

## Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont des cellules lymphoïdes d'origine hématopoïétique qui se développent dans le thymus. Ils représentent la majeure partie des cellules de la lignée lymphoïde dans le sang et constituent le support des réponses immunes à médiation cellulaire. Après avoir reconnu un antigène, ils arrivent à l'éliminer soit directement ; grâce à leur potentiel cytotoxique, soit indirectement, en coopérant avec les autres lignées cellulaires grâce à leur capacité de synthétiser les molécules solubles de communication intercellulaire « les cytokines ».

Dans ce cours, nous aborderons les caractéristiques biologiques du LT ; les éléments moléculaires indispensables pour l'exercice de ses fonctions biologiques, son ontogénie et les phénomènes de sélection qui l'accompagne et enfin ses fonctions biologiques.

### 1- Morphologie

Les LT sont de petites cellules arrondies d'un diamètre de 7-15µm, avec un rapport nucléocytoplasmique élevé. Dans le sang, ils ont les caractéristiques de cellules quiescentes, contenant des ribosomes mais très peu de lysosomes et de mitochondries. Après activation, ils deviennent des lymphoblastes qui sont des cellules ovoïdes de plus grande taille (15-30µm de diamètre) présentant une décondensation de la chromatine et une basophilie du cytoplasme riche en ARN et en protéines. Les lymphoblastes en prolifération ne sont habituellement pas observés dans le sang, mais dans les organes lymphoïdes secondaires.

### 2- Les marqueurs de surface

Le LT exprime différents marqueurs dont certains sont spécifiques et d'autres sont partagés par d'autres types cellulaires. Les marqueurs de lignée des LT sont le récepteur spécifique de l'antigène désigné par l'acronyme TCR pour T Cell Receptor et le complexe CD3.

En plus de ces marqueurs, on détecte à la surface d'un LT :

- Les corécepteurs CD4 ou CD8 dont l'expression est mutuellement exclusive. Ces corécepteurs permettent de consolider l'interaction entre le TCR et les molécules HLA d'un côté et de transmettre le signal d'activation de l'autre.
- Les molécules de costimulation (CD28, CD40L, CTLA-4,...) participent à l'activation complète ou à l'inhibition du LT
- Les récepteurs de cytokines comme le récepteur pour l'IL-2 dont la chaîne  $\alpha$  (CD25) est un marqueur d'activation du LT
- Les récepteurs de chimiokines
- Des molécules d'adhésions,...

Toutes ces molécules permettent aux LT d'exercer leurs fonctions d'une manière optimale.

