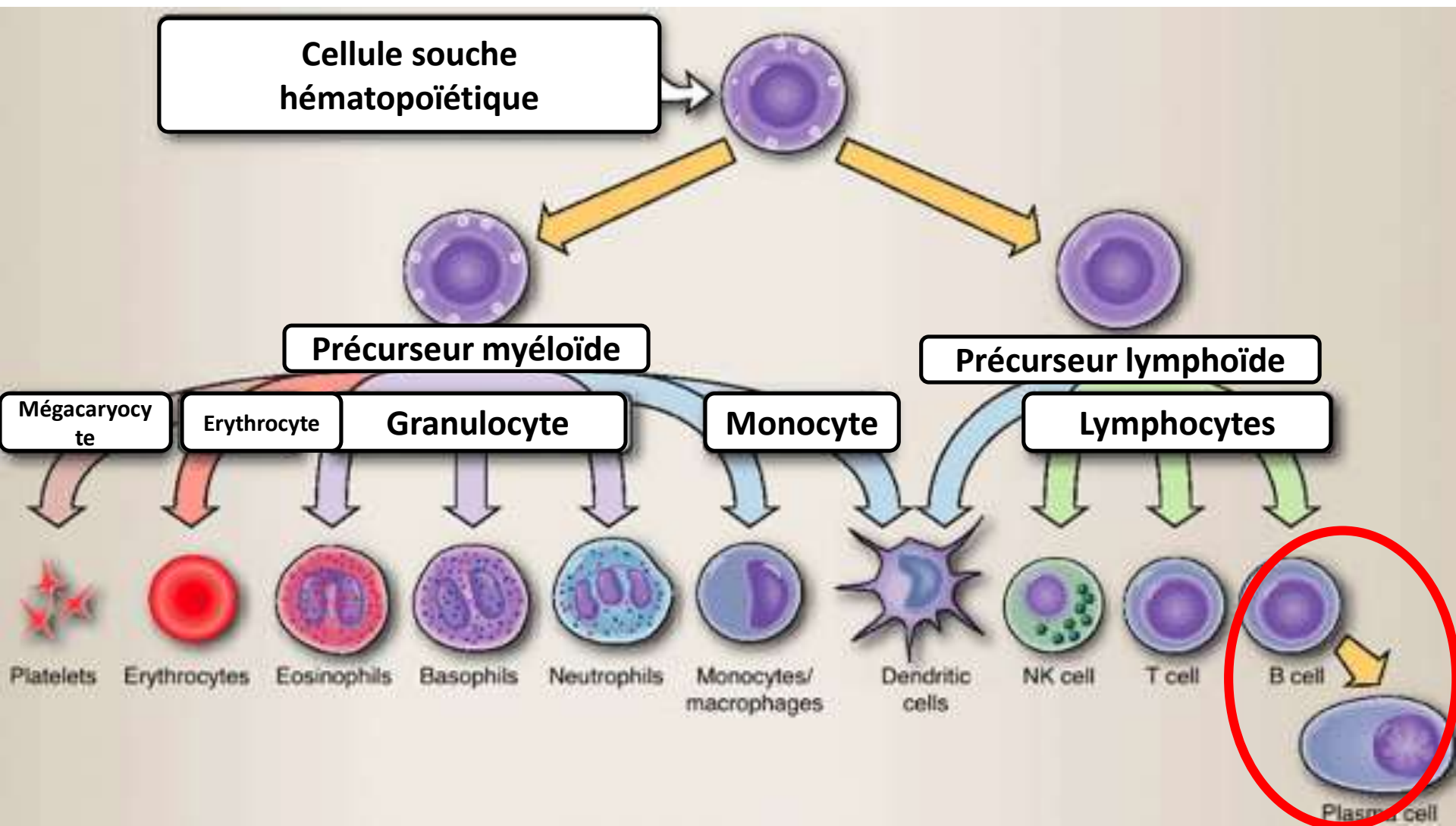


Le lymphocyte B et le BCR (B Cell Receptor)

• Rappel sur l'hématopoïèse :

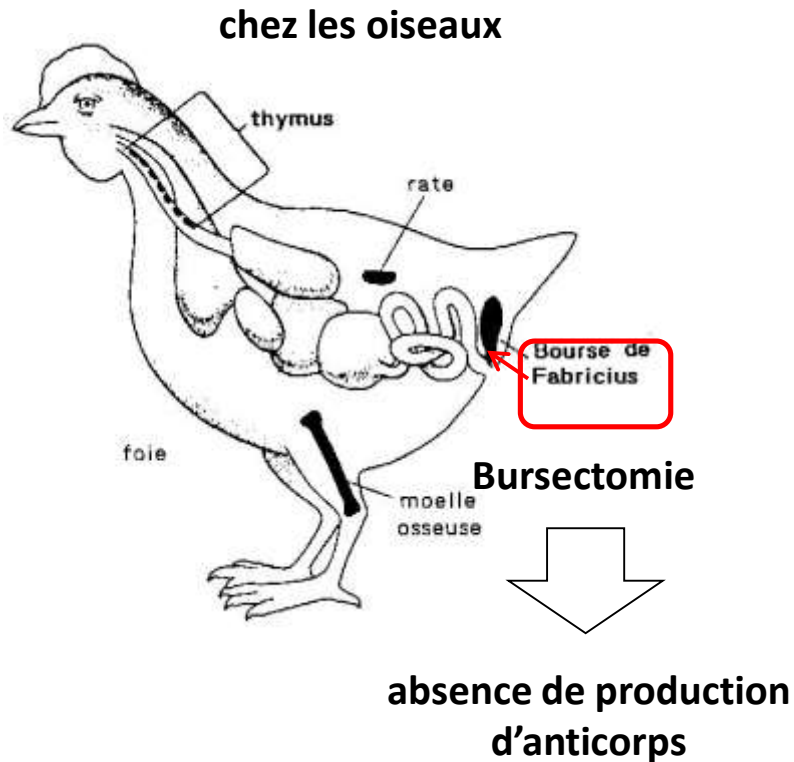


Les lymphocytes B (LB) sont le support de l'immunité humorale adaptative.

