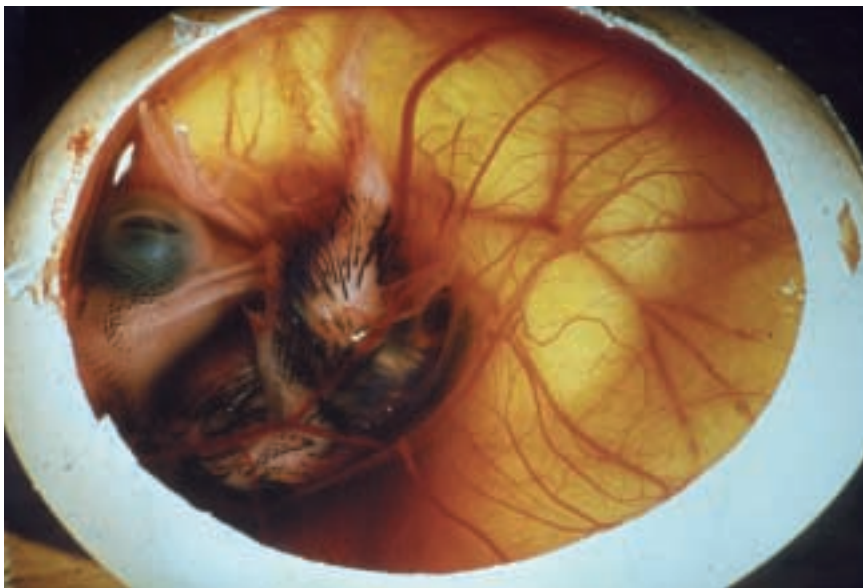




6. UN EMBRYON DE CAILLE a été substitué à un embryon de poulet, dans l'œuf : il se développe dans un œuf de poule, en association avec un sac vitellin de poulet. Grâce à cette expérience, réalisée dans le laboratoire de l'auteur, on a montré que tous les organes hématopoïétiques de l'embryon sont entièrement colonisés par des cellules sanguines de caille : ces dernières proviennent de l'embryon lui-même et non du sac vitellin, qui est pourtant le site de production des toutes premières cellules souches sanguines.

nomènes de rejet immunitaire observés chez les chimères, nous ne pouvions attendre qu'elles atteignent l'âge adulte pour comparer leur chant avec celui des individus normaux de chaque espèce.

Or, le traitement précoce du jeune poussin par la testostérone déclenche un chant de type «juvénile» qui est différent d'une espèce à l'autre et ne dépend d'aucun apprentissage. Celui qu'émet le poussin de caille est saccadé, comprenant en général deux cris brefs séparés par un silence, lequel est suivi par une vocalisation plus prolongée ; celui du poussin de poulet est unique et modulé. Les embryons de poulet dont le mésencéphale est remplacé par celui de la caille donnent naissance à des poussins chimères, chez qui le cri juvénile est celui de la caille. Le mésencéphale est la seule région du futur encéphale qui permet d'obtenir ce résultat.

Dans notre laboratoire, E. Balaban avait remarqué que l'émission vocale de la caille s'accompagne de mouvements caractéristiques de la tête, inexistant chez le poulet. La transplantation du mésencéphale de caille chez le poulet transmet le chant saccadé de la caille à la chimère, sans pour autant transférer les mouvements de la tête. Récemment, E. Balaban a montré que ces mouvements sont transférables indépendamment des vocalisations typiques de la caille, par la greffe de la partie cervicale de la moelle épinière de caille

chez le poulet. Ainsi, bien que ces deux composantes d'un même comportement soient activées simultanément lors du chant, elles sont commandées par des régions distinctes et relativement éloignées de l'axe neural. Ces contrôles neuronaux sont génétiquement programmés et peuvent être déclenchés indépendamment l'un de l'autre.

Chez les chimères construites par E. Balaban, le chant typique de la caille et les mouvements de la tête qui l'accompagnent normalement sont transférables chez le poulet par la greffe d'ensembles neuronaux distincts. Ainsi, les comportements spécifiques (ici le chant) que ces neurones déterminent chez la caille peuvent s'exprimer dans une espèce différente ; ils dépendent d'une information codée, dès le stade de l'ébauche neurale primitive, dans un territoire restreint du neuroépithélium.

