

Le système immunitaire fait des vagues

Le thymus assure la différenciation et la sélection des lymphocytes T, et des études récentes ont révélé la complexité du trafic cellulaire impliqué dans l'établissement du système lymphoïde T. Dans ce domaine, l'embryon d'oiseau fournit un modèle de développement particulièrement intéressant car : (1) il permet de nombreuses approches expérimentales durant les phases de la morphogénèse ; et (2) le schéma général de l'ontogénèse des progéniteurs des lymphocytes T, qu'illustre la colonisation du thymus par vagues, est bien conservé chez les oiseaux et les mammifères [1, 2].

A ce jour, trois sites d'émergence des progéniteurs hématopoïétiques ont été clairement identifiés au cours du développement aviaire : le sac vitellin, les foyers aortiques et, récemment, l'allantoïde [3]. Dans ces trois sites, l'émergence des progéniteurs hématopoïétiques résulte vraisemblablement d'interactions entre des cellules de l'endoderme et du mésoderme. Il est intéressant de noter que de telles interactions ne se produisent pas dans la moelle osseuse, la rate et le thymus, organes qui sont colonisés par des cellules hématopoïétiques extrinsèques. Chez les oiseaux, le rudiment thymique dérive de l'ectoderme des troisième et quatrième arcs branchiaux et de l'endoderme des poches pharyngiennes correspondantes [4]. Pendant la vie embryonnaire, les progéniteurs des cellules T colonisent l'épithélium thymique en créant un environnement favorable à leur différenciation. La colonisation du thymus commence avec l'accumulation de progéniteurs hématopoïétiques dans la veine jugulaire et dans le mésenchyme entourant le thymus. L'origine extrinsèque de ces cellules a été établie par le groupe de Nicole Le Douarin dans des modèles de chimères caille-poule. En utilisant cette même technique, ce groupe a mon-

tré que le thymus des oiseaux est colonisé en trois vagues [5, 6].

Pendant longtemps, on a pensé que le sac vitellin était la source de toutes les cellules hématopoïétiques, mais l'analyse de chimères associant un embryon de caille à l'aire extra-embryonnaire d'un embryon de poulet montre que les progéniteurs hématopoïétiques du sac vitellin ne sont pas totipotents : en particulier, ils sont incapables de se différencier en thymocytes [7]. En fait, chez les embryons de 3 jours, les progéniteurs des cellules T sont localisés initialement dans le mésoderme para-aortique, au niveau des canaux de Cuvier [4]. Les progéniteurs des cellules T participant à la deuxième et troisième vagues de la colonisation thymique sont rencontrés dans la rate et la moelle osseuse. Bien que les déplacements des précurseurs lymphoïdes aient lieu à des stades précis du développement, l'origine des cellules colonisant un organe donné et les voies de migration qu'elles empruntent sont encore mal connues. Plusieurs études ont identifié, chez l'oiseau, une horloge interne thymique contrôlant la colonisation du thymus [4, 8].

Nous montrons dans une étude récente que chaque vague de colonisation du thymus est contemporaine d'un pic du nombre de progéniteurs présents dans la circulation sanguine [9]. Un système de reconstitution thymique fondé sur l'injection intrathymique de progéniteurs hématopoïétiques dans des poulets congéniques irradiés nous a permis de quantifier les progéniteurs thymiques dans différents tissus. Ces progéniteurs sont quasiment absents de la circulation pendant les périodes définies comme réfractaires pour la colonisation thymique (*figure 1*). Ainsi, la colonisation thymique par les progéniteurs serait conditionnée par la libération, à partir des tissus producteurs, de vagues de progéniteurs thy-

miques dans la circulation à des stades précis de l'embryogénèse, les mécanismes de régulation de cette colonisation exercés par le thymus lui-même optimisant ce processus.

Les progéniteurs pénètrent dans le thymus par des veinules interlobulaires et des capillaires localisés à la jonction cortico-médullaire puis migrent vers le cortex externe où ils commencent à se différencier [10]. Chaque vague de progéniteurs engendre des thymocytes exprimant le récepteur des cellules T (TCR) $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$, respectivement 9 et 12 jours après la colonisation. Bien que les cellules de chaque vague de thymocytes réarrangent tous les gènes des chaînes γ du TCR, elles présentent des répertoires variables suggérant que chacune pourrait assurer des fonctions immunitaires différentes. Au contraire, on ne met en évidence aucune différence notable dans les répertoires des chaînes de TCR β [11]. En dépit d'une colonisation discontinue, le flux de thymocytes quittant le thymus est continu. Cependant, la colonisation du thymus en trois vagues et les cinétiques de différenciation en lymphocyte $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$ conduisent à une émigration alternée de cellules T $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$ tout au long du développement [10]. Les cellules T $\gamma\delta$ produites en réponse aux deux premières vagues migrent de façon équivalente vers l'intestin et la rate alors que celles résultant de la troisième vague migrent préférentiellement vers la rate [12]. Les flux de lymphocytes $\alpha\beta$ sont assez différents, ceux issus de la seconde vague étant les seuls qui colonisent massivement l'intestin [11]. Enfin, dans ce dernier organe, chez l'oiseau, les lymphocytes intra-épithéliaux $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ ont une origine essentiellement thymique.

