

HEMATOPOIIESE ET SA REGULATION

Pr Agrégé Moussa Seck
Service d'Hématologie FMPO-UCAD

Objectifs

- 1- Définir l'hématopoïèse
- 2- Citer les sièges de l'hématopoïèse en fonction de l'âge
- 3- Décrire le déroulement de l'hématopoïèse
- 4- Citer les facteurs de régulation endogènes de l'hématopoïèse
- 5- Décrire le rôle du fer et des vitamines B9 et B12

Plan

I- Généralités

II- Sièges de l'hématopoïèse

III- Déroulement de l'hématopoïèse

IV- Régulation de l'hématopoïèse

Conclusion

I- Généralités

Définition

- L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines.

I- Généralités

Hématopoïèse

```
graph TD; A[Hématopoïèse] --> B[Lymphopoïèse]; A --> C[Myélopoïèse]; B --> D[Lymphocytes]; C --> E[Érythropoïèse]; C --> F[Granulopoïèse]; C --> G[Monocytopoïèse]; C --> H[Thrombopoïèse]; E --> I[Érythrocytes]; F --> J[Granulocytes N, E, B]; G --> K[Monocytes]; H --> L[Thrombocytes];
```

Lymphopoïèse

→ Lymphocytes

Myélopoïèse

Érythropoïèse → Érythrocytes

Granulopoïèse → Granulocytes N, E, B

Monocytopoïèse → Monocytes

Thrombopoïèse → Thrombocytes

I- Généralités

Composition cellulaire de la moelle hématopoïétique adulte

Cellules granuleuses 60%

Cellules érythroïdes 25%

Lymphocytes* 10%

Plasmocytes 3%

Cellules mégacaryocytaires 0.5 %

I- Généralités

Durée de vie des cellules du sang



Érythrocytes

120 jours



Leucocytes

2 à 10 jours



Thrombocytes

10 jours



Nécessité de les remplacer !

I- Généralités

Production



200. 10^9 par jour

Hématies
(soit 2 millions par sec)



50-100. 10^9 par jour

Leucocytes



100. 10^9 par jour

Plaquettes

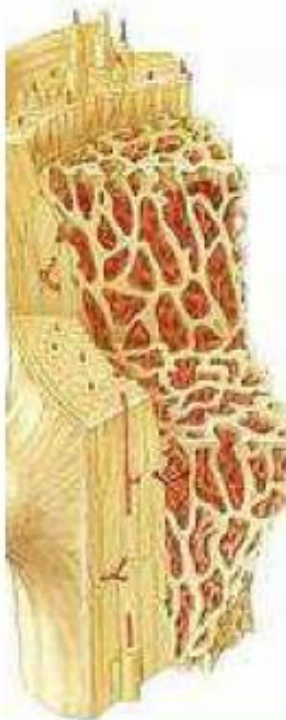


28 g de sang nouveau par jour



I- Généralités

Production



Moelle osseuse

Transport



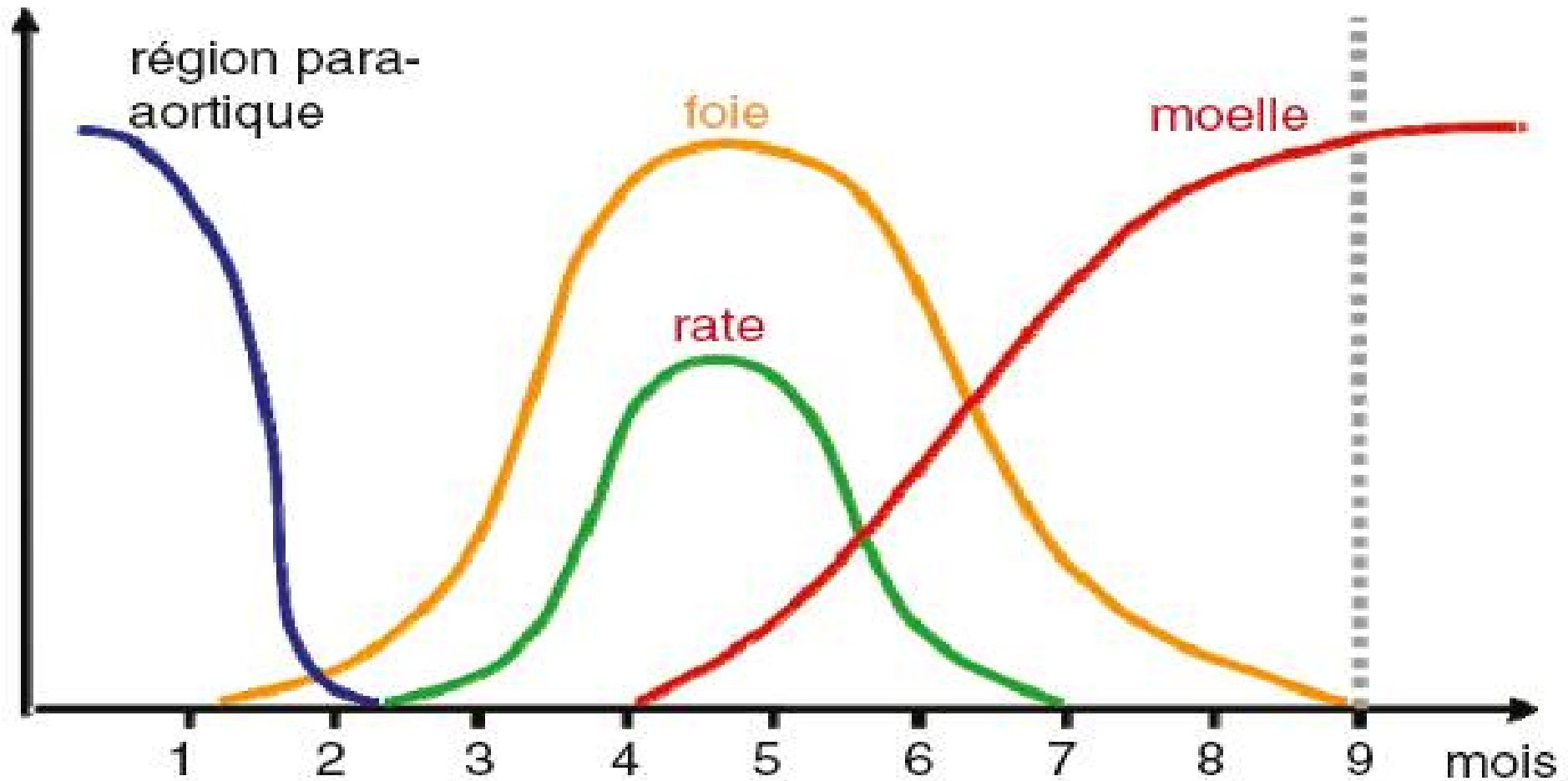
Sang

Fonction



Tissus

II- Siège de l'hématopoïèse



II- Sièges de l'hématopoïèse

Vie Intra Utérine

Tissu conjonctif jusqu'au 2ème mois
Foie foetal du 2ème au 6ème mois
Moelle osseuse à partir du 4ème mois

