

UNIVERSITE MOHAMMED V -SOUISSI-
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°:64

LES CELLULES ADIPEUSES ET
HEMATOPOIESE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mr. BELKHADIR Imad

Né le 14 Septembre 1988 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Cellules adipeuses – hématopoïèse - cellules souches
mésenchymateuses - microenvironnement médullaire

MEMBRES DE JURY

Mr. M. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. S. MRANI

Professeur de Virologie

Mr. Y. SEKHSOUKH

Professeur de Microbiologie

JUGES

Mr. M. BOUI

Professeur de Dermatologie

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

- Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

- | | | |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 1. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 2. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|----|------------------------------|------------------------|
| 3. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 4. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 5. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 6. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|----|-------------------------------|----------------|
| 7. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 8. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | | |
|----|-----------------------|----------------|
| 9. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
|----|-----------------------|----------------|

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 10. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 11. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 12. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 13. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|-------------------------|
| 14. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 15. | Pr. BENSALID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 16. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 17. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|--------------------------|
| 18. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 19. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 20. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 21. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 22. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 23. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 24. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 25. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 26. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 27. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 28. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 29. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 30. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 31. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 32. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 33. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 34. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 36. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 37. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 38. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 39. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|-------------------------------------|------------------------|
| 40. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 41. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 42. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 43. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 44. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 45. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |

46.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
47.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
48.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
49.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
50.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
51.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
52.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
53.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
54.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
55.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

56.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
57.	Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
58.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
59.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
60.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
61.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
62.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
63.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
64.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
65.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
66.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
67.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
68.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
69.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

70.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
71.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
72.	Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
73.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
74.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
75.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
76.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
77.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
78.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
79.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
80.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
81.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
82.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
83.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
84.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
85.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
86.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie

- | | | |
|-----|----------------------------------|----------------------------|
| 87. | Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 88. | Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 89. | Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 90. | Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 91. | Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 92. | Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 93. | Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |

Mars 1994

- | | | |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 94. | Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 95. | Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 96. | Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 97. | Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 98. | Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 99. | Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 100. | Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 101. | Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 102. | Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 103. | Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 104. | Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 105. | Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 106. | Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 107. | Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| 108. | Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 109. | Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 110. | Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 111. | Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 112. | Pr. BEDDOUCHE Amoqrane* | Urologie |
| 113. | Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 114. | Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 115. | Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 116. | Pr. EL MESNAOUI Abbes | Chirurgie Générale |
| 117. | Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 118. | Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 119. | Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique
et Hygiène |
| 120. | Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 121. | Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 122. | Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 123. | Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 124. | Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 125. | Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 126. | Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

127.	Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
128.	Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
129.	Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
130.	Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
131.	Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
132.	Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
133.	Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
134.	Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
135.	Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
136.	Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
137.	Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
138.	Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

139.	Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
140.	Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
141.	Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
142.	Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
143.	Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
144.	Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
145.	Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
146.	Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
147.	Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
148.	Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
149.	Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
150.	Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
151.	Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
152.	Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
153.	Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
154.	Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
155.	Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
156.	Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

157.	Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
158.	Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
159.	Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
160.	Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
161.	Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
162.	Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
163.	Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
164.	Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

165. Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie
166. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
167. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

168. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
169. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
170. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
171. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
172. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
173. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
174. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
175. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
176. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
177. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
178. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
179. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
180. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
181. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
182. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
183. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
184. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
185. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

186. Pr. AIDI Saadia Neurologie
187. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
188. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
189. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
190. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
191. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
192. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
193. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
194. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
195. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
196. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
197. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
198. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
199. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
200. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
201. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
202. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

