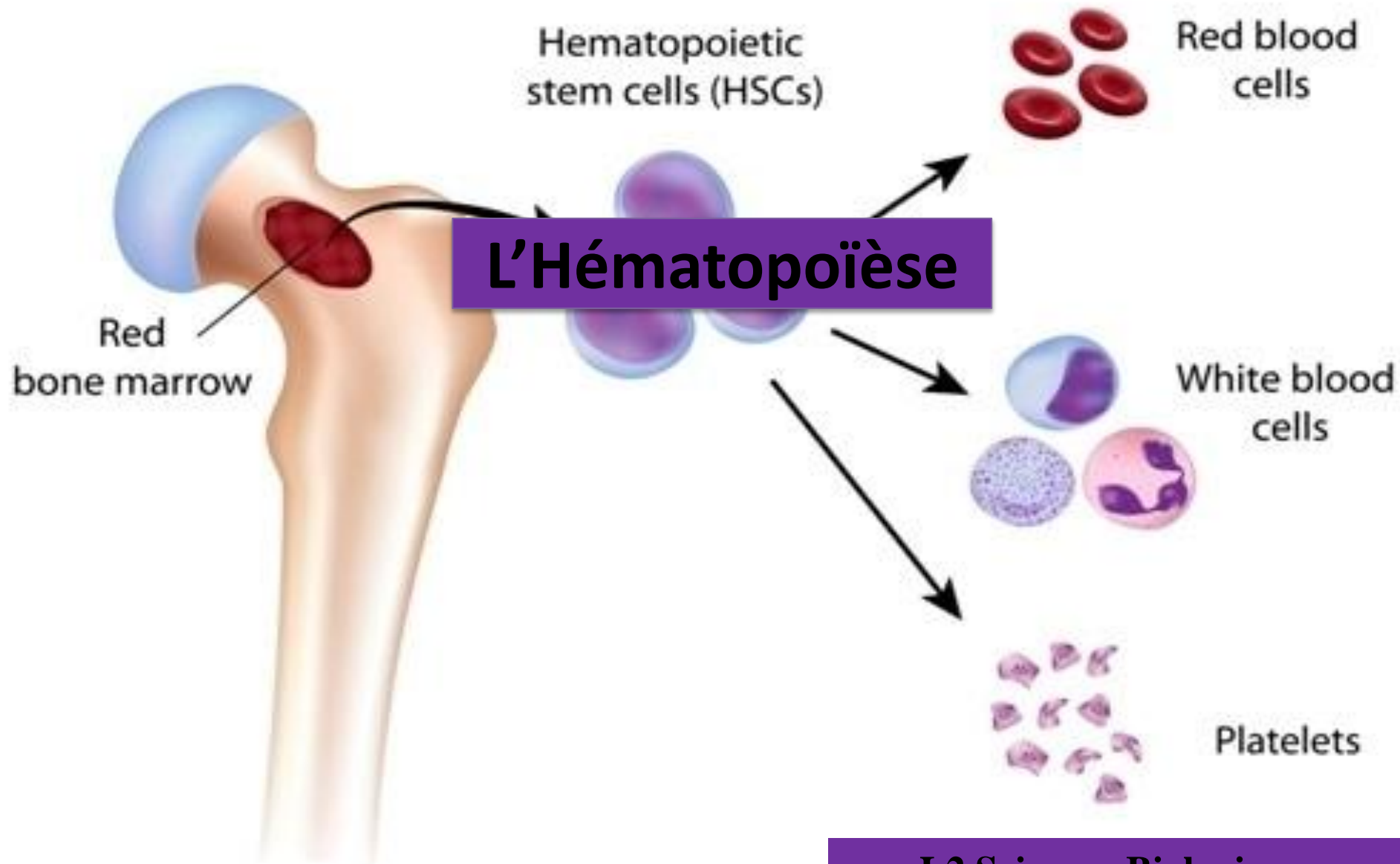


# Module: Immunologie



# Hématopoïèse

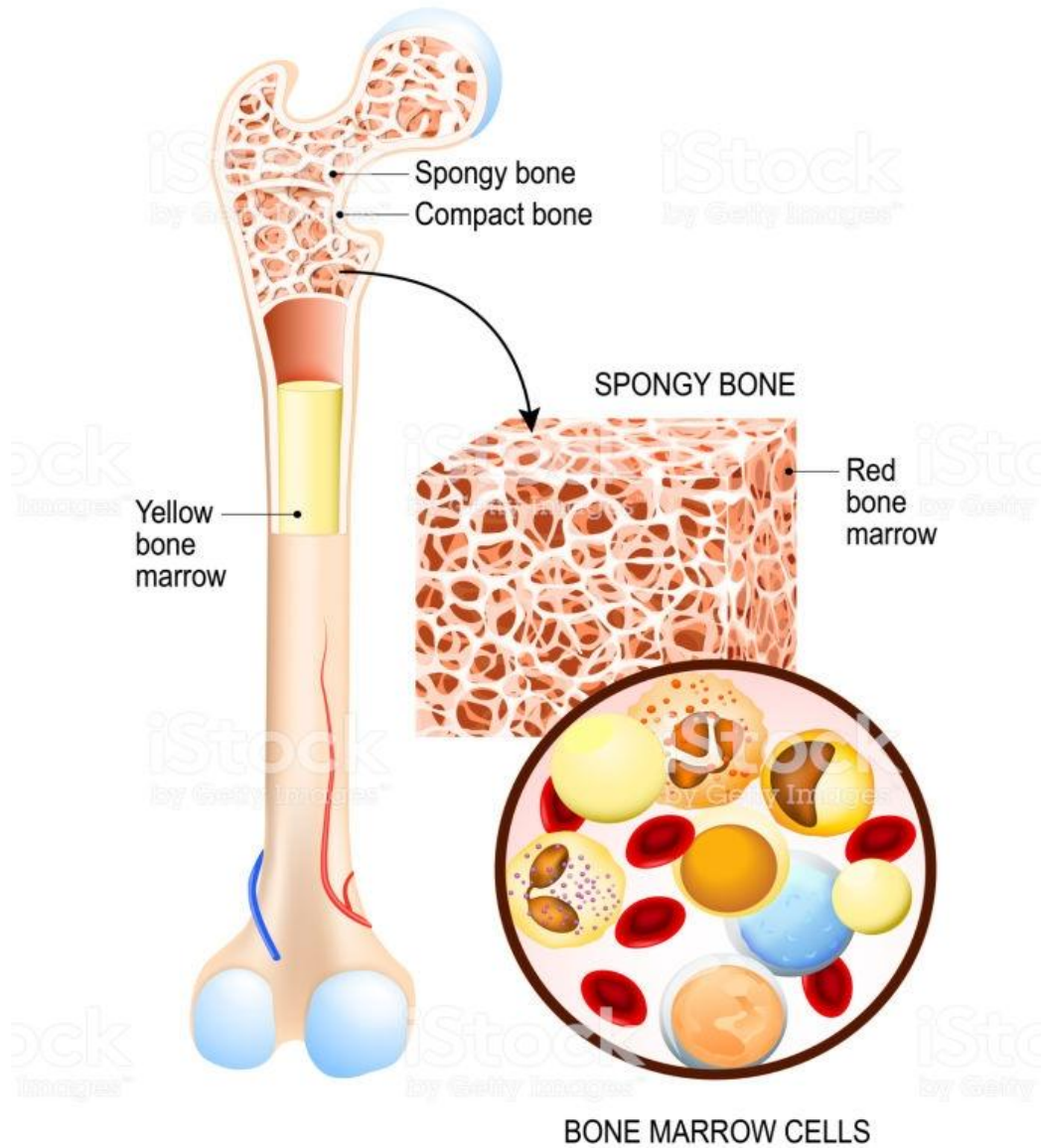
L'hématopoïèse, qui permet de générer la majorité des éléments circulants du sang, est un modèle qui est bien décrit et dont on connaît de nombreux mécanismes de régulation. Ces cellules matures et fonctionnelles sont générées à partir de quelques cellules : les cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui se localisent dans la moelle osseuse chez l'adulte. Elles sont régulées durant l'ontogenèse hématopoïétique par des facteurs intrinsèques et extrinsèques.