Après la Naissance

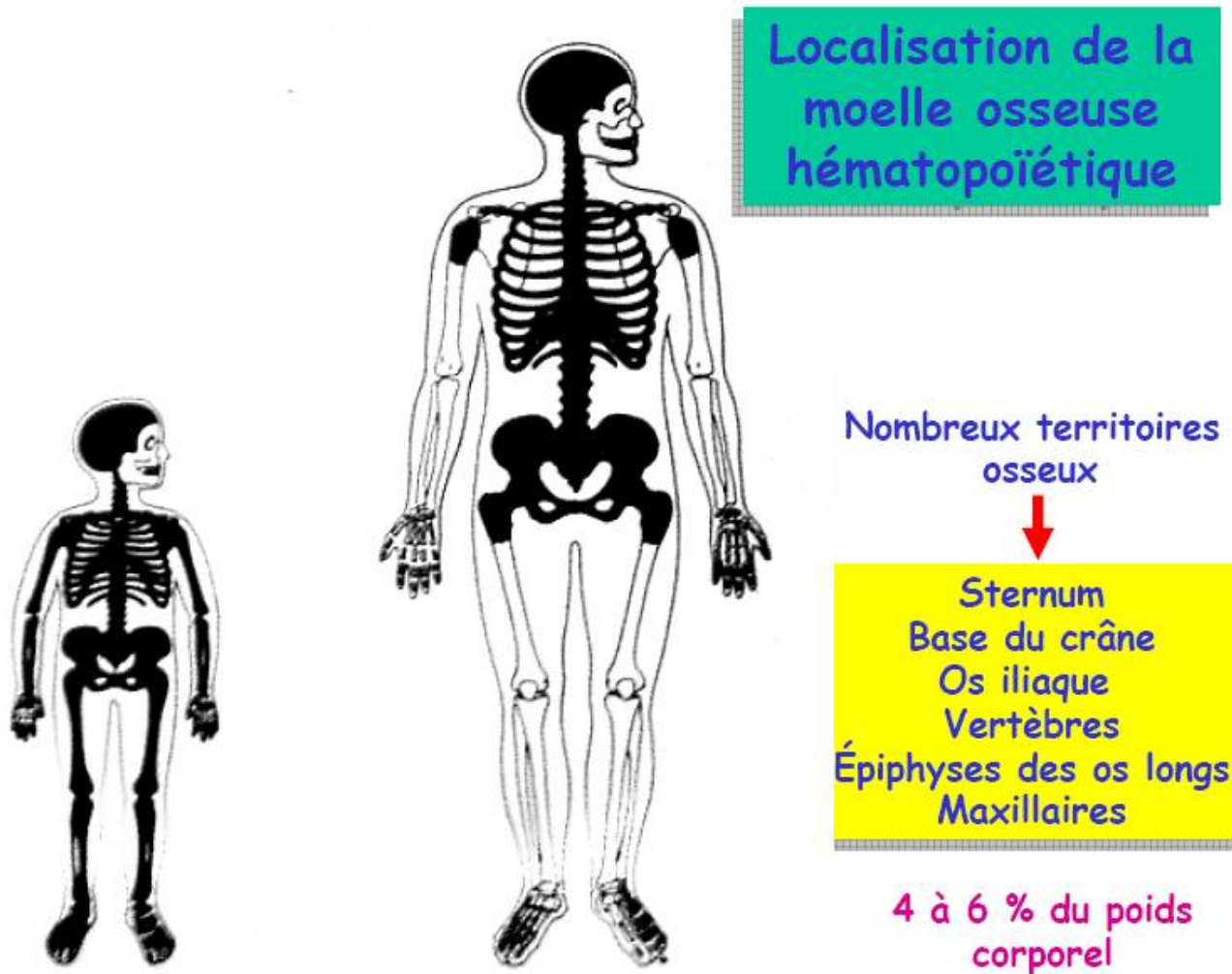
Exclusivement **Moelle osseuse**



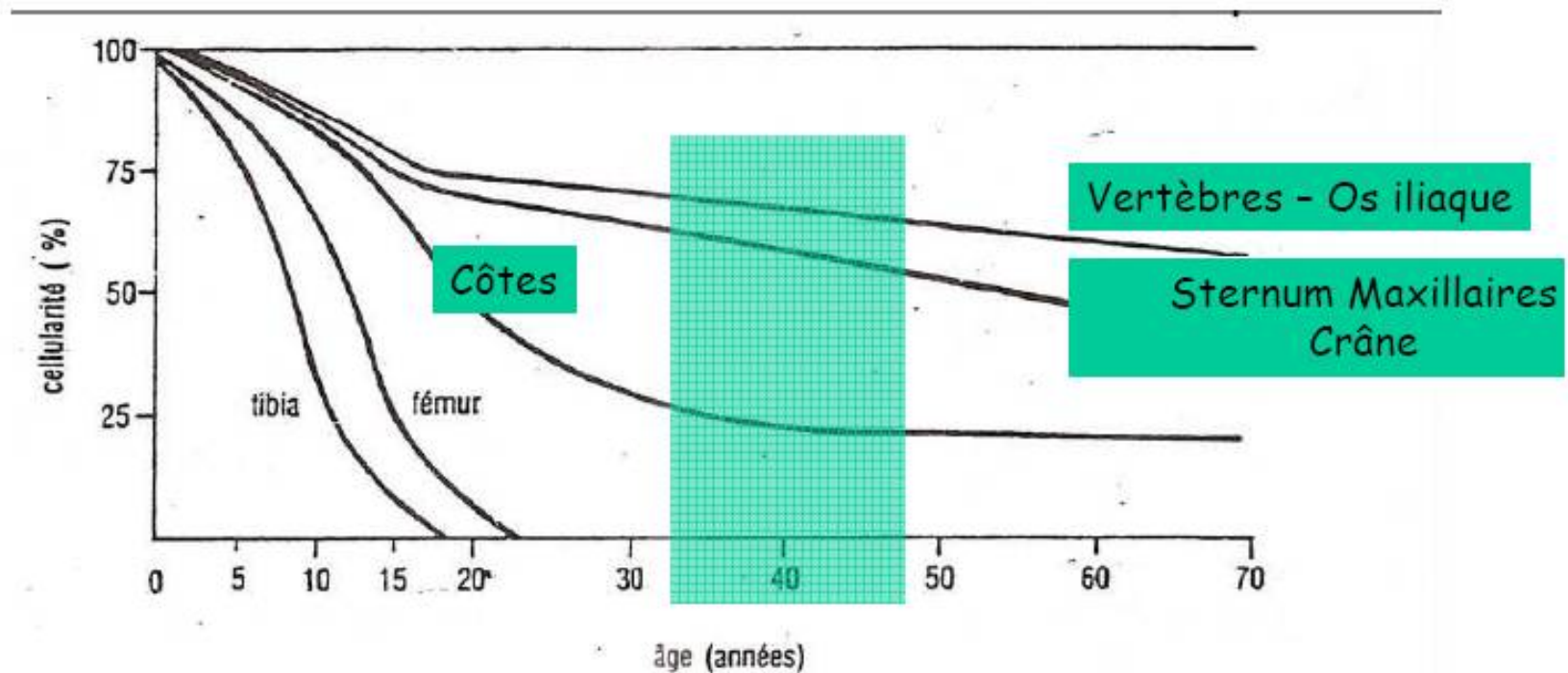
Tissu hématopoïétique = tissu embryonnaire toute la vie