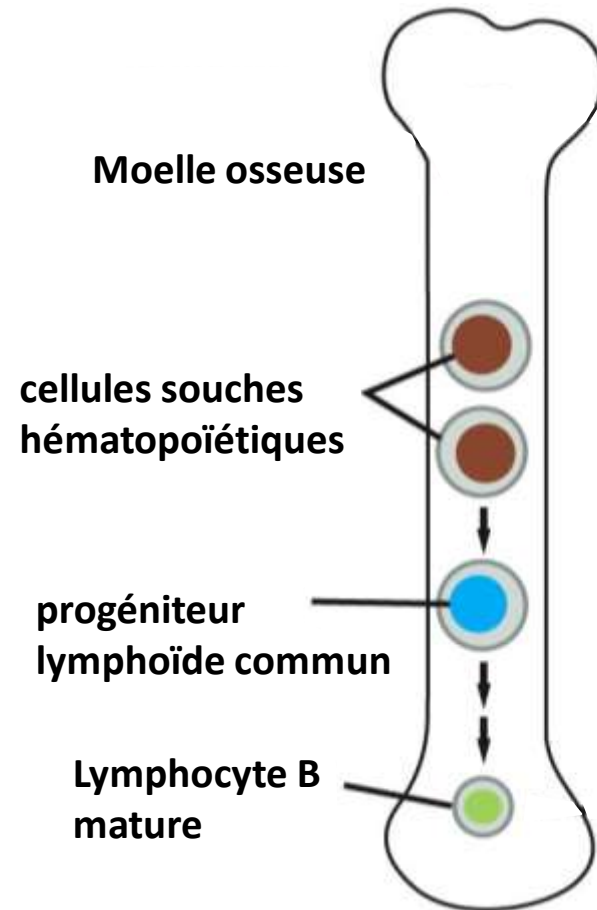
- **Représentent 5-10% des lymphocytes sanguins.**
- **Reconnaissent les antigènes (Ag) grâce à leur récepteur de surface spécifique de l'Ag : BCR (B Cell Receptor).**
- **Reconnaissance induisant, le plus souvent, l'activation et la différenciation des LB en plasmocytes et en LB mémoires.**

L'origine des lymphocytes B

1956 Glick B.
les cellules sécrétoires de la
bourse de Fabricius



chez les mammifères

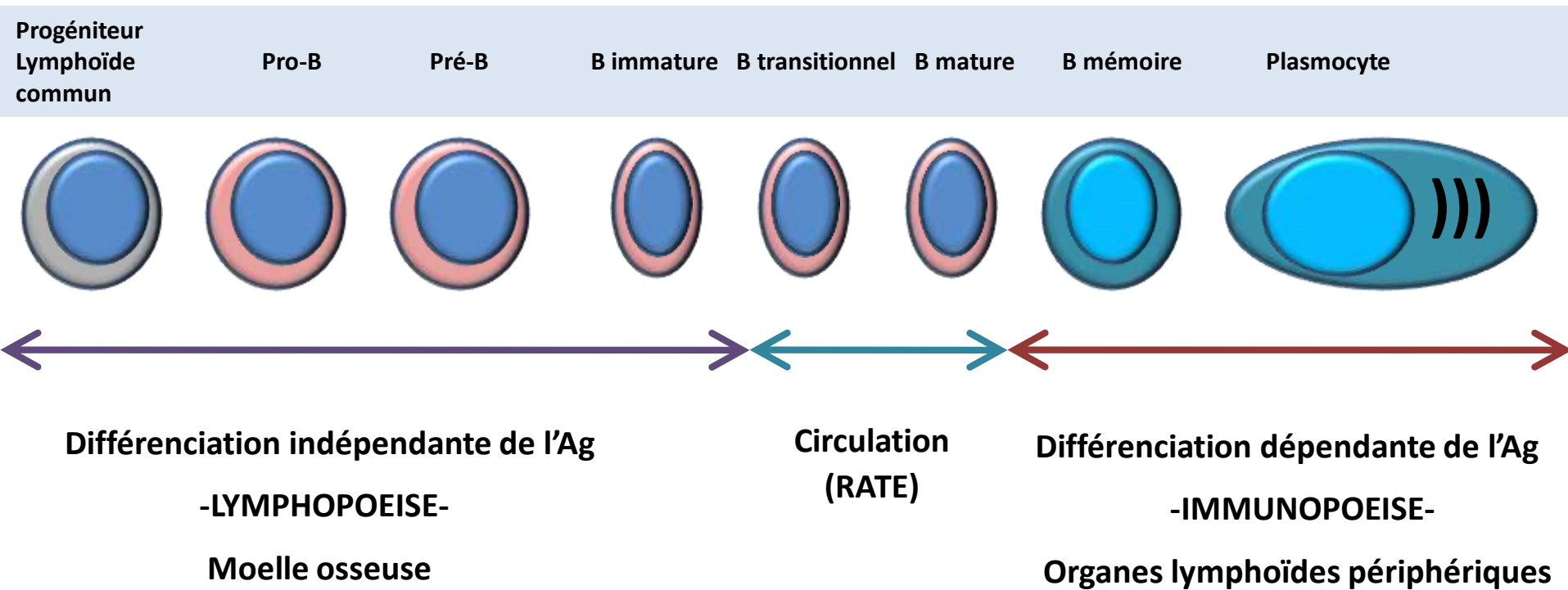


I. ONTOGENIE DES LB

- Chez l'homme, les cellules B se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques:
 - ✓ Du foie fœtal: site principal de développement des cellules B durant la vie fœtale.
 - Cellules pre-B : 8ème semaine de gestation;
 - Cellules B immatures : 9ème semaine de gestation;
 - Cellules B matures : 12ème semaine de gestation.
 - ✓ De la moelle osseuse: qui prend le relai en milieu de gestation et continue durant la vie adulte.