# BONE MARROW

ock  
Images™

by Getty Images™

iStock  
by Getty



ock  
Images™

Yellow  
bone  
marrow

iStock  
by Getty Images™

iStock  
by Getty Images™

iStock  
by Getty

ock  
Images™

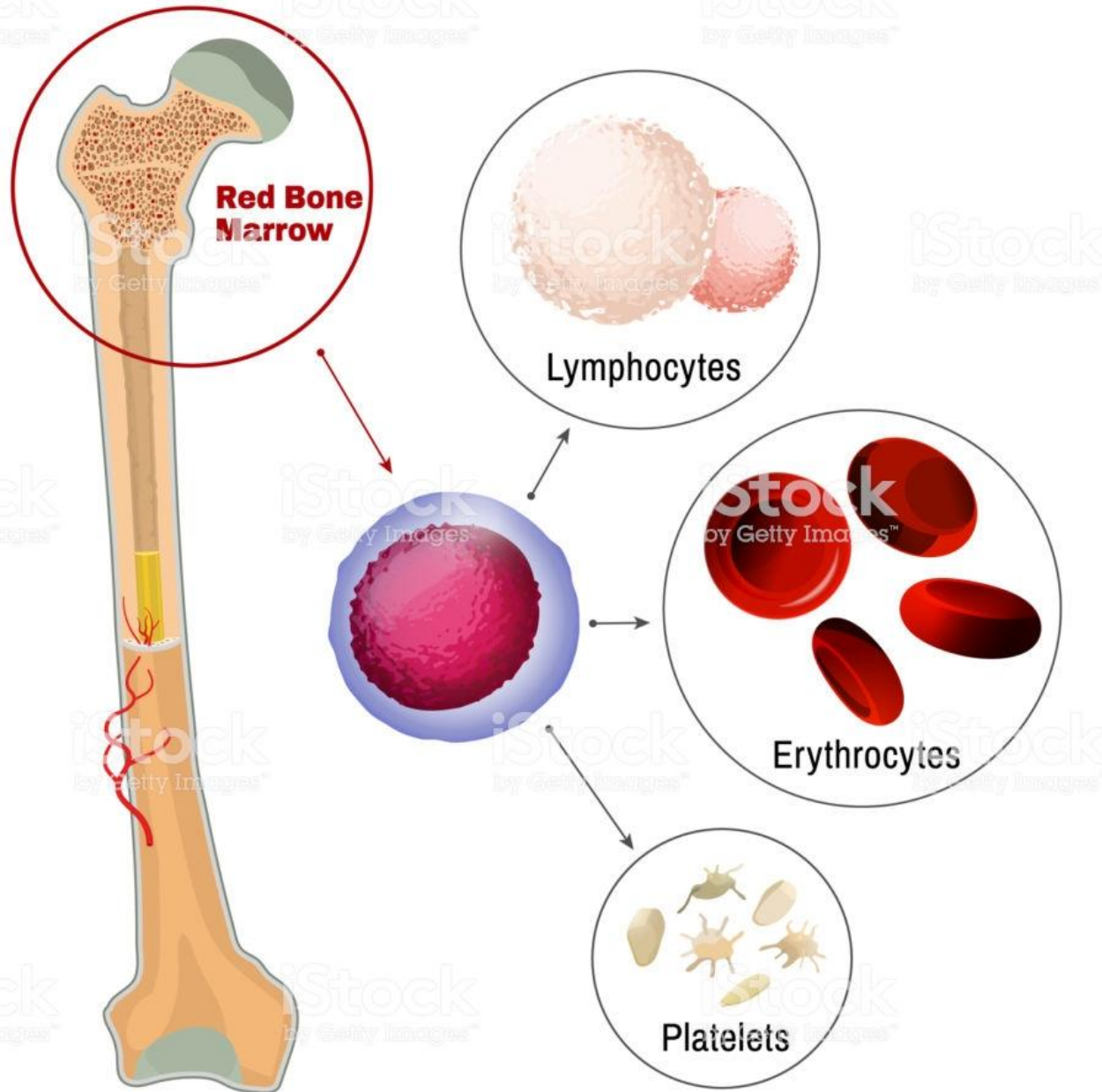
iStock  
by Getty Images™

iStock  
by Getty

# I. Généralité sur l'hématopoïèse

C'est ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication, au remplacement continu et régulé des cellules sanguines. Cette régulation se repose sur des facteurs qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse, il comporte 4 compartiments: les cellules souches hématopoïétique, les progéniteurs, les précurseurs et les cellules matures.

