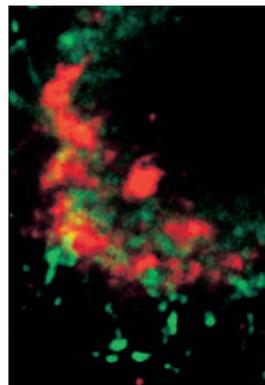


## Hétérogénéité et fonctions des lymphocytes B chez l'homme

Serge Jacquot, Olivier Boyer

► L'étude de l'expression de différents marqueurs membranaires permet de délimiter plusieurs sous-populations de lymphocytes B, qui jouent des rôles distincts dans la réponse immunitaire humorale. En outre, les lymphocytes B possèdent des fonctions indépendantes de la production d'anticorps. Produits tout au long de la vie par la moelle osseuse, où s'effectuent les réarrangements des gènes d'immunoglobulines au cours des étapes de maturation des précurseurs de la lignée B, les lymphocytes B naifs co-expriment des IgM et des IgD membranaires (IgM<sup>low</sup> IgD<sup>high</sup>) qui constituent leur récepteur pour l'antigène (BcR), et sont susceptibles de s'orienter vers différentes voies de différenciation conduisant à la mise en place de sous-populations distinctes. ◀



Université de Rouen, Faculté de médecine et de pharmacie ; CHU de Rouen ; Inserm U519, Laboratoire d'immunologie, 22, boulevard Gambetta, 76163 Rouen Cedex 1, France.  
[serge.jacquot@chu-rouen.fr](mailto:serge.jacquot@chu-rouen.fr)

du corécepteur CD40 du lymphocyte B par son ligand CD154 induit sur le lymphocyte T CD4<sup>+</sup> activé [4]. À côté d'une première vague de différenciation de cellules B en plasmocytes à IgM producteurs d'anticorps de faible affinité, cette interaction T-B aboutit à une réaction folliculaire, déclenchée par la migration de quelques cellules B fondatrices depuis la zone T d'un organe lymphoïde secondaire où a débuté l'activation B vers un follicule lymphoïde, pour conduire à la formation d'un centre germinatif [5].

Le passage du lymphocyte B dans un centre germinatif entraîne la survenue d'altérations génétiques supplémentaires au niveau des locus réarrangés des chaînes lourdes ou légères des gènes d'immunoglobulines. Il s'agit, d'une part, des hypermutations somatiques des segments codant pour les domaines variables et, d'autre part, de la commutation isotypique, qui permet la production des différentes classes d'immunoglobulines. Ces deux processus distincts sont sous la dépendance d'une même enzyme spécifique des cellules B des centres germinatifs, l'AID (*activation induced deaminase*) [6, 7]. La mutation d'AID aboutit à un déficit immunitaire caractérisé par un double défaut d'hypermutations somatiques et de commutation isotypique, qui constitue l'une des formes des syndromes d'hyper IgM. La survenue des mutations somatiques est

Les lymphocytes B sont un constituant majeur du système immunitaire. Cellules clefs de la réponse immunitaire humorale, ils sont à l'origine de la production des anticorps, molécules d'immunoglobulines réparties en cinq classes chez l'homme. Les immunoglobulines sont, après l'albumine, les protéines les plus abondantes dans le serum. Un individu de 70 kg produit environ 8 g d'immunoglobulines par jour, dont 5 g d'IgA, 2,5 g d'IgG, 0,6 g d'IgM et des traces d'IgD et d'IgE [1]. Quotidiennement, plus de 3 g d'IgA et la moitié de la production des autres classes sont transportées (Ig polymériques) ou diffusent à la surface des muqueuses, principalement digestives et respiratoires [2]. Les manifestations infectieuses respiratoires et digestives caractéristiques des déficits de l'immunité humorale [3] attestent de l'importance de ce système et de son caractère non redondant.

### La réponse B folliculaire T-dépendante

La réponse des lymphocytes B aux antigènes protéiques implique une coopération avec des lymphocytes T, dans laquelle le lymphocyte B joue le rôle de cellule présentatrice d'antigène au lymphocyte T ; un événement moléculaire essentiel de cette coopération est l'engagement

Article reçu le 21 février 2006, accepté le 28 avril 2006.

contemporaine de l'acquisition, par les cellules B naïves, de CD27 [8], un récepteur de la famille des récepteurs du TNF (*tumor necrosis factor*) impliqué dans la différenciation ultérieure des cellules B en plasmocytes [9]. Ces hypermutations sont un processus stochastique, qui entraîne une maturation de l'affinité des anticorps grâce à la sélection, par l'antigène présenté par des cellules spécialisées des follicules, les cellules folliculaires dendritiques, des clones B exprimant un BcR de forte affinité.