203. Pr. NASSIH Mohamed* Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 204. Pr. ROUIMI Abdelhadi Neurologie

Décembre 2001

205. Pr. ABABOU Adil Anesthésie-Réanimation
 206. Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
 207. Pr. BELMEKKI Mohammed Ophtalmologie
 208. Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie
 209. Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
 210. Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie
 211. Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
 212. Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
 213. Pr. BENOUACHANE Thami Pédiatrie
 214. Pr. BENYOUSSEF Khalil Dermatologie
 215. Pr. BERRADA Rachid Gynécologie Obstétrique
 216. Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie
 217. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi Anatomie
 218. Pr. BOUHOUCHE Rachida Cardiologie
 219. Pr. BOUMDIN El Hassane* Radiologie
 220. Pr. CHAT Latifa Radiologie
 221. Pr. CHELLAOUI Mounia Radiologie
 222. Pr. DAALI Mustapha* Chirurgie Générale
 223. Pr. DRISSE Sidi Mourad* Radiologie
 224. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira Gynécologie Obstétrique
 225. Pr. EL HIJRI Ahmed Anesthésie-Réanimation
 226. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid Neuro-Chirurgie
 227. Pr. EL MADHI Tarik Chirurgie-Pédiatrique
 228. Pr. EL MOUSSAIF Hamid Ophtalmologie
 229. Pr. EL OUNANI Mohamed Chirurgie Générale
 230. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil Radiologie
 231. Pr. ETTAIR Said Pédiatrie
 232. Pr. GAZZAZ Miloudi* Neuro-Chirurgie
 233. Pr. GOURINDA Hassan Chirurgie-Pédiatrique
 234. Pr. HRORA Abdelmalek Chirurgie Générale
 235. Pr. KABBAJ Saad Anesthésie-Réanimation
 236. Pr. KABIRI EL Hassane* Chirurgie Thoracique
 237. Pr. LAMRANI Moulay Omar Traumatologie Orthopédie
 238. Pr. LEKEHAL Brahim Chirurgie Vasculaire Périphérique
 239. Pr. MAHASSIN Fattouma* Médecine Interne
 240. Pr. MEDARHRI Jalil Chirurgie Générale
 241. Pr. MIKDAME Mohammed* Hématologie Clinique
 242. Pr. MOHSINE Raouf Chirurgie Générale
 243. Pr. NOUINI Yassine Urologie
 244. Pr. SABBAH Farid Chirurgie Générale

245. Pr. SEFIANI Yasser
 246. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

- | | |
|---|---|
| 247. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane* | Anatomie Pathologique |
| 248. Pr. AMEUR Ahmed * | Urologie |
| 249. Pr. AMRI Rachida | Cardiologie |
| 250. Pr. AOURARH Aziz* | Gastro-Entérologie |
| 251. Pr. BAMOU Youssef * | Biochimie-Chimie |
| 252. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 253. Pr. BENBOUAZZA Karima | Rhumatologie |
| 254. Pr. BENZEKRI Laila | Dermatologie |
| 255. Pr. BENZZOUBEIR Nadia* | Gastro-Entérologie |
| 256. Pr. BERNOUSSI Zakiya | Anatomie Pathologique |
| 257. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya | Psychiatrie |
| 258. Pr. CHOHO Abdelkrim * | Chirurgie Générale |
| 259. Pr. CHKIRATE Bouchra | Pédiatrie |
| 260. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique |
| 261. Pr. EL ALJ Haj Ahmed | Urologie |
| 262. Pr. EL BARNOUSSI Leila | Gynécologie Obstétrique |
| 263. Pr. EL HAOURI Mohamed * | Dermatologie |
| 264. Pr. EL MANSARI Omar* | Chirurgie Générale |
| 265. Pr. ES-SADEL Abdelhamid | Chirurgie Générale |
| 266. Pr. FILALI ADIB Abdelhai | Gynécologie Obstétrique |
| 267. Pr. HADDOUR Leila | Cardiologie |
| 268. Pr. HAJJI Zakia | Ophtalmologie |
| 269. Pr. IKEN Ali | Urologie |
| 270. Pr. ISMAEL Farid | Traumatologie Orthopédie |
| 271. Pr. JAAFAR Abdeloihab* | Traumatologie Orthopédie |
| 272. Pr. KRIOULE Yamina | Pédiatrie |
| 273. Pr. LAGHMARI Mina | Ophtalmologie |
| 274. Pr. MABROUK Hfid* | Traumatologie Orthopédie |
| 275. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss* | Gynécologie Obstétrique |
| 276. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid* | Cardiologie |
| 277. Pr. MOUSTAINE My Rachid | Traumatologie Orthopédie |
| 278. Pr. NAITLHO Abdelhamid* | Médecine Interne |
| 279. Pr. OUJILAL Abdelilah | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 280. Pr. RACHID Khalid * | Traumatologie Orthopédie |
| 281. Pr. RAISS Mohamed | Chirurgie Générale |
| 282. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha* | Pneumophtisiologie |
| 283. Pr. RHOU Hakima | Néphrologie |
| 284. Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 285. Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 286. Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

287.	Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
288.	Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
289.	Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
290.	Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
291.	Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
292.	Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
293.	Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
294.	Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
295.	Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
296.	Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
297.	Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
298.	Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
299.	Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
300.	Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
301.	Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
302.	Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
303.	Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
304.	Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
305.	Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
306.	Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
307.	Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
308.	Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
309.	Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
310.	Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

311.	Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
312.	Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
313.	Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
314.	Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
315.	Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
316.	Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
317.	Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
318.	Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
319.	Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
320.	Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
321.	Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
322.	Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
323.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
324.	Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
325.	Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
326.	Pr. HAJJI Leila	Cardiologie