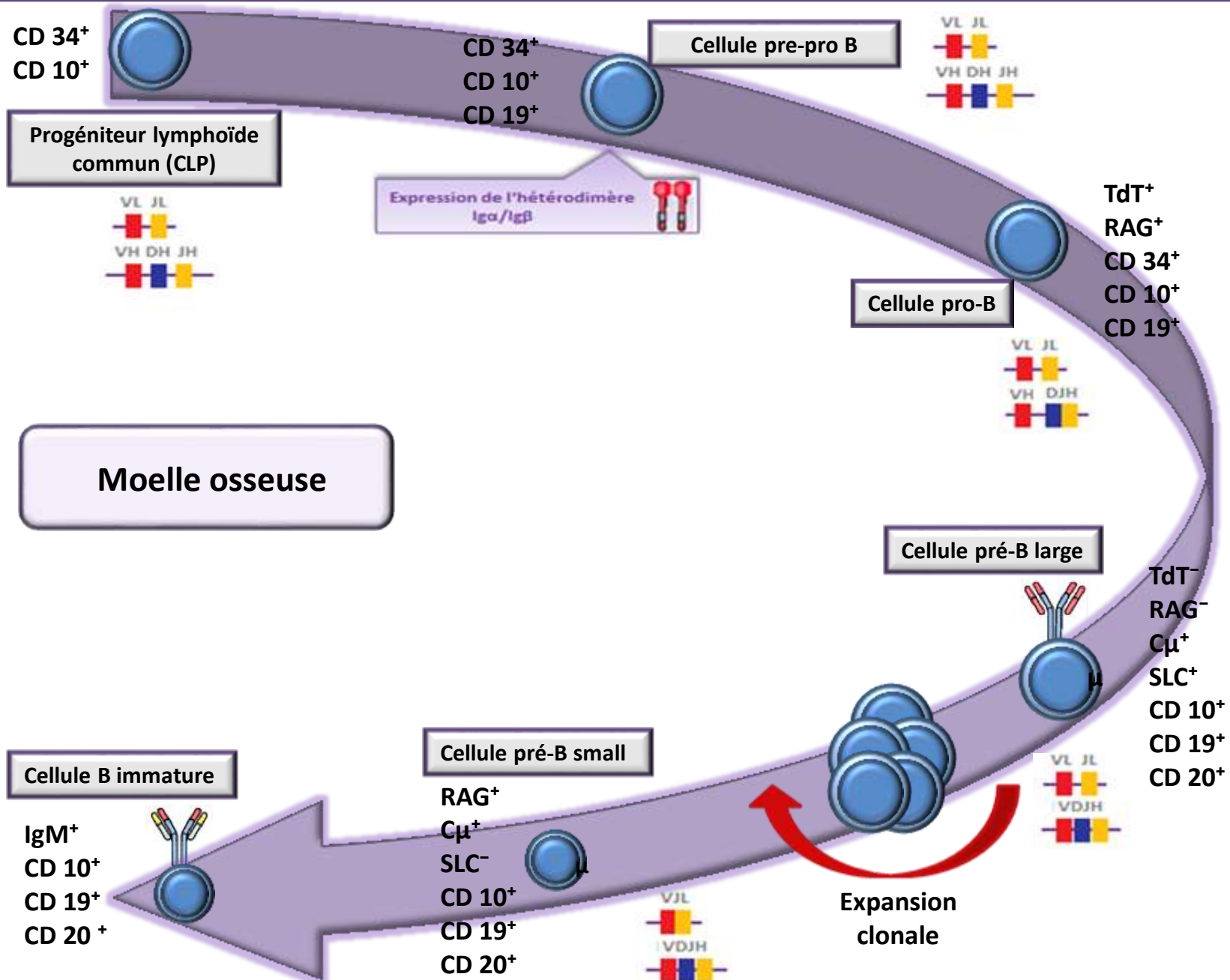
ONTOGENIE

- Différenciation et maturation des LB :