# STEM CELLS HAEMATOPOIESIS

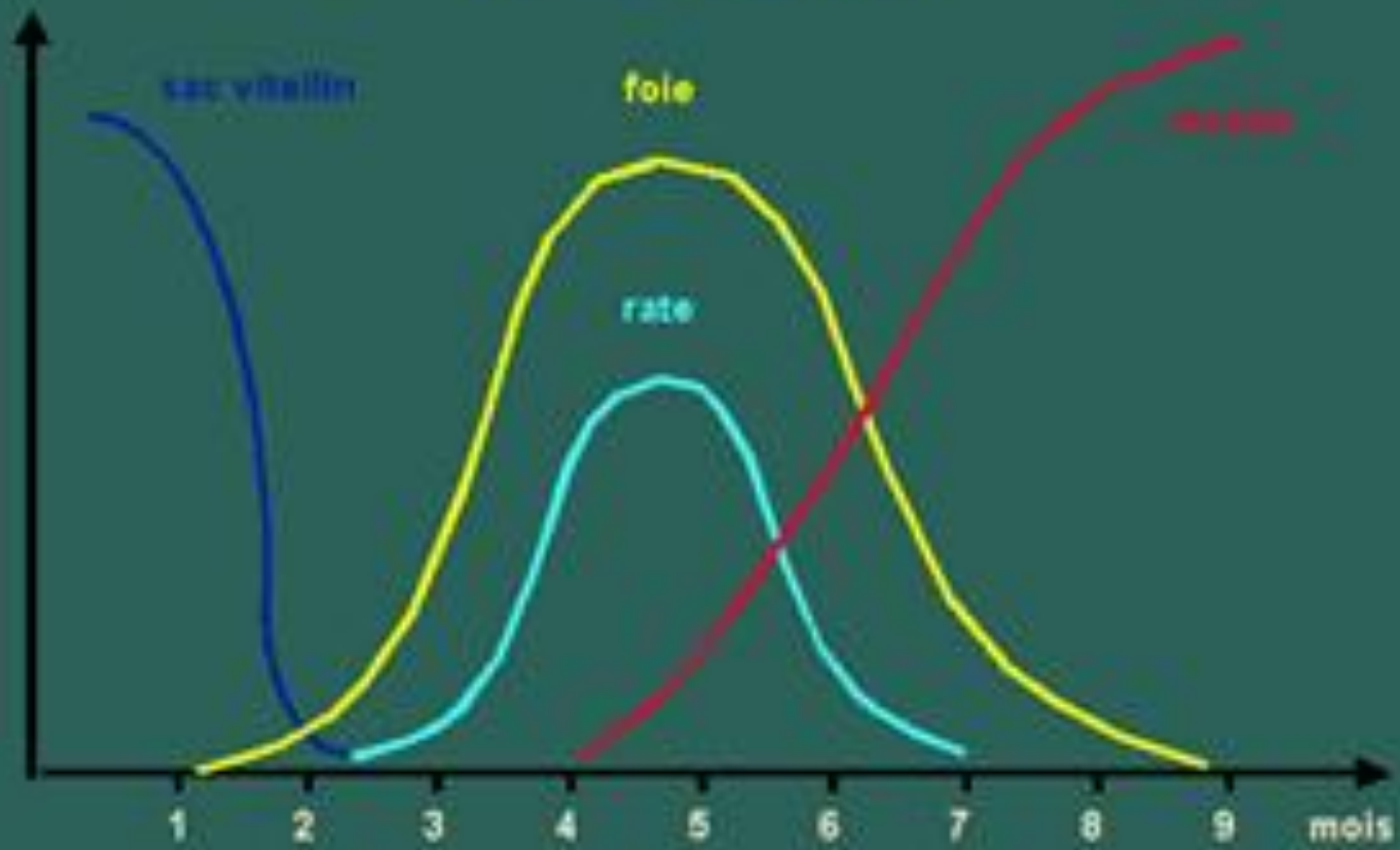


## II. Ontogenèse du système hématopoïétique

Toutes les cellules sanguines proviennent d'un seul type de cellule appelé **cellule souche hématopoïétique (CSH)**. Ce sont des cellules qui peuvent se différencier dans d'autres types de cellules; elles se renouvellent elles-mêmes, elles maintiennent leur niveau de population par division cellulaire. Chez l'homme, hématopoïèse, la formation et le développement de globules blancs, commence dans le sac vitellin embryonnaire pendant les premières semaines du développement. Les cellules souches du sac vitellin se différencient en cellules érythroïdes primitives qui contiennent des embryons hémoglobine. Au troisième mois de gestation, les CSH migrent du sac vitellin vers le foie foetal, puis à la rate; ces deux organes jouent un rôle majeur dans hématopoïèse du troisième au septième mois de gestation. Après cela, la différenciation des CSH est dans la **moelle osseuse**, devient le **siège de l'hématopoïèse**.

