

Les « crypto-plaques » de la muqueuse intestinale : source de précurseurs des lymphocytes T intra-épithéliaux indépendants du thymus ?

L'épithélium qui recouvre la muqueuse intestinale est constamment au contact d'un milieu extérieur septique et naturellement immunisant. Il renferme des lymphocytes T (exprimant des récepteurs de l'antigène ou TCR associés à des transmetteurs de signaux sous forme de complexes CD3). Le nombre total des lymphocytes T présents dans l'épithélium du grêle est aussi élevé que celui des lymphocytes T spléniques. La majorité des lymphocytes T se différencient dans le thymus ; ils y acquièrent des TCR $\alpha\beta$ et, comme co-récepteurs, des molécules CD4 ou CD8 $\alpha\beta$ (CD8 est un hétérodimère) et y subissent les processus de sélection positive et négative. Après avoir colonisé les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques, les lymphocytes issus du thymus prolifèrent sous l'influence des stimulations antigéniques locales. Ils migrent alors par la lymphe du canal thoracique dans le sang puis atteignent la muqueuse intestinale, peuplant l'épithélium et le chorion sous-jacent. Outre ces lymphocytes, l'épithélium renferme deux lignées de lymphocytes T exprimant les TCR $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ et, comme co-récepteurs, chez la souris, des molécules homodimériques CD8 $\alpha\alpha$. Ces derniers lymphocytes diffèrent des lymphocytes intra-épithéliaux CD4 $^+$ ou CD8 $\alpha\beta^+$ d'origine thymique : ils n'ont pas subi les processus de sélection qui prennent place dans le thymus, ont un répertoire distinct et n'utilisent pas les mêmes chaînes CD3 pour la transmission des signaux [1]. Enfin, s'ils expriment des récepteurs et des fonctions caractéristiques de cellules T, ils expriment également des récepteurs et des fonctions caractéristiques de cellules NK [2].

Ce sont des lignées de cellules NK-T, particulières à l'intestin, qui, au cours de la phylogenèse, pourraient s'être développées avant l'apparition du thymus.

Questions intrigantes : où et comment se développent-elles ? Dans l'épithélium intestinal, à partir de précurseurs médullaires (on y détecte des cellules immatures TCR/CD3 $^-$ exprimant la recombinaison nécessaire aux réarrangements des TCR [1]) ? Pour partie, dans le thymus, à partir de cellules encore très indifférenciées ? Dans les « crypto-plaques » (figure 1) ?

En effet, Kanamori *et al.* (Tokyo, Japon) [3] avaient identifié dans l'intestin de la souris des petites formations lymphoïdes qui ne sont pas observées avant l'âge de 15 jours, sont

présentes sur toute la longueur de la muqueuse, du grêle au côlon, sont identifiables chez les animaux normaux et aussi chez les souris athymiques ou encore immunodéficientes (génétiquement incapables de produire des cellules T ou B). Les lymphocytes qui les composent ont les caractéristiques de cellules immatures : ils sont TCR/CD3 $^-$ et expriment des récepteurs portés par les précurseurs hématopoïétiques : c-kit, IL-7R, Thy-1. Dans un nouvel article [4], le même groupe a montré que les lymphocytes des crypto-plaques (leur isolement est extrêmement difficile !), injectés à des souris immunodéficientes ou greffés sous forme de crypto-plaques entières au même type de souris, étaient capables de se différencier en lymphocytes TCR $\alpha\beta^+$

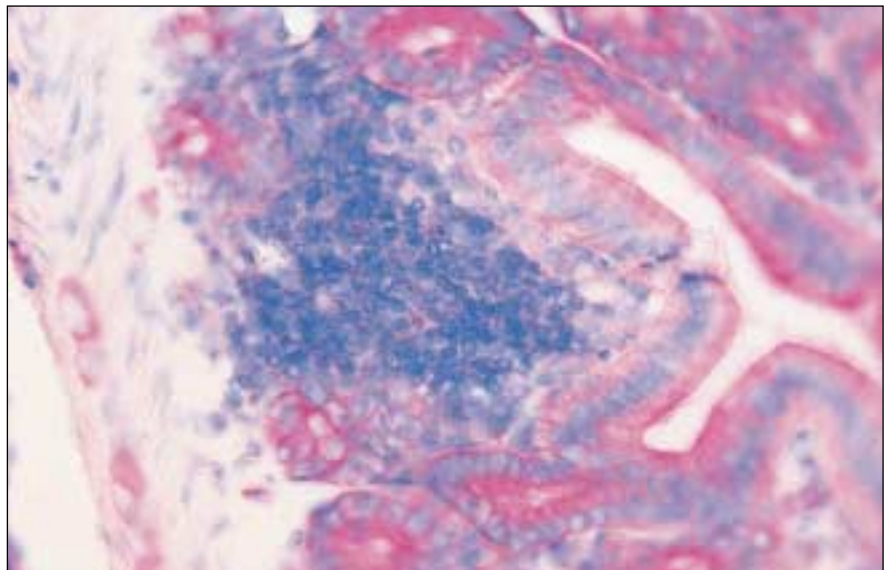


Figure 1. Une « crypto-plaque ». Un petit amas de lymphocytes localisé entre les cryptes de l'intestin grêle. Coloration : vert de méthyl pyronine. $\times 400$. (Cliché personnel.)