Remarque : rongeurs → Rate = Principal organe hématopoïétique

II- Siège de l'hématopoïèse



II- Siège de l'hématopoïèse



Activité des tissus hématopoïétiques en fonction de l'âge

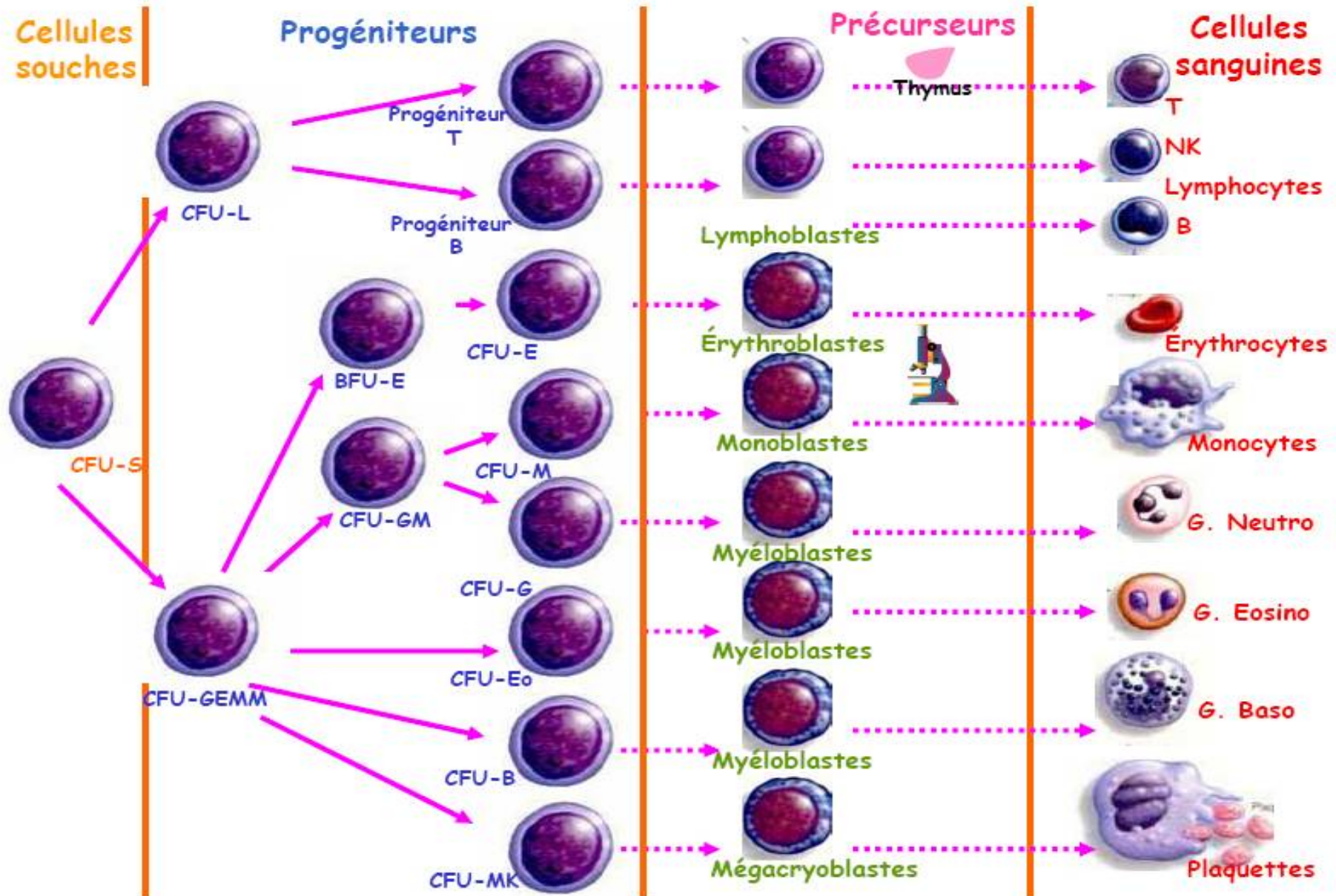
III- Déroulement de l'hématopoïèse

Les compartiments de l'hématopoïèse

4



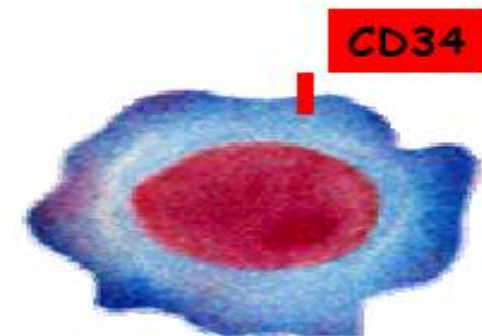
Compartiments de l'hématopoïèse



Cellules souches hématopoïétiques

Description

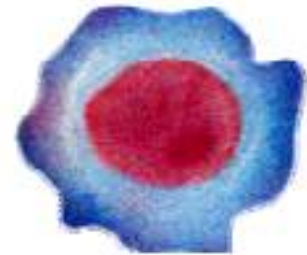
- Localisées dans la moelle osseuse (+/- sang)
- Appelées **CFU-S** (Colony Forming Units-Spleen)