# Lieux de l'hématopoïèse

## LOCALISATION

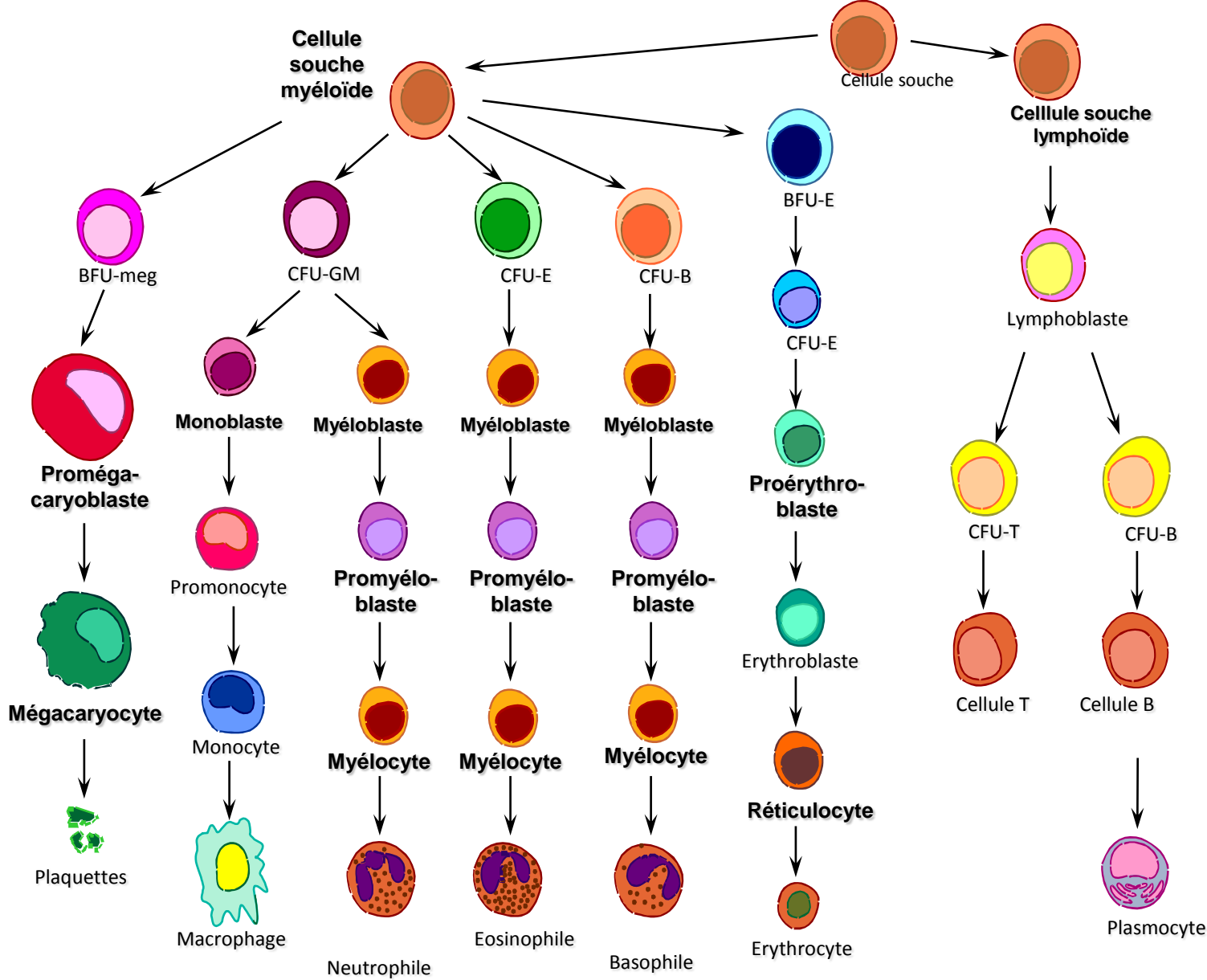


### III. Les cellules souche hématopoïétique (CSH)

Toutes les cellules du sang dérivent de cellules souches hématopoïétiques (CSH), un ensemble de cellules situées dans la moelle osseuse chez l'adulte. Classiquement, les CSH humaines sont identifiées par l'expression des marqueurs membranaires spécifiques: CD34, CD117, CD133.

Une cellule souche hématopoïétique est **pluripotente**, capable de se **différencier** de diverses manières et de générer ainsi l'érythrocytes, granulocytes, monocytes, mastocytes, lymphocytes et les mégacaryocytes. En vertu de leur capacité pour **l'auto-renouvellement**, les cellules souches hématopoïétiques sont maintenues à des niveaux stables tout au long de la vie adulte; cependant, quand il y a demande accrue d'hématopoïèse, les CSH affichent une énorme capacité de prolifération.