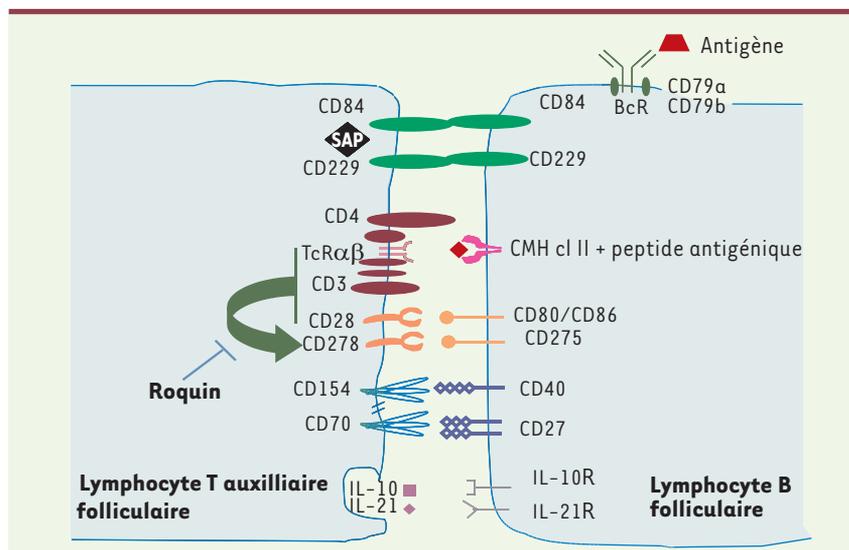
Cette reconnaissance de l'antigène par le BcR permet des interactions des lymphocytes B avec une sous-population T CD4<sup>+</sup> particulière, les cellules T auxiliaires folliculaires (Figure 1). Ces cellules ont été identifiées chez l'homme et sont définies par l'expression de CD185 (CXCR5, *chemokine (CXC motif) receptor 5*), un récepteur de chimiokine responsable de leur comigration avec les cellules B dans les follicules [10-12]. Leur activité d'aide à la production d'immunoglobulines a été démontrée *in vitro*; elles expriment des molécules importantes dans la coopération T-B, telles que CD154 et CD278 (ou ICOS, *inducible costimulator*, une molécule de costimulation T de la famille de CD28 qui favorise particulièrement la production d'interleukine 10 (IL-10) par les lymphocytes T), et sécrètent de l'IL-10 et de l'IL-21, cytokines qui contribuent à leur rôle d'aide à la production d'immunoglobulines. L'étude, par la technique des puces à ADN, des profils d'expression génique des cellules T auxiliaires folliculaires montre qu'elles possèdent, au sein des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de l'organisme, un profil trans-

criptionnel particulier, distinct notamment de celui de cellules effectrices Th1 ou Th2, et met en évidence l'expression de molécules susceptibles de jouer un rôle fonctionnel important comme Bcl6, CD84 et CD229 [13]. Ces derniers, qui appartiennent à la famille des molécules de costimulation apparentée à CD2, recrutent la protéine adaptatrice SAP (*signalling lymphocytic activation molecule (SLAM)-associated protein*, ou SH2D1A), une protéine également préférentiellement exprimée par les cellules T auxiliaires folliculaires, et dont la mutation est responsable des syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X [14].

L'aide apportée aux lymphocytes B par les cellules T auxiliaires folliculaires est un point de contrôle majeur de la réponse immunitaire humorale T-dépendante. Le modèle des souris KRNxNOD démontre que la seule présence de lymphocytes T capables de reconnaître un auto-antigène peptidique présenté par des lymphocytes B normaux permet de déclencher une maladie auto-immune uniquement initiée par les auto-anticorps ainsi produits [15]. Un autre éclairage sur l'importance du contrôle des cellules T auxiliaires folliculaires est donné par le modèle des souris *sanroque*, obtenues par un programme systématique de mutagenèse suivi de la sélection de souches présentant des manifesta-

tions auto-immunes : les souris *sanroque* développent une maladie lupique due à une mutation du gène codant pour la protéine Roquin, dont le rôle est de réprimer l'expression de CD278 par les lymphocytes T auxiliaires folliculaires autoréactifs [16]. Si de tels mécanismes régulateurs n'ont pas encore été formellement mis en évidence chez l'homme, il existe bien un point de contrôle des lymphocytes B autoréactifs au niveau de la réaction folliculaire : il a en effet été montré que des lymphocytes B exprimant des BcR autoréactifs présents dans le répertoire des cellules matures naïves sont exclus des centres germinatifs, et que leur spécificité est absente du répertoire mémoire et plasmocytaire [17]. Ce point de contrôle au niveau de la réaction folliculaire paraît en outre disparaître au cours du lupus érythémateux aigu disséminé.