Ces différentes études permettent de proposer un modèle complexe de migration des cellules T au cours du développement (*figure 2*). Se pose

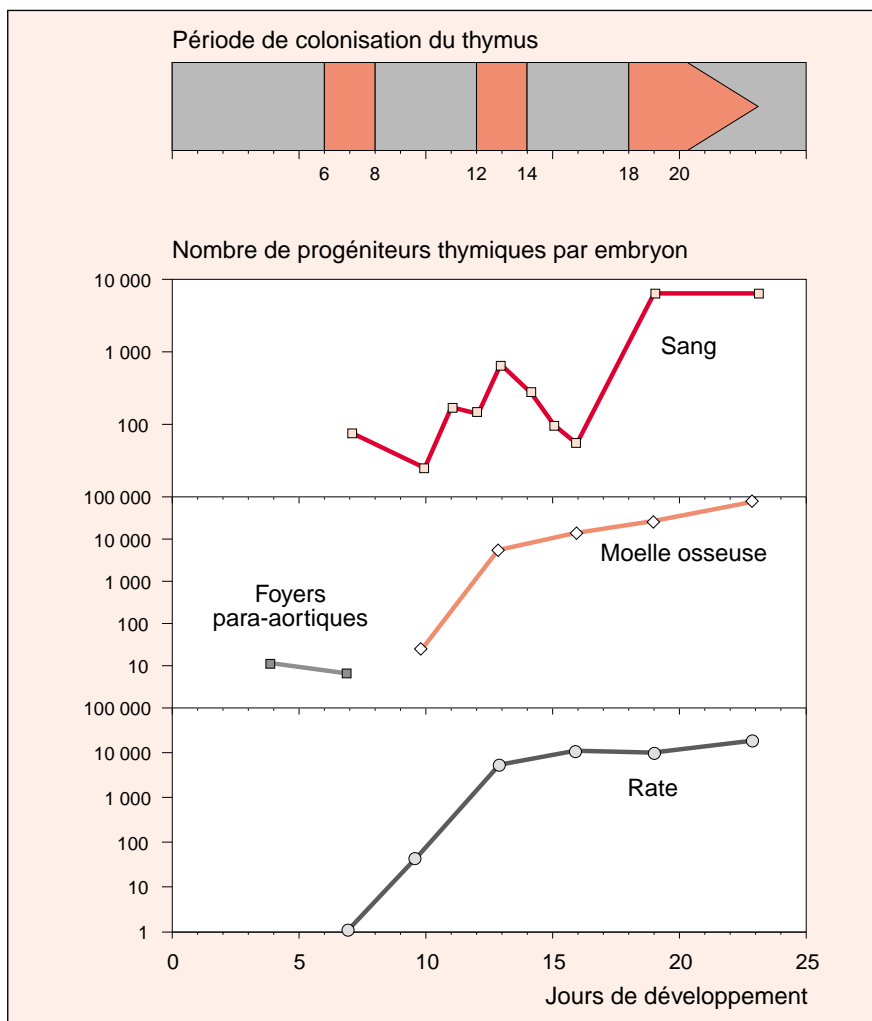


Figure 1. **Nombre de progéniteurs des cellules T dans le sang, les foyers para-aortiques, la moelle osseuse et la rate pendant l'embryogenèse.** Les progéniteurs apparaissent dans les foyers para-aortiques. Ils sont ensuite détectés dans la rate et la moelle osseuse où leur nombre augmente tout au long de l'embryogenèse. Cette analyse a mis en évidence des pics du nombre de progéniteurs dans le sang à des stades précis du développement qui correspondent aux périodes de colonisation du thymus. Ce phénomène est particulièrement frappant lors de la deuxième vague de colonisation thymique entre les jours 12 et 14 du développement. Ainsi la colonisation thymique serait conditionnée par la libération de vagues de progéniteurs dans la circulation sanguine. **Technique:** la fréquence des progéniteurs dans chacun des tissus analysés au cours du développement est estimée en réalisant des injections intrathymiques de ces cellules dans des embryons de poulets congéniques préalablement irradiés et en analysant la descendance des cellules injectées. Cet essai biologique est particulièrement performant puisque l'injection de trois progéniteurs est suffisante pour être détectée. Le nombre total de progéniteurs dans un organe donné est ensuite calculé après détermination du nombre total de cellules de chaque organe.

