

Un nouveau mode d'angiogenèse pendant le développement embryonnaire

La formation du réseau endothélial au cours de la vie embryonnaire implique l'émergence d'angioblastes à partir du mésoderme, leur migration éventuelle, leur assemblage en tubes, puis le remodelage du réseau primitif. Jusqu'à présent ces étapes n'ont été étudiées dans leur détail qu'au cours de la morphogenèse et de l'organogenèse précoce. Dans le cas de la moelle osseuse, dont la formation est tardive par rapport à celle des ébauches où elle réside, le bourgeon de membre par exemple, la seule information est l'origine extrinsèque du réseau endothélial et des cellules souches hématopoïétiques (CSH) : les précurseurs des deux lignages colonisent l'environnement issu du mésoderme de l'ébauche (ostéoblastes et ostéocytes, ostéoclastes, cellules adipeuses, péricytes des parois vasculaires). Une origine « centrale » des CSH de la moelle est admise depuis longtemps. Pour les cellules endothéliales, la question n'ayant pas été clairement posée jusqu'à présent, il est implicitement admis que le réseau endothélial du bourgeon de membre, différencié depuis plusieurs jours, émet des angioblastes qui pénètrent dans la moelle, selon la conception qui prévaut pour l'angiogenèse tumorale.

Un résultat inattendu remet cette interprétation en cause [1]. Il est issu d'expériences sur l'embryon d'oiseau, dont l'objectif était de rechercher des capacités hématopoïétiques dans l'allantoïde. Cette annexe des embryons amniotes (reptiles, oiseaux, mammifères) est constituée de splanchnopleure, c'est-à-dire des deux mêmes feuilletts primordiaux, endoderme et mésoderme, que le sac vitellin, autre annexe dont un des rôles est d'assumer l'érythropoïèse primitive. Cette constitution faisait de l'allantoïde un organe hématopoïétique candidat, car le contact avec l'endoderme est la règle, lorsque des cellules du mésoderme s'engagent dans la voie hématopoïétique [2]. Les expériences en question consistent à