Poursuivie jusqu'à son terme, la réaction folliculaire aboutit à la différenciation terminale des lymphocytes B folliculaires en lymphocytes B mémoire ou en plasmocytes. Les plasmocytes

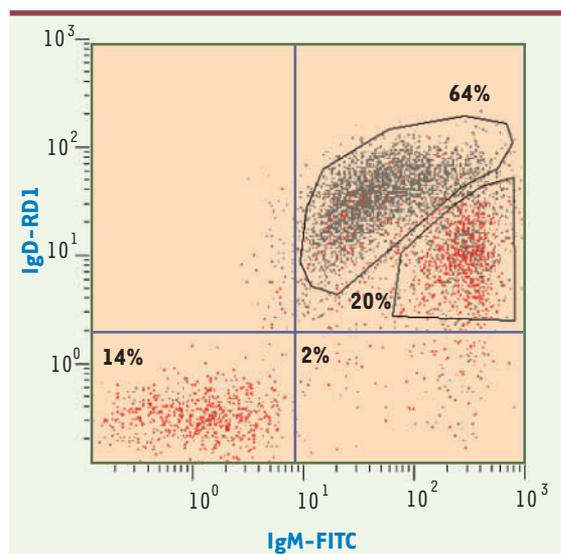


**Figure 1. Interactions moléculaires mises en jeu lors de la coopération lymphocyte B folliculaire/lymphocyte T auxiliaire folliculaire.** La coopération entre le lymphocyte B et le lymphocyte T auxiliaire folliculaire est conditionnée par la reconnaissance de peptides antigéniques par le TcR. Différentes familles de récepteurs de costimulation et les familles réciproques de ligand sont impliquées : famille de CD28 (qui inclut CD278, ICOS) et ligands de la famille B7 (CD80, CD86, CD275) ; famille des récepteurs du TNF (CD40, CD27) et ligands apparentés au TNF (CD154, CD70) ; famille des corécepteurs apparentés à CD2 (CD84, CD229), engagés dans des interactions homotypiques. Ces interactions entre protéines membranaires sont complétées par la sécrétion de cytokines.

ainsi produits migrent vers la moelle osseuse ou vers des territoires muqueux, selon le site initial de l'activation B, et produisent des anticorps de forte affinité appartenant aux différentes classes d'immunoglobulines. La population B mémoire recircule et peut être aisément identifiée dans le sang : ces cellules, qui ont subi les processus d'hypermutation somatique et, éventuellement, de commutation isotypique, sont CD27<sup>+</sup> et expriment des immunoglobulines membranaires de classe IgM seule, ou IgG, IgA ou IgE. Les cellules B CD27<sup>+</sup> exprimant des IgM seules (IgM<sup>+</sup> IgD<sup>-</sup>) se révèlent distinctes des lymphocytes B CD27<sup>+</sup> IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> dont nous décrivons maintenant les caractéristiques.

### Les lymphocytes B IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup>, une population issue d'une voie de différenciation extrafolliculaire

L'analyse des lymphocytes B du sang par un double marquage avec des anticorps anti-IgD et anti-IgM



**Figure 2.** Répartition des sous-populations lymphocytaires sanguines CD19<sup>+</sup> identifiées par l'analyse de l'expression d'IgM et IgD membranaires et de CD27. L'analyse en cytométrie en flux, après sélection des cellules CD19<sup>+</sup>, montre que les lymphocytes B se répartissent en lymphocytes B naïfs IgM<sup>low</sup> IgD<sup>high</sup> CD27<sup>-</sup> (en noir) et lymphocytes B CD27<sup>+</sup> (en rouge), qui comprennent d'une part des cellules B mémoire post-centre germinatif IgM<sup>-</sup> IgD<sup>-</sup> (ayant commuté leur classe d'immunoglobuline) ou IgM<sup>seule</sup> (plus rarement) et, d'autre part, des cellules B de type zone marginale IgM<sup>high</sup> IgD<sup>low</sup>. Les pourcentages, qui indiquent la répartition des lymphocytes B entre les différentes sous-populations, sont représentatifs des valeurs obtenues chez un adulte sain.

