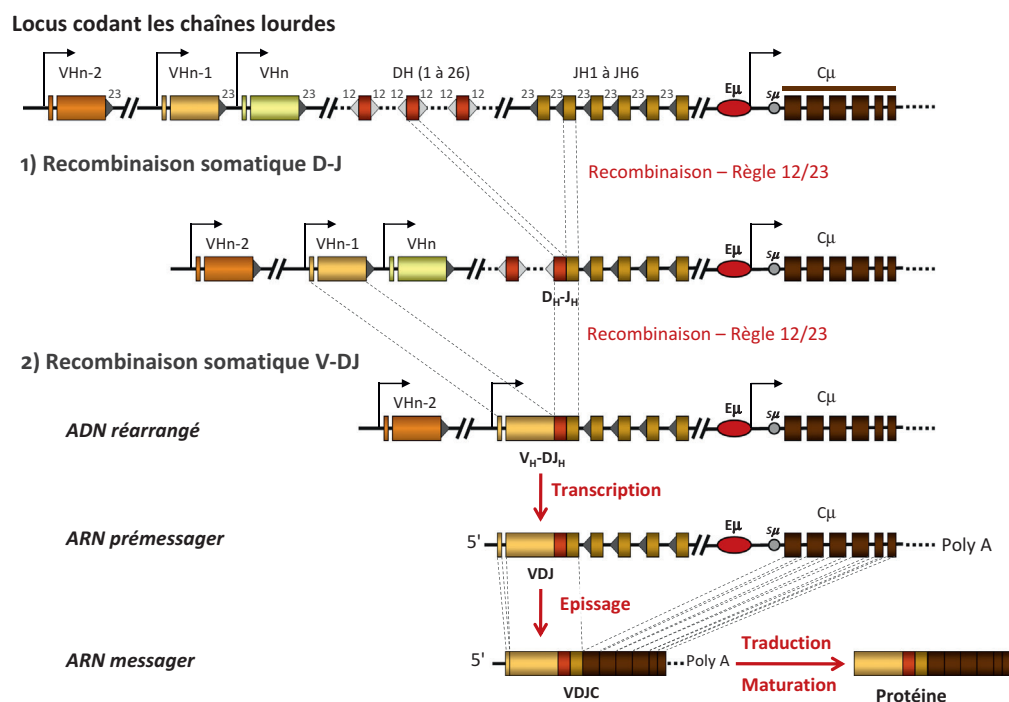


Figure 10.3

Génération de la diversité des immunoglobulines.

La **diversité combinatoire** est gouvernée par le hasard du choix des segments constituant les régions variables. Les régions variables des chaînes lourdes (H) sont obtenues par l'association, dans un premier temps, d'un segment de jonction J<sub>H</sub> avec un segment de diversité D<sub>H</sub>, puis le réarrangement de cette association D-J<sub>H</sub> avec un segment variable V<sub>H</sub>, le tout aboutissant à la formation d'un exon VDJ. Les régions variables des chaînes légères sont générées par une unique étape de jonction des segments V<sub>L</sub> et J<sub>L</sub> pour former un exon VJ. Les régions d'ADN comprises entre les différents segments sont déléetées lors de ces réarrangements sous forme d'un ADN circulaire (cercle d'excision ou épisome). Lors de la transcription en ARN pré-messager (pré-ARNm), les segments géniques codant les régions variables des chaînes H (VDJ) et des chaînes L (VJ) sont associés aux exons codant la région constante des chaînes correspondantes. Après épissage, les ARN messagers (ARNm) matures sont prêts à être traduits en protéines. Le passage de la forme membranaire à la forme sécrétée des immunoglobulines s'effectue par épissage alternatif d'un même transcrit primaire (pré-ARNm) de chaîne lourde permettant l'élimination des séquences codant les parties transmembranaire et cytoplasmique. Le grand nombre de segments V, D et J disponibles et les multiples combinaisons possibles entre ces éléments constituent la base de la diversité combinatoire.

