

Chapitre 02 : Hématopoïèse

I. Définition de l'hématopoïèse :

Les cellules sanguines matures fonctionnelles comportent 03 lignées cellulaires : les hématies, les leucocytes (polynucléaires et mononucléaires) et les plaquettes. Malgré une durée de vie limitée (hématies : 120 jours, plaquettes : 7 jours, polynucléaires neutrophiles : 24 heures), leur nombre reste constant, nécessitant leur remplacement perpétuel grâce au phénomène de l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse est un ensemble de mécanismes physiologiques assurant la production et le renouvellement continu et régulé des cellules sanguines. Elle est assurée par des cellules souches Hématopoïétiques (CSH), dans un microenvironnement cellulaire spécifique. Le volume de production est estimé à 10^{13} cellules/jour (GR : $250 \cdot 10^9$ /jour, PLT : $150 \cdot 10^9$ /jour, PN : $100 \cdot 10^9$ /jour).

Son étude permet la compréhension mécanismes physiopathologiques des hémopathies et le développement de thérapeutiques : facteurs de croissance et greffe de moelle osseuse.

2. Mort cellulaire programmée

La mort cellulaire programmée, processus induit et ordonné dans lequel la cellule participe activement à sa propre disparition, est un facteur essentiel de la régulation homéostatique de nombreux types de populations cellulaires, y compris ceux du système hématopoïétique. Les cellules qui subissent une mort programmée présentent souvent des modifications morphologiques caractéristiques, dénommées apoptose. Ces changements incluent une diminution du volume cellulaire, une modification du cytosquelette dont il résulte une turgescence de la membrane plasmique, une condensation de la chromatine et une dégradation de l'ADN en petits fragments ; une cellule apoptique élimine de minuscules corps apoptiques, entourés de membrane, qui contiennent des organites intacts. Les macrophages phagocytent rapidement les corps apoptiques, ainsi l'apoptose n'induit pas de réponse inflammatoire locale. L'apoptose diffère de la nécrose ; cette dernière est une mort cellulaire résultant d'une lésion, la cellule lésée se gonfle et éclate, libérant ainsi son contenu et déclenchant une réponse inflammatoire.