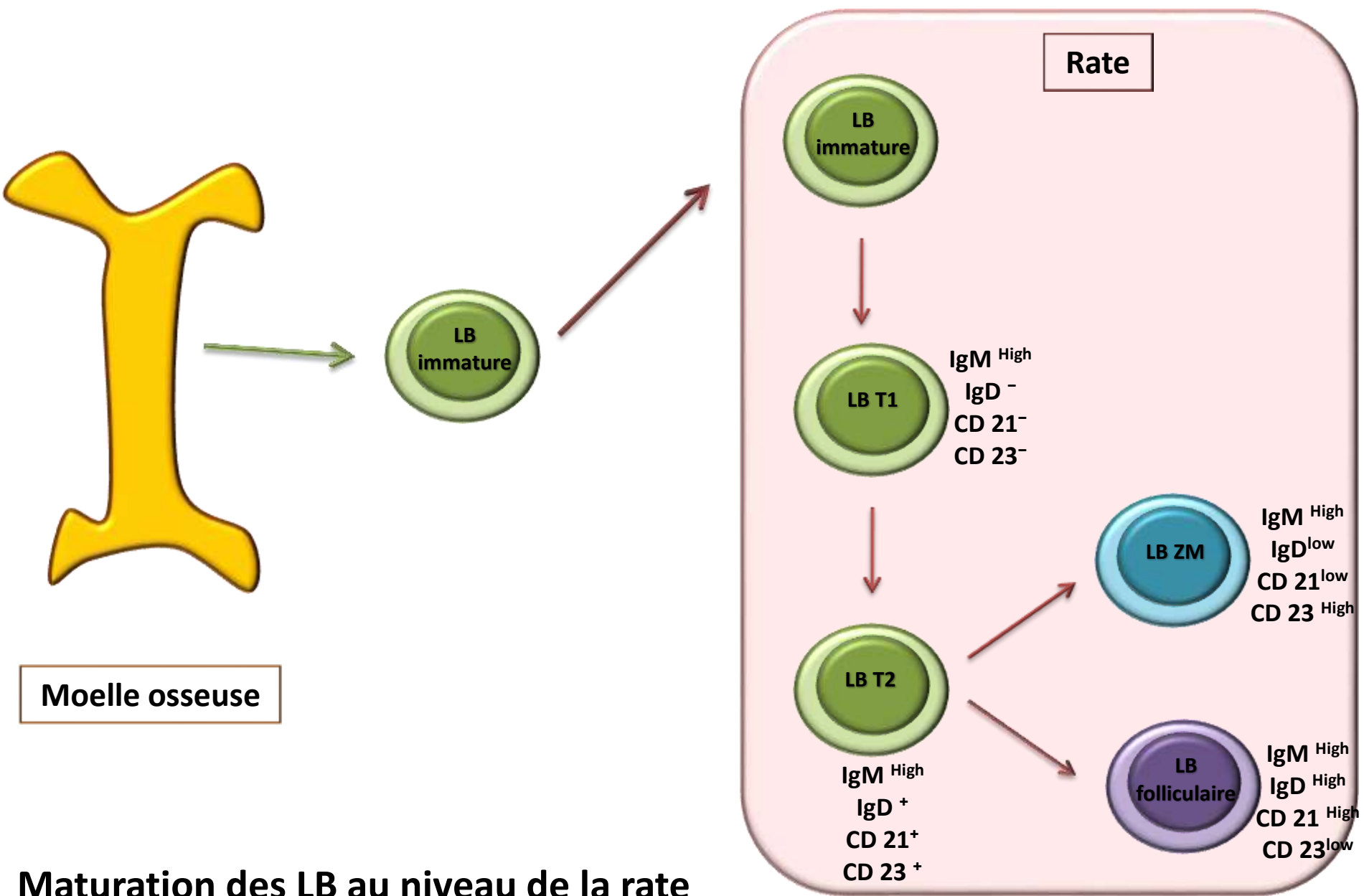


LA LYMPHOPOÏÈSE

LA LYMPHOPOÏÈSE

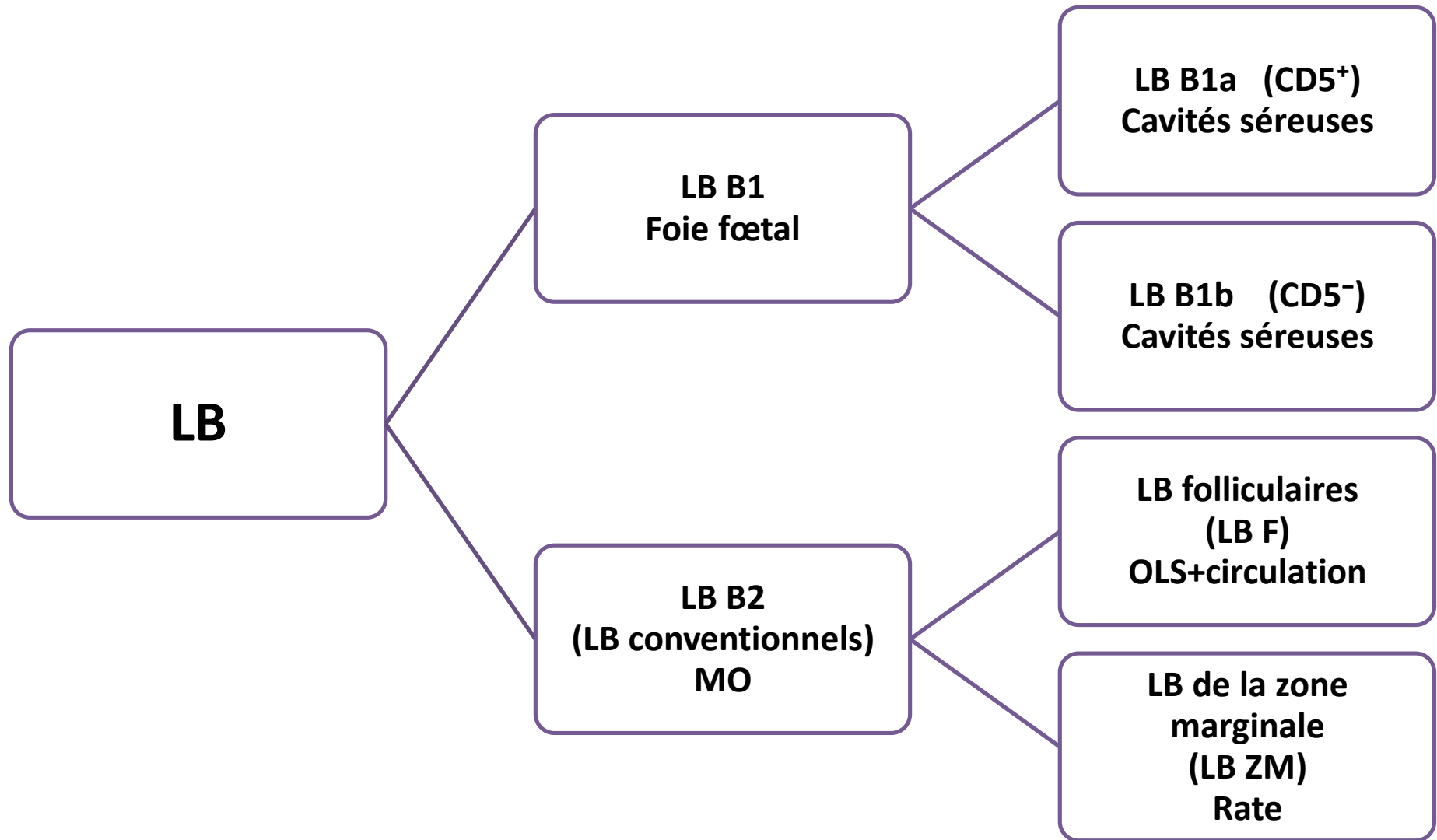


LA SÉLECTION CENTRALE ET PÉRIPHÉRIQUE



II. SOUS POPULATIONS DES LB

SOUS POPULATIONS DES LB



SOUS POPULATIONS DES LB

Fonction:

- B1a → Ac naturels
- B1b → Ac contre les Ag thymo-indépendants.

5% de la population totale des LB

Cellules innate-like.

Les LB B1

Localisation:

Cavités séreuses (pleurales et péritonéales).

Phénotype :

IgM^{High}, IgD^{low} et CD11^b

Origine: fœtale

Population qui s'autorenouvelle.