**Figure 1: Hématopoïèse**

## IV. Les progéniteurs

Sont la première différenciation des cellules souches pluripotente après sa mise en cycle, elles ont perdu totalement leur capacité d'auto-renouvellement et sont engagées dans une cellule particulière lignée, mais possèdent un grand pouvoir prolifératif. Non distinguables morphologiquement, elles ont acquis de nouveaux marqueurs CD33, HLA-DR en plus du CD34 déjà présent au stade de cellule souche, elles sont engagées vers deux lignées qui suivent différentes voies de différenciation.

Le progéniteur multipotent (PM) qui génère par différenciation le progéniteur myéloïde commun (PMC) et lymphoïde commun (PLC).

- La cellule souche lymphoïde PLC (CFU-L : colony-forming unit, lymphocyte)
- La cellule souche myéloïde PMC (CFU-GEMM= Granuleuse, Erythrocytaire, Monocyte et Mégacaryocytaire).

Moelle Osseuse

SANG

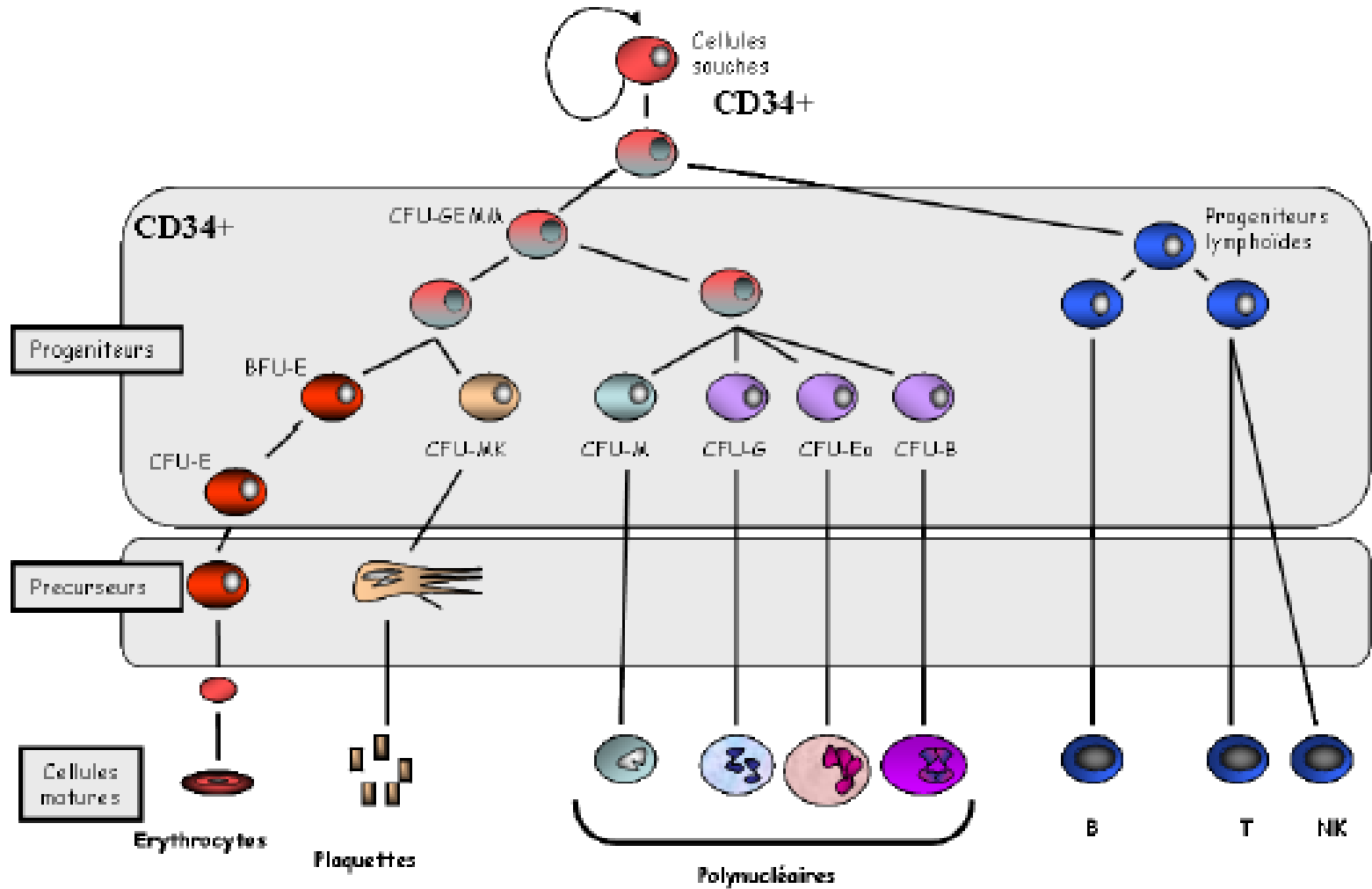


Figure 2 : Schéma général de l'hématopoïèse : de la cellule souche aux cellules matures