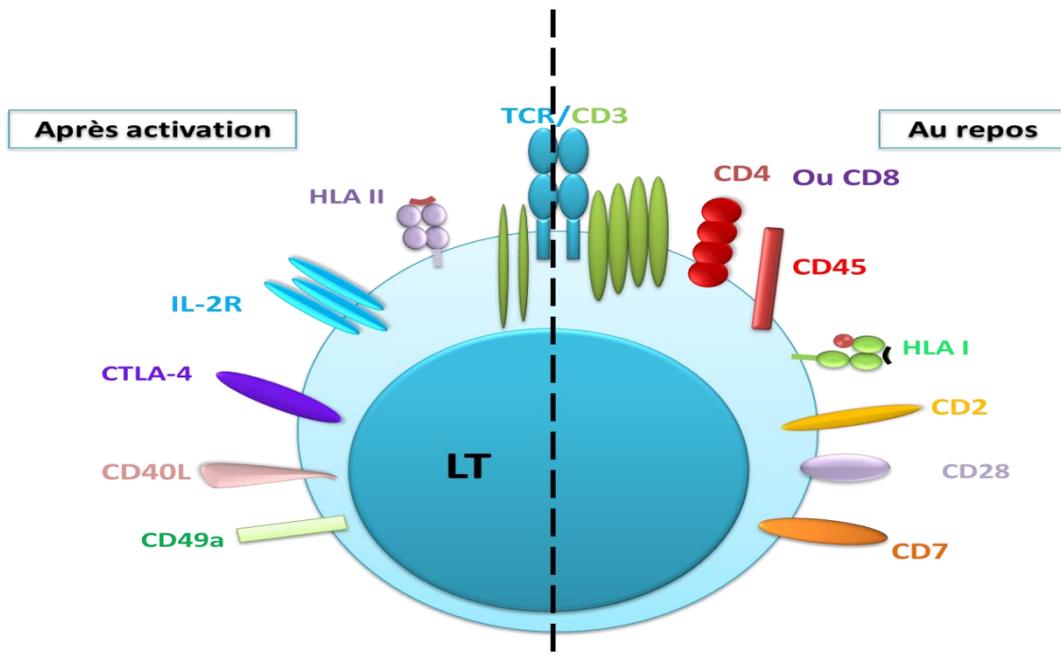


Figure 1: les molécules de surface exprimées par un LT (au repos et après activation)

### 3- Ontogénèse

Le développement des LT a lieu dans le thymus. Après leur pénétration dans cet organe, les progéniteurs T (CD34+, CD71+), provenant de la moelle osseuse, prolifèrent et se différencient selon des voies de développement différentes ce qui crée des sous-populations de cellules T matures fonctionnellement distinctes. Ce processus nécessite une interaction étroite entre les thymocytes et le stroma thymique (cellules épithéliales thymiques, cellules interdigitées et macrophages).

La différenciation des LT est marquée par l'avènement de deux phénomènes importants qui permettent de distinguer trois grands stades de maturation et de différenciation thymique (en fonction de l'expression des corécepteurs CD4 et CD8). Ces phénomènes sont :

- L'apparition/la disparition agencée des marqueurs de surface dont certains seront conservés tout au long de la vie d'un LT.
- L'acquisition d'un TCR fonctionnel dont le répertoire de reconnaissance est aussi diversifié qu'ils ne sont les antigènes dans l'environnement. Cette diversité est le résultat de réarrangement des gènes codant le TCR, ce qui permet d'obtenir à la fin de la maturation, des LT portant chacun un seul type de TCR qui peut reconnaître un seul type d'antigène. C'est le support de la spécificité de la réponse.

Les trois grands stades de maturation d'un LT sont :

#### a- Le stade double négatif (DN)

Les progéniteurs T au cours de leur développement thymique dans la zone corticale du thymus acquièrent au fur et à mesure les marqueurs de lignée notamment la molécule CD3

signant leur engagement définitif vers la lignée T tout en proliférant de façon très intense. Mais à ce stade précoce, ces thymocytes sont encore immatures et n'expriment ni le CD4 ni CD8, ni un TCR fonctionnel.

Il faut savoir que le stade de DN est subdivisé en 4 étapes (DN1, DN2, DN3, DN4). Chaque étape est caractérisée par un événement décisif pour la vie d'un LT, essentiellement, en ce qui concerne le réarrangement des gènes qui codent le TCR. A partir du stade DN3, le réarrangement des gènes de TCR commence d'abord avec les gènes  $\gamma\delta$ , s'il est productif la cellule devient  $T\gamma\delta$  et quitte le thymus pour gagner les épithéliums si non, elle poursuit sa différenciation en essayant le réarrangement des gènes  $\beta$  et  $\alpha$ . Un réarrangement productif conduisant à l'expression d'un  $TCR\alpha\beta$  permet à la cellule de poursuivre sa différenciation. Dans le cas contraire, elle sera éliminée par apoptose.

#### *b- Le stade double positif (DP)*

À ce stade, les thymocytes expriment les deux marqueurs (CD4 et CD8) à la fois ainsi qu'un  $TCR\alpha\beta$ , et se localisent dans le cortex profond où ils vont subir le processus de la sélection positive qui est un processus important pour l'éducation des LT. Les thymocytes DP entrent en contact avec les cellules épithéliales du cortex profond (cTEC) qui expriment les molécules HLA de classe I et II.