La première étape de la recombinaison des gènes d'immunoglobuline repose sur la reconnaissance de séquences d'ADN spécifiques adjacentes aux gènes V, D et J, appelées RSS (*Recombination Signal Sequence* ou *Séquence Signal de Recombinaison*). Chaque RSS est constituée d'un motif consensuel très conservé de 7 nucléotides (heptamère CACAGTG) et d'un autre de 9 nucléotides (nonamère ACAAAAACC). Ces deux motifs sont séparés par une séquence peu conservée (espaceur) de 12 ou 23 nucléotides (figure 10.4a). Ce type de séquences est présent en 3' des gènes V, en 5' des gènes J, et flanque les deux extrémités des gènes D (figure 10.4 b). Elles sont complémentaires. Les deux heptamères et les deux nonamères s'associent, ce qui a pour effet de mettre bout à bout les gènes V et J (figure 10.4c).

L'appariement des RSS est assuré par des enzymes spécifiques qui reconnaissent ces motifs, les **recombinases**. La recombinaison ne peut s'effectuer qu'entre RSS possédant un espaceur de taille différente (règle 12/23) permettant d'éviter des réarrangements non désirés. Les recombinaisons RAG-1 et RAG-2, exprimées strictement par les cellules lymphoïdes, sont essentielles à la recombinaison V(D)J. Elles permettent le clivage double brin de l'ADN au niveau de la séquence RSS, et la formation d'une structure en épingle à cheveux. L'expression des gènes RAG-1 et RAG-2 est strictement contrôlée lors du développement lymphocytaire B

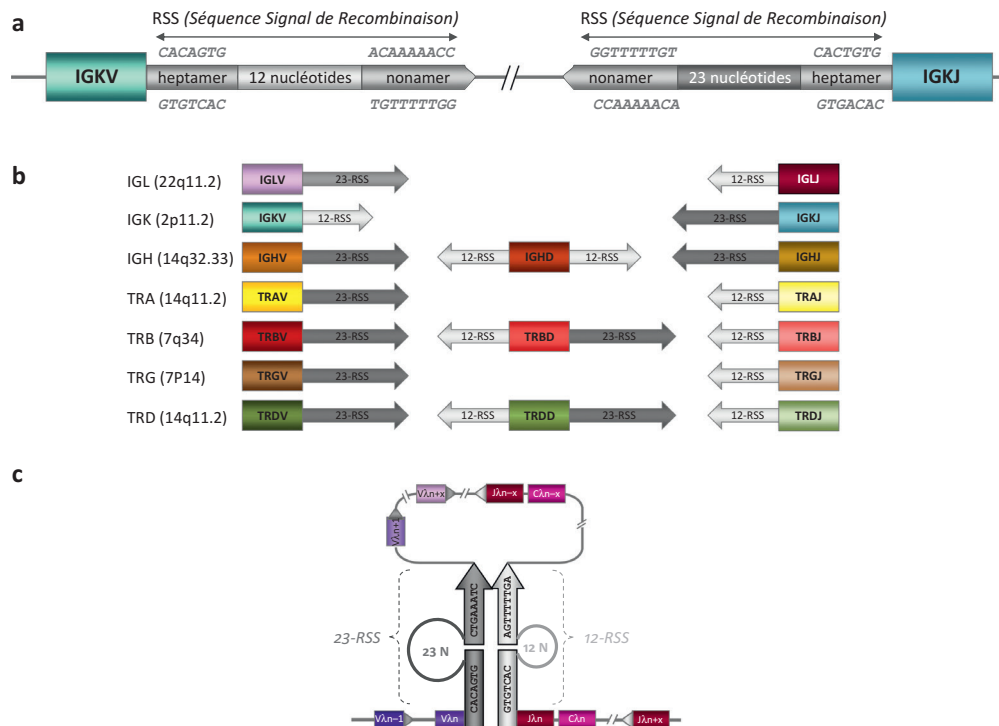


Figure 10.4

Les séquences signal de recombinaison (RSS), règle 12/23 d'appariement des RSS : la recombinaison des gènes des Ig/TcR ne se produit qu'entre deux segments géniques possédant des RSS de tailles différentes.