maintenant la question du rôle de ces migrations. L'élimination d'une sous-population de cellules T est souvent compensée par l'amplification et/ou la localisation ectopique d'autres sous-

populations. Cela suggère que la domiciliation des cellules circulantes est conditionnée par la disponibilité des niches tissulaires dans l'organe hôte. Un nombre considérable de nouvelles

niches apparaît tout au long de l'organogenèse. La colonisation du thymus illustre parfaitement cette idée. La colonisation en trois vagues de progéniteurs et l'augmentation exponentielle du nombre de thymocytes se différenciant pendant le développement conduit à un rapide remplacement des thymocytes issus d'une vague donnée par les progéniteurs issus de la vague suivante et de leur descendance [13]. Ainsi les niches tissulaires libres seraient recolonisées régulièrement dans le thymus. A leur tour, les différentes vagues de thymocytes mûrs iraient occuper, dans les organes périphériques, différentes niches qui apparaissent à différents stades du développement. L'observation que, pour chaque vague, l'émigration des thymocytes $\gamma\delta$ précède celle des thymocytes $\alpha\beta$ suggère que, à leur tour, les niches des organes périphériques sont colonisées séquentiellement par les lymphocytes $\gamma\delta$ puis par les lymphocytes $\alpha\beta$ quel que soit le stade du développement. Cette colonisation séquentielle peut être un moyen efficace pour maintenir un équilibre entre les deux populations pendant le développement. La domiciliation des cellules T $\gamma\delta$ dans les organes périphériques pourrait modifier le micro-environnement de façon à favoriser ensuite la colonisation par les cellules T $\alpha\beta$. De plus, l'établissement d'une réponse immunitaire optimale peut nécessiter la collaboration entre cellules T $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$. En effet, les lymphocytes $\gamma\delta$ semblent régler les lymphocytes $\alpha\beta$, ce qui suggère que la localisation des cellules $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$ dans les tissus périphériques joue un rôle important dans la mise en place du système immunitaire [14]. Ce modèle d'émigration thymique selon lequel les tissus périphériques sont colonisés par les lymphocytes $\gamma\delta$, puis par les lymphocytes $\alpha\beta$, favorise l'émergence d'un système de défense immunitaire stratégique fondé sur l'interaction des différentes sous-populations de lymphocytes. En conclusion, cette contribution montre que la mise en place du système immunitaire requiert une organisation concertée des migrations cellulaires qui conditionne la différenciation des progéniteurs dans le thymus et le positionnement des cellules T différenciées dans les tissus périphériques.