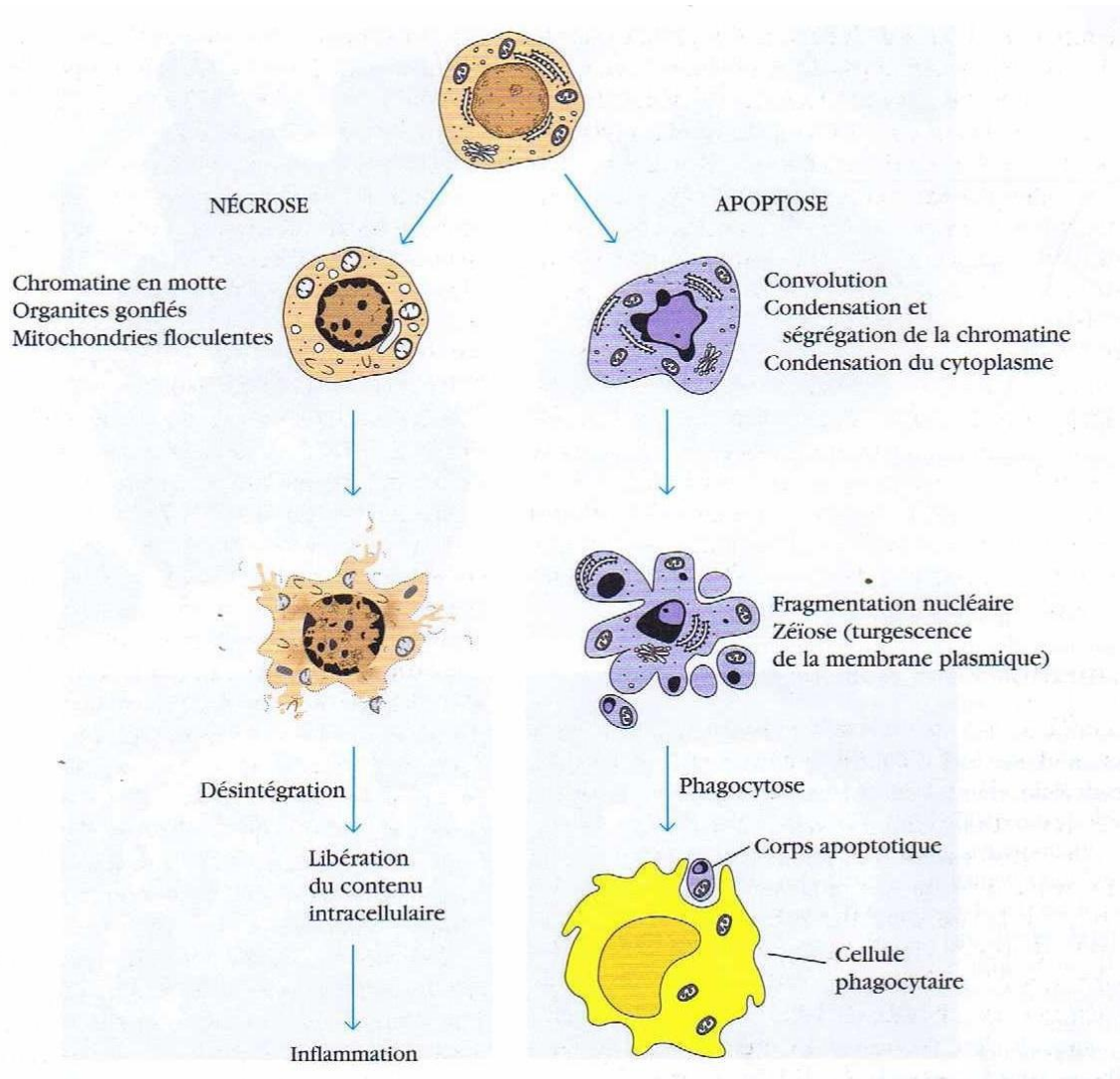


Figure : Comparaison des changements morphologique qui apparaissent dans l’apoptose et la nécrose.

3- Sièges de l’hématopoïèse :

❖ Chez l’homme : le siège de l’hématopoïèse change durant la vie.

1. Vie intra-utérine : 3 périodes,

- Période pré-hépatique : du 19^{ème} jour – 2^{ème} mois, au niveau du sac vitellin (mésoderme) ;
- Période hépatosplénique : 2^{ème} mois – 6^{ème} mois, au niveau du foie et la rate
- Période médullaire : à partir du 6^{ème} mois, au niveau de la moelle osseuse MO.

2. Après la naissance : l’hématopoïèse est exclusivement médullaire, pour toute la vie, dans tous les os jusqu’à 4 ans puis les os courts et plats (sternum, vertèbres, côtes et os iliaques).

❖ Chez la souris : moelle osseuse et rate.

4. Compartiments de l'hématopoïèse :

Toutes les cellules sanguines sont produites d'une même cellule indifférenciée : cellule souche hématopoïétique CSH. Sous l'influence de facteurs stimulants, une CSH multipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. La CSH multipotente prolifère et se différencie en précurseurs hématopoïétiques de plus en plus engagés dans un lignage pour générer au final des cellules sanguines matures.

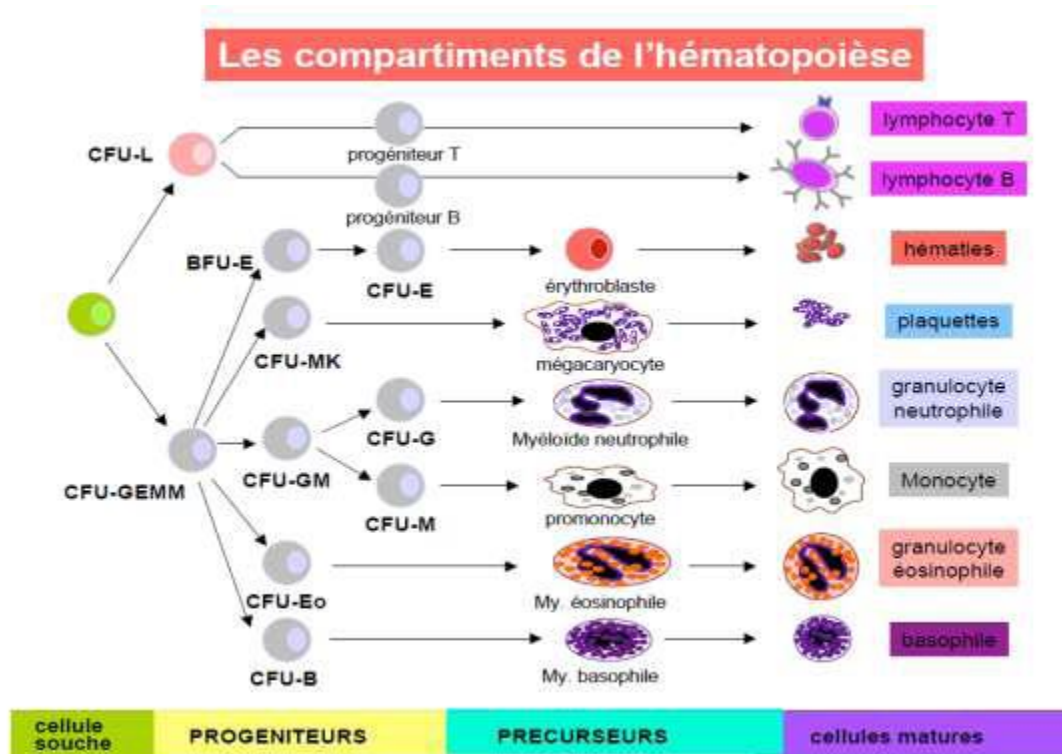


Figure : Compartiments de l'hématopoïèse.