Plusieurs modèles ont été proposés afin d'expliquer le phénomène de sélection positive. Malgré leur divergence, ils assurent tous que pour qu'un thymocyte DP poursuive sa maturation, il faut que l'interaction entre son TCR et les molécules HLA soit d'une affinité intermédiaire (ni trop faible, ni trop forte). De l'autre côté, le choix entre les molécules CD4 ou CD8 dépend également de la force de l'interaction entre ces molécules et les molécules HLA au moment de l'interaction de celles-ci avec le TCR.

Si on suit le modèle instructif, la cellule perd l'expression de la molécule CD8 et devient donc un  $LTCD4+$  lorsque la molécule CD4 et le TCR d'un thymocyte interagissent avec une affinité intermédiaire avec la molécule HLA de classe II. De même, quand la molécule CD8 et le TCR d'un thymocyte interagissent avec une affinité intermédiaire avec la molécule HLA de classe I, le thymocyte perd l'expression de la molécule CD4 et devient un  $LTCD8+$ .

L'objectif de cette étape de sélection est d'éduquer le LT à ne reconnaître les antigènes que lorsqu'ils sont présentés par les molécules HLA du Soi ; c'est le phénomène de la restriction au CMH du Soi.

#### *c- Le stade simple positif (SP)*

Au cours de ce stade, les cellules simple-positives subissent un autre processus de sélection appelé sélection négative au cours duquel une grande partie des cellules SP est éliminée.

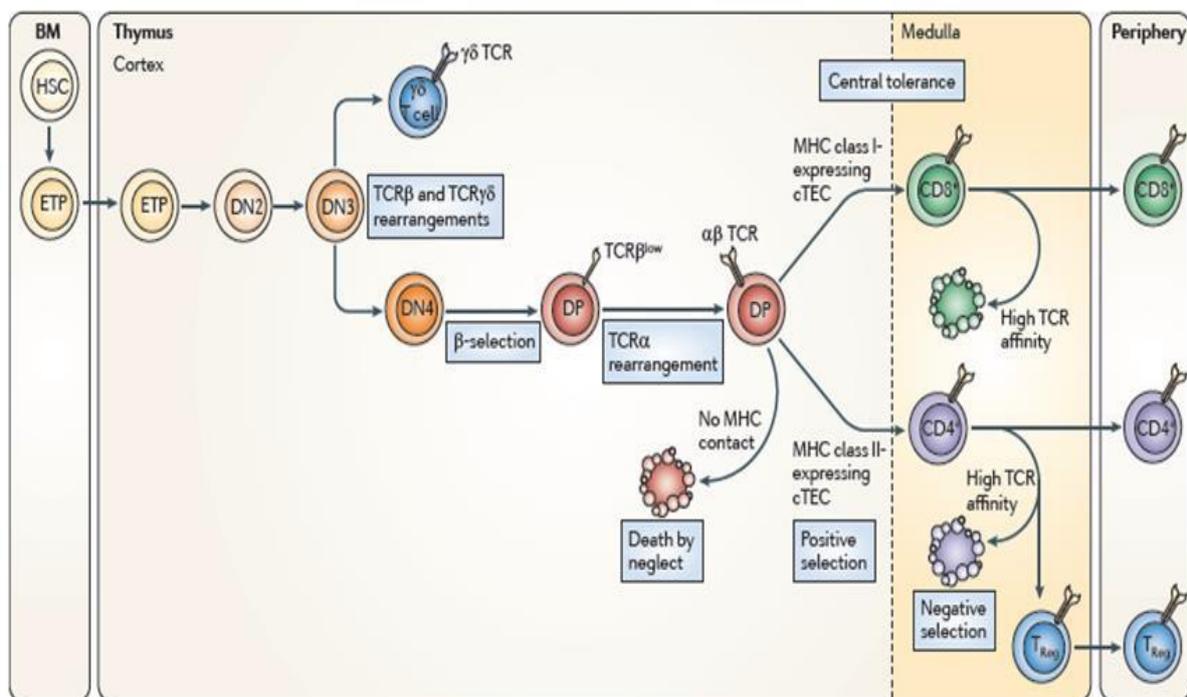
Ce processus se déroule dans la médullaire et engage les thymocytes SP d'un côté et les cellules interdigitées, les macrophages de l'autre. Il tend à éliminer tous les lymphocytes

dont le TCR reconnaît avec une forte affinité ou ne reconnaît pas ou seulement très faiblement les peptides du Soi présentés par ces cellules.