- | | |
|------------------------------------|---------------------------------|
| 327. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 328. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 329. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 330. Pr. KENDOUSI Mohamed* | Cardiologie |
| 331. Pr. LAAROUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 332. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 333. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 334. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 335. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 336. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 337. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

Avril 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |
| 435. Pr. ESSAMRI Wafaa | Gastro-entérologie |
| 436. Pr. FELLAT Ibtissam | Cardiologie |
| 437. Pr. FAROUDY Mamoun | Anesthésie Réanimation |
| 438. Pr. GHADOUANE Mohammed* | Urologie |
| 439. Pr. HARMOUCHE Hicham | Médecine Interne |
| 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine | Microbiologie |
| 442. Pr. JROUNDI Laila | Radiologie |
| 443. Pr. KARMOUNI Tariq | Urologie |
| 444. Pr. KILI Amina | Pédiatrie |
| 445. Pr. KISRA Hassan | Psychiatrie |
| 446. Pr. KISRA Mounir | Chirurgie – Pédiatrique |
| 447. Pr. KHARCHAFI Aziz* | Médecine Interne |
| 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader* | Pharmacie Galénique |
| 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine* | Parasitologie |
| 450. Pr. MANSOURI Hamid* | Radiothérapie |
| 451. Pr. NAZIH Naoual | O.R.L |
| 452. Pr. OUANASS Abderrazzak | Psychiatrie |
| 453. Pr. SAFI Soumaya* | Endocrinologie |
| 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra | Psychiatrie |
| 455. Pr. SEFIANI Sana | Anatomie Pathologique |
| 456. Pr. SOUALHI Mouna | Pneumo – Phtisiologie |

457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

- | | |
|----------------------------------|---|
| 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid | Anesthésie réanimation |
| 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid | Anesthésier réanimation |
| 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar * | Anesthésie réanimation |
| 462. Pr. BAITE Abdelouahed * | Anesthésie réanimation |
| 463. Pr. TOUATI Zakia | Cardiologie |
| 464. Pr. OUZZIF Ez zohra * | Biochimie |
| 465. Pr. BALOUCH Lhousaine * | Biochimie |
| 466. Pr. SELKANE Chakir * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 467. Pr. EL BEKKALI Youssef * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi * | Chirurgie cardio vasculaire |
| 469. Pr. EL ABSI Mohamed | Chirurgie générale |
| 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader * | Chirurgie générale |
| 471. Pr. ACHOUR Abdessamad * | Chirurgie générale |
| 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq* | Chirurgie générale |
| 473. Pr. GHARIB Noureddine | Chirurgie plastique |
| 474. Pr. TABERKANET Mustafa * | Chirurgie vasculaire périphérique |
| 475. Pr. ISMAILI Nadia | Dermatologie |
| 476. Pr. MASRAR Azlarab | Hématologie biologique |
| 477. Pr. RABHI Monsef * | Médecine interne |
| 478. Pr. MRABET Mustapha * | Médecine préventive santé publique et hygiène |
| 479. Pr. SEKHSOKH Yessine * | Microbiologie |
| 480. Pr. SEFFAR Myriame | Microbiologie |
| 481. Pr. LOUZI Lhoussain * | Microbiologie |
| 482. Pr. MRANI Saad * | Virologie |
| 483. Pr. GANA Rachid | Neuro chirurgie |
| 484. Pr. ICHOU Mohamed * | Oncologie médicale |
| 485. Pr. TACHFOUTI Samira | Ophtalmologie |
| 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine | Ophtalmologie |
| 487. Pr. MELLAL Zakaria | Ophtalmologie |
| 488. Pr. AMMAR Haddou * | ORL |
| 489. Pr. AOUI Sarra | Parasitologie |
| 490. Pr. TLIGUI Houssain | Parasitologie |
| 491. Pr. MOUTAJ Redouane * | Parasitologie |
| 492. Pr. ACHACHI Leila | Pneumo phtisiologie |
| 493. Pr. MARC Karima | Pneumo phtisiologie |
| 494. Pr. BENZIANE Hamid * | Pharmacie clinique |
| 495. Pr. CHERKAOUI Naoual * | Pharmacie galénique |
| 496. Pr. EL OMARI Fatima | Psychiatrie |
| 497. Pr. MAHI Mohamed * | Radiologie |
| 498. Pr. RADOUANE Bouchaïb * | Radiologie |
| 499. Pr. KEBDANI Tayeb | Radiothérapie |