- Peu nombreuses : 0.01 à 0.05 % des cellules médullaires
- Non identifiables morphologiquement (forme de petits lymphocytes)
- Expriment le marqueur de surface **CD34**
- Conservent leurs propriétés après congélation à -196°



Remarque : seules 10% en cours de division dans des conditions physiologiques normales

Propriétés des cellules souches hématopoïétiques

Totipotence

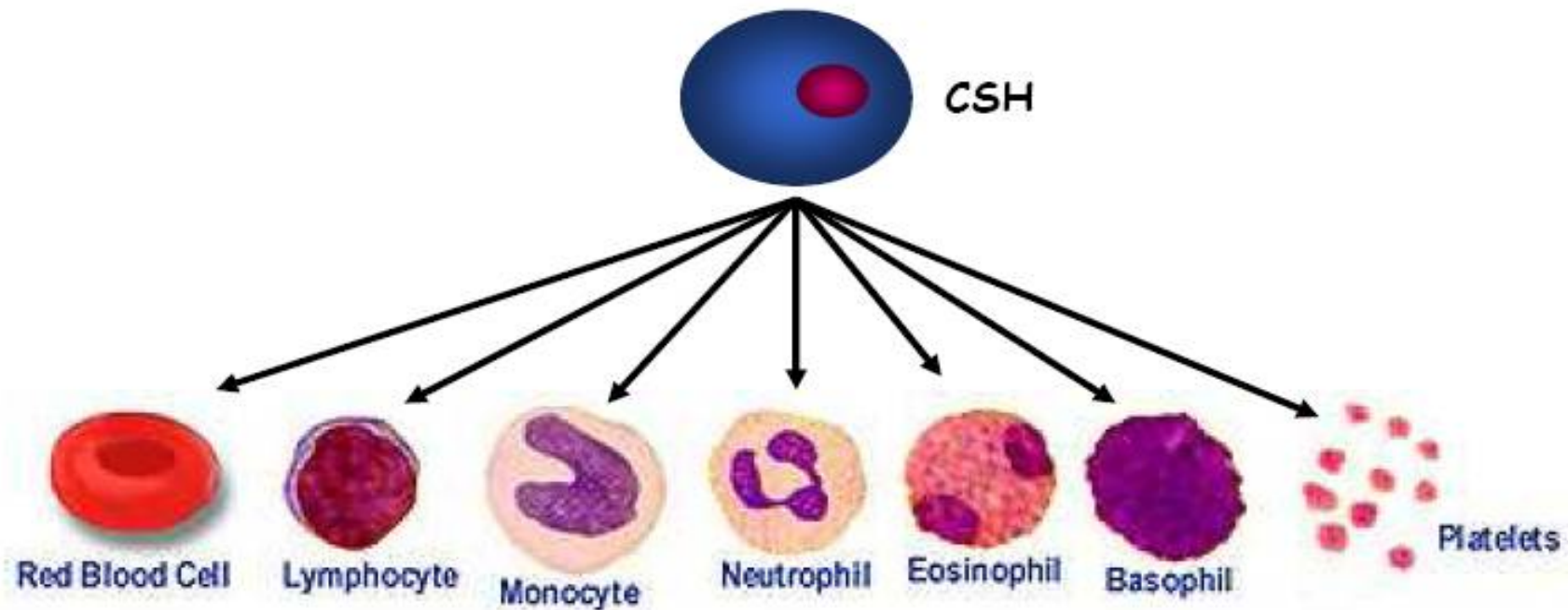


Auto renouvellement

Différenciation

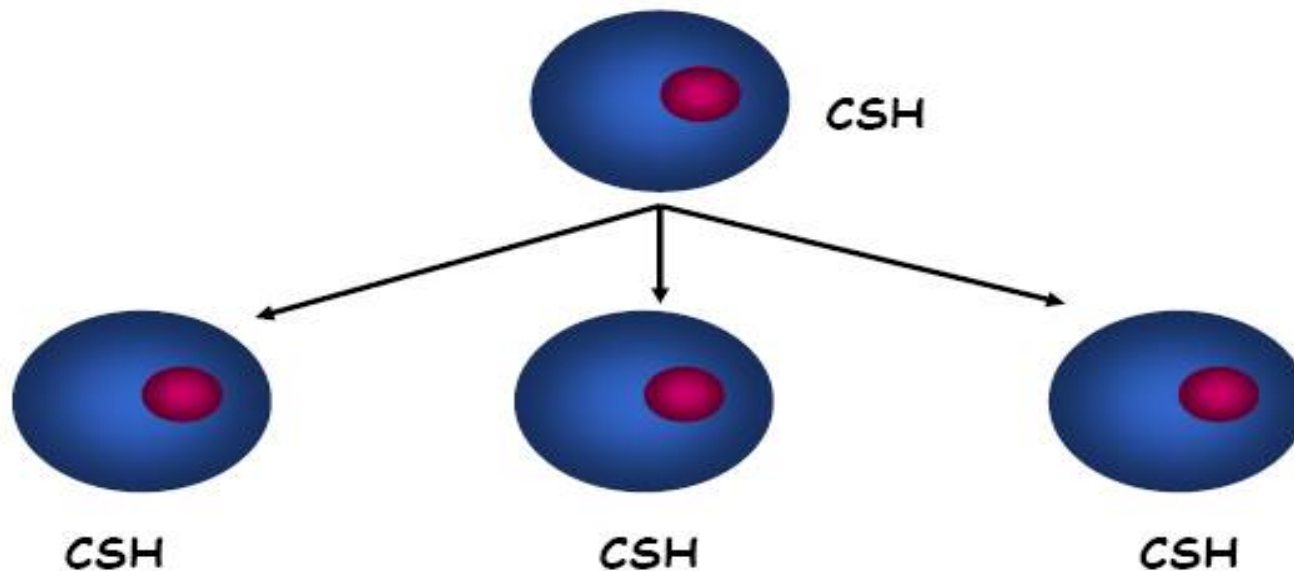
1) Totipotence

Une CSH est capable de donner, après différenciation, naissance à n'importe quelle cellule du sang:

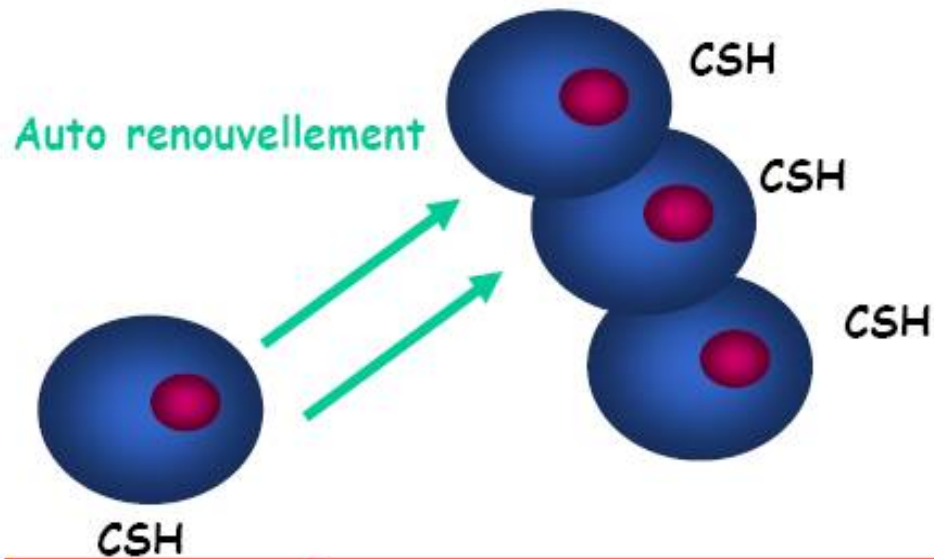


2) Auto renouvellement

Reproduction à l'identique des CSH pour maintenir un stock permanent de CSH dans la moelle



3) Différenciation



Irréversible

Perte de la totipotence

Différ

En réponse à un signal, une cellule souche peut commencer à se différencier de façon irréversible et s'engager ainsi dans une lignée cellulaire donnée

s

Progéniteurs hématopoïétiques

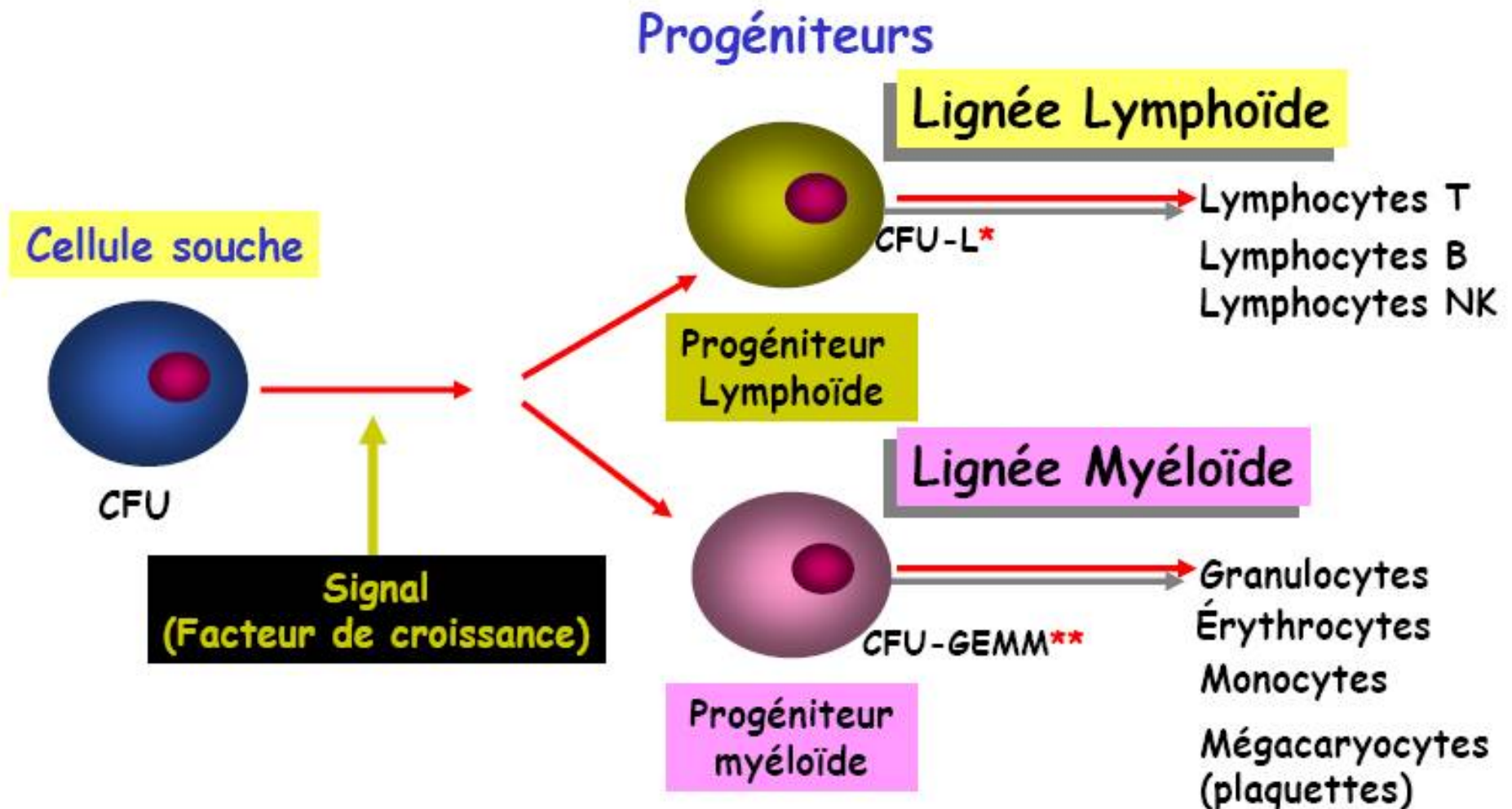
Progéniteurs



- Premier stade du processus de **différenciation** des cellules souches
- Morphologiquement **identiques aux cellules souches**
- Perdent leur totipotence et deviennent **pluripotents**
- Capacité de **renouvellement** (cellules souches) mais plus faible
- Acquisition de nouveaux marqueurs (CD34, HLA-DR...)