- Structure consensus des RSS.
- Les RSS des gènes des différents loci codant les Ig et les TCR.
- Exemple d'appariement des RSS lors de la recombinaison V-J du locus IGL.

permettant les réarrangements d'abord au niveau du locus IGH, puis au niveau des gènes de chaînes légères. La résolution des cassures double brin de l'ADN générées par le complexe RAG est assurée par un système ubiquitaire de réparation de l'ADN appelé NHEJ (*Non-Homologous End-Joining*). Ce complexe multi-enzymatique constitué en particulier des protéines Arthemis, cernunos, Ku70/Ku80, Kinases dépendantes de l'ADN, exonuclease DNA ligase IV et XRCC4 permet la jonction d'extrémités non homologues, par l'ouverture de la structure en épingle à cheveux et la ligation des segments codants et non codants de l'ADN (figure 10.5).

La **diversité jonctionnelle** permet d'augmenter encore la diversité créée par les mécanismes de recombinaison. Lors des processus de recombinaison V(D)J, les relatives imprécisions de coupe générées par le complexe RAG et l'intervention ultérieure d'exonucléases créent une variabilité dans les zones de jonction entre les gènes associés. Ainsi la position précise à laquelle les segments génétiques V(D)J se joignent peut légèrement varier. Ce phénomène induit un degré supplémentaire de diversité par délétion ou insertion de nucléotides dans les régions variables des immunoglobulines.

Au niveau des segments codants, on trouve deux types d'insertion nucléotidique :

- **les insertions non-templated** au cours desquelles jusqu'à une quinzaine de nucléotides (N) sont ajoutés au hasard par la TdT (*Terminal Deoxynucleotidyl Transferase*). Le terme de *non templated* signifie qu'il n'y a pas d'appariement base à base sur un modèle d'ADN matrice, mais d'une addition aléatoire de nucléotides. Cette insertion est spécifique du stade précoce du développement du lymphocyte B, pendant lequel la TdT est exprimée et au cours duquel se produit la recombinaison V(D)J. La TdT ajoute ces nucléotides sans amorçage, avec une préférence pour des résidus G. Ces régions N sont ainsi riches en G-C.
- **les insertions templated** où quelques nucléotides sont ajoutés au niveau des joints codants. Ces nucléotides correspondent à des nucléotides résiduels lors de l'ouverture de la structure en épingle à cheveux et sont appelés P en raison de la structure palindromique des séquences RSS. Ils sont complémentaires de l'extrémité du joint codant à proximité de la séquence RSS.

La recombinaison V(D)J permet donc *in fine* de générer un vaste répertoire d'immunoglobulines à partir d'un nombre restreint de gènes. En effet, grâce à l'utilisation