BFU-E: burst forming unite rythroid; BFU-MK: burst forming unitmegacaryocyte; CFU-E: colony forming uniterythroid; CFU-G: colony forming unit-granulocytic; CFU-GEMM: colony forming unit – granulo – erythro –

mono - megakaryocytic; CFU-GM: colony forming unit-granulo-monocytic; CFU-M: colony forming unitmonocytic; CFU-MK: colony forming unitmegakaryocytic.

4-1) Les cellules souches hématopoïétiques totipotentes :

- Localisées dans la MO, grandes, peu nombreuses (0.5% des cellules médullaires), la plupart sont en repos mitotique (phase G0 du cycle cellulaire).
- Mononuclées, non identifiables morphologiquement, Expriment le CD34,
- Propriétés : totipotence, auto-renouvellement, différenciation, transplantabilité.
- A l'état normal, y a un équilibre entre la production des CSH par auto-renouvellement et la perte par différenciation.

4-2) Les progéniteurs :

- Représentent 0.5 à 1% des cellules médullaires,
- Sensibles aux facteurs de croissance, ont la capacité à former des colonies en milieu semi-solide = CFU (Colony Forming Unit),
- Non identifiables morphologiquement,
- Perdent progressivement leur capacité d'auto-renouvellement et acquièrent le phénomène d'engagement (différenciation cellulaire),
- On distingue : des progéniteurs précoces multilignés (CFU-GEMM, CFU-L), des progéniteurs tardifs plus engagés unipotents (CFU-G, CFU-M, CFU-MK, CFU-Eo, CFU-B, BFU-E),
- Expriment les marqueurs CD33 CD34 HLA-DR,

4-3) Les précurseurs :

- Localisés dans la MO, ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement,
- Morphologiquement identifiables (myélogramme), Propriétés : Maturation, Multiplication,
 - Maturation : Modifications communes (↓taille, ↓N/C, disparition des nucléoles, condensation de la chromatine), spécifiques (polylobulation du noyau, granulations cytoplasmiques, acquisition de marqueurs membranaires spécifiques...).
 - Multiplication : mitoses successives (selon les lignées : 3 à 5 entre chaque stade précurseur).

4-4) Les cellules matures :

Il s'agit des cellules des lignées : érythrocytaire, mégacaryocytaire, granulo-monocytaire et lymphoïde, fonctionnelles, visibles et parfaitement identifiables. Ces cellules quittent la MO par un phénomène de transmigration endothéliale (barrière médullo-sanguine) et rejoignent les tissus périphériques de l'organisme via la circulation sanguine. Les lymphocytes et les monocytes sont capables de nouvelles différenciations.

L'hématopoïèse comprend :

- La myélopoïèse qui aboutit à la production des cellules myéloïdes : Erythropoïèse (GR), thrombopoïèse (plaquettes), granulopoïèse (polynucléaires), monocytopoïèse (monocytes) ;
 - La lymphopoïèse qui aboutit à la production des cellules lymphoïdes. La différenciation lymphoïde est indépendante de l'antigène. La maturation des cellules lymphoïdes en cellules effectrices de la réponse immunitaire (immunopoïèse) est dépendante de l'antigène. La lymphopoïèse B est exclusivement médullaire chez l'adulte et est indépendante de l'antigène. La lymphopoïèse T est thymique.
- (Hématopoïèse-Dr-Bouhsane)**

5- Régulation de l'hématopoïèse :

La régulation de l'hématopoïèse est multifactorielle :

5-1) Le microenvironnement médullaire : « stroma médullaire ». Il constitue le tissu de soutien et de nutrition des cellules hématopoïétiques. La communication intercellulaire se fait par contact direct ou par l'intermédiaire de cytokines.

5-2) Facteurs de croissance

Existence de plusieurs types selon leur lieu d'action dans l'hématopoïèse

✓ **Facteurs synergiques (de promotion) :**

-Augmentent le nombre de cellules souches hématopoïétiques en cycle

-Sensibilisent les cellules souches hématopoïétiques à l'action des autres facteurs de croissance

Exemple : IL-1, IL-4, IL-6, SCF etc...