et $\gamma\delta^+$ dans l'épithélium intestinal et en cellules $\text{TCR}\alpha\beta^+$ dans les ganglions mésentériques. Ces observations suggèrent que les crypto-plaques représentent un site de précurseurs de lymphocytes T extrathymiques. Il reste néanmoins à démontrer que les lymphocytes retrouvés dans la muqueuse ont bien le phénotype de cellules d'origine extrathymique et que les cellules des crypto-plaques sont capables de se différencier en lymphocytes $\text{TCR}/\text{CD3}^+$ chez des animaux dépourvus de thymus. Enfin, il serait intéressant de rechercher si les crypto-plaques sont des structures sans aucune relation avec les plaques de Peyer; en effet, compte tenu des

interactions lymphoépithéliales observées au niveau des crypto-plaques (illustrées dans cet article par des images en microscopie électronique) comme au niveau des plaques de Peyer, elles pourraient représenter également un site d'initiation pour de nouvelles plaques de Peyer se développant [5] sous l'influence des stimulations antigéniques luminales (*m/s n° 12, vol. 13, p. 1491*). L'existence de crypto-plaques n'a pas encore été montrée dans l'intestin humain.

D.G.G.
B.R.
P.V.

1. Rocha B, Guy-Grand D, Vassalli P. Extrathymic T cell differentiation. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 235-42.
2. Guy-Grand D, Cuénod-Jabri B, Malassis-Séris M, Selz F, Vassalli P. Complexity of the mouse gut T cell immune system: identification of two distinct natural killer T cell intraepithelial lineages. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2248-56.
3. Kanamori Y, Ishimaru K, Nanno M, Maki K, Ikuta K, Nariuchi H, Ishikawa H. Identification of novel lymphoid tissues in murine intestinal mucosa where clusters of c-kit⁺ IL-7R⁺ Thyl⁺ lympho-hemopoietic progenitors develop. *J Exp Med* 1996; 184: 1449-59.
4. Saito H, Kanamori Y, Takemori T, Nariuchi H, Kubota E, Takahashi-Iwanaga H, Iwanaga T, Ishikawa H. Generation of intestinal T cells from progenitors residing in gut cryptopatches. *Science* 1998; 280: 275-8.
5. Kerneis S, Bogdanova A, Kraehenbul JP, Pringault E. Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M cells that transport bacteria. *Science* 1997; 277: 949-52.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Le tissu lymphoïde digestif est la cible préférentielle de la multiplication du virus de l'immunodéficience simienne (VIS).** Le VIS, comme le VIH, se multiplie préférentiellement dans les cellules T CD4 mémoires. Le tissu lymphoïde associé au tractus digestif est constitué de tissu lymphoïde organisé (les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes) et de lymphocytes T mémoires activés disséminés au niveau de la *lamina propria* et de l'épithélium digestif [1]. La proportion de cellules T CD4 mémoires au niveau du tube digestif est supérieure à celle du sang ou des ganglions. Veazey *et al.* (Southborough, MA, USA) [2] viennent de montrer que le tissu lymphoïde digestif est le site préférentiel de la réplication du VIS lors de la primo-infection. Des macaques ont été inoculés par voie intraveineuse avec différentes souches de VIS pathogènes, ou non pathogènes. L'étude du tissu digestif, dans les semaines suivant l'infection et à long terme, montre une profonde déplétion des lymphocytes

T CD4 intra-épithéliaux et de la *lamina propria* au niveau du jéjunum, de l'iléon et du côlon. Le maximum de cette déplétion est noté 3 semaines après l'infection. Au même moment, le pourcentage des lymphocytes T CD4 dans le sang ou dans les ganglions n'est pas modifié. Les observations ont été reproduites avec différentes souches de SIV pathogènes tandis que l'inoculation de souches de SIV non pathogènes (délétées au niveau de Nef) n'entraîne pas de déplétion de lymphocytes T CD4 mais est associée à une activation des lymphocytes T CD4 intra-épithéliaux (augmentation de l'expression du récepteur de l'interleukine-2). L'étude *in situ* de la réplication du VIS montre que le pourcentage de cellules infectées au niveau de l'intestin est supérieur à celui observé au niveau du sang ou des tissus lymphoïdes. La proportion de cellules infectées augmente au cours du temps et est maximale en même temps que de la déplétion T CD4. L'étude à long terme (50 jours après la primo-

infection) montre que les cellules infectées sont des lymphocytes T localisés au niveau des nodules lymphoïdes et également des macrophages. Ces résultats suggèrent qu'au moment de la primo-infection, le compartiment des lymphocytes T CD4 mémoires, infecté rapidement, est la source de l'amplification et de la dissémination du virus. Après déplétion de ce compartiment cellulaire, les lymphocytes T CD4 naifs et les macrophages recrutés au niveau du tissu lymphoïde des muqueuses, et activés par la stimulation antigénique, sont infectés par le VIS et prennent le relais de la multiplication virale. Cela démontre que le tissu lymphoïde muqueux est le siège d'événements fondamentaux (déplétion de lymphocytes T CD4, amplification de la replication virale) dès la primo-infection par le VIS/VIH.

- [1. Butor C, *et al.* *Med Sci* 1995; 11: 703-11.]
- [2. Veazey RS, *et al.* *Science* 1998; 280: 427-31.]