## 1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

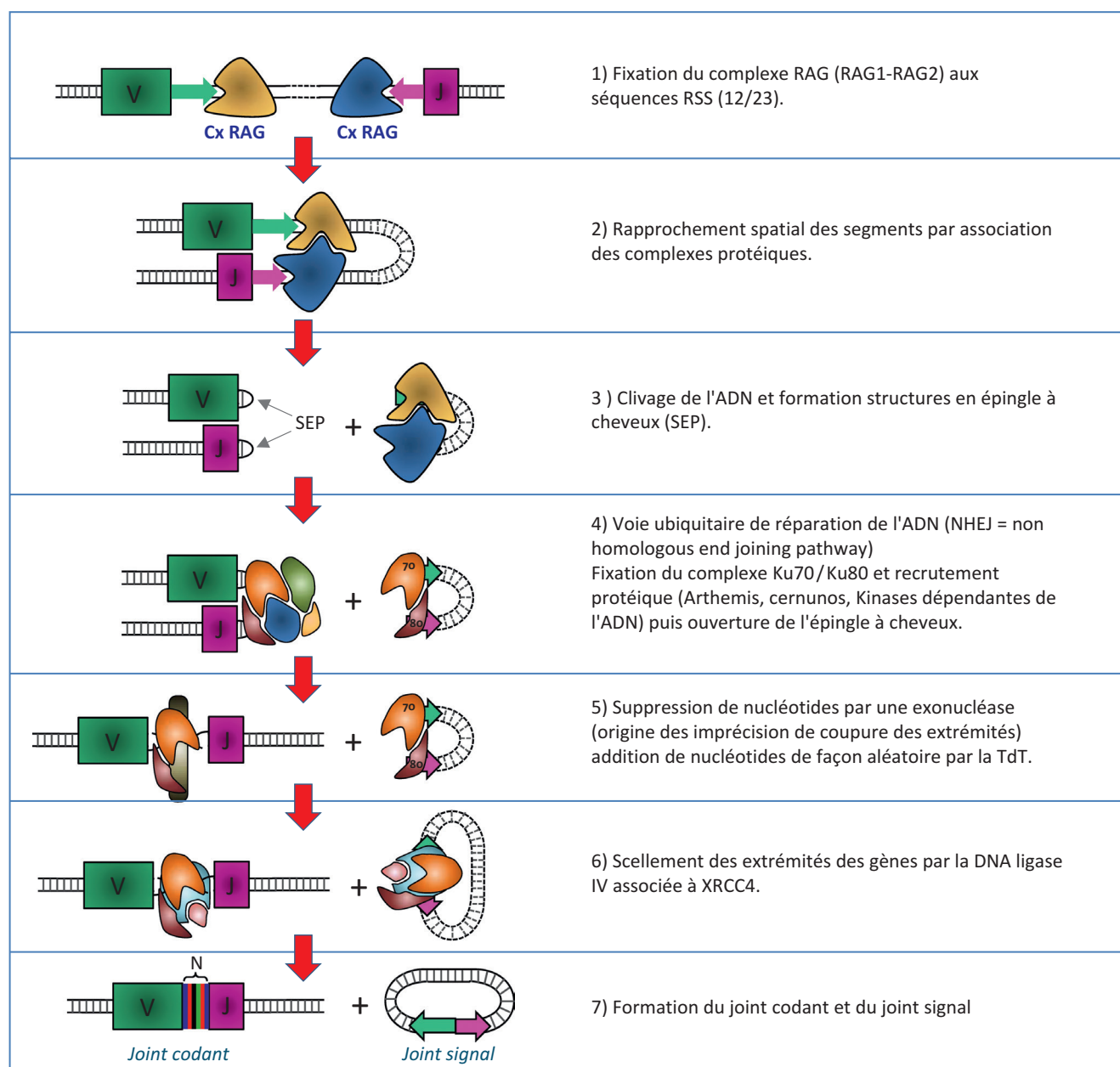


Figure 10.5

Les différentes étapes de la recombinaison des gènes des immunoglobulines.

des différents gènes du répertoire, des coupures de l'ADN quelquefois imprécises, ainsi que des diversités N et P, il est possible pour un individu de générer théoriquement jusqu'à  $10^9$  immunoglobulines différentes (figure 10.6).

Cependant, le tribut à payer pour cette variabilité particulièrement importante est la répercussion aléatoire de ces ajouts ou excisions de nucléotides sur le cadre de lecture de l'ADN et en conséquence des protéines à synthétiser. Ainsi,

seule une séquence recombinaison sur trois peut coder une protéine fonctionnelle.