✓ **Multipotents :** favorisent la survie et la différenciation des progéniteurs précoces : IL 3, GM

Exemple : IL-3 agit sur lignée lymphoïde et GM-CSF sur lignée myéloïde

✓ **Restreints :** favorisent la différenciation des progéniteurs les plus engagés, la multiplication et la maturation des précurseurs

Exemple : EPO, G-CSF, M-CSF, Il-4, Il-5 etc

5-3) Les facteurs de régulation négative :

Ils inhibent l'hématopoïèse de façon générale ou spécifique : Interférons (INF) (propriétés antivirales et antimitotiques) ; Transforming growth factor β (TGF β) (inhibe la croissance des progéniteurs précoces) ; Tumor Necrosis Factor (TNF) ; Lactoferrine ;

5-4) Autres facteurs :

•Nutriments (fer, B12, B9...).

•Hormones thyroïdiennes, androgènes, hormones surrénaliennes, corticoïdes.

6-Utilité thérapeutique des cellules souches présentes dans la moelle osseuse

Il est préférable dans ce paragraphe de considérer non pas les cellules souches hématopoïétiques, mais la moelle osseuse en tant que tissu utilisable.

Cellules souches hématopoïétiques : Il existe trois situations pathologiques où les CSH sont utilisées dans un but thérapeutique :

• Greffes allogéniques à partir des cellules d'un donneur apparenté sain : remplacement des CSH déficientes ou trop peu nombreuses,

- Greffe autologue de cellules hématopoïétiques, pas nécessairement “ souches ”, pour pallier les conséquences néfastes de la chimiothérapie + radiothérapie. Dans ce cas, il s’agit d’une démarche “ transfusionnelle ” surtout utilisée dans le traitement des tumeurs solides,
- Remplacement d’un gène déficient ou manquant par transfert de gènes dans des cellules souches hématopoïétiques autologues. Cette approche ne s’applique pour l’instant qu’à des pathologies très sélectionnées où existe un avantage prolifératif des cellules transduites.

A.1.Greffe autologue

Une greffe autologue, également appelé autogreffe, est une greffe où le patient reçoit ses propres CSH.

A l’heure actuelle, les CSH utilisées pour les greffes autologues proviennent du sang périphérique. L’utilisation des CSH issues de la moelle osseuse est devenue exceptionnel.

-Le principal avantage de ce type de greffe est l’absence totale de GVH (réaction du greffon contre l’hôte) puisque le patient reçoit ses propres cellules. Le risque de rejet est donc nul et le receveur se rétablit généralement plus rapidement sans avoir recours aux traitements immuno suppresseurs anti-rejets.

A.1.1. Avantages et inconvénients des autogreffes de CSH

-Cependant, ces autogreffes ne sont pas dépourvues de risques. Le plus important est lié aux traitements de chimiothérapie et/ou de radiothérapie qui précèdent la réinjection du greffon. Ces traitements de forte intensité détruisent en plus des cellules cancéreuses le système immunitaire du patient. De ce fait, le risque de complication infectieuse est très élevé.

-La toxicité du conditionnement et les risques liés à une récurrence ou une rechute doivent également être pris en compte. Ces risques de rechutes sont principalement liés à l’absence d’effet GVL (réaction du greffon contre la maladie) puisque le donneur et le receveur sont une seule et même personne. De plus, le greffon qui est prélevé au moment où la maladie est très faible peut quand même contenir quelques cellules malignes résiduelles. Des techniques de purges du greffon existent pour le débarrasser de ces cellules tumorales. Elles peuvent être de deux types, soit détruire les cellules cancéreuses, soit n’extraire que les CSH présentes dans le greffons.

A.2.Greffe allogénique

Dans une greffe allogénique ou allogreffe, le donneur et le receveur sont deux personnes différentes. Le receveur subira comme dans le protocole autologue une chimiothérapie et/ou

une radiothérapie dans le but de réduire sa maladie au minimum et de détruire sa moelle osseuse. On lui injectera par la suite les CSH du donneur qui reconstitueront le système immunitaire et pourront lutter contre la maladie.

A.2.2. Avantages et inconvénients des allogreffes de CSH

- Le plus grand avantage de la greffe allogénique est l'effet GvL (réaction du greffon contre la maladie). Comme le greffon provient d'un donneur différent du receveur, il possède entre autre des lymphocytes T qui vont reconnaître les cellules malignes restantes chez le malade et les détruire. Le patient ainsi greffé pourra lutter lui-même contre sa maladie. De plus, les cellules du greffon vont reformer un système immunitaire que le patient gardera à vie, ce qui réduit le risque de rejet à plus long terme.

- Les inconvénients de cette procédure allogénique sont comme pour l'autogreffe la toxicité liée au conditionnement myéloablatif. Peu d'effets indésirables graves sont observés avec les conditionnements non-myéloablatifs. Le risque de rejet et la GvH (réaction du greffon contre le receveur) et les infections sont également des risques de ce type de greffe.