LB de la zone marginale

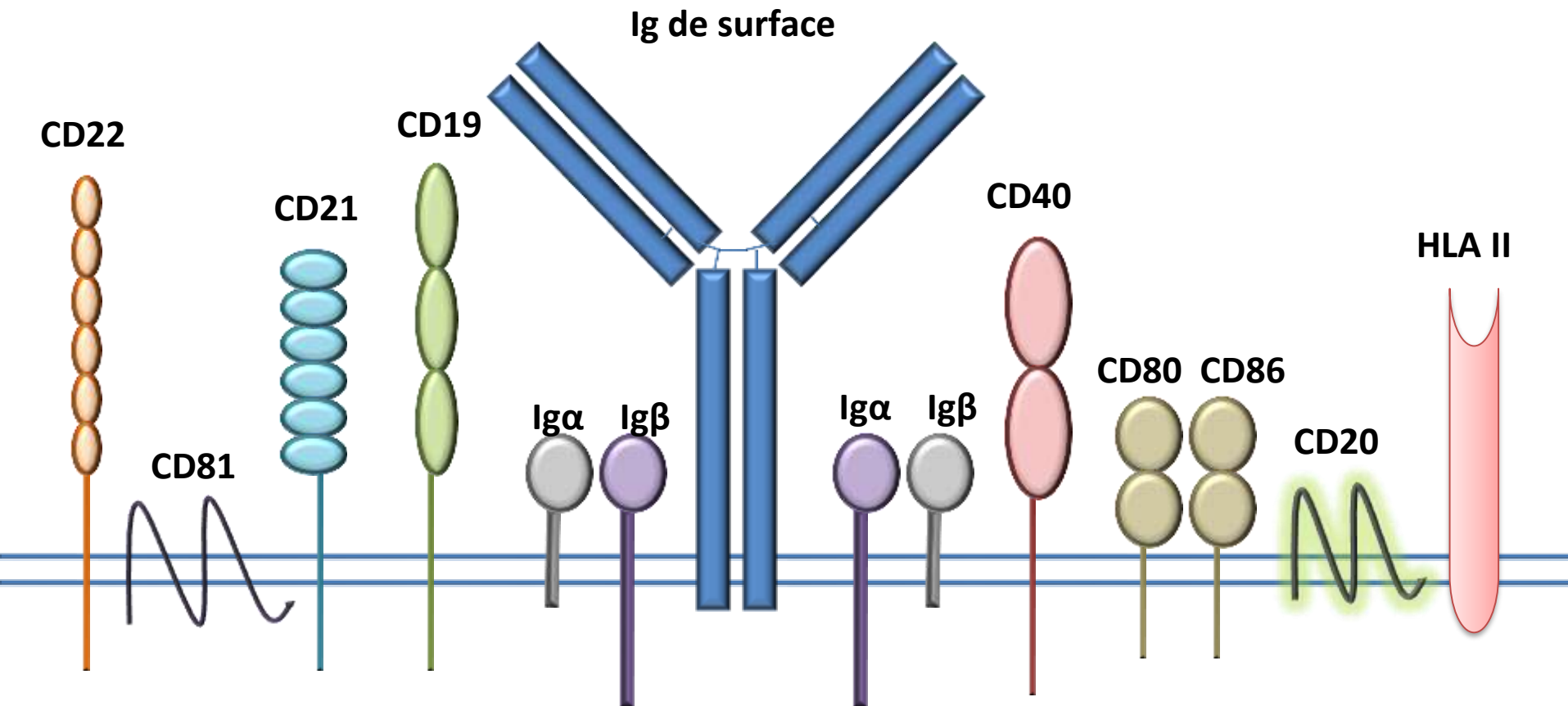
- **Localisation** : proximité du sinus marginal de la rate.
- **Apparition** : pendant les deux premières années de la vie.
- **Initialement considérées** comme LB mémoire à IgM.
- **Phénotype** : IgM ^{High}, IgD ^{low}, CD 21 ^{High}, CD23 ^{low}.
- **Fonction** : réponse aux polysaccharides bactériens.
- **Cellules innate-like.**

LB Folliculaires

- Cellules B majoritaires.
- Localisation : circulent dans le sang et les zones B des organes lymphoïdes périphériques.
- Phénotype: IgM^+ , IgD^+ , CD21^{low} , $\text{CD23}^{\text{High}}$.
- Fonctions:
 - Réponse aux antigènes thymo-dépendants.
 - Formation des centres germinatifs.
 - Précurseurs des LB mémoires et des plasmocytes.

III. MARQUEURS DE SURFACE DU LB

MARQUEURS DE SURFACE DU LB

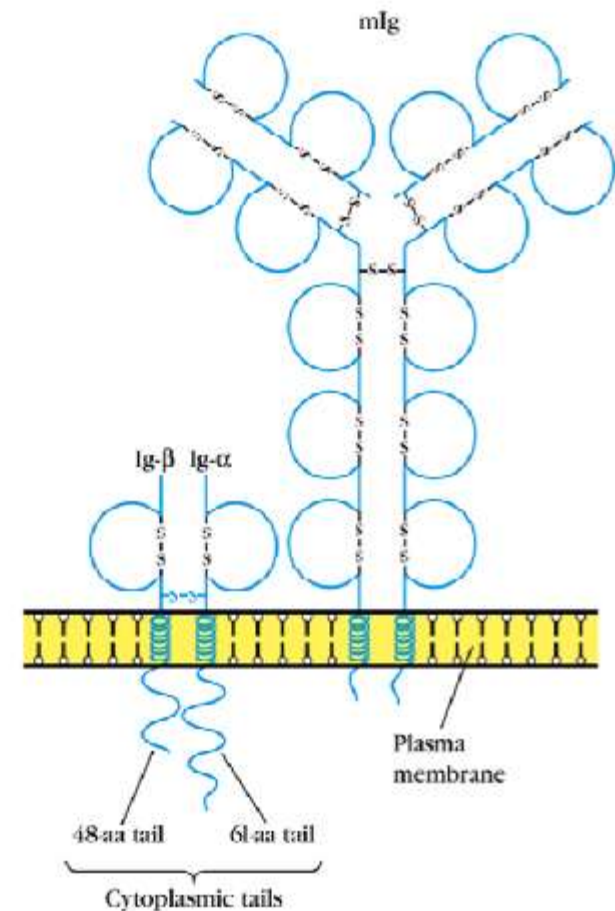


Le LB exprime différents TLR :
TLR2, TLR-4 et TLR-6.

MARQUEURS DE SURFACE DU LB

1- B cell receptor (BCR)

- Élément fonctionnel majeur de la lignée B, marqueur le plus spécifique .
- L'expression du BCR est restreinte aux LB.
- Le complexe moléculaire BCR comprend:
 - A- **Un module de reconnaissance**, constitué d'une molécule d'Ig de membrane (mIg) dont la structure est identique à celle des Ac solubles à l'exception de l'extrémité C terminale des chaînes lourdes (H) qui possède:
 - une région transmembranaire (TM) formée d'une vingtaine d'acides aminés.
 - une très courte région cytoplasmique.



MARQUEURS DE SURFACE DU LB

- Le BCR des lymphocytes B matures comporte une IgM et une IgD membranaires (IgMm, IgDm) qui possèdent la même chaîne légère et le même domaine VH (même spécificité antigénique).
- Les chaînes μ et δ résultent de l'épissage alternatif d'un même ARN primaire contenant les deux transcrits : **C μ** et **C δ** .
- Les IgM membranaires sont monomériques (μ_2 L₂)
- Le BCR des lymphocytes B mémoires ne comportent pas d'IgDm et comportent en général, une seule classe d'Ig (IgG, IgA ou IgE).

B- Un module de transduction du signal d'activation :

- Il s'agit d'un hétérodimère formé des molécules transmembranaires Ig α (CD79a) et Ig β (CD79b) liées par un pont S-S.
- L'hétérodimère Ig α /Ig β assure la transduction du signal induit par la reconnaissance spécifique d'un Ag par les domaines variables de l'Ig de surface.
- Ig α /Ig β possèdent dans leurs régions cytoplasmiques des motifs **ITAM** qui servent de substrats pour les protéines tyrosine kinase, intervenant dans la signalisation intracellulaire.

