

Q.10

FACTEURS DE REGULATION DE L'HEMATOPOÏESE

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

PLAN

INTRODUCTION

LES COMPARTIMENTS DE L'HEMATOPOÏESE :

- I- Les cellules souches totipotentes**
- II- Les progéniteurs**
- III- Les précurseurs**
- IV- Les cellules matures**

LA REGULATION DE L'HEMATOPOÏESE ;

- I- Le microenvironnement médullaire**
- II- Les vitamines et les oligoéléments**
- III- Les facteurs de croissance :**
 - A- Facteurs de régulation positive**
 - B- Facteurs de régulation négative**

APPLICATIONS CLINIQUES :

- I- Actuelles**
- II- Futures**

CONCLUSION

FACTEURS DE REGULATION DE L'HEMATOPOÏESE

Dr Omar DAHMANI, Dr Amal BELCAID, Dr Ouafa EL AZZOUZI, Dr Hayat EL HAMI

INTRODUCTION :

I- Définition de l'hématopoïèse :

- « C'est l'ensemble des mécanismes concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines. »

- C'est une synthèse cellulaire complexe dont la régulation aboutie à ajuster précisément la production cellulaire aux conditions de base et à la consommation importante liée à des circonstances pathologiques (infection, hémorragie..).

- L'hématopoïèse normale chez l'adulte a lieu dans la moelle osseuse.

- L'hématopoïèse est assurée par une population de cellules de la MO : cellules souches hématopoïétiques.

II- La régulation de l'hématopoïèse : nécessite 3 éléments :

- Un microenvironnement médullaire.

- Des vitamines et des oligoéléments.

- Les facteurs de croissance : * facteurs de régulation positive.

* facteurs de régulation négative.

LES COMPARTIMENTS DE L'HEMATOPOÏESE :

I- Les cellules souches totipotentes :

- Elles ont 2 propriétés essentielles :

* Auto renouvellement (maintenir un pool de cellules souches).

* Différentiation vers toutes les lignées hématopoïétiques.

- Quelques caractéristiques :

* Non identifiables morphologiquement.

* Marqueurs immunologiques CD34+.

* Peuvent être prélevés.

* Concentrés, puis congelés lorsqu'une chimiothérapie est nécessaire, puis réinjectés : autogreffe de la moelle osseuse.

II- Les progéniteurs :

- Première différenciation d'une cellule souche totipotente.

- Perdent leur capacité d'auto renouvellement progressivement au fur et à mesure de leur différenciation.

- Se différencient à partir des cellules totipotentes vers :

• La lignée lymphoïde → cellules souches lymphoïdes → lymphocytes T et B.

• La lignée myéloïde → cellules souches myéloïdes = CFU-GEMM.

- Chaque progéniteur est définie par l'association :

* préfixe CFU (Colony Forming Unit), suivi de :

* G pour la lignée granuleuse → CFU-G

* E : érythrocytaire → CFU-E

* M : macrocytaire → CFU-M

* M : mégacaryocytaire → CFU-MEG

III- Les précurseurs :

- Reconnaissables morphologiquement, cellules en cour de maturation avant le passage dans la circulation sanguine, ces cellules ont perdus toute capacité d'auto renouvellement.

* Les érythroblastes

* Les mégacaryocytes

- * Le neutrophile
- * Le pro monocyte
- * Eosinophile
- * Basophile.

IV- Les cellules matures :

- L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle, les cellules terminales matures et fonctionnelles vont passer dans le sang.

- * Les hématies
- * Les plaquettes
- * Les PNN
- * Monocyte
- * PNEo
- * PNB.

REGULATION DE L'HEMATOPIËSE :

- Elle doit être parfaitement régulée pour que chaque élément figuré de sang soit produit en quantité et en temps voulus. 3 éléments jouent un rôle important pour une hématopoïèse régulée et correcte :

I- Le microenvironnement médullaire :

- Constitue le cadre dans lequel se développent les cellules hématopoïétiques.
- Il est formé de :

- Cellules : * fibroblastes
 - * cellules endothéliales
 - * macrophages
 - * adipocytes

Secrètent tous des facteurs de croissance et des inhibiteurs de l'hématopoïèse.

- Matrice extracellulaire : réseau de fibres permettant :
 - * l'adhérence des cellules souches.
 - * et la constitution d'un réservoir de facteurs de croissance.

II- Les vitamines et les oligoéléments :

- Le vitamine B12 – Ac. Foliique B9 : anti mégaloblastique : agissent sur l'ensemble des lignées cellulaires.

- Action spécifique de lignée : exp. Fer indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine.