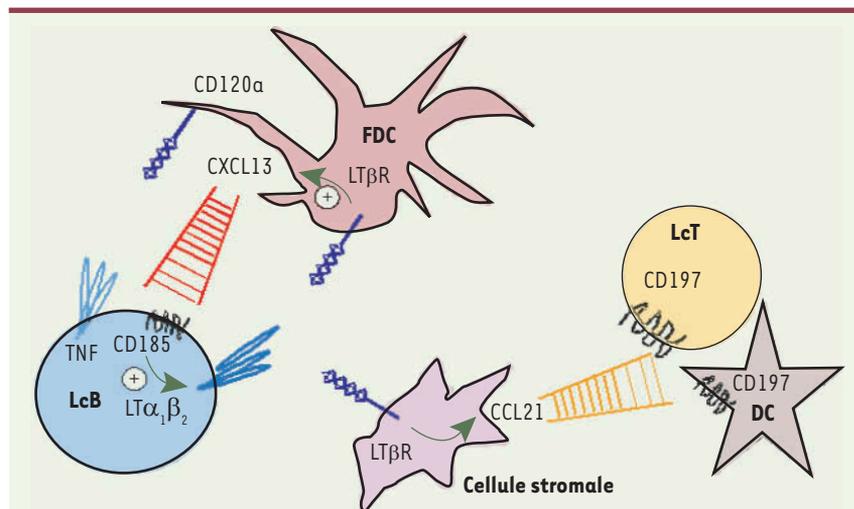
permet de mettre en évidence plusieurs sous-populations (Figure 2). Les cellules B IgM<sup>low</sup> IgD<sup>high</sup> sont des cellules B naïves CD27<sup>-</sup>, dont les gènes d'immunoglobulines sont réarrangés mais n'ont pas subi le processus d'hypermutation. Les cellules B IgM<sup>+</sup> seule (IgD<sup>-</sup>), ainsi que les cellules B IgM<sup>-</sup> IgD<sup>-</sup> (correspondant en fait aux cellules B IgG<sup>+</sup> ou IgA<sup>+</sup>), sont des cellules B mémoire CD27<sup>+</sup> post-centre germinatif ; elles sont absentes chez les patients atteints d'une autre forme liée à l'X de déficit immunitaire avec hyper IgM, forme due à une mutation du gène codant pour CD154, qui abolit toute signalisation par CD40, indispensable à la réponse lymphocytaire B T-dépendante et à la formation des centres germinatifs. Les cellules B IgM<sup>high</sup> IgD<sup>low</sup> sont également des cellules CD27<sup>+</sup>, avec des gènes d'immunoglobulines ayant subi le processus d'hypermutation somatique, mais leur présence chez les patients atteints de déficit immunitaire avec hyper IgM lié à l'X suggère que leur origine est extrafolliculaire [18]. La comparaison des caractéristiques phénotypique des répertoires et des profils d'expression génique indique que les cellules B IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> du sang forment la contrepartie circulante des cellules B de la zone marginale de la rate [19] ; ces cellules de la zone marginale appartiennent à une sous-population B particulière, localisée à la périphérie de la pulpe blanche splénique et impliquée dans la réponse T-indépendante aux antigènes polysaccharidiques [20]. Chez la souris, ce rôle est partagé avec la sous-population des cellules B1 [21], dont certaines, les cellules B1a, sont caractérisées par l'expression de CD5. Chez l'homme, les cellules B IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> sont effectivement impliquées dans la protection contre les infections par des germes encapsulés comme *Streptococcus pneumoniae* [22] ; elles pourraient donc représenter un compartiment lymphocytaire B spécialisé dans la réponse T-indépendante aux antigènes polysaccharidiques tels que les polysaccharides des capsules bactériennes. Les cellules B1, dont l'existence chez l'homme est incertaine, seraient alors une part de leur équivalent fonctionnel chez la souris. La présence des cellules B IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> chez l'enfant avant l'âge de 2 ans, alors que la réponse immunitaire contre les bactéries encapsulées est encore déficiente, suggère que l'acquisition des hypermutations somatiques représente dans leur cas un mécanisme programmé de développement, comme cela a été décrit dans certaines espèces de mammifères (mouton, lapin), plutôt que la conséquence d'une activation immunitaire comme celle subie par les cellules B de centre germinatif. Le site d'acquisition des hypermutations somatiques par les cellules B IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> reste incertain, d'autant que l'AID, enzyme essentielle au processus d'hypermutation somatique, n'est que faiblement détectée parmi les cellules B de la zone marginale de la rate chez l'homme [23].

Quoiqu'il en soit, la population B IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> semble être le résultat d'une voie de différenciation extrafolliculaire permettant, grâce à une diversification du répertoire pré-immun par hypermutations somatiques préalables au contact avec l'antigène, de disposer d'une population B spécialisée dans la réponse T-indépendante aux antigènes polysaccharidiques des bactéries encapsulées.