MARQUEURS DE SURFACE DU LB

- **CD19:** B (100%), c'est le meilleur marqueur des LB (identification et numération de ces cellules). Il est exprimé très tôt au cours de la différenciation pour disparaître au stade de plasmocyte.
- . **CD20:** B (à partir de stade pré-B).
- . **CD21:** transmission d'un signal de co-stimulation, conduisant à une protection vis-à-vis de l'apoptose des LB, et à une hyper-expression des CD80, CD86, CD23
- . **CD 23:** (FC ϵ R-IIa), molécule de prolifération des LB activés.
- **CD40:** intervient dans l'interaction LT-LB en se liant à son ligand CD40 ligand. Cette interaction est nécessaire pour la commutation isotypique (switch) aboutissant à la synthèse d'IgG, IgA, IgE.

3- Les molécules d'adhésion:

LFA-1, LFA-3, VLA-1

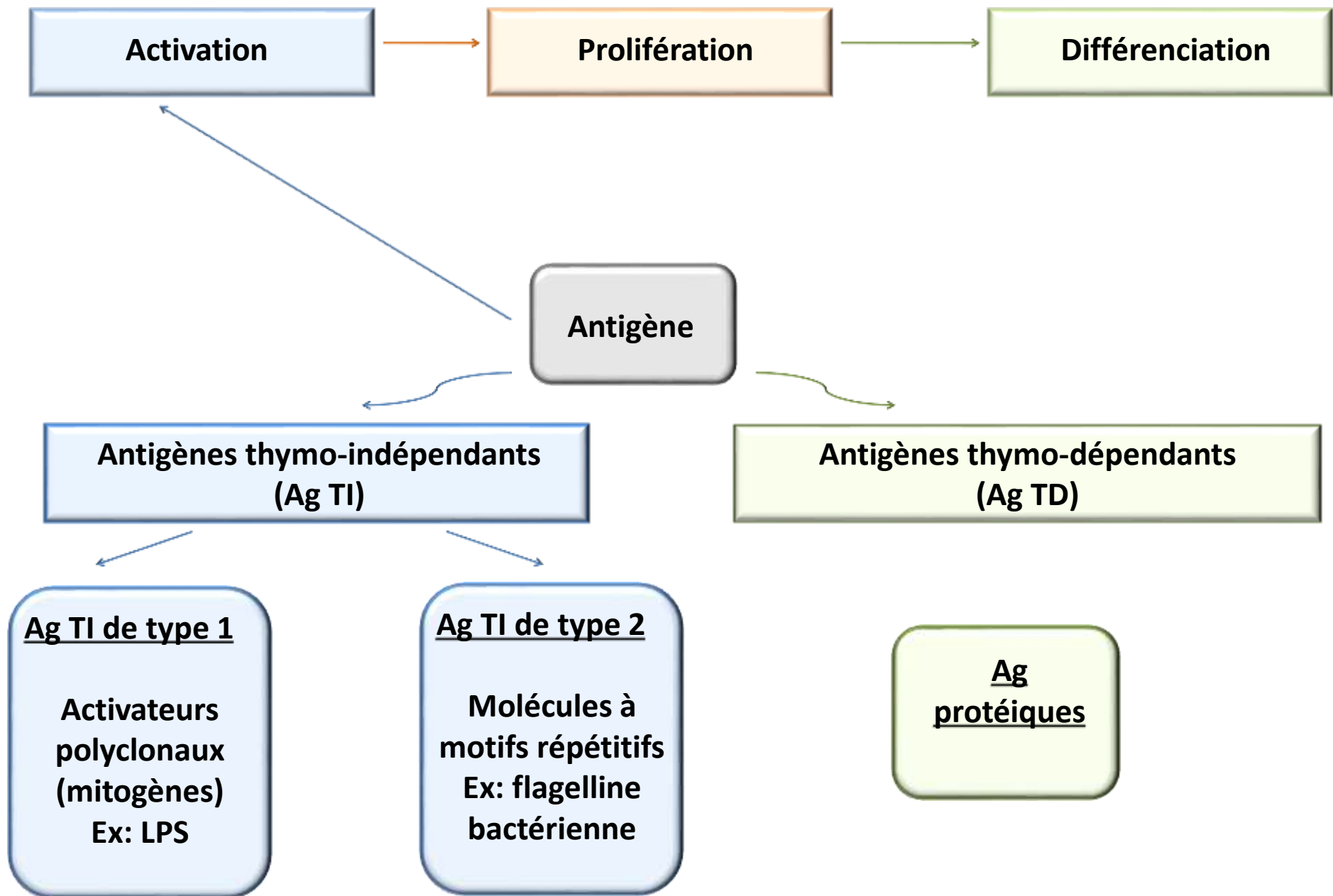
4- Autres:

Molécules HLA-I: expression constitutive

Molécules HLA-II: expression constitutive

IV. ACTIVATION ET DIFFERENTIATION DES LB

ACTIVATION ET DIFFERENCIATION DES LB



ACTIVATION ET DIFFERENCIATION DES LB

Contrairement aux LT, les LB reconnaissent l'Ag natif sans présentation.

La différenciation terminale des LB conduit à la formation de:

- **Plasmocytes**: sécrétant des Ac.
- **LB mémoires**.

Au niveau de la zone B des organes lymphoïdes secondaires, les follicules primaires en réponse à une stimulation antigénique, se transforment en follicules secondaires avec formation d'un centre germinatif (CG) qui comporte une zone sombre et une zone claire).

Les lymphocytes du centre germinatif se regroupent en:

- Centroblastes: grandes cellules de la zone sombre.
- Centrocytes: petites cellules de la zone claire.

ACTIVATION ET DIFFERENCIATION DES LB

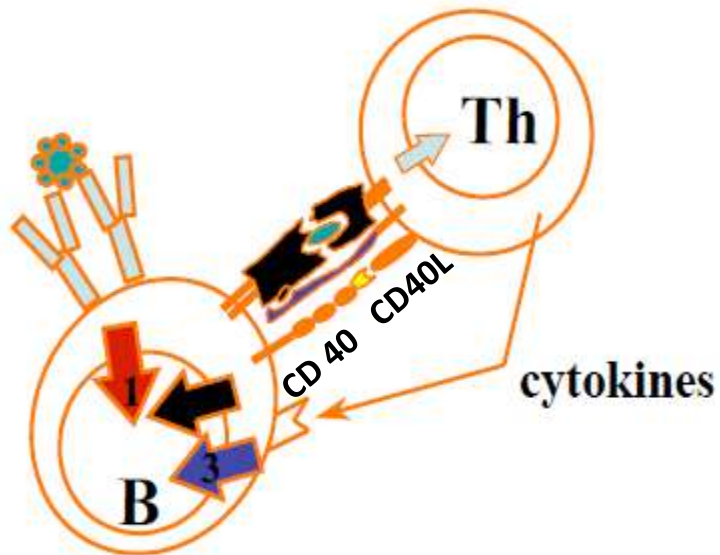
Le centre germinatif est entouré d'un manteau de lymphocytes, composé essentiellement de LB IgM⁺ IgD⁺. On y retrouve également les cellules dendritiques folliculaires (CDF), TCD4⁺ et quelques macrophages.