La sélection négative a pour objectif, l'éducation d'un LT à reconnaître les antigènes de Soi et les préserver, autrement dit à tolérer le Soi.

En effet, certaines cellules épithéliales thymiques de la médulla (mTEC) ont la capacité de synthétiser diverses protéines du Soi susceptibles d'être rencontrées en périphérie par le LT mature. Lorsque les cellules mTEC concernées meurent par apoptose, leurs débris seront phagocytés par les macrophages médullaires ainsi que les cellules interdigitées puis différents peptides du Soi seront présentés aux LT SP afin d'induire la tolérance.

Certains antigènes du Soi ne sont pas présentés aux LT SP au cours de la sélection négative si les cellules mTEC ne les synthétisent pas. Il se pourrait alors que certains LT auto-réactifs échappent à la sélection négative mais ils seront sous le contrôle des LT régulateurs.



NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY VOLUME 11 | JULY 2011

#### 4- Les différentes sous populations de LT

La population de LT est très hétérogène de point de vue fonctionnel et phénotypique. En fonction de la nature du TCR, on identifie deux grandes populations de LT ; les LT $\alpha\beta$  et les LT $\gamma\delta$ . Les derniers sont des cellules de l'immunité innée vu que leur TCR n'est pas monospécifique. Les LT $\alpha\beta$  sont hétérogènes à leur tour. Il comporte une petite fraction dont le récepteur n'est pas spécifique, ils sont donc innate-like. C'est le cas des lymphocytes NKT dont le TCR n'est pas restreint au CMH et son répertoire de reconnaissance limité.

Ces cellules T innées participent à la défense anti-infectieuse et à l'immunosurveillance anti-tumorale.

La majeure partie des  $LT\alpha\beta$  exprime un TCR monospécifique et le support de l'immunité spécifique cellulaire. Ce sont les LT conventionnels.

### **a- Les $LT\alpha\beta$ conventionnels**

Selon l'expression de deux marqueurs mutuellement exclusive qui sont la molécule CD4 et la molécule CD8, on distingue deux grandes sous-populations :

#### *a-1- Les Lymphocytes T auxiliaires (T helper)*

Ils expriment en plus de la molécule CD3 et le TCR, la molécule CD4 ( $LTCD4+$ ). La molécule CD4 possède un site de liaison sur la molécule HLA de classe II. Cette sous population joue un rôle fondamental dans l'initiation et le développement des réponses immunitaires adaptatives. Ces cellules sont caractérisées par leur capacité de produire une variété de molécules solubles de communication intercellulaire appelées cytokines.

Le type de cytokines synthétisées après l'activation du  $LTCD4+$  permet de distinguer différents types de cellules T auxiliaires :

- LTh1

Produisent préférentiellement les cytokines suivantes : interleukine-2 (IL-2), interféron- $\gamma$  et le TNF- $\beta$  (Tumor Necrosis Factor- $\beta$ ). Ces molécules orientent la réponse immunitaire vers la branche cellulaire, et sont donc impliqués dans l'activation des macrophages, les réactions d'hypersensibilité retardée et l'élimination des pathogènes à développement intracellulaire.

- LTh2

Sécrètent essentiellement, de l'interleukine-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, et de l'IL-25. Ils privilégient la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et la production de certaines sous-classes d'anticorps, d'où leur rôle clé dans l'immunité humorale et l'élimination des pathogènes extracellulaires. Ils ont un rôle essentiel dans la survenue de réactions d'hypersensibilité type I, l'activation des basophiles et l'immunité antiparasitaire.