**Le contrôle de la recombinaison VDJ** s'exerce d'une part grâce à l'expression des recombinases. Celles-ci sont en effet restreintes aux cellules lymphoïdes et à certains stades de différenciation des lymphocytes. La chaîne H est réarrangée avant la chaîne L, la chaîne  $\kappa$  avant la chaîne  $\lambda$ , et tout allèle réarrangé de manière improdutive est exclu. Une autre voie de contrôle est assurée par l'accessibilité

- Réarrangements et diversité jonctionnelle  $\Rightarrow$  Spécificité antigénique de l'immunoglobuline

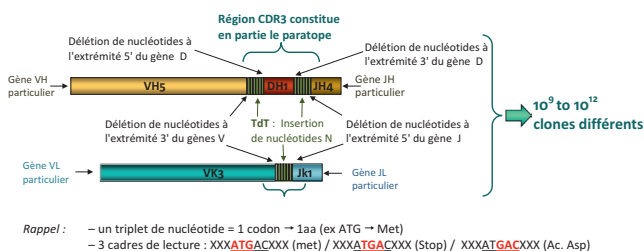


Figure 10.6

Principe de la diversité du répertoire des immunoglobulines.

des séquences RSS. Ces dernières sont bloquées au niveau chromatinien par des protéines se liant aux RSS ou des modifications de l'ADN rendant la séquence RSS inaccessible. Ainsi, ces séquences doivent être activement ouvertes pour la recombinaison.

## C. L'exclusion allélique et exclusion isotypique

Chaque lymphocyte synthétise des anticorps d'une seule spécificité, correspondant aux réarrangements des régions variables. Ainsi, ces immunoglobulines sont produites à partir d'un seul chromosome 14 et de l'un des deux chromosomes 2 ou 22. Ce phénomène est appelé **exclusion allélique**. Au cours de la différenciation du lymphocyte, une première recombinaison est tentée sur l'un des deux chromosomes 14 pris au hasard. Si la recombinaison est réussie, c'est-à-dire si une chaîne lourde fonctionnelle peut être synthétisée, le réarrangement est dit productif. Le second chromosome n'est alors pas recombiné et ne sera pas exprimé. Si au contraire, la tentative est un échec et ne conduit pas à la synthèse d'un produit fonctionnel (réarrangement non productif ou abortif), une nouvelle recombinaison est tentée sur l'autre chromosome. Lorsque le réarrangement productif d'une chaîne lourde est effectif, la chaîne lourde d'immunoglobuline est alors exprimée à la surface de la cellule B associée à une pseudo-chaîne légère  $V_{\text{pré-B}}/\lambda 5$  (non issu d'une recombinaison somatique) on parle alors de pré-BCR. Le même scénario de recombinaison se reproduit ultérieurement avec les chromosomes codant les chaînes légères. Si les échecs se répètent pour tous les loci possibles, le lymphocyte ne produira jamais d'immunoglobuline.

De plus, une même cellule n'exprime jamais à la fois une chaîne  $\kappa$  et une chaîne  $\lambda$ , c'est l'**exclusion isotypique**. La toute première tentative de recombinaison pour les

chaînes légères s'effectue au niveau de l'un des deux locus IGK. En cas d'échec, il est fait appel aux gènes  $\kappa$  de l'autre chromosome 2 puis successivement aux gènes  $\lambda$  de chacun des deux chromosomes 22.

Le mécanisme de l'exclusion allélique n'est que partiellement élucidé. Il fait appel à des signaux médiés par le pré-BCR qui bloquent l'accessibilité des recombinases RAG sur le deuxième chromosome de la chaîne lourde non recombinaisonnée et les redirige vers le locus des chaînes légères  $\kappa$  pour initier les premières recombinaisons. La formation d'un BCR complet associant chaîne lourde et chaîne légère bloque les recombinaisons sur les autres allèles des chaînes légères.

## III. L'ontogénèse des lymphocytes B (figure 10.7)

On peut séparer l'ontogénèse des lymphocytes B en deux phases principales, dépendantes ou non de la présence d'antigène.

La première phase de différenciation et de maturation des lymphocytes B est **indépendante de l'antigène**. Elle se déroule dans la moelle osseuse et aboutit à la génération de lymphocytes B matures naïfs exprimant une immunoglobuline de surface capable de reconnaître un antigène.

La seconde phase d'activation et de différenciation finale est **dépendante des antigènes** du soi d'abord puis du non-soi en périphérie, au niveau des organes lymphoïdes secondaires (voir chapitre 14). Elle aboutit à la formation de plasmocytes et de cellules B mémoires spécifiques d'un antigène.