Le centre germinatif est le siège de 3 phénomènes essentiels:

- Génération de lymphocytes B mémoires
- Maturation d'affinité
- Commutation de classe d'Ig: switch

ACTIVATION ET DIFFERENCIATION DES LB

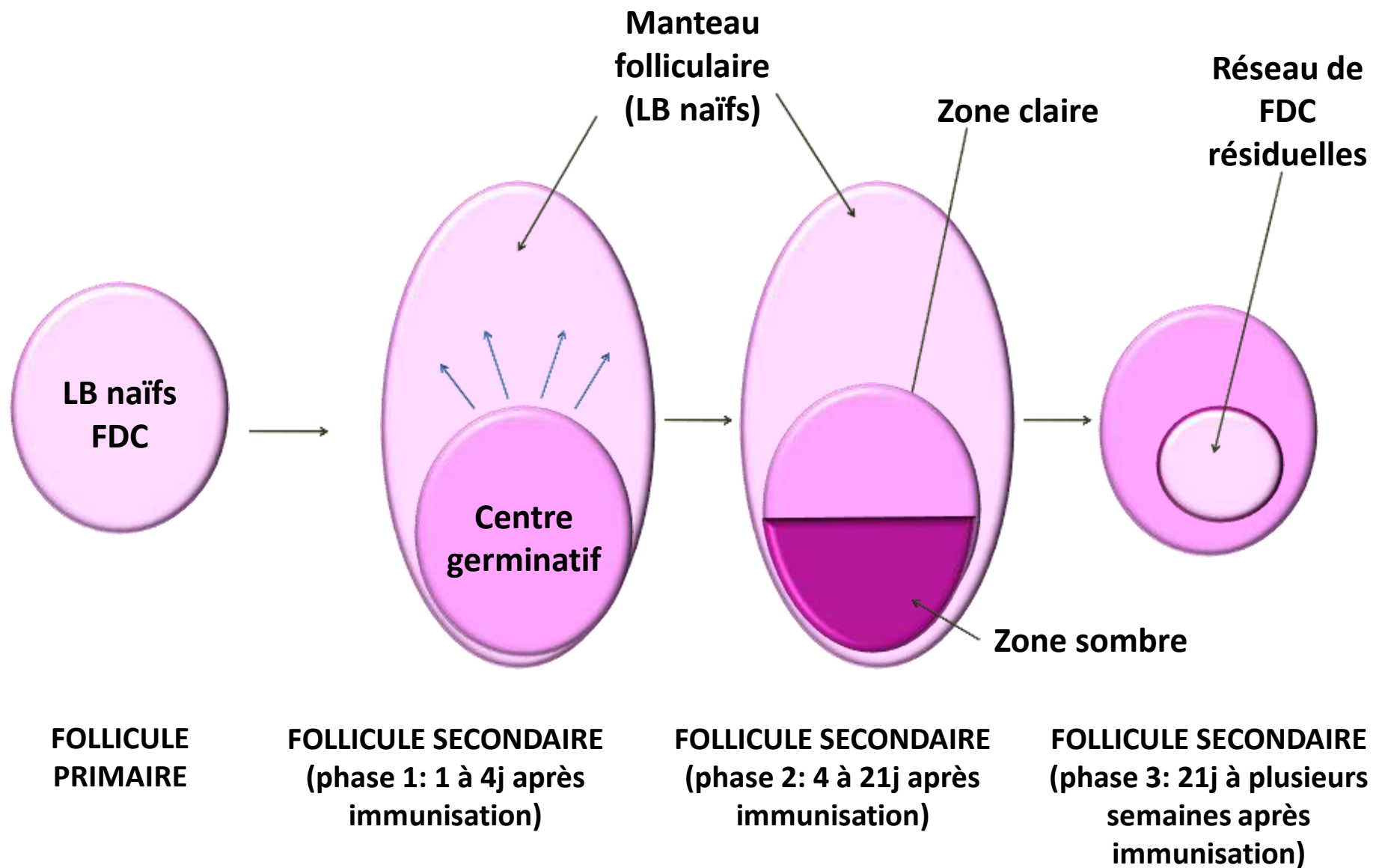
- Réponse aux Ag Thymo-dépendants :



Réponse extrafolliculaire:
Plasmocytes à IgM
(Ig non mutées)

Réaction du centre germinatif:
• Plasmocytes de haute affinité;
• LB mémoires
(Ig mutées)

ACTIVATION ET PROLIFERATION DES LB



FDC : cellule dendritique folliculaire

PHASES DE LA REACTION FOLLICULAIRE

- Réponse aux Ag Thymo-indépendants :

- La majorité des réponses à un Ag, résulte de sa reconnaissance par les LT et LB, ils sont dits: **T dépendants**.
- Il existe un petit nombre d'Ag qui induisent une réponse B sans coopération des LT, ils sont dits : Ag **T indépendants**.

Caractéristiques des Ag T indépendants :