Chimères et immunologie

Nous avons vu que les poulets qui éclosent après que l'embryon a subi la greffe d'un fragment de tube neural de caille ne présentent pas d'anomalies neurologiques à la naissance. Cela reste vrai pendant plusieurs semaines, mais, ensuite, le système immunitaire du poulet réagit contre le greffon. Dans le cas où le greffon neural de caille a été placé au niveau des membres antérieurs, l'attaque du système immunitaire se mani-

feste par une paralysie des ailes. La région de la moelle épinière greffée, les ganglions périphériques et les nerfs issus de la caille sont le siège d'une réaction inflammatoire due à une invasion massive par des lymphocytes et par des macrophages du poulet hôte. On n'observe quasiment aucune réaction de rejet quand les chimères sont construites entre deux embryons de poulet, même s'ils sont issus de lignées ayant des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (les molécules spécifiques du soi) différents ; les chimères poulet-poulet portant des régions de la moelle épinière ou du cerveau provenant d'une autre lignée de poulet restent bien portantes toute leur vie durant.

La fonction de distinguer le soi du non-soi revient aux cellules effectrices de la réponse immunitaire, les lymphocytes. Ceux-ci se classent en deux catégories : les lymphocytes *T*, qui se différencient dans le thymus, et les lymphocytes *B*, qui prennent naissance dans la moelle osseuse, chez les mammifères, et dans un organe spécialisé, associé au cloaque, la bourse de Fabricius, chez les oiseaux. Les lymphocytes *T* sont notamment responsables de l'immunité à médiation cellulaire et du rejet des greffes. Les lymphocytes *B* sont à l'origine de l'immunité humorale et de la production d'anticorps.

Le thymus et la bourse de Fabricius sont des organes lymphoïdes primaires ou centraux, tandis que la rate et les ganglions lymphatiques qui reçoivent les lymphocytes *T* et *B* issus du thymus et de la bourse de Fabricius sont des organes lymphoïdes secondaires ou périphériques.

La source cellulaire des lymphocytes qui apparaissent dans ces deux organes lymphoïdes primaires a été longtemps l'objet de débats. Selon une des hypothèses, les lymphocytes dériveraient de l'endoderme des ébauches du thymus et de la bourse de Fabricius (contrairement aux autres cellules sanguines, qui dérivent du mésoderme). Une autre hypothèse proposait que les lymphocytes dérivent de cellules extrinsèques aux organes lymphopoïétiques primaires. Grâce aux chimères caille-poulet, nous avons montré que tous les lymphocytes dérivent de cellules souches hématopoïétiques qui envahissent les ébauches du thymus et de la bourse de Fabricius à une (ou à des) période(s) bien déterminée(s) du développement embryonnaire. Il en est

de même des cellules sanguines qui se différencient dans la rate et dans la moelle osseuse.

Ainsi, les organes qui donnent les cellules du sang ne les produisent-ils que s'ils ont été préalablement colonisés par des cellules fondatrices d'origine extrinsèque ; celles-ci trouvent dans chacun des organes colonisés un environnement favorable à leur différenciation vers l'une ou l'autre des lignées de cellules du sang. Chez l'adulte, la moelle osseuse est le site de production des globules rouges et de divers types de globules blancs (y compris les lymphocytes B chez les mammifères). Ainsi, les lymphocytes qui se différencient dans le thymus (chez tous les vertébrés) et dans la bourse de Fabricius (chez les oiseaux) dérivent de cellules qui ne sont pas produites par ces organes eux-mêmes, mais de précurseurs dont l'origine embryologique restait à identifier.

Françoise Dieterlen et Claude Martin, dans le laboratoire, ont réalisé une expérience ingénieuse destinée à explorer la capacité des cellules produites par le sac vitellin – site de production des premières cellules sanguines – à coloniser la moelle osseuse, la rate, le thymus et la bourse de Fabricius.

Lorsque la distinction entre l'embryon proprement dit et ses annexes vitellines est établie, F. Dieterlen et C. Martin remplacent le territoire embryonnaire du poulet par l'équivalent provenant de la caille. Un embryon de caille se développe donc dans un œuf de poule et en association avec un sac vitellin de poulet (voir la figure 6). L'expérience a montré que les organes hématopoïétiques de cet embryon sont entièrement colonisés par des cellules souches de caille qui proviennent de l'embryon lui-même, et non de son sac vitellin.

La source des cellules souches sanguines qui assureront le renouvellement du sang pendant toute la vie a été récemment localisée, par l'équipe de F. Dieterlen, dans des îlots mésodermiques dont le

fonctionnement est transitoire et qui sont associés à l'aorte ventrale. Durant cette période, des cellules souches hématopoïétiques totipotentes sont produites par ces îlots et pénètrent dans les organes qui produiront les cellules sanguines. Nous avons montré que le thymus ne reçoit ces précurseurs que pendant de courtes périodes séparées par des intervalles où l'organe n'est plus «réceptif». Au contraire, dans le cas de la bourse de Fabricius, les précurseurs pénètrent en une seule vague qui dure de cinq à six jours, au cours de l'embryogenèse.