Les étapes de différenciation qui conduisent de la cellule souche hématopoïétique au lymphocyte B immature se déroulent dans la moelle osseuse en l'absence de stimulation antigénique.

## A. Les différents stades du développement B

### 1. Les progéniteurs lymphoïdes communs (CLP)

Les Cellules souches hématopoïétiques (HSC pour *Hematopoietic Stem Cells*) sont à l'origine de toutes les cellules sanguines et donc des lymphocytes (voir chapitre 2).

## 1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

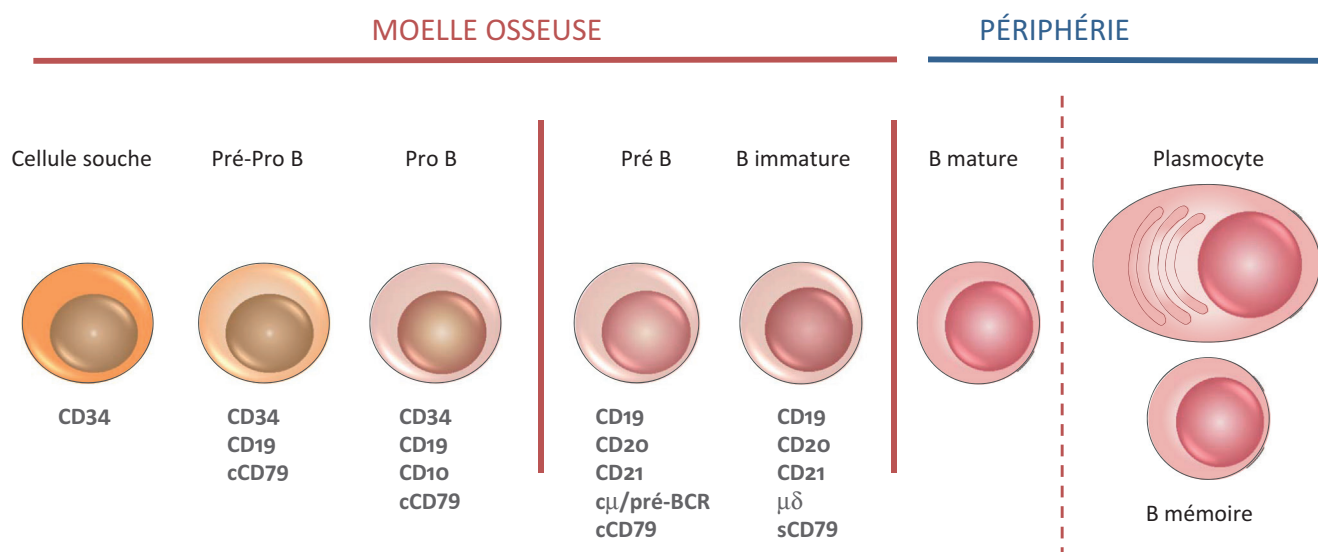


Figure 10.7

### Ontogénèse des lymphocytes B.

Principales étapes de maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche hématopoïétique. Ces étapes se caractérisent par l'expression séquentielle d'antigènes de différenciation (CD, *cluster of differentiation*) et l'implication, également séquentielle des gènes Pax et Rag (voir le texte). Les cellules matures gagnent les organes lymphoïdes secondaires où elles se différencieront potentiellement en plasmocytes après activation antigénique.

Elles sont caractérisées par leur potentiel de différenciation en de multiples lignées, leur grande capacité d'auto-renouvellement et la présence à leur surface du marqueur CD34. Les précurseurs lymphoïdes communs issus des HSC possèdent la capacité de reconstituer de façon restreinte la lignée lymphoïde (cellules T, B et NK) *in vivo*.