- LTh17

Produisent essentiellement de l'IL-17A, IL-17F, IL-21 et IL-22. Ils permettent le recrutement des polynucléaires neutrophiles et participent à l'immunité antifongique.

#### *a-2- Les lymphocytes T cytotoxiques*

Ces lymphocytes expriment la molécule CD8 qui se lie aux molécules HLA de classe I. Ils jouent un rôle important dans la destruction des cellules infectées par des virus et des cellules tumorales.

Après leur activation, ils deviennent des LT cytotoxiques (LTC) assurant la destruction des cellules cibles. Cette lyse étant spécifique, l'action lytique des CTL est limitée aux cellules cibles, les cellules saines seront préservées.

## **b- Les LT $\gamma\delta$**

Ils se différencient dans le thymus comme les LT à TCR  $\alpha\beta$  mais diffèrent de ceux-ci par :

- Leur distribution particulière au niveau des revêtements cutanés et muqueux.
- La reconnaissance de l'antigène par leur TCR n'est pas restreinte au CMH.

Ces lymphocytes sont à la charnière de l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ils sont doués de capacité cytotoxique et peuvent présenter des antigènes aux LT conventionnels.

## **5- TCR**

Le récepteur spécifique des LT est un hétérodimère de 80KDa constitué de deux chaînes polypeptidiques. Il existe quatre chaînes polypeptidiques différentes, qui s'apparient pour donner deux types de récepteurs différents  $\alpha\beta$  et  $\gamma\delta$ .

### ▪ Structure

Les différentes chaînes polypeptidiques appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. Chaque chaîne peut être divisée en trois parties :

- Une partie extracellulaire

Elle porte l'extrémité N-terminale, et comporte deux domaines globulaires ; le plus distant présente d'importantes variations de séquence (domaine variable), et l'autre domaine est conservé (domaine constant).

Les domaines variables d'un TCR donné sont spécifiques d'un seul antigène. Le site de contact avec l'antigène sur le domaine variable est appelé paratope.

- Une partie transmembranaire

Elle contient des acides aminés basiques et permet l'ancrage du TCR dans la membrane cytoplasmique. Ces acides aminés permettent l'interaction avec le complexe CD3.

- Une partie intracellulaire

Constituée d'une courte séquence d'acides aminés contenant l'extrémité C-terminale.

La partie intracellulaire du TCR étant très courte, elle ne permet pas de transmettre des signaux à l'intérieur de la cellule. Ainsi, le TCR se trouve toujours associé au complexe CD3,

qui lui, possède une longue partie intracytoplasmique capable d'envoyer les signaux activateurs vers le noyau. De ce fait, le TCR est considéré comme le module de reconnaissance de l'antigène et le complexe CD3 comme le module de transmission du signal.