III- Les facteurs de croissance :

- Glycoprotéines actifs à très faibles concentrations, produits par différents types cellulaires
- 2 grands groupes :

A- Facteurs de régulation positive :

1- CSF : colony stimulating factor :

- Certains : non spécifiques de lignée (IL3, GM-CSF)
- Autres : action spécifique restreinte de la lignée pour sa différenciation exp. IL5, Erythropoïétine.
- Les CSF régulent l'hématopoïèse sans action sur les cellules souches totipotentes :
 - * se sont des facteurs de régulation et de prolifération des progéniteurs
 - * agissent également sur la survie et l'activation des cellules myéloïdes et lymphoïdes.
 - * agissent tous par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques.

L'apparition ou la disparition de ces récepteurs joue un rôle dans la différenciation.

- CFS : facteurs ayant une :

a- Action sur toutes les lignées :

- **IL3** : action sur toutes les lignées hématopoïétiques
- **GM-CSF** : granulocytes macrophage CSF :
 - * action sur la plupart des progéniteurs.
 - * action sur les cellules matures : granulocytes, monocytes → acquisition de fonctions : phagocytose, adhérence.

b- Action sur une seule lignée :

- **G-CSF** : granulocyte CSF : actif essentiellement sur la lignée granuleuse, les cellules les plus matures.

- **M-CSF** : macrophage CSF : inactif seul, dépendant du GM-CSF. C'est un facteur de survie et d'activation des monocytes et macrophages.

- **EPO** : érythropoïétine : synthétisé par les cellules endothéliales juxta glomérulaires +/- les cellules hépatiques, sous l'effet de : hypo oxygénation tissulaire, hémorragie, hémolyse. Agit tardivement au cours de la différenciation erythroïde.

- **La TPO** : thrombopoïétine : synthétisé au niveau du foie et du rein.
Rôle : maturation des mégacaryocytes
Libération et production des plaquettes.

- **IL5** : synthétisé au niveau des lymphocytes, basophiles, mastocytes.
Action : différenciation des éosinophiles,
Augmentation de la survie et fonctions des PNE matures.

2- Facteurs synergiques : IL1, IL6, SCF : action précoce synergique avec IL3.

- **IL1** : * agit à un stade plus précoce que IL3 .
 - * action devant être relayée par un autre facteur.
 - * action brève.

- **IL6** : * action précoce sur les stades de l'hématopoïèse.
 - * action synergique avec IL3 – GM-CSF.
 - * action longue.

- **LIF** : leukemia inhibitory factor.
 - * action proche de celle de IL6
 - * action sur les systèmes hématopoïétiques et extra hématopoïétiques.

- **SCF** : stem cell factor (cellule du stroma).
 - * action sur les temps précoces de l'hématopoïèse, en synergie avec l'IL3.
 - * synergie avec tous les facteurs sauf le M-CSF.
 - * effet stimulant sur les progéniteurs myéloïdes et lymphoïdes en synergie avec IL(3-6-11).

B- Facteurs de régulation négative :

- La régulation négative reste mal connue, parmi les facteurs ayant été caractérisés :

1- TGFβ : transforming growth factor β.

- * inhibition de l'entrée en cycle cellulaire des progéniteurs primitifs.
- * inhibition puissante de la mégacaryopoïèse.
- * inhibition des cellules leucémiques.

2- TNF α : tumor necrosis factor α .

* action variable suivant les facteurs de croissance utilisés en culture pour stimuler leur multiplication.

3- Séraspénide : effet inhibiteur sur :

- * les cellules hématopoïétiques au stade progéniteur.
- * les cellules à un stade de différenciation tardive.
- * effet direct dose dépendant et réversible.

4- MIP 1 α : macrophage inflammatory protein 1 α .

- * inhibition des progéniteurs immatures stimulés par plusieurs cytokines.
- * stimulation des progéniteurs les plus matures ne répondant qu'à une cytokine.

APPLICATIONS CLINIQUES :

I- Actuelles :

- Les cytopénies induites par la chimiothérapie dans les tumeurs solides → CSF (diminue le risque infectieux).
- Les greffes de moelle → CSF : diminue la toxicité hématologique de la chimio.
- Aplasies médullaires.
- Leucémies myéloïdes et myélodysplasies.
- Survenue d'une neutropénie sur VIH → CSF.
- EPO : insuffisance rénale chronique.

II- Futures :

- EPO : * nouveaux nés prématurés
* anémies induites par la chimio.
- TPO : thrombopénie induite par la chimio.

CONCLUSION :

- les mécanismes qui régissent l'hématopoïèse sont très complexes, même si la connaissance des facteurs de croissance a fait de grands pas.
- Plusieurs molécules restent en cours d'exploration.
- La synthèse par génie génétique a facilité l'exploitation thérapeutique de ces facteurs de croissance, dont les applications cliniques ne cessent de s'élargir.

*
**