## V. Les précurseurs

Les précurseurs sont tous identifiables morphologiquement sur myélogramme ou sur coupe de biopsie ostéo-médullaire, ils sont engagés dans la différenciation vers une lignée cellulaire. Leurs différenciations s'accompagnent de caractéristiques communes aux différents lignages : diminution du rapport nucléo-cytoplasmique et condensation de la chromatine. Il existe par ailleurs des modifications propres à chaque lignée cellulaire : modification ou disparition du noyau, modification membranaire. De plus, cette différenciation morphologique s'accompagne également d'une différenciation phénotypique avec l'acquisition de marqueurs antigéniques spécifiques.

## **VI. Les cellules matures**

Elles correspondent au stade terminal de différenciation et sont le produit final du processus d'hématopoïèse. Elles vont assurer différentes fonctions : transport de l'O<sub>2</sub> globule rouge, immunité innée pour les polynucléaires, immunité adaptative pour les lymphocytes, coagulation pour les plaquettes... La durée de vie de chaque type cellulaire varie de quelques heures pour les monocytes à plusieurs mois pour les globules rouges. Par ailleurs, le devenir des cellules est dépendant de leur fonction. Si les globules rouges et les lymphocytes sont destinés à rester dans la circulation sanguine, les polynucléaires neutrophiles et les macrophages sont capables de pénétrer dans les tissus afin d'assurer leur rôle immunitaire

## **VII. Régulation de l' hématoïèse**

L'hématoïèse est un processus continu qui maintient généralement un état stable dans lequel la production et la perte des cellules mature dans le sang et dans les tissus (principalement due au vieillissement). Les érythrocytes ont une durée de vie de 120 jours avant d'être phagocytés et digéré par les macrophages dans la rate. Les différents leucocytes ont une durée de vie allant de quelques jours, pour les neutrophiles, jusqu'à 20 à 30 ans pour certains lymphocytes T.

## **A. Les Cellules Stromales**

Dans la moelle osseuse, les cellules hématopoiétiques se développent et mûrissent un maillage de cellules stromales qui soutiennent la croissance et la différenciation des cellules hématopoiétiques. Les cellules stromales comprennent les cellules adipeuses, les cellules endothéliales, les fibroblastes et les macrophages. Elles influencent la différenciation des cellules souches hématopoiétiques en fournissant un micro-environnement inducteur hématopoiétique, composé d'une matrice cellulaire et de facteurs favorisant la croissance et différenciation.

## **B. Les facteurs de croissances**

Les facteurs de croissance solubles impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse regroupent les cytokines, telles que les interleukines, les chimiokines et les Colony Stimulating Factors (CSF) ainsi que les hormones comme l'érythropoïétine.

Ainsi les cytokines qui permettent l'engagement des CSH et progéniteurs vers des voies de différenciations spécifiques de l'hématopoïèse, peuvent être regroupées en deux catégories, la première régulant positivement l'hématopoïèse (IL-3, IL-6, SCF...) et la seconde y exerçant un rôle négatif (TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ ...)