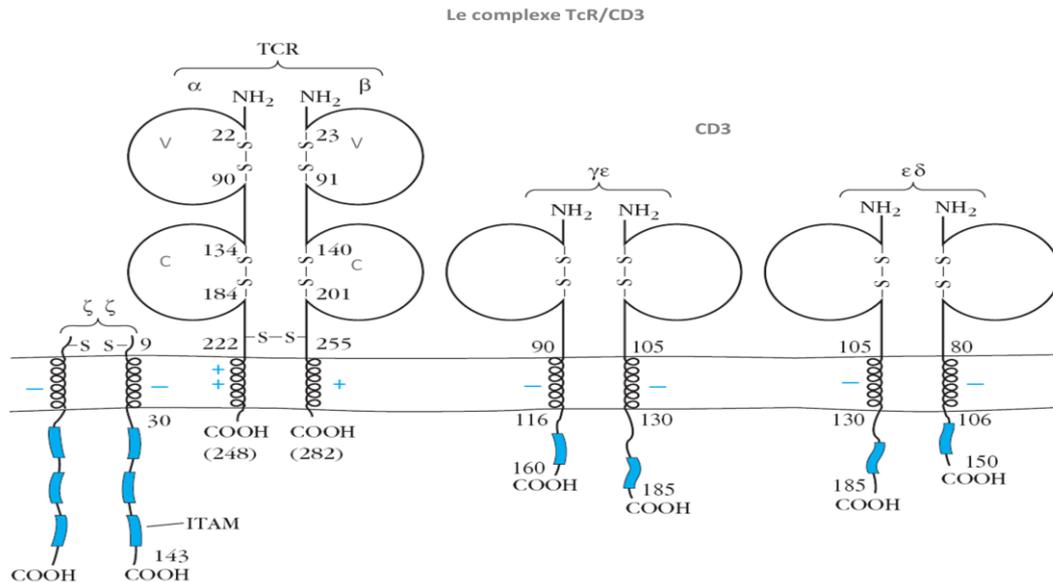


Figure 2: Structure du TCR/CD3

- Les antigènes reconnus par le TCR

Le TCR $\alpha\beta$  reconnaît des peptides antigéniques de petite taille, présentés par les molécules HLA du Soi. Il est restreint au CMH du Soi.

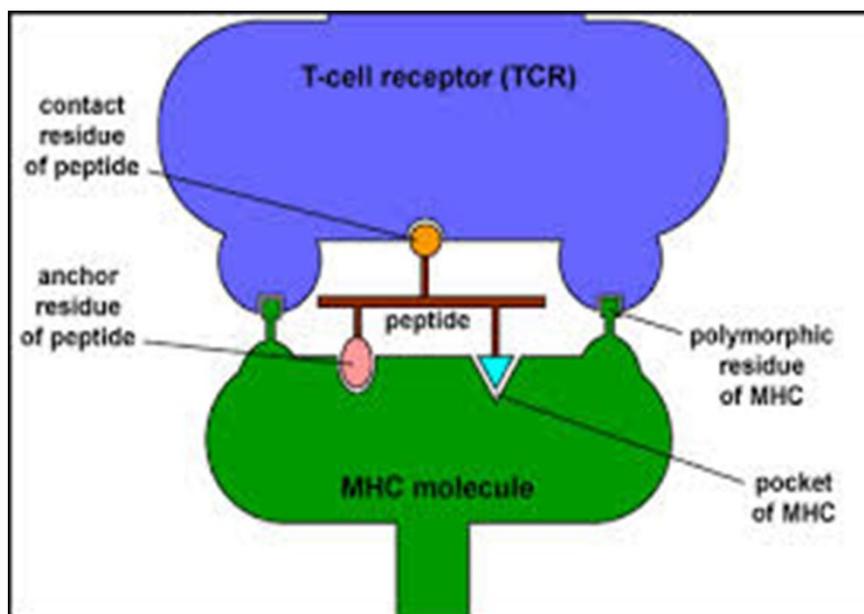


Figure 3: interaction trimoléculaire TCR-peptide-HLA

## 6- Activation d'un LT naïf et déroulement de la réponse T

un LT naïf ne s'active que lorsqu'il interagit avec une cellule dendritique mature ayant capturé l'antigène spécifique au préalable. L'apprêtement de l'antigène suit l'une des voies de présentation, conduisant à la génération de peptides antigéniques qui seront chargés soit sur des molécules HLA de classe I ou II.

L'activation d'un LT naïf requiert l'intégration de trois signaux :

1<sup>er</sup> signal : signal de reconnaissance impliquant le TCR-peptide-CMH d'un côté et les corécepteurs de l'autre

2<sup>ème</sup> signal : signal de costimulation permettant au LT de s'activer de manière correcte et de rentrer dans le cycle cellulaire.

Avec ces deux signaux, la cellule s'active prolifère et se différencie en présence du 3<sup>ème</sup> signal.

3<sup>ème</sup> signal : signal de différenciation assuré par l'interaction entre les cytokines du milieu dans lequel se déroule la réponse immunitaire et les récepteurs exprimés par les LT activés.