## Lymphocytes B et genèse du tissu lymphoïde secondaire : un rôle pour les cellules B indépendant de la production d'anticorps

Le rôle des lymphocytes B dans la genèse du tissu lymphoïde secondaire normal a été bien établi à partir de différents modèles expérimentaux murins. Des lymphocytes B exprimant la lymphotoxine membranaire (LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2) sont nécessaires à la différenciation des cellules folliculaires dendritiques [24, 25]. Ces cellules B représentent une source majeure de LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2, qui permet l'induction de l'expression, par les cellules folliculaires dendritiques ou par les autres cellules stromales, des chimiokines CXCL13 (*chemokine (CXC motif) ligand 13*, ligand de CXCR5) et, de façon plus surprenante, CCL21 (ligand de CCR7), responsables, respectivement, de la migration des lymphocytes B [26] et des lymphocytes T [27] vers les follicules et les zones T-dépendantes des organes lymphoïdes secondaires (Figure 3). Ainsi, même le peuplement du tissu lymphoïde splénique en lymphocytes T est B-dépendant. La production de TNF par les cellules B a également un effet sur la différenciation des cellules folliculaires dendritiques et leur sécrétion de CXCL13, par l'intermédiaire du récepteur du TNF de type I, CD120a [28]. Enfin, ce rôle des cellules B dans la formation et le maintien du tissu lymphoïde secondaire normal se prolonge probablement par un rôle dans la néogenèse de tissu lymphoïde secondaire observée au cours de différentes pathologies inflammatoires chroniques et auto-immunes.

Dans cette perspective, il est remarquable que le traitement de certaines de ces pathologies, comme la polyarthrite rhumatoïde, par le rituximab, un anticorps monoclonal CD20 chimérique qui entraîne une déplétion profonde des lymphocytes B, ait une efficacité qui doit être attribuée à des mécanismes qui dépassent la seule suppression de la production d'anticorps [29]. Dans d'autres maladies auto-immunes comme les pemphigus, où le rôle pathogène direct des auto-anticorps est établi, l'effet de la déplétion B par le rituximab est néanmoins complexe, et affecte différemment les productions d'anticorps, probablement selon les cinétiques de renouvellement, les sites et les modalités d'induction des populations plasmocytaires concernées (P. Musette, S. Jacquot et coll.; données non publiées). Enfin, une autre modalité thérapeutique à visée anti-inflammatoire, le blocage du TNF par anticorps monoclonal ou récepteur soluble recombinant, s'accompagne également d'effets immunomodulateurs attribuables à une altération de l'architecture du tissu lymphoïde secondaire par interruption de l'interaction lymphocyte B/cellule folliculaire dendritique normalement assurée par le TNF [30].



**Figure 3. Rôle des lymphocytes B dans la genèse des formations lymphoïdes secondaires.** L'expression de lymphotoxine (LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2) par les lymphocytes B (LcB) permet d'induire l'expression, par les cellules folliculaires dendritiques (FDC) et les cellules stromales, de chimiokines responsables de la migration des lymphocytes B vers les follicules et des lymphocytes T (LcT) et cellules dendritiques (DC) vers les zones T du tissu lymphoïde secondaire. Outre son effet chimio-attractant sur les cellules B, l'interaction de la chimiokine CXCL13 (*chemokine (CXC motif) ligand 13*) avec son récepteur CD185 (*chemokine (CXC motif) receptor 5*) induit elle-même l'expression de lymphotoxine par les lymphocytes B, créant une boucle d'amplification positive. La migration des lymphocytes T et des cellules dendritiques est sous la dépendance de l'interaction CCL21-CD197 (CCR7). La production de TNF par les cellules B intervient également dans la différenciation des cellules folliculaires dendritiques et dans leur sécrétion de CXCL13.

## Exploration des sous-populations lymphocytaires B du sang

Il semble donc possible de distinguer, parmi les lymphocytes B d'un échantillon sanguin, les cellules B naïves CD27<sup>-</sup> IgM<sup>low</sup> IgD<sup>high</sup>, les cellules B mémoire post-centre germinatif CD27<sup>+</sup> IgM<sup>seule</sup>/IgA<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> et les cellules B type zone marginale CD27<sup>+</sup> IgM<sup>high</sup> IgD<sup>low</sup>. Au cours du déficit immunitaire commun variable, déficit immunitaire primitif caractérisé par une hypogammaglobulinémie et une présence de cellules B incapables de se différencier en plasmocytes, l'analyse de ces sous-populations permet d'identifier des sous-groupes de sévérité clinique croissante : présence normale des cellules B CD27<sup>+</sup>, présence de cellules B CD27<sup>+</sup> IgM<sup>high</sup> IgD<sup>low</sup> sans cellules B CD27<sup>+</sup> IgM<sup>seule</sup>/IgA<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>, absence de cellules B CD27<sup>+</sup> [31].