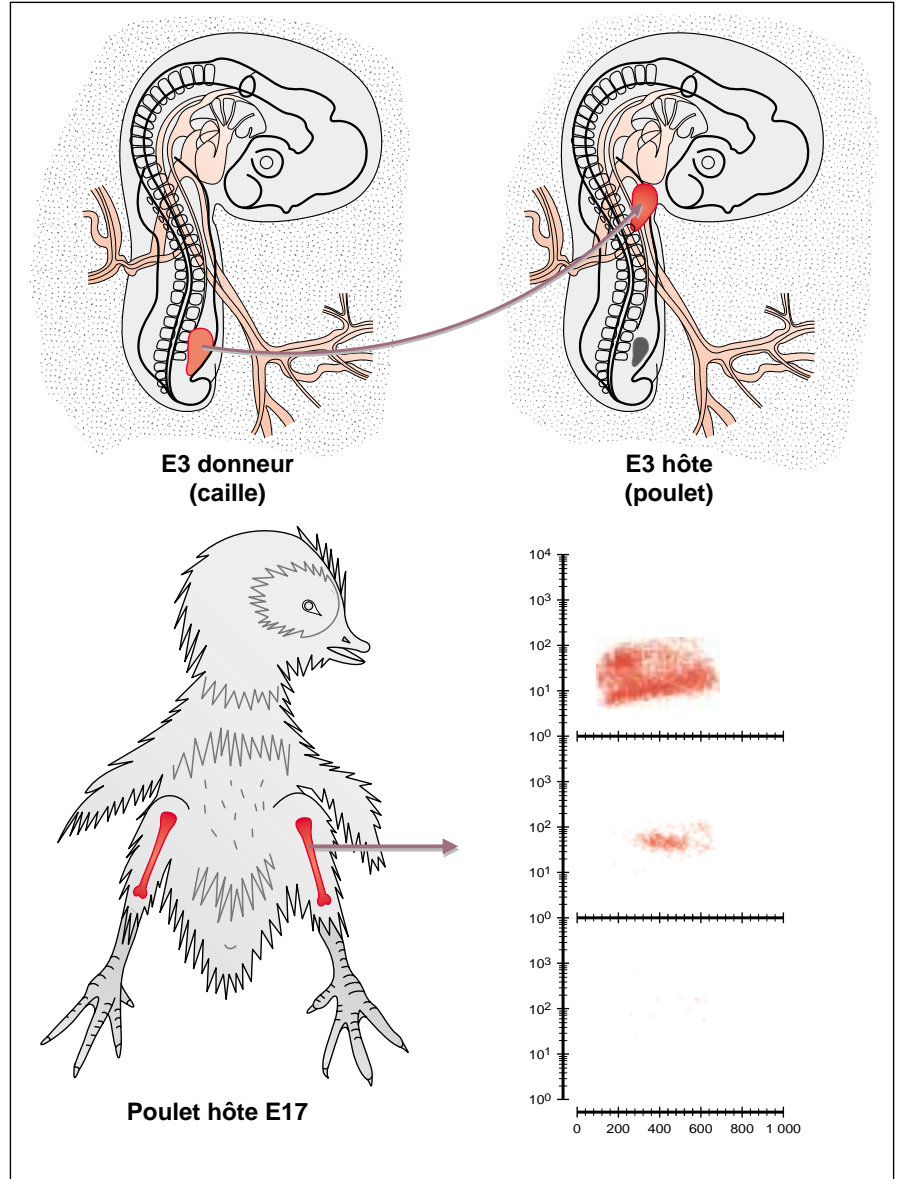


Figure 1. **Démonstration du rôle hémangioblastique de l'allantoïde.** L'allantoïde apparaît chez l'embryon d'oiseau à 3 jours d'incubation, sous forme d'un bourgeon (représenté en rouge) émis par la poche intestinale caudale. À cet âge le sac vitellin (grisé autour de l'embryon) est déjà très développé. Le bourgeon prélevé sur la caille est greffé en position ectopique chez le poulet receveur. Quatorze jours plus tard, la moelle osseuse de ce poulet est triée au cytofluorimètre après coloration par l'anticorps QH1, spécifique des cellules hématopoïétiques et endothéliales de la caille. Les graphes à droite montrent les populations QH1⁺ isolées à partir de la moelle osseuse d'une caille témoin (en haut) d'une chimère (au milieu) et d'un poulet témoin (en bas). Sur des coupes de la moelle osseuse chimère traitées par QH1, il est possible d'identifier les cellules issues du greffon comme des cellules hématopoïétiques et des cellules endothéliales.

transplanter le bourgeon allantoïdien de l'embryon de caille en position ectopique chez un embryon de poulet. Ces greffons émettent des CSH qui colonisent la moelle osseuse de l'hôte, bien que celle-ci n'ait reçu aucun traitement destiné à en déprimer l'hématopoïèse endogène. En outre, des cellules endothéliales de caille viennent également s'installer dans la moelle osseuse de l'hôte. Les cellules originaires du greffon peuvent constituer jusqu'à 8% des cellules médullaires (*figure 1*).

Ces expériences apportent deux éléments nouveaux. Le premier est la détection d'un nouveau site central de production des CSH chez l'embryon d'oiseau, parallèle à la région de l'aorte [3], qui comme celle-ci fonctionne après le sac vitellin et produit des progéniteurs capables de coloniser les sites hématopoïétiques définitifs. Le deuxième élément nouveau est la possibilité pour des angioblastes de coloniser l'ébauche médullaire à distance, probablement par voie sanguine. La suite devrait dire quel est le rôle de ce processus au cours de la différenciation de la moelle osseuse (et

d'autres ébauches?) et son importance relative.

Ces conclusions peuvent-elles être extrapolées aux mammifères? Chez l'embryon de souris l'endoderme ne s'engage pas dans le mésoderme de l'allantoïde, avec lequel il a cependant un contact provisoire pendant la gastrulation; il est donc possible, mais non certain, qu'aucune production de CSH n'y ait lieu. Chez d'autres espèces de mammifères, la constitution de l'allantoïde est plus conforme à celle des oiseaux, la question reste donc posée. En ce qui concerne la migration circulaire des angioblastes, la probabilité qu'il s'agisse d'un phénomène général est fortement confortée par la mise en évidence, chez l'adulte, d'un processus analogue. Asahara *et al.* [4] ont injecté des cellules sanguines humaines (CD34⁺) ou murines (flk1⁺) chez la souris et ont observé des cellules endothéliales issues de ces cellules dans une patte rendue ischémique avant l'injection. La convergence de résultats obtenus dans des systèmes expérimentaux très différents donne à penser qu'il s'agit d'une modalité fréquente.

La colonisation simultanée de la moelle osseuse embryonnaire par des progéniteurs hématopoïétiques et endothéliaux pose une question d'ordre fondamental: celle de l'identité des cellules colonisatrices. Il pourrait s'agir d'hémangioblastes, progéniteurs communs, dont l'existence sans être absolument prouvée, apparaît de plus en plus vraisemblable [5, 6].

F.D.L.

1. 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.
2. Dieterlen-Lièvre F. Ontogenèse des cellules souches hématopoïétiques: modèles animaux. *Hématologie* 1995; 4: 295-302.
3. Dieterlen-Lièvre F. L'émergence des cellules souches hématopoïétiques chez l'embryon de souris. *Med Sci* 1997; 13: 225-8.
4. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzenbichler B, Schatteman G, Isner JM. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964-7.
5. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62-6.
6. Eichmann A, Corbel C, Nataf V, Vaigot P, Bréant C, Le Douarin NM. Ligand-dependent development of the endothelial and hematopoietic lineages from embryonic mesodermal cells expressing vascular endothelial growth factor receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5141-6.

CONGRÈS TRINOCULAIRE DES MICROSCOPIES

29 juin au 3 juillet 1998

STRASBOURG

■ THÈMES

- Les nouvelles techniques en microscopie électronique à balayage (ESEM, Low vacuum, low voltage...)

Biologie

- La cristallisation bidimensionnelle de protéines
- La structure du noyau
- Les virus : structure et infection
- La cellule végétale : du normal au pathologique

Physique

- Les couches épitaxées
- Matériaux partiellement ordonnés
- Catalyse
- Semi-conducteurs et structures quantiques

■ LIEU : Pôle API Illkirch Graffenstaden CU de Strasbourg

■ RENSEIGNEMENTS :

Société Française des Microscopies Université Paris VI

Bât. C - 6^e étage - case 243 - 9, quai Saint-Bernard - 75252 Paris Cedex 05

Tél. 01 44 27 26 21 - Fax 01 44 27 26 22 - email:sfme@snv.jussieu.fr-http://www.qlvt-cnrs.fr/sfm/

Société Suisse d'Optique et de Microscopie - Schweizerische Gesellschaft für Optik und Mikroskopie

Société Belge de Microscopie - Belgische Vereniging voor Microscopie

Société Française des Microscopies