

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

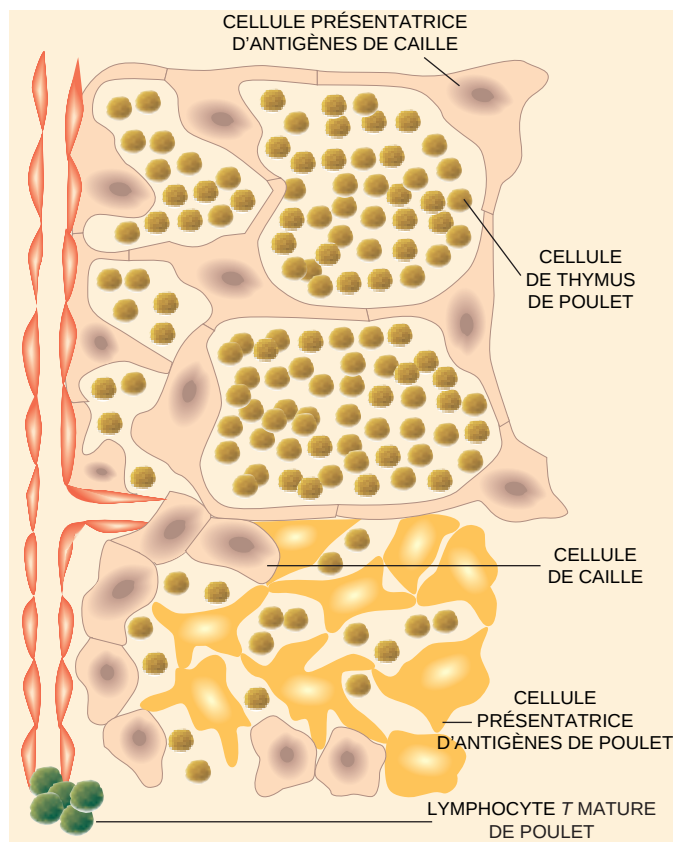
Pourquoi les cellules hématopoïétiques pénètrent-elles dans le thymus par vagues successives ? Selon l'hypothèse la plus plausible, l'épithélium du thymus produit une substance chimiotactique à laquelle les cellules souches du sang circulant sont sensibles. En effet, quand l'épithélium du thymus est 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 thymocytes (en ocre). Les lymphocytes T matures (en vert) quittent le thymus. Ils sont tolérants aux antigènes de caille.



8. L'AILE GREFFÉE de caille (en marron) est tolérée chez le poussin. Chez le poulet, elle est généralement rejetée au bout de quelques semaines (en bas à droite). Elle est tolérée chez le poulet adulte (au centre) à condition que l'ébauche embryonnaire du thymus de caille ait été greffée sur l'embryon de poulet en même temps que les cellules qui donneront l'aile. Dans ces conditions, les lymphocytes de poulet qui pourraient réagir contre les antigènes de caille sont soit éliminés au cours de l'embryogenèse, soit muselés par des lymphocytes *T* régulateurs.

tiques moléculaires et cellulaires des lymphocytes *T*.

Au centre de la glande, la « médulla » contient des lymphocytes *T* matures prêts à être exportés dans le sang et vers les organes lymphoïdes périphériques. Chaque lymphocyte *T* mature est pourvu d'un récepteur capable de distinguer les déterminants du soi, c'est-à-dire les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces molécules, associées à des peptides produits par les cellules, présentent à la surface cellulaire des complexes moléculaires spécifiques de chaque individu.

Normalement, les lymphocytes *T* qui quittent le thymus ne réagissent pas contre le soi, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas activés en cellules tueuses ou en lymphocytes *T* auxiliaires par les antigènes du soi. En fait, les lymphocytes *T* qui portent des récepteurs susceptibles de reconnaître des antigènes du soi avec une haute affinité sont éliminés au cours de leur maturation dans le thymus. Les cellules dendritiques de la médulla thymique jouent ainsi le rôle d'un « filtre » vis-à-vis des lymphocytes *T* capables de reconnaître le soi.