Progéniteurs hématopoïétiques

Première différenciation d'une cellule souche totipotente



Précurseurs hématopoiétiques

Les Précurseurs

Lymphoblastes, Érythroblastes,
Monoblastes, Myéloblastes,
Mégacaryoblastes



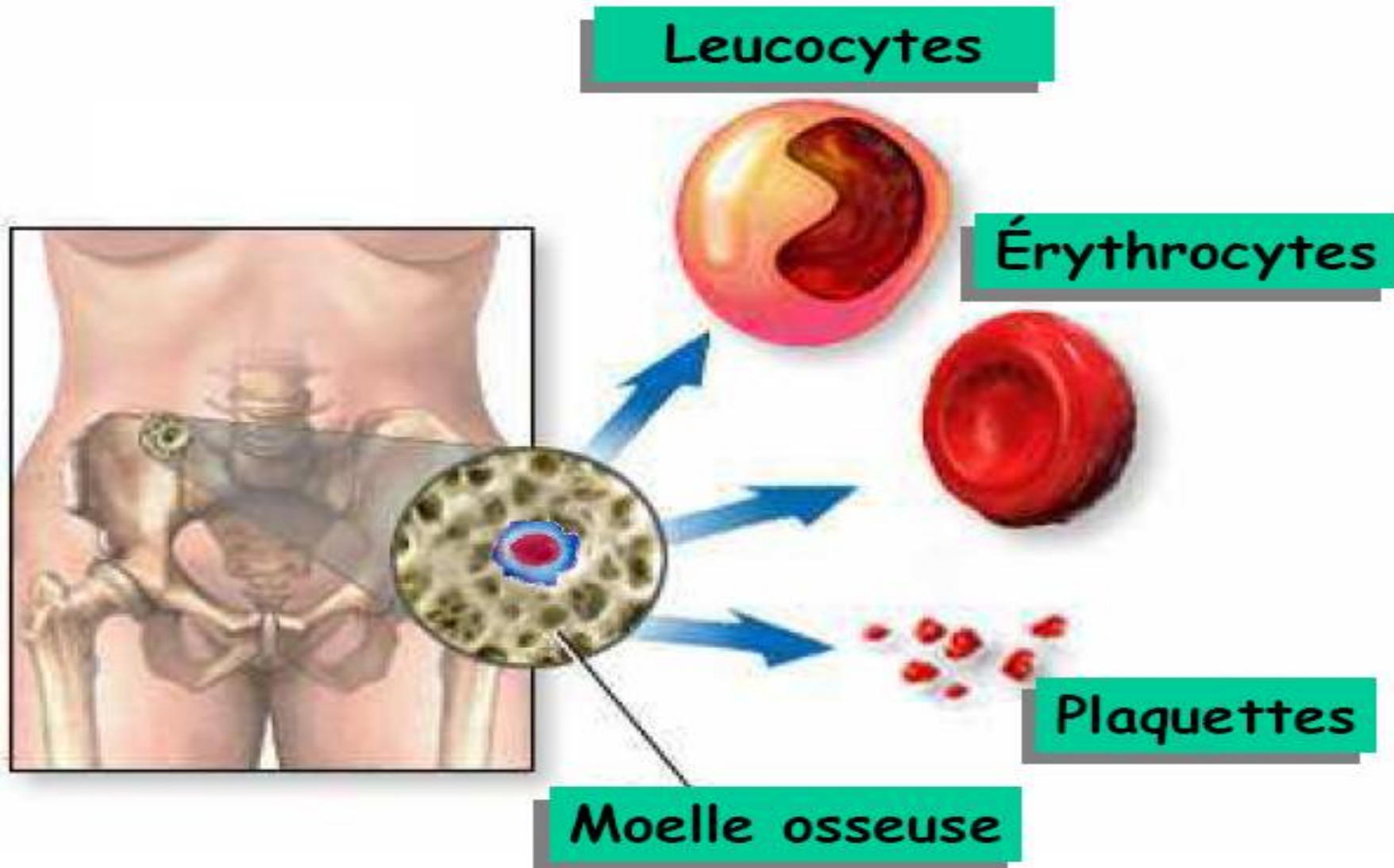
● Premières cellules morphologiquement identifiables
(frottis médullaires)

→ Cellules **polymorphes**

● Maturation + Multiplication

● Perte de la capacité de renouvellement

Cellules sanguines matures



IV- Régulation de l'hématopoïèse

IV.1- Facteurs endogènes de régulation

Régulation de l'hématopoïèse

Multifactorielle



Facteurs de croissance

1) Facteurs de promotion

● augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire

● sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs de croissance

→ Stade précoce de l'hématopoïèse (cellules souches)

IL1 (Interleukine1)

IL4 (Interleukine4)

IL6 (Interleukine6),

SCF (Stem Cell Factor)

2) Facteurs multipotents

permettent la survie et la différenciation des cellules souches les plus immatures lorsque celles-ci ont **déjà été sensibilisées** par les facteurs de promotion

→ Stade précoce de l'hématopoïèse (cellules souches et jeunes progéniteurs)

GM-CSF

(Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor)

IL3

(Interleukine3)

3) Facteurs restreints

Agissent sur les cellules souches déjà engagées (précurseurs) en favorisant leur multiplication et leur maturation

Effet limité à 1 lignée cellulaire

→ Stade final de l'hématopoïèse (précurseurs)

EPO (Erythropoïétine)	→	lignée érythrocytaire
IL5 (Interleukine)	→	lignée granuleuse éosinophile
G-CSF (Granulocyte-Colony stimulating Factor)	→	lignée granuleuse neutrophile
IL4 (Interleukine4)	→	lignée granuleuse basophile
M-CSF (Macrophage Colony stimulating Factor)	→	lignée monocytaire
IL6 (Interleukine6)	┌ └→	lignée mégacaryocytaire
TPO (Thrombopoïétine)		
IL7 (Interleukine7)	→	lignée lymphocytaire

