

## I. Introduction

Ce chapitre explique l'origine et la différenciation des lymphocytes T depuis la moelle osseuse jusqu'à la sortie du thymus. Durant cette différenciation, les précurseurs lymphocytaires T acquièrent un récepteur de surface spécifique de l'antigène (TCR). La structuration finale du TCR dépendant des hasards des recombinaisons de l'ADN, plusieurs étapes de reconnaissance des TCR par des antigènes du soi s'effectuent dans le thymus. Ces étapes appelées **sélections** visent à conserver un répertoire de lymphocytes T capables de reconnaître un grand nombre d'antigènes extérieurs et de survivre en périphérie (sélection positive) mais ne reconnaissant pas les antigènes du soi (sélection négative). À côté des lymphocytes T  $\alpha\beta$ , dits conventionnels, on décrit des lymphocytes T  $\gamma\delta$  et les lymphocytes NKT ayant des fonctions et un développement différents. L'étude de ces lymphocytes sera abordée en fin de chapitre. Une grande partie des éléments sur lesquels repose la connaissance des mécanismes régissant l'ontogénie T provient d'expériences effectuées dans les modèles murins. Le développement des lymphocytes T de la souris et de l'homme diffère cependant par certains points. Ce qui est observé chez l'homme est décrit ici, en ne précisant qu'à de rares exceptions les différences existant avec le modèle murin.

## II. Le récepteur T pour l'antigène (T-Cell Receptor ou TCR)

### A. Le TCR du lymphocyte T mature

Le lymphocyte T reconnaît *via* son TCR des peptides antigéniques présentés par le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Le TCR des lymphocytes T CD4 reconnaît des peptides de 12 à 25 acides aminés présentés par les CMH de classe II des Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA). Ces peptides proviennent de la dégradation intracellulaire de protéines extracellulaires. Le TCR des lymphocytes T CD8 reconnaît des peptides de 9 acides aminés présentés par les CMH de classe I, présents sur toutes les cellules de l'organisme. Ces peptides sont d'origine intracellulaire.

### B. Structure du complexe TCR-CD3 (figure 8.1)

Il est important de distinguer le TCR proprement dit, permettant la reconnaissance de l'antigène, du complexe

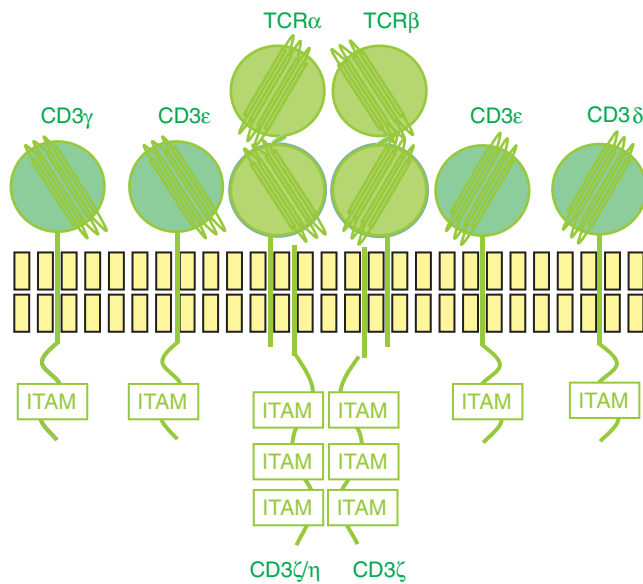


Figure 8.1

Le TCR, récepteur pour l'antigène des lymphocytes T.

Le TCR est, à la surface du lymphocyte T, un complexe multimoléculaire comportant :

- un module de reconnaissance, ou TCR proprement dit, constitué d'un hétérodimère de la famille des immunoglobulines (ici  $\alpha/\beta$ ), avec pour chaque chaîne un domaine variable distal, un domaine constant proximal, une partie transmembranaire et quelques acides aminés intracytoplasmiques;
- un module de transduction du signal, ou complexe CD3 qui comporte :
  - 4 molécules de la superfamille des immunoglobulines avec un domaine extracellulaire arrangées de part et d'autre du TCR en deux hétérodimères  $\gamma\epsilon$  et  $\delta\epsilon$ ,
  - un dimère  $\zeta\zeta$  ou  $\zeta\eta$  localisé entre les deux chaînes du TCR.

Dix motifs d'activation ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine Activating Motif*) sont présents sur les portions intracytoplasmiques du complexe CD3.

TCR-CD3 qui assure la transduction d'un signal d'activation dans le lymphocyte T suite à cette reconnaissance.

### 1. Module de reconnaissance – le TCR

On distingue deux types de TCR en fonction des chaînes qui le constituent : TCR  $\alpha\beta$  et TCR  $\gamma\delta$ . Ces derniers représentent un type de lymphocytes T particuliers minoritaires dans le sang circulant (< 10 % des lymphocytes T) qui sera abordé en fin de chapitre. Les TCR ont une structure de type *immunoglobulin like* (voir chapitre 7) et sont composés d'une chaîne  $\alpha$  et d'une chaîne  $\beta$  comportant chacune un domaine variable et un domaine constant. Chaque TCR est différent d'un lymphocyte T à l'autre, les différences étant liées à des modifications dans les régions variables des chaînes qui le composent. Ces deux chaînes sont reliées par un pont disulfure. La partie intracytoplasmique (COOH terminale) du TCR est courte.