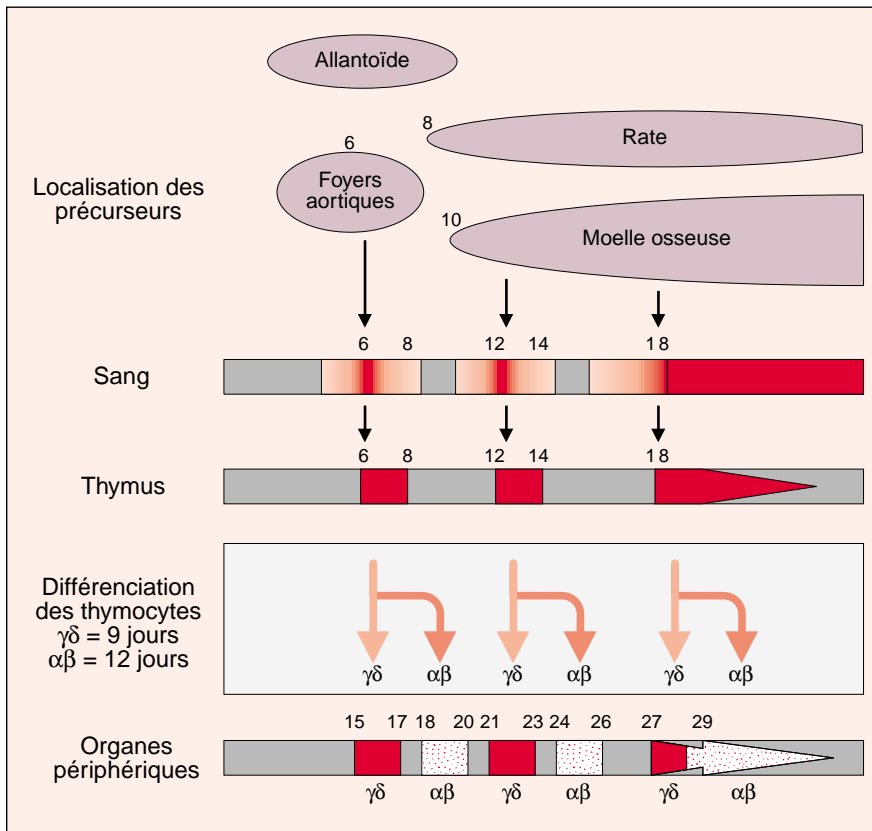


Figure 2. **La mise en place du système immunitaire dépend de la migration des cellules hématopoïétiques.** Les progéniteurs thymiques sont produits successivement dans les organes suivants: les foyers aortiques et probablement l'allantoïde, puis la rate et enfin la moelle osseuse. Les progéniteurs des foyers aortiques colonisent le thymus lors de la première vague de colonisation alors que les progéniteurs de la deuxième et de la troisième vague dérivent de la moelle osseuse. Les progéniteurs détectés dans la rate, bien que capables de se différencier en lymphocytes T, semblent incapables de coloniser le thymus. Les progéniteurs de chacune des vagues se différencient respectivement en lymphocytes $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$ en 9 et 12 jours. Il en découle que l'émigration des thymocytes est continue au cours du développement mais qu'elle correspond à une émigration alternée de thymocytes $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$ vers la périphérie, suggérant une colonisation séquentielle des niches tissulaires d'abord par les lymphocytes $\gamma\delta$ puis par les lymphocytes $\alpha\beta$ tout au long du développement.

1. Jotereau F, Heuze F, Salomon-Vie V, Gascan H. Cell kinetics in the fetal mouse thymus: precursor cell input, proliferation, and emigration. *J Immunol* 1987; 138: 1026-30.

2. Dieterlen-Lièvre F. L'émergence des cellules souches hématopoïétiques chez l'embryon de souris. *Med Sci* 1997; 13: 225-8.

3. Caprioli A, Jaffredo T, Gautier R, Dubourg C, Dieterlen-Lièvre F. Blood-borne seeding by

hematopoietic and endothelial precursors from the allantois. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1641-6.

4. Le Douarin NM, Jotereau FV, Houssaint E, Thierry JP. Primary lymphoid organ ontogeny in birds. In: Le Douarin NM, McLaren A, eds. *Chimeras in developmental biology*. London: Academic Press, 1984: 179-216.

6. Coltey M, Jotereau FV, Le Douarin NM. Evidence for a cyclic renewal of lymphocyte precursor cells in the embryonic chick thymus. *Cell Diff* 1987; 22: 71-82.

7. Dieterlen-Lièvre F, Le Douarin NM. Developmental rules in the hematopoietic and immune system of birds: how general are they? *Sem Dev Biol* 1993; 4: 325-32.

8. Dunon D, Imhof BA. Mechanisms of thymus homing. *Blood* 1993; 81: 1-8.

9. Dunon D, Allioli N, Vainio O, Ody C, Imhof BA. Quantification of T cell progenitors during ontogeny: thymus colonization depends on blood delivery of progenitors. *Blood* 1999; 93: 2234-43.

10. Dunon D, Courtois D, Vainio O, et al. Ontogeny of the immune system: $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells emigrate from thymus to periphery in alternating waves. *J Exp Med* 1997; 186: 977-88.

11. Dunon D, Schwager J, Dangy JP, Cooper MD, Imhof BA. T cell migration during development: homing is not related to TCR V β 1 repertoire selection. *EMBO J* 1994; 13: 808-15.

12. Dunon D, Cooper MD, Imhof BA. Migration patterns of thymus derived $\gamma\delta$ T cells during chicken development. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2545-50.

13. Dunon D, Allioli N, Vainio O, Ody C, Imhof BA. Renewal of thymocyte progenitors and emigration of thymocytes during avian development. *Dev Comp Immunol* 1998; 22: 279-87.

14. Tsuji S, Char D, Bucy RP, Simonsen M, Chen CH, Cooper MD. $\gamma\delta$ T cells are secondary participants in acute graft-versus host reactions initiated by CD4⁺ $\alpha\beta$ T cells. *Eur J Immunol* 1996; 26: 420-7.

Dominique Dunon

Cnrs UMR 7622, Université Paris 6-Cnrs, Équipe adhésion et migration cellulaires, Bâtiment C, 7^e étage, 9, quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France.

Beat A. Imhof

Université de Genève, Département de pathologie, 1, rue Michel-Servet, CH-1211 Genève, Suisse.