Les LTCD4+ deviennent Th endossant des profils divers (Th1, Th2, Th17, Treg....) selon les cytokines qu'ils sécrètent eux-même. Il faut noter qu'en plus des cytokines du milieu, cette différenciation tient compte également de la nature de l'antigène et de sa dose, de la nature de la cellule qui le présente et son état de maturation ainsi que du microenvironnement dans lequel se trouve le LTCD4+ au moment de sa rencontre avec l'antigène. Ceci illustre la capacité de l'immunité spécifique à s'adapter à l'antigène.

Les LTCD8+ qui sont des pré-CTL deviennent après activation et différenciation, des lymphocytes cytotoxiques (CTL). Cette différenciation est assurée par l'IFN- $\gamma$ .

La réponse T passe donc par plusieurs étapes ; reconnaissance/activation, puis prolifération (expansion clonale) et différenciation. Le LT devient alors effecteur capable d'exercer ses fonctions de défense. Au déclin de la réponse immunitaire, la majeure partie des lymphocytes effecteurs sera éliminée par apoptose, et ce qui reste constitue les LT mémoires.

## **7- Les fonctions des LT**

Le LT participe à la réponse immunitaire de deux manières différentes ; directement en intervenant par lui-même ou indirectement, en fournissant certains signaux aux autres effecteurs immunologiques. Schématiquement, les fonctions d'un LT se résument en 3 points ; la modulation (orientation) de la réponse immunitaire, la cytotoxicité, la régulation des réponses immunitaires.

### a- Modulation de la réponse immunitaire

Elle est assurée essentiellement par le LThelper. En effet chaque profil cytokinique du LThelper permet l'intervention d'un élément de la réponse immunitaire qui s'adapte le mieux à la nature de l'antigène.

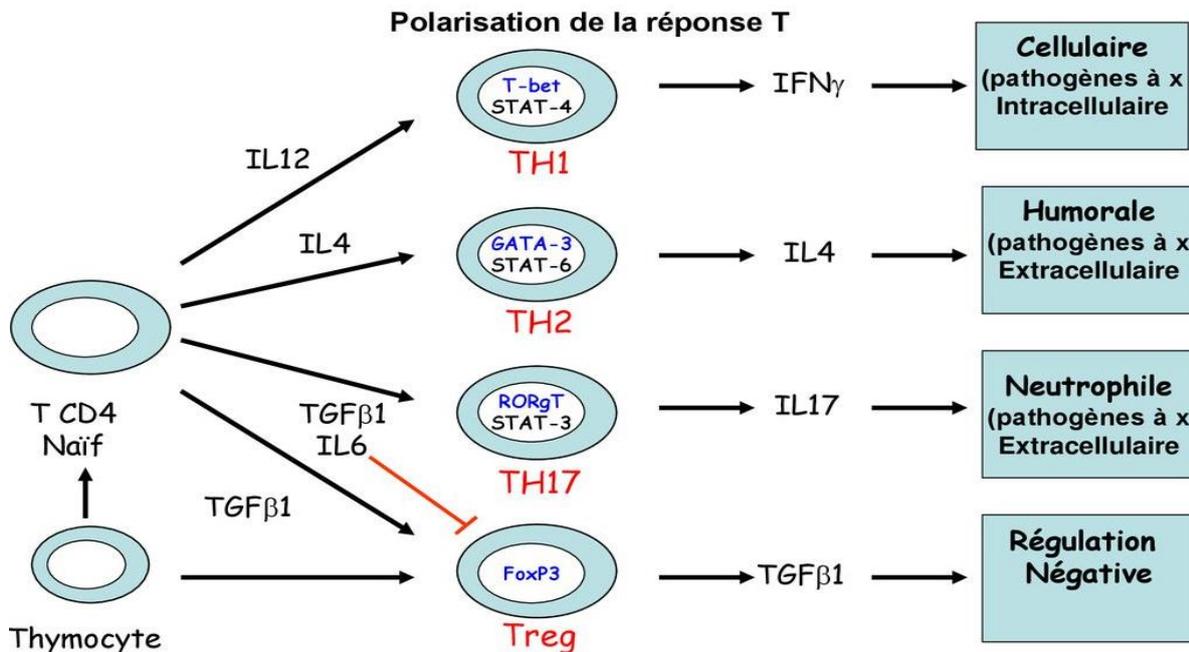


Figure 4 : modulation de la réponse immunitaire

### b- La cytotoxicité

C'est une fonction qui exige l'intervention directe du LT dans la réponse immune. Elle est essentiellement assurée par le LTCD8+.