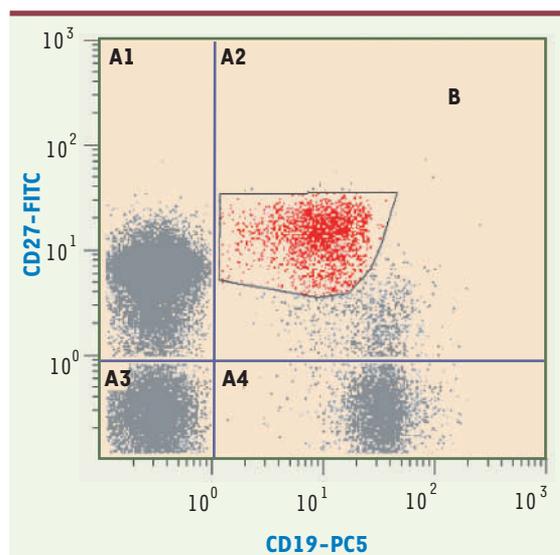
Le spectre des sous-populations lymphocytaires B circulantes peut être complété par l'individualisation d'une petite population de cellules B encore immatures, récemment émigrées de la moelle osseuse

et qui termineront leur maturation en périphérie. Ces cellules B dites « transitionnelles » sont identifiées par la forte expression de CD38 et CD24 [32-34] ; elles sont CD27<sup>-</sup> et IgM<sup>+</sup> IgD<sup>+</sup>, et ne représentent qu'environ 3 % des lymphocytes B circulants d'un adulte sain.

Enfin, une population de cellules CD19<sup>low</sup> CD27<sup>high</sup> (Figure 4) peut être observée de façon transitoire chez certains individus, ou dans certaines situations pathologiques, notamment au cours du lupus érythémateux disséminé en poussée : ces cellules, qui sont CD20<sup>-</sup> CD38<sup>high</sup>

CD138<sup>+</sup> et expriment des Ig sous forme cytoplasmique (et non membranaire), correspondent en fait à des plasmablastes, ou à des plasmocytes migrant vers leurs niches tissulaires ou recirculant à partir de ces sites [35, 36].

Si CD27 joue un rôle bien défini dans les cellules B CD27<sup>+</sup>, comme récepteur favorisant leur différenciation en plasmocytes, sa fonction dans les plasmocytes, caractérisés par une forte augmentation de son niveau d'expression, n'est pas encore établie. Des observations réalisées au cours du myélome, pathologie liée à l'accumulation de plasmocytes tumoraux, suggèrent un rôle de CD 27 dans le contrôle de la survie cellulaire : par le recrutement de la protéine adaptatrice Siva [37], il pourrait avoir un effet pro-apoptotique [38, 39], en complément d'autres mécanismes régulateurs de la survie plasmocytaire récemment décrits [40].



**Figure 4. Mise en évidence de plasmablastes circulants.** Les cellules CD19<sup>low</sup> CD27<sup>high</sup> sont des plasmablastes, une population qui résulte de l'activation de lymphocytes B et transite dans le sang vers ses niches tissulaires. Ce contingent cellulaire est habituellement absent ou très minoritaire, sa présence révélant la mise en œuvre d'une réponse immunitaire humorale (ici au cours d'un épisode infectieux aigu).

## Conclusions

La combinaison de marquages multiples associant 2 à 4 marqueurs permet l'identification par cytométrie en flux de plusieurs sous-populations B, correspondant à des cellules de niveaux de différenciation distincts, engagées vers différentes fonctions (Tableau 1). Cette meilleure définition des sous-populations lymphocytaires B sanguines permet de disposer d'outils pour l'exploration des déficits de l'immunité humorale, mais aussi de pistes pour la compréhension de la physiopathologie des maladies auto-immunes ou inflammatoires et pour l'étude des mécanismes d'action de leurs nouvelles modalités thérapeutiques. Ces observations ne manqueront sans doute pas de continuer à donner en retour des éclaircissements sur la biologie et la genèse des sous-populations de lymphocytes B humains. ♦

## SUMMARY

### Heterogeneity and function of human B lymphocytes

B lymphocytes represent an important arm of the immune system. Besides their main function of providing antibodies protecting against pathogens, they also exert some regulatory functions, in particular for secondary lymphoid tissue differentiation. Human B cells can be divided in various