## 2. Le stade pré-pro-B

Dans la moelle osseuse, les précurseurs B les plus immatures constituent une sous-population de cellules appelées pré -pro-B qui ne sont pas totalement engagées dans la voie B et n'ont pas encore réarrangé les gènes des immunoglobulines. Les cellules pré-pro-B expriment très faiblement les gènes RAG-1 et RAG-2. Par contre, l'expression du gène codant pour Igα (CD79a) est détectée dès ce stade sous forme de protéines CD79a intracytoplasmiques.

## 3. Le stade pro-B

À ce stade, les réarrangements des gènes d'immunoglobulines commencent à se mettre en place, selon une cinétique contrôlée, permettant ainsi de distinguer deux populations. Les réarrangements débutent au locus IGH, simultanément sur les deux chromosomes 14, par

la jonction d'un segment D<sub>H</sub> avec un segment J<sub>H</sub>. Ces événements caractérisent le **stade pro-B précoce** au cours duquel apparaît le marqueur CD19. Ces premiers réarrangements sont suivis dans les cellules **pro-B tardives** par l'assemblage, sur un seul allèle cette fois, d'un segment V<sub>H</sub> avec les segments DJ<sub>H</sub> réarrangés. Seuls les segments V<sub>H</sub>DJ<sub>H</sub> en phase de lecture correcte et sans codon-stop codent pour une région variable fonctionnelle, et permettent la synthèse d'une chaîne lourde μ intracytoplasmique.

## 4. Le stade pré-B

Ce stade est marqué par l'expression d'une petite proportion de la chaîne lourde μ à la surface des cellules pré-B, en association avec une pseudo-chaîne légère formée de la liaison non covalente des protéines λ5 et Vpré-B. Ce complexe forme le pré-BCR qui permet à la cellule de passer au stade ultérieur de la différenciation et d'entrer dans une phase d'expansion clonale. Le pré-BCR joue aussi un rôle critique dans l'exclusion allélique en induisant une diminution transitoire de l'expression des gènes RAG qui arrête la recombinaison des gènes de chaînes lourdes sur l'autre allèle.

Suite à cette expansion clonale, les gènes RAG sont réexprimés pour réaliser les réarrangements VJ des gènes des



chaînes légères. Ces réarrangements sont monoalléliques et débutent sur un des deux locus IGK. Si aucun réarrangement productif sur chacun des deux allèles ne s'est produit, ils se poursuivent au locus IGL comme indiqué précédemment.

## 5. Le stade B immature

Ce stade est caractérisé par la production d'une chaîne légère classique qui remplace la pseudo-chaîne légère et donne naissance à une IgM de surface conférant à la cellule sa spécificité de reconnaissance de l'antigène. À ce stade, interviennent, par ailleurs, des processus de sélection positive et négative, mais dont les mécanismes ne sont encore que partiellement élucidés. Cependant, au cours du processus de sélection négative, les lymphocytes B immatures possédant des immunoglobulines membranaires spécifiques pour les antigènes du soi sont éliminés par des mécanismes détaillés plus loin.

Ces cellules vont alors produire un long transcrit d'ARN pré-messager couvrant les régions constantes des chaînes  $\mu$  et  $\delta$ . Un épissage de ce pré-ARNm associe la région variable VDJ recombinée aux domaines constants de l'un ou l'autre isotype. Ces cellules B immatures naïves coexpriment ainsi les deux types d'immunoglobulines avec la même spécificité (IgM, IgD). On parle de cellules  $\mu\delta$  qui quittent alors la moelle osseuse pour se rendre dans les organes lymphoïdes secondaires où elles pourront subir les dernières étapes de maturation.

## B. La régulation de la différenciation lymphocytaire B

### 1. Le rôle des cytokines et des récepteurs de cytokine

Les premières étapes du développement sont strictement dépendantes du micro-environnement particulier apporté par les cellules stromales de la moelle osseuse. Ces cellules stromales régulent la croissance, la maturation et la survie des précurseurs par l'intermédiaire de facteurs solubles (IL7, *Stem Cell Factor* ou SCF, SDF-1) et de contacts directs avec les cellules en développement.