## 2. Module de transduction du signal – le complexe CD3

Le TCR qui reconnaît l'antigène est associé au complexe CD3 qui transmet un signal à l'intérieur de la cellule. Contrairement au TCR, le complexe CD3 est formé de plusieurs peptides invariants : les chaînes  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  et  $\zeta/\eta$ . Les chaînes  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  du complexe CD3 ont, comme les chaînes du TCR, une structure *immunoglobulin like*, mais possèdent toutefois une queue intracytoplasmique un peu plus longue. Les chaînes  $\zeta$  et leur variant la chaîne  $\eta$ , dont le domaine extracellulaire est réduit, comportent à l'inverse une longue portion intracytoplasmique avec plusieurs motifs de type ITAM (*immuno-receptor tyrosine activation motif*) sièges de résidus tyrosine cibles de phosphorylation par des protéines kinases spécifiques à l'origine de la transduction d'un signal d'activation. Il y a aussi des ITAM sur les autres chaînes du CD3, 10 ITAM en tout pour un complexe TCR-CD3.

## 3. Les molécules CD4 et CD8 (figures 8.2 et 8.3)

Les molécules CD4 et CD8 sont des déterminants majeurs des lymphocytes T et permettent de distinguer en périphérie des lymphocytes auxiliaires exprimant la molécule CD4 et des lymphocytes cytotoxiques exprimant la molécule CD8. Ces molécules, également importantes pour distinguer les différents stades de maturation des thymocytes au cours de l'ontogénie, appartiennent à la superfamille des immunoglobulines. Les molécules CD4 et CD8 stabilisent

l'interaction CMH/TCR en interagissant avec une partie faiblement polymorphe du CMH et participent à la signalisation intracellulaire en recrutant des kinases de type Lck.

## III. Le thymus

### A. Structure

Le thymus a été défini dans le chapitre 2. On peut préciser ici qu'il s'agit d'un organe impair, médian, bilobé, thoracique ou le plus souvent cervico-thoracique, situé dans le médiastin antérieur. Son aspect classique en tomographie prend la forme d'un triangle.

Sur le plan histologique, chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, les lobules séparés entre eux par des invaginations de la capsule appelées trabécules. Au sein de ces lobules on distingue une zone externe, la corticale, et une zone plus centrale, la médullaire. Les précurseurs lymphoïdes provenant de la moelle osseuse pénètrent dans le thymus par des veinules post-capillaires situées au niveau de la jonction cortico-médullaire, migrent vers le cortex pour se diriger ensuite vers la médullaire.

Ces différentes régions sont composées de cellules différentes. Outre les thymocytes à leurs différents stades de développement (voir *infra*), on trouve dans le thymus des cellules épithéliales et des fibroblastes dans le cortex et dans la médullaire, cependant que des macrophages et

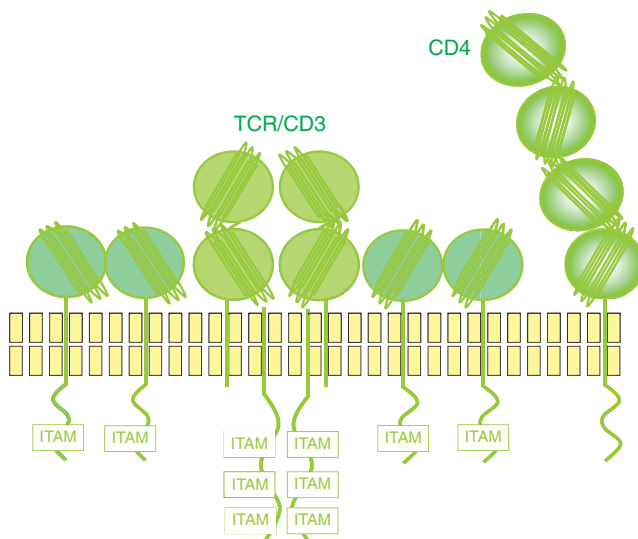


Figure 8.2

Association TCR/CD4.

La taille du CD4 lui permet de se fixer au MHC de classe II sur la cellule présentatrice d'antigène.

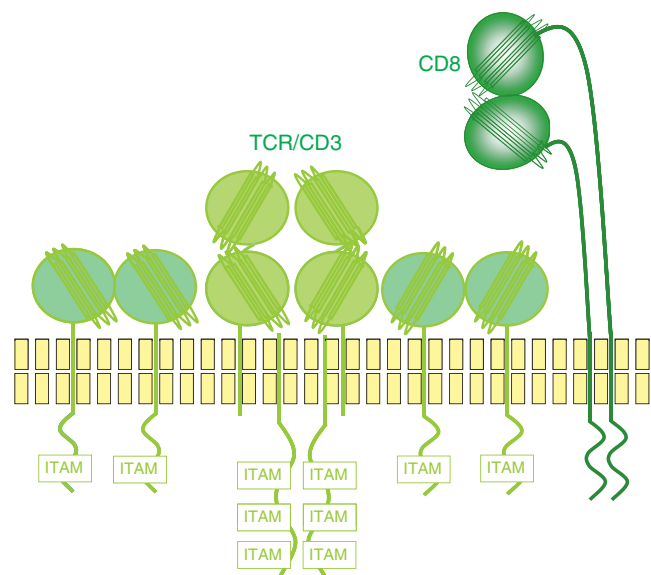


Figure 8.3

Association TCR/CD8.

La taille du dimère CD8 lui permet de se fixer au MHC de classe I sur la cellule présentatrice d'antigène.