Marqueurs phénotypiques	Sous-populations	Signification fonctionnelle
CD19 <sup>+</sup> CD24 <sup>high</sup> CD38 <sup>high</sup>	Lymphocytes B transitionnels	Lymphocytes B immatures récemment émigrés de la moelle osseuse
CD19 <sup>+</sup> IgM <sup>low</sup> IgD <sup>high</sup> CD27 <sup>-</sup>	Lymphocytes B naïfs	Lymphocytes B avant toute stimulation par l'antigène
CD19 <sup>+</sup> IgD <sup>-</sup> CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>seule</sup> ou IgG <sup>+</sup> /IgA <sup>+</sup>	Lymphocytes B mémoire	Lymphocytes B différenciés dans un centre germinatif au cours d'une réponse T-dépendante
CD19 <sup>+</sup> IgM <sup>high</sup> IgD <sup>low</sup> CD27 <sup>+</sup>	Lymphocytes B « type zone marginale »	Lymphocytes B issus d'une voie de différenciation extrafolliculaire, responsables de la réponse T-indépendante aux antigènes polysaccharidiques
CD19 <sup>low</sup> CD27 <sup>++</sup>	Plasmablastes/plasmocytes	Cellules productrices d'anticorps migrant vers leurs niches tissulaires

**Tableau 1. Marquages membranaires permettant l'identification des principales sous-populations de lymphocytes B et des plasmocytes sanguins.**

subsets representing different maturation stages and different pathways of humoral immune responses. Naïve IgM<sup>low</sup> IgD<sup>high</sup> CD27<sup>-</sup> B cells can participate in T-cell dependent immune responses leading to germinal center formation in follicles of secondary lymphoid organs. Interactions with follicular helper T cells, a recently identified CD185<sup>+</sup> T cell population providing help to follicular B cell, involve costimulatory molecules including CD40, CD27, CD278 and SAP-recruiting receptors. B cell interaction with follicular helper T cells represents a critical step controlling the generation of plasma cells that ultimately produce high affinity, somatically mutated, class-switched antibodies or of their memory B cell counterpart (identified as CD27<sup>+</sup> Ig switched or IgM<sup>only</sup> B cells). IgM<sup>high</sup> IgD<sup>low</sup> CD27<sup>+</sup> B cells are a puzzling population apparently specialized in T-independent responses to bacterial capsular polysaccharides. The extra-follicular, probably antigen-independent, differentiation pathway of these cells, allowing pre-immune repertoire diversification by somatic hypermutation, is not yet characterized. However, circulating IgM<sup>high</sup> IgD<sup>low</sup> CD27<sup>+</sup> B cells are similar to splenic marginal zone B cells. In addition to these subsets, minor populations can also be identified in peripheral blood, such as transitional B cells and plasma blasts. All together, deciphering human B cell heterogeneity provides tools for investigations of humoral immunodeficiencies and auto-immune diseases, that will in return shed more light on B cell biology. ◊