Des vagues de lymphocytes

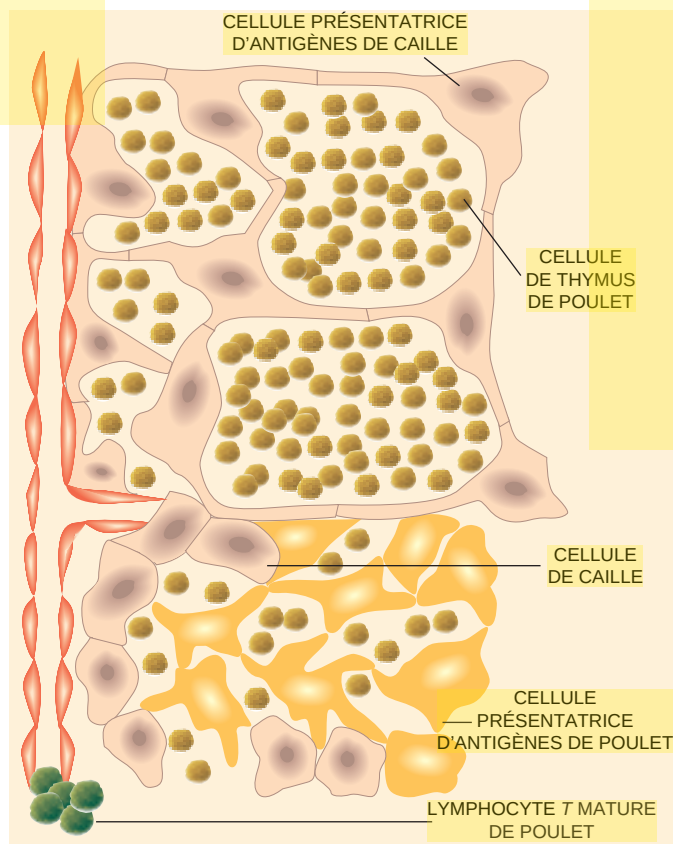
Pourquoi les cellules hématopoïétiques pénètrent-elles dans le thymus par vagues successives ? Selon l'hypothèse la plus plausible, l'épithélium du thymus produit une substance chimiotactique à laquelle les cellules souches du sang circulant sont sensibles. En effet, quand l'épithélium du thymus est réceptif aux cellules hématopoïétiques, on voit ces cellules adhérer aux parois des vaisseaux sanguins qui

entourent le rudiment thymique, puis migrer vers la source présumée de l'attracteur chimique. Ce phénomène d'adhérence des cellules circulantes aux parois vasculaires a été retrouvé chez l'adulte dans les sites d'inflammation. Les cellules de défense de l'organisme adhèrent aux cellules de l'endothélium vasculaire avant de pénétrer dans les tissus.

Des expériences réalisées *in vitro* par Jean-Paul Thiery et son équipe (maintenant à l'Institut Curie) ont confirmé que l'ébauche thymique embryonnaire exerce un effet chimiotactique vis-à-vis de ces cellules, aux stades où elle est normalement colonisée par les précurseurs hématopoïétiques.

La périodicité de la colonisation du thymus n'est pas spécifique des embryons d'oiseaux. Francine Jotereau, à l'Université de Nantes, a montré qu'elle existe aussi chez l'embryon de souris. Enfin, le caractère cyclique de l'activité du thymus a été démontré chez certains reptiles hibernants par Rachika El Ridi, à l'Université du Caire. Chez ces reptiles, le thymus se vide totalement de ses lymphocytes pendant l'hiver, une période au cours de laquelle les animaux sont immunodéficients. Au printemps, ils deviennent à nouveau capables de produire des anticorps et de rejeter les greffes : leur thymus a été recolonisé par des cellules hématopoïétiques qui se différencient en lymphocytes et en cellules dendritiques médullaires. Chaque année, la même alternance de phase d'immunodéficience et d'immunocompétence se reproduit.

Les chimères caille-poulet ont permis d'analyser la destinée des lymphocytes engendrés par chaque vague de cellules hématopoïétiques arrivant dans le thymus. Les cellules de la première vague colonisent l'ébauche épithéliale thymique. Les interactions entre cellules hématopoïétiques et épithélium thymique modèlent l'architecture de la glande adulte, qui est pourvue d'un «cortex» riche en lymphocytes, lesquels se multiplient activement et acquièrent les caractéris-



7. DANS UN THYMUS CHIMÉRIQUE, des cellules épithéliales de caille cohabitent avec des cellules hématopoïétiques de poulet. Des cellules sanguines de poulet pénètrent par vagues dans le thymus, où elles se différencient en lymphocytes (en vert). Les lymphocytes T matures (en vert) quittent le thymus. Ils sont tolérants aux antigènes de caille.