### 2. Le rôle des facteurs de transcription

Au cours de la différenciation lymphocytaire, des facteurs de transcription, en se fixant sur différentes séquences promotrices et activatrices de gènes cibles, sont impliqués

dans la quiescence, la survie et la mort des progéniteurs B, ainsi que dans l'induction de l'engagement des cellules dans une lignée spécifique. Un certain nombre de ces facteurs de transcription apparaissent ainsi fondamentaux : Ikaros, E2A, EBF, Pax5 et LF1.

## C. Les lymphocytes B1 et B2

La lignée B-1 est constituée de lymphocytes B qui se différencient et se développent à partir de cellules souches dérivées du foie fœtal. Les lymphocytes B-1 constituent une minorité des lymphocytes B humains, qui expriment répertoire limité d'immunoglobulines (en raison de l'utilisation d'un nombre restreint de gènes V) dont la diversité jonctionnelle est bien moindre que celle des cellules B conventionnelles (la TdT n'étant pas ou peu exprimée dans les cellules B-1 en développement dans le foie fœtal). Après la naissance, les cellules B-1 sont retrouvées en tant que population lymphocytaire à capacité d'autorenouvellement, au sein des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses et dans la cavité péritonéale, mais contribuent également pour modeste partie au compartiment B de la zone marginale (ZM) de la rate (chez l'homme et la souris) et des ganglions (exclusivement chez l'homme). Les cellules B-1 sécrètent spontanément des anticorps de type IgM dirigés contre des polysaccharides ou des lipides microbiens, mais également la plupart des anticorps dirigés contre les antigènes de groupe sanguin ABO. Ces anticorps sont parfois appelés anticorps naturels parce qu'ils sont présents chez des individus sans immunisation préalable. Par la production rapide d'anticorps contre les pathogènes, les lymphocytes B-1 contribuent ainsi à la préservation des interfaces avec le milieu extérieur (MALT, *Mucosae Associated Lymphoid Tissue*), mais aussi à la lutte contre les pathogènes à diffusion hématogène (zone marginale) en se différenciant en plasmocytes à courte durée de vie sécrétant des IgM (voir [chapitre 14](#)).

Le parallèle peut être fait entre les lymphocytes B-1 et les lymphocytes T  $\gamma\delta$  en raison d'un répertoire de récepteurs d'antigène de diversité limitée et leur implication dans la réponse aux antigènes couramment rencontrés aux interfaces épithéliales avec l'environnement externe.

La lignée B-2 est composée de lymphocytes B, produit en continu tout au long de la vie à partir des précurseurs de la moelle osseuse. Les lymphocytes B-2 constituent la majorité des lymphocytes B de l'organisme et sont

## 1. L2 – Tissu lymphoïde et sanguin

également appelés lymphocytes non-B-1 ou lymphocytes conventionnels. Les lymphocytes B-2 donnent naissance à deux sous-populations majeures au niveau de la rate, les lymphocytes B folliculaires et les lymphocytes B de la zone marginale.



### *À retenir*

- Les lymphocytes B sont issus de progéniteurs hématopoïétiques et se différencient dans la moelle osseuse.
- Le réarrangement aléatoire des gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines s'effectue dans la moelle osseuse et aboutit à la constitution d'un

récepteur B pour l'antigène (BCR) spécifique pour chaque lymphocyte B.

- Les étapes de recombinaisons somatiques des gènes des immunoglobulines sont indépendantes de l'antigène.
- Cette recombinaison repose sur l'expression de complexes enzymatiques spécifiques de la lignée lymphoïde, les protéines RAG1/2, mais également sur des systèmes ubiquitaires de réparation des cassures doubles brins de l'ADN, les protéines de la voie NHEJ.
- L'ensemble des réarrangements productifs des gènes des immunoglobulines constitue le répertoire B, sélectionné pour éliminer les clones autoréactifs.
- Les lymphocytes B naïfs sortent de la moelle osseuse et gagnent les organes lymphoïdes secondaires.