500. Pr. SIFAT Hassan *
501. Pr. HADADI Khalid *
502. Pr. ABIDI Khalid
503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Radiothérapie
Radiothérapie
Réanimation médicale
Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*
Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Ahmed JAHID
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. RAISSOUNI Maha *
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. BELAIZI Mohamed *

Chirurgie pédiatrique
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie générale
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Cardiologie
Médecine interne
Psychiatrie
Psychiatrie

Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. BENCHEBBA Drissi *

Pneumophtisiologie
Traumatologie orthopédique

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Généétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
biologie moléculaire
Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

A la mémoire de feu mon père que Dieu l'accueille

dans vaste son paradis

A ma mère chérie que Dieu te protège

Je retiendrai de vous rigueur, patience, abnégation de soi, respect et humilité. Je vous dédie cette thèse, en consécration de vos sacrifices et de vos peines tout au long de ce périple d'étude. Jamais je ne pourrais oublier ce que vous avez pu endurer pour faire de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui, rempli de l'affection et la tendresse que vous m'avez apporté depuis ma naissance, fort de l'éducation et des nobles valeurs que vous m'avez inculqué. Cette thèse exprime ma gratitude, ma reconnaissance, d'avoir inspiré ma vie tout au long de ces années.

Je prie le bon Dieu de me donner force, et temps pour pouvoir continuer dans le chemin que vous m'avez tracé, et vous rendre fier de moi, fier de vous-même.

Sans vous, je suis néant. Je vous dois mon présent, mon passé et mon futur. Je vous aime tout les deux,

A Mon Oncle Pr Belkhadir Jamal et à son épouse Pr Senouci Karima

Cette thèse est un moment de reconnaissance à vous, d'avoir inspiré mes ambitions, d'avoir incrusté en moi, en parfaite complicité avec mes parents, le goût de l'excellence, l'amour de la science. Vous êtes et vous serez toujours mes deuxièmes parents, mes idoles et mes exemples utopiques.

Je ne saurais remercier votre soutien inconditionnel à ma petite personne. Merci d'avoir toujours attisé en moi l'étincelle de la recherche, de la science, merci du fond du cœur. Que Dieu vous garde, vous procure une longue vie, et garde vos enfants.

A mes frères Amine et Anass

Je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance, de m'avoir toujours épaulé dans les moments de pépin, de m'avoir toujours soutenu dans toutes mes entreprises. Je ne saurais exprimer les sentiments fraternels que j'éprouve à votre égard. Que Dieu vous protège et fasse entrer de la joie dans vos vies. Merci Amine, Merci Anass .

A mes cousins et cousines adorés,

*A Kawtar, Sanae, Aya, Kamal, Siham, Safae, Hanae, Wafae, Anis, Mounir, Amine,
Hicham,*

Merci de m'avoir toujours épaulé, de m'avoir considéré l'un des vôtres.

A mes tantes et oncles paternels

A mes tantes et oncles maternels

*Merci d'avoir couvert mon existence parmi vous d'affection, de joie et de bons moments, je
vous adore et vous remercie du plus profond de mon cœur.*

A mes amis chers amis

*Akira sempai, Kamaru sempai, Amine sempai, Imane chan, Lamiae chan, Faty chan et
Asmae chan, Yassin aniki, Nazaru sempai et Herumetto kun*

*Vous avez inspiré ma vie « à la japonaise », vous étiez toujours là quand j'avais le plus
besoin de votre présence, je vous remercie et vous adore tout un chacun, à la mémoire de tous
les moments idylliques et les Ryokou que nous avons passé ensemble. Avec le sourire je vous
remercie mes vieux amis de la façon qui vous enchante : ARIGATOU GOZAIMASHITA.*

A ma très chère amie, Dr Zineb Mesbahi

PIU, tu as été la première personne que j'ai connue en pharmacie, saches que par ta gentillesse, ta disponibilité et ton humeur toujours joviale, tu as inspiré mes années d'études en pharmacie.

Merci à toi, mon amie, pour ton aide, ta compassion et ton support dans les moments les plus difficiles de ma vie. Tu occupes dans mon univers une place très spéciale. Je te dédie cette thèse Piu.

Je te souhaite du bonheur dans ta vie, et je prie le bon Dieu de faire durer notre amitié jusqu'à la fin des temps.

A mes amis de la section Pharmacie,

A abdelhamid, Belabbes, Titi, Nisrine, Rajae, Assem, Amal, Chamiae, Sangare,

A la 23^{ème}, 24^{ème} 25^{ème} et 26^{ème} promotion de pharmacie

Merci pour tous les moments de joie et de peine que nous avons partagé ensemble, merci d'avoir chacun par sa façon, inspiré ma petite existence, d'avoir été des amis exemplaires, des compagnons fidèles tout au long de ces années.