Facteurs de régulation négative

Inhibent l'hématopoïèse de façon générale ou spécifique

TGF β (Transforming growth Factor β)

Inhibe croissance Progéniteurs précoces *in vitro*

TNF α (Tumor necrosis Factor α)

Produit par monocytes et lymphocytes T

Interférons

Protéines produites par de nombreuses cellules (dont lymphocytes)
notamment lorsqu'elles sont attaquées par un virus

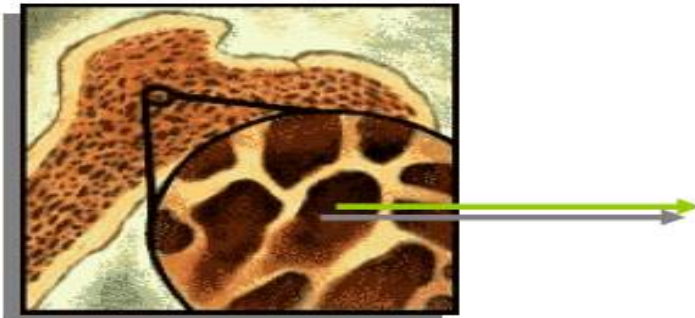
antimitotiques (antivirales)

activent macrophages et phagocytose

Le stroma médullaire

Tissu de **soutient** et de **nutrition** de toutes les cellules hématopoïétiques : constitué de différents types de **cellules** baignant dans une **matrice extracellulaire**

Composition du stroma cellulaire



Toutes ces cellules sont capables de sécréter les facteurs de croissance

MATRICE EXTRACELLULAIRE

Sécrétée par les cellules du stroma, c'est un réservoir de facteurs de régulation de l'hématopoïèse

CELLULES

Cellules de la matrice cellulaire osseuse

Cellules endothéliales (capillaires)

Fibroblastes

Adipocytes

Lymphocytes T

Monocytes-macrophages

Cellules musculaires lisses

IV.2- Facteurs exogènes de régulation

❖ Le FER

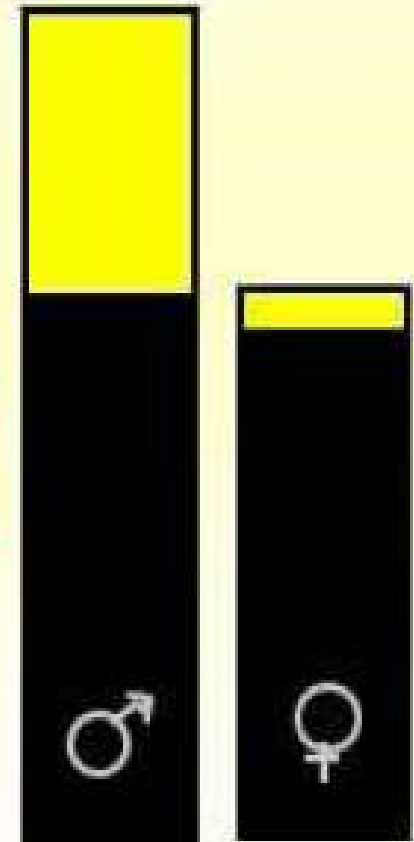
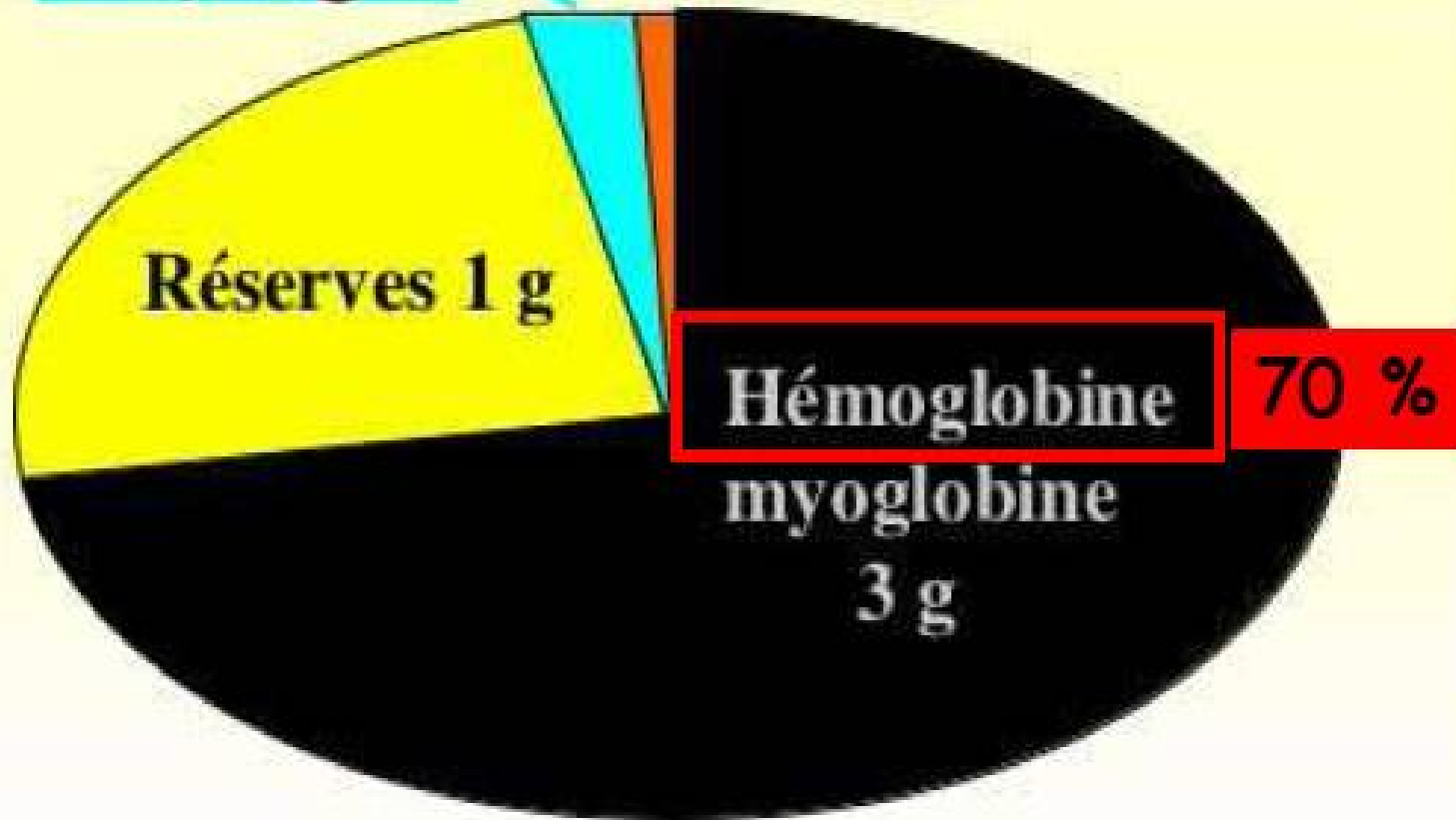
- **Apports en fer** (10 à 20 mg/j)
 - Fer héminique (30%) : viande, poissons
 - Fer non héminique (1 à 20%) : végétaux, œufs
- **Besoins en fer** : Homme (1 à 2 mg/j), Femme (2 à 4 mg/j)
- **Absorption du fer** : 1 à 2 mg/j, duodénum
- **Transport du fer** : 4 mg (0,2% du fer total) (transferrine)
- **Réserves en fer** : 1 g de fer (foie, rate et moelle osseuse)
 - Ferritine (15% du fer total), forme soluble
 - Hémosidérine (10% du fer total), forme insoluble
- **Pertes** : 1 à 2 mg/j, faibles (urines ou desquamation)