## RÉFÉRENCES

- Conley M, Delacroix D. Intra-vascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defense? *Ann Intern Med* 1987; 106 : 892-9.
- Jonard P, Rambaud J, Dive C, et al. Secretion of immunoglobulins and plasma proteins from the jejunal mucosa: transport rate and origin of polymeric immunoglobulin A. *J Clin Invest* 1984; 74 : 525-35.
- Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1313-24.
- Lederman S, Yellin MJ, Krichevsky A, et al. Identification of a novel surface protein on activated CD4<sup>+</sup> T cells that induces contact dependent B cell differentiation (help). *J Exp Med* 1992; 175 : 1091-101.
- Garside P, Ingulli E, Merica R, et al. Visualization of specific B and T lymphocyte interaction in the lymph node. *Science* 1998; 281 : 96-9.
- Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, et al. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* 2000; 102 : 553-63.
- Revy P, Muto T, Levy Y, et al. Activation induced cytidine deaminase (AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* 2000; 102 : 565-75.
- Jung J, Choe J, Li L, Choi Y. Regulation of CD27 expression in the course of germinal center B cell differentiation: the pivotal role of IL10. *Eur J Immunol* 2000; 30 : 2437-43.
- Jacquot S. CD27/CD70 interactions regulate T dependent B cell differentiation. *Immunol Res* 2000; 21 : 23-30.
- Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles and support immunoglobulin production. *J Exp Med* 2000; 192 : 1545-52.
- Schaerli P, Willmann K, Lang A, et al. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 2000; 192 : 1553-62.
- Kim C, Rott L, Clark-Lewis I, et al. Subspecialization of CXCR5<sup>+</sup> T cells: B helper activity is focused in a germinal center localized subset of CXCR5<sup>+</sup> T cells. *J Exp Med* 2001; 193 : 1373-82.
- Chtanova T, Tangye S, Newton R, et al. T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non Th1/Th2 effector cells that provide help for B cells. *J Immunol* 2004; 173 : 68-78.
- Nelson D, Terhorst C. X-linked lymphoproliferative syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000; 122 : 291-5.
- Matsumoto I, Staub A, Benoist C, Mathis D. Arthritis provoked by T and B cell recognition of a glycolytic enzyme. *Science* 1999; 286 : 1732-5.
- Vinuesa CG, Cook MC, Angelucci C, et al. A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity. *Nature* 2005; 435 : 452-8.
- Pugh-Bernard A, Silverman G, Cappione A, et al. Regulation of inherently autoreactive VH4-34 B cells in the maintenance of human B cell tolerance. *J Clin Invest* 2001; 108 : 1061-70.
- Weller S, Faili A, Garcia C, et al. CD40-CD40L independent Ig gene hypermutation suggests a second B cell diversification pathway in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 : 1166-70.
- Weller S, Braun M, Tan B, et al. Human blood IgM "memory" B cells are circulating splenic marginal zone B cells harboring a prediversified immunoglobulin repertoire. *Blood* 2004; 104 : 3647-54.
- Spencer J, Perry ME, Dunn-Walters DK. Human marginal zone B cells. *Immunol Today* 1998; 19 : 421-6.
- Martin F, Oliver AM, Kearney JF. Marginal zone and B1 B cells unite in the early response against T-independent blood-borne particulate antigens. *Immunity* 2001; 14 : 617-29.
- Kruetzmann S, Rosado M, Weber H, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003; 197 : 939-45.
- Willenbrock K, Jungnickel B, Hansmann M, Kuppers R. Human splenic marginal zone B cells lack expression of activation-induced cytidine deaminase. *Eur J Immunol* 2005; 35 : 3002-7.
- Gonzales M, Mackay F, Browning J, et al. The sequential role of lymphotoxin and B cells in the development of splenic follicles. *J Exp Med* 1998; 187 : 997-1007.
- Fu Y, Huang G, Wang Y, Chaplin D. B lymphocytes induce the formation of follicular dendritic cell clusters in a lymphotoxin alpha dependent fashion. *J Exp Med* 1998; 187 : 1009-18.
- Ansel K, Ngo V, Hyman P, et al. A chemokine-driven positive feedback loop organizes lymphoid follicles. *Nature* 2000; 406 : 309-14.
- Ngo V, Cornall R, Cyster J. Splenic T zone development is B cell dependent. *J Exp Med* 2001; 194 : 1649-60.
- Victoratos P, Lagnel J, Tzima S, et al. FDC-specific function of p55TNFR and IKK2 in the development of FDC networks and of antibody responses. *Immunity* 2006; 24 : 65-77.
- Edwards J, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350 : 2572-81.
- Anolik JH, Owen T, Barnard J, Sanz I. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis alters B lymphocyte dynamics. *Arthr Rheum* 2005; 52 : S677.
- Jacquot S, Maçon-Lemaître L, Paris E, et al. B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immuno-compromised patients. *Int Immunol* 2001; 13 : 871-6.
- Jacquot S, Green A, Divay F, et al. Characterization of human transitional B cells. *J Immunol* 2006; 176 : S165.
- Carsetti R, Rosado M, Waderman H. Peripheral development of B cells in mouse and man. *Immunol Rev* 2004; 197 : 179-91.
- Sims GP, Ettinger R, Shirota Y, et al. Identification and characterization of circulating human transitional B cells. *Blood* 2005; 105 : 4390-8.
- Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2000; 165 : 5970-9.
- Odendahl M, Mei H, Hoyer B, et al. Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood* 2005; 105 : 1614-21.
- Prasad KVS, Ao Z, Yoon Y, et al. CD27, a member of the tumor necrosis factor receptor family, induces apoptosis and binds to Siva, a proapoptotic protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 : 6346-51.
- Moreau P, Robillard N, Jego G, et al. Lack of CD27 in myeloma delineates different presentation and outcome. *Br J Haematol* 2006; 132 : 168-70.
- Tai Y-T, Li X-F, Coffey R, et al. CD27-mediated apoptosis is dependent on Siva-induced caspase activation in human multiple myeloma. *Blood* 2005; 106 : Abstract 3398.
- Pelletier N, Casamayor-Pallejà M, De Luca K, et al. The endoplasmic reticulum pathway is a key component of the plasma cell death pathway. *J Immunol* 2006; 176 : 1340-7.

**TIRÉS À PART**  
S. Jacquot