Les chimères caille-poulet ont fourni un modèle expérimental pour explorer le rôle de l'épithélium thymique dans les mécanismes de tolérance vis-à-vis du soi. Quand on substitue l'épithélium des ébauches thymiques de caille à l'épithélium correspondant de poulet, le thymus obtenu est chimérique : les éléments épithéliaux proviennent d'une espèce (la caille), tandis que les lymphocytes

et les cellules dendritiques proviennent de l'hôte (le poulet). Les lymphocytes de poulet qui se différencient dans ce contexte rejettent-ils une greffe provenant du même embryon de caille que l'épithélium thymique ? Pour le savoir, nous avons transplanté des bourgeons d'ailes d'un embryon de caille de quatre jours sur un embryon de poulet du même âge. La greffe se développe normalement chez l'embryon qui n'a pas encore la capacité de distinguer le soi du non-soi, mais elle est rapidement rejetée dans le mois qui suit la naissance, lorsque le système immunitaire de l'hôte devient fonctionnel. Ainsi, l'exposition du système immunitaire immature d'un embryon précoce à des tissus étrangers ne garantit pas la reconnaissance du tissu étranger comme faisant partie du soi (du moins dans les associations entre espèces différentes).

Si le poulet ayant reçu la greffe d'un bourgeon d'aile de caille a reçu en même temps celle des bourgeons thymiques épithéliaux du même donneur, l'aile de caille échappe au rejet et est définitivement tolérée. De plus, nous avons montré que la reconnaissance permanente des tissus de caille comme éléments du soi ne nécessite pas le remplacement complet du thymus du poulet par celui de la caille : il suffit qu'un tiers du thymus contienne des cellules épithéliales de caille pour que l'aile greffée soit tolérée durant toute la vie de la chimère.

Le dogme dominant pour expliquer la tolérance vis-à-vis du soi est

dérivé de l'hypothèse de la sélection clonale proposée dans les années 1950 par les immunologistes McFarlane Burnet et Joshua Lederberg : la spécificité de reconnaissance moléculaire qui caractérise chaque lymphocyte *T* provient du réarrangement au hasard des gènes codant son récepteur spécifique. Parmi la multitude de molécules produites par ces combinaisons géniques, certaines sont potentiellement dangereuses, car elles produisent des récepteurs reconnaissant les antigènes du soi. Les lymphocytes portant des récepteurs autoréactifs sont éliminés dans le thymus. On peut donc proposer que les lymphocytes de poulet qui se sont développés au contact de l'épithélium thymique de caille sont rendus tolérants par un mécanisme d'élimination.

Ceci pourtant n'explique pas la totalité des résultats obtenus dans nos expériences. L'hypothèse que nous proposons est que les lymphocytes anticaille venant de ces lobes thymiques sont maintenus dans un état de non-réponse vis-à-vis de la caille par des lymphocytes « régulateurs » produits, au contact de l'épithélium thymique de caille, dans les régions chimériques du thymus. Ainsi, la tolérance vis-à-vis du soi serait régie, en partie seulement, par un phénomène passif d'élimination des clones autoréactifs. À cela s'ajouterait un second mécanisme, actif : tous les clones autoréactifs n'étant pas détruits dans le thymus, un mécanisme de sécurité résultant de la sélection de lymphocytes *T* régulateurs compléterait la sélection clonale.

Nicole LE DOUARIN, professeur au Collège de France, dirige l'Institut d'embryologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Nogent-sur-Marne.

S. CHAMPION, B. A. IMHOF, P. SAVAGNER et J.-P. THIERY, *The Embryonic Thymus Produces Chemotactic Peptides Involved in the Homing of Hemopoietic Precursors*, in *Cell*, vol. 44, pp. 781-790, 1986.

F. JOTEREAU et al., *Cell Kinetics in the Fetal Mouse Thymus: Precursor Cell Input, Proliferation and Emigration*, in *J. Immunol.*, vol. 138, pp. 1026-1030, 1987.

N. M. LE DOUARIN, *Embryonic Neural Chimeras in the Study of Brain Development*, in *Trends Neurosci.*, vol. 16, pp. 64-72, 1993.

N. M. LE DOUARIN, C. KALCHEIM, *Neural Crest, Second edition*, Cambridge University Press, à paraître.