Le FER dans l'organisme



Enzymes
hémiques
0,01 g

Plasma
0,003 g



IV.2- Facteurs exogènes de régulation

Vitamine B9
(Acide Folique)

Vitamine B12
(Cobalamine)

Rôle

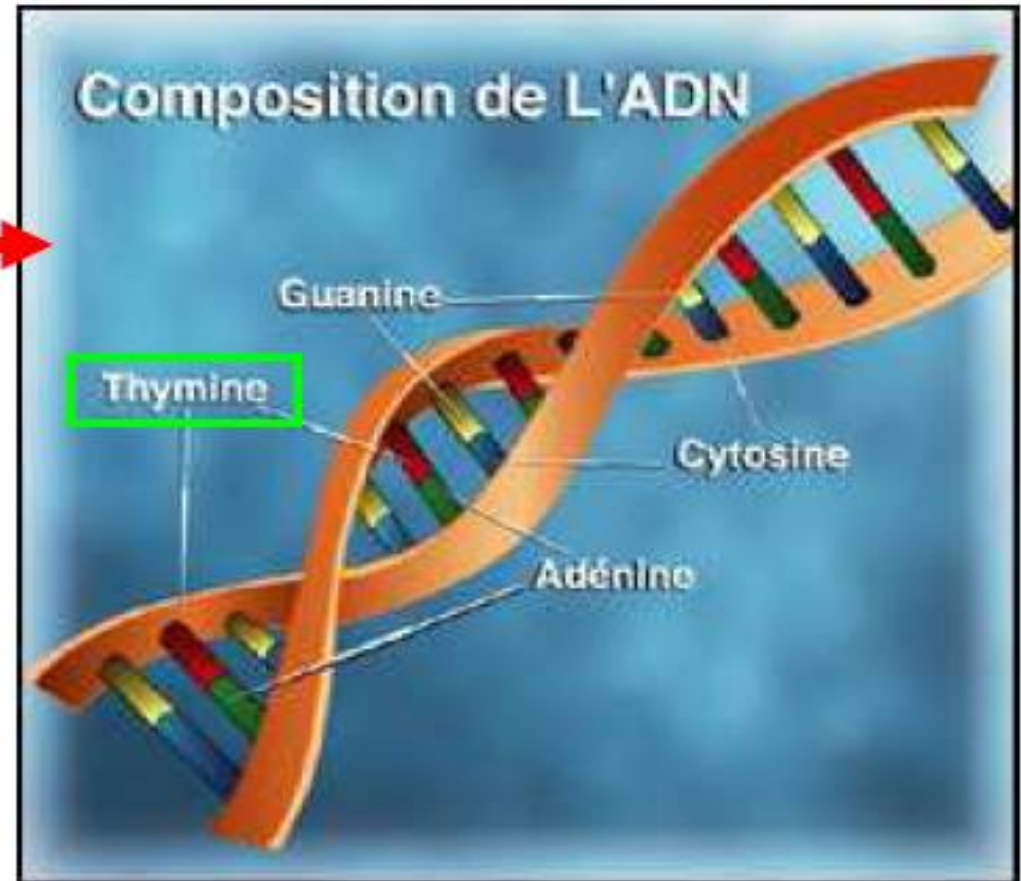


Synthèse des acides nucléiques

Carence

Hématopoïèse inefficace

Effets plus marqués sur
érythropoïèse : **anémie
mégaloblastique**



→ Vitamines « anti-mégaloblastiques »

❖ Vitamine B12

- Apports quotidien: 50 yg/j, protéines animales
- Besoins quotidiens: 2 à 3 yg/j
- Absorption: iléon distal (Facteur Intrinsèque)
- Transport : Transcobalamines I, II, III
- Réserves : 3 à 4 mg (foie, cœur, rate) (3 à 4 ans)
- Pertes : minimales (urines et selles).

❖ Acide folique

- Apports quotidiens : 0,5 à 1 mg/j (protéines animales et végétales)
- Besoins quotidiens: 100 à 400 $\mu\text{g}/\text{j}$
- Absorption : jéjunum proximal
- Transport : libre ou lié (albumine et α_2 macroglobuline)
- Réserves: 10 à 15 mg (foie, épuisables en 1 à 4 mois)
- Pertes : minimales (urines et selles).

Conclusion

La majorité des cellules sanguines matures sont destinées à vivre seulement de quelques heures (PN) à quelques semaines (GR) avant d'être détruites.

Afin de compenser cette destruction rapide, le système hématopoïétique doit produire environ 10^{13} cellules par jour

Cette intense production journalière a lieu normalement dans la moelle osseuse chez l'homme et est régulée par un système complexe de facteurs de croissance et d'inhibiteurs, le tout dans un écosystème très adapté: le micro-environnement ou stroma médullaire.