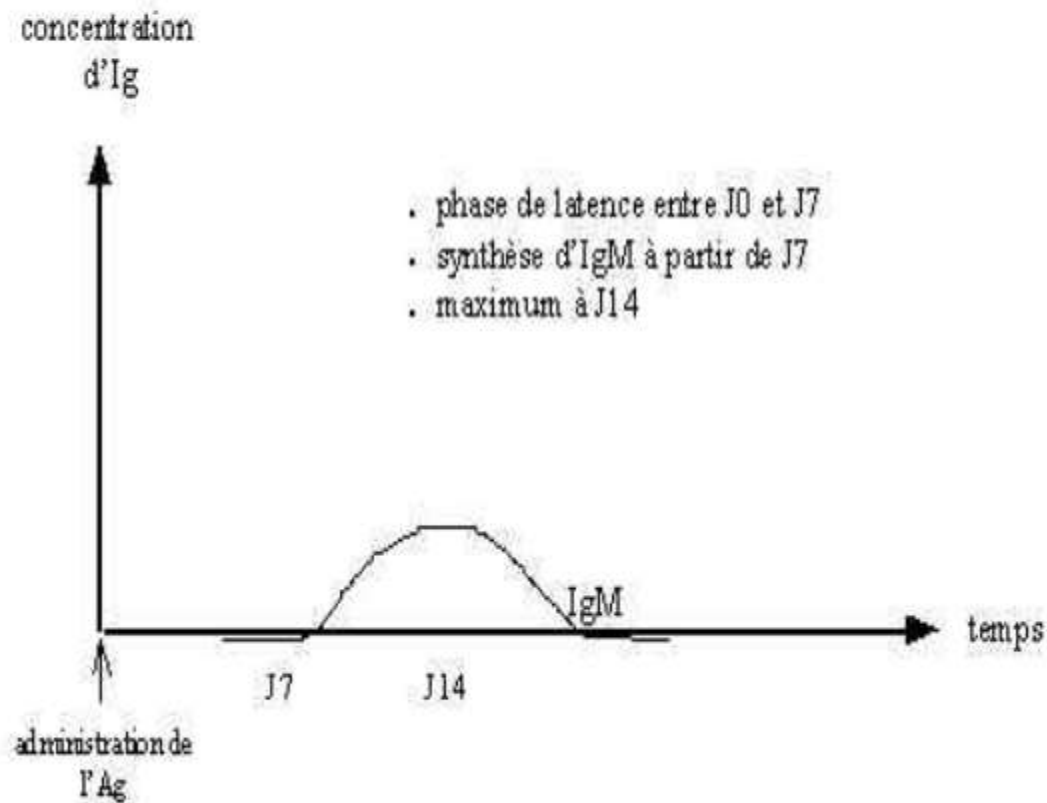
- Sont fait de déterminants répétitifs.
- Sont généralement de nature polysaccharidique.
- N'induisent pas de mémoire.
- Induisent une réponse faible, l'isotype produit est l'IgM en réponse primaire et secondaire.

V. CINETIQUE DE LA REPONSE ANTICORPS

CINETIQUE DE LA REPONSE ANTICORPS

1/ La réponse primaire:

• dose faible:

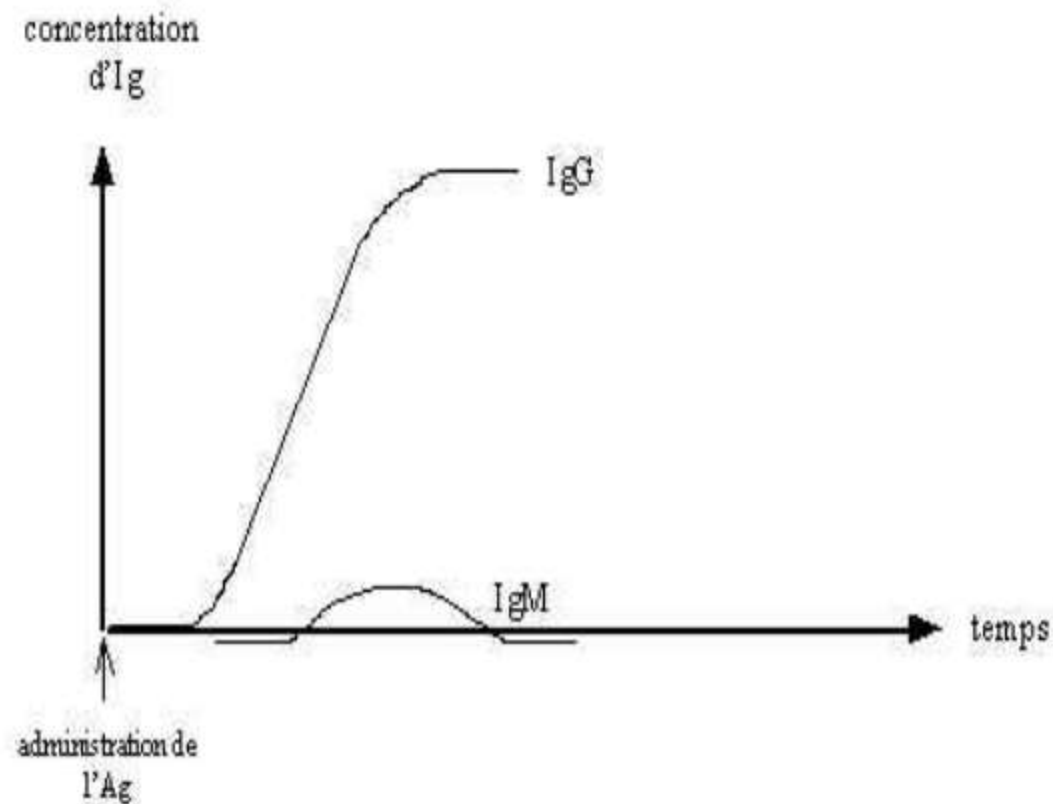


CINETIQUE DE LA REPONSE ANTICORPS

- Lors d'une injection ultérieure de l'Ag (même Ag); il se produit une **réponse secondaire**, où la phase de latence est raccourcie, le titre d'Ac est 10 fois plus élevé, le plateau dure plus longtemps et décroît plus lentement.
- L'isotype produit est l'**IgG** (commutation isotypique ou switch).
- Cette commutation nécessite la coopération des LT et l'intervention des cytokines.
- Il y a également une maturation d'affinité (mutations somatiques des gènes des Ig)

CINETIQUE DE LA REPONSE ANTICORPS

2/ la réponse secondaire:



VI. FONCTIONS DES LYMPHOCYTES B

FONCTIONS DES LYMPHOCYTES B



Dire qu'encore récemment, on pensait que la fonction unique des lymphocytes B était de sécréter des anticorps !

- ▶ Le lymphocyte B : une excellente cellule présentatrice
- ▶ Sécrétion de cytokines : IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-16, MIP-1 et MIP-1, IFN-, lymphotoxines, TGF-béta
- ▶ Rôle des B dans la diversification du répertoire lymphocytaire T et activation lymphocytaire T
- ▶ Rôle dans le maintien de l'organisation lymphoïde
- ▶ Participation à la cascade inflammatoire et aux lésions tissulaires

CONCLUSION

**Les lymphocytes B sont les cellules clé de la réponse immunitaire
adaptative à médiation humorale**

**Rôle dans l'élimination/neutralisation
des agents pathogènes
à multiplication EXTRACELLULAIRE**