## ➤ **Les cytokines régulant positivement :**

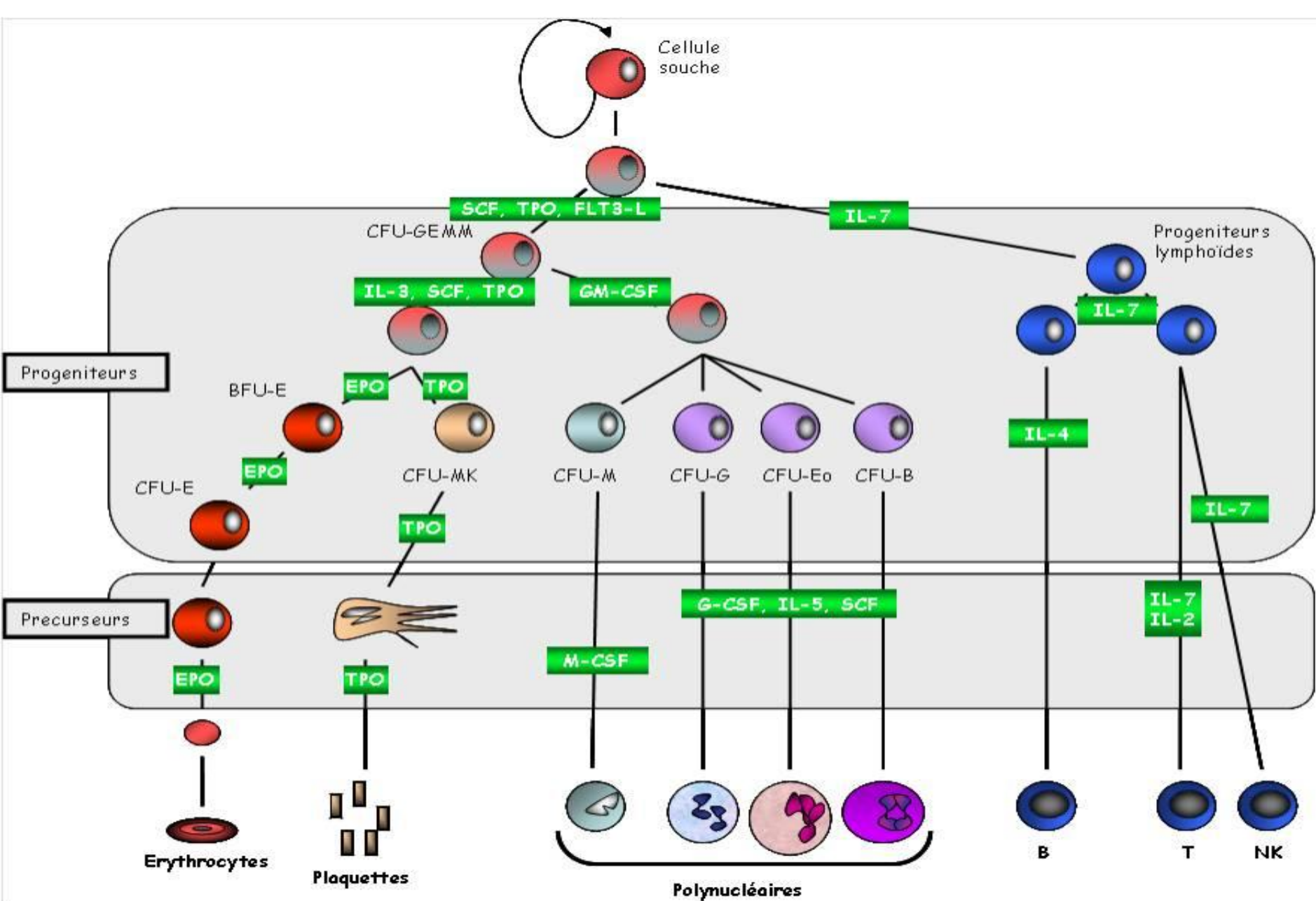
- Le SCF, nécessaire à la survie et à la prolifération des cellules les plus primitives, est un facteur multipotent capable d'agir en synergie avec des facteurs tels que l'IL-3 le G-CSF et l'EPO,
- Le IL-3 a une action sur l'ensemble des lignées hématopoïétiques excepté sur la lignée B.
- L'IL-6 agit en synergie avec le GM-CSF et l'IL-3 et pourrait jouer un rôle dans de nombreux organes.
- Le GM-CSF, outre son action dans le cadre des progéniteurs, il influence également la différenciation des précurseurs granulo/monocytaires et éosinophiles.
- L'EPO est nécessaire à la différenciation érythroïde,
- La TPO est le principal facteur de la régulation de la production des plaquettes, il est également impliqué dans la survie et la différenciation des progéniteurs mégacaryopoïétiques,
- L'IL-2 intervient au niveau des cellules T,
- L'IL-4 est un facteur de croissance des lymphocytes B.

➤ **Les cytokines régulant négativement l'hématopoïèse sont :**

- Le TGF  $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) est un inhibiteur de l'entrée en cycle cellulaire des progéniteurs primitifs et un inhibiteur puissant de la mégacaryopoïèse, il ralentisse la croissance des progéniteurs granulo/macrophagiques et érythroïdes,
- Le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) régule négativement le maintien des CSH

## **C. Des vitamines et oligoéléments:**

Quelques vitamines sont indispensables à l'hématopoïèse, la vitamine B12 et l'acide folique sont nécessaires à la synthèse de l'ADN. Le fer qui est un oligoélément, est essentiel à la synthèse de l'hémoglobine dans l'érythropoïèse.



**Figure 3 : Principales cytokines régulant la différenciation hématopoïétique**