La cytotoxicité du CTL peut être exercée par :

- Contact cellulaire : engagement de récepteurs de mort (à la surface des cellules cibles) tels que les récepteurs Fas, TNFR avec leurs ligands exprimés par le CTL.
- Sécrétion des molécules solubles inductrices d'apoptose telles que le système perforines/granzymes après reconnaissance de la cellule cible par le TCR.

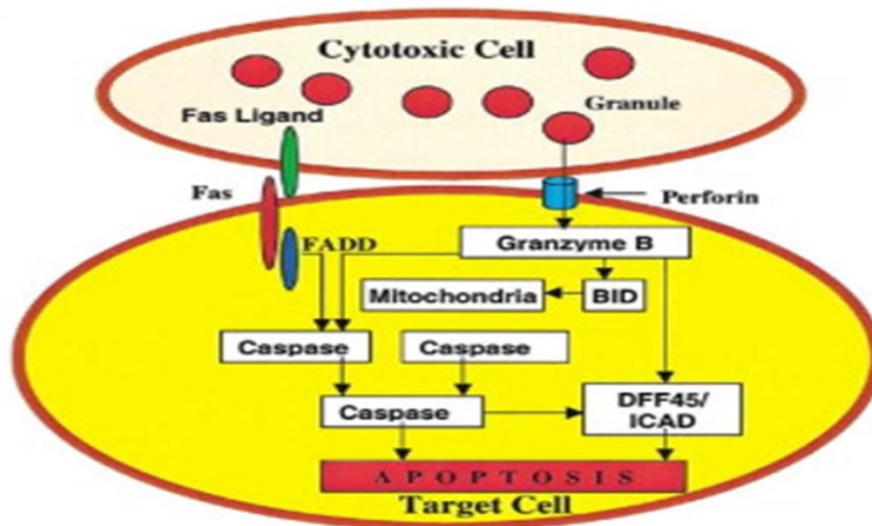


Figure 5: mécanismes de cytotoxicité; contact cellulaire (Fas-FasL), sécrétion des molécules cytotoxiques (perforine/granzyme)

### c- La fonction de régulation

Assurée par une sous-population de lymphocytes TCD4+ dits T régulateurs (Treg). Il existe deux types de Treg qui se distinguent par leur origine ; nTreg et les iTreg.

- nTreg ou Treg naturels sont issus d'un développement thymique. Ils sont caractérisés par l'expression constitutive de CD4, CD25, et du facteur de transcription Foxp3 (CD4+CD25+FOXP3+). Ces cellules portent un TCR polyvalents (polyspécifiques) et sont impliqués dans la régulation des réponses auto-immunes par contact cellulaire, autrement dits dans le maintien de la tolérance périphérique aux antigènes du Soi.
- iTreg ou Treg induits se développent au cours des réponses immunes aux antigènes et donc prennent naissance en périphérie. Sont comme les nTreg reconnus par le phénotype CD4+CD25+Foxp3+. Les iTreg inhibent les réponses immunes par le biais de cytokines inhibitrices qu'ils produisent et participent ainsi au maintien de l'homéostasie du système immunitaire. On distingue parmi eux, et selon les cytokines produites ; Tr1 produisant IL-10 et Th3 producteurs du TGF- $\beta$ .

Les Treg exercent leur pouvoir inhibiteur vis-à-vis des différentes cellules immunitaires (LTCD4+, LTCD8+, LB, cellules NK, NKT, les cellules dendritiques,...) en utilisant des mécanismes différents pouvant aller jusqu'à l'induction de l'apoptose des cellules immunitaires.