Je vous souhaite tous du bonheur et une vie pleine de réussite.

Remerciements

*A notre maître président du jury
Monsieur le Professeur Adnaoui
Professeur de Médecine interne*

*Vous m'avez accordé l'honneur de présider le jury de notre modeste thèse.
Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, et ceci malgré vos obligations
professionnelles et votre temps compté.*

*Votre disponibilité, votre gentillesse et vos encouragements ont fait m'ont permis
d'appréhender mon travail avec de la sûreté et de confiance en soi.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre gratitude, notre admiration sans
égale et notre profond respect à votre personne.*

*A notre maître rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'hématologie*

Vous avez bien voulu nous confier ce travail, et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

*Vous nous avez conféré le meilleur des encadrements en dépit de toutes vos obligations
professionnelles.*

*Je retiendrai de vous, votre sens du devoir, votre dévouement pour votre discipline de
prédilection et pour le travail de recherche de quelque nature qu'il soit.*

Veillez accepter professeur, mes sentiments les plus respectueux

A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Nezha Masaoudi
Professeur d'hématologie biologique

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Saad Mrani
Professeur de Virologie

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur en microbiologie

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Mohammed Boui
Professeur en dermatologie

*Je voue remercie de m'avoir fait l'honneur de juger de mon humble travail, et vous pris
d'agréer mes sentiment les plus respectueux.*

Les Abréviations

CFU-S	: Colony forming units-Spleen
CFU-G	: Colony forming units Granulocyte/monocyte
CFU-MK	: Colony forming units-Megacaryocyte
CFU-E	: Colony forming units-Erythroblaste
BFU-E	Burst forming units-Erythroblaste
BMSC:	Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells
MSC:	Mesenchymal Stem cells
Wnt:	Wingless
PPAR γ :	Péroxyosome Prolifération activated Receptor
TNF α :	Tumor Necrosis Factor α
PBEF:	Pré-B Cell Colony Enhancing Factor
ICAM:	Intracellular adhesion molecule
MCP-1:	Monocyte Chemoattractant Protein-1
HSPC:	Highly specific Progenitor Cells
CSH:	Cellules souche hématopoiétique
GFP:	Green Fluorescent Protein
RANKL:	Receptor Activator of Nuclear factor KappaB Ligand
CXCL-12:	Chemokine (C-X-C motif) liguand-12
CAR:	CXCL-12 Abundant Reticular
DKK-1:	Dickkopf-related protein-1
LRP-5:	Low desity Lipoprotein receptor related protein-5
DLL:	Delta-like Ligand
Tie-2:	Tyrosine kinase-Immunoglobuline like- EGF-like Domain-2
CXCR4:	Chemokine receptor Type4

Sommaire

I- Introduction

II- Rappels sur l'hématopoïèse

1- Sièges

2- Les compartiments de l'hématopoïèse

III- les blocs cellulaires hématopoïétiques

a. Les cellules souches stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse

b. cellules souches mésenchymateuse(MSC) et cellules souches hématopoïétiques

c. Notion de niche hématopoïétique

- Niche et cellule souche

- Niche et hématopoïèse

IV- Les adipocytes médullaires : rôle hématopoïétique et immunitaire

1- Données histologiques

2- Principales libérines adipocytaires

3- Interaction entre adipocytes et cellules inflammatoires immunitaires

4- Interaction entre tissu adipeux et lymphocytes

V-/ Notion de Niche hématopoïétique :

I- Introduction :

Le tissu adipeux est un organe complexe constitué de nombreux types cellulaires. La découverte récente de cellules stromales et progénitrices, aux potentialités de différenciation variées et d'isolement facile, ouvre de nouvelles perspectives dans le domaines de la clinique. Les modèles animaux en révèlent l'intérêt pour améliorer la trophicité et la vascularisation des tissus, afin de moduler la réponse inflammatoire et immune, et pour soutenir l'hématopoïèse. Après avoir été longtemps considéré comme un simple tissu de stockage , puis avoir été impliqué dans les dysrégulations endocriniennes et métaboliques , le tissus adipeux gagne actuellement une image beaucoup plus positive, non seulement comme un réservoir abondant de cellules pour la thérapie cellulaire, mais aussi comme une nouvelle artillerie de soutien de l' hématopoïèse. .

On s'est intéressé à l'exploration de la relation entre tissu adipeux et os pendant près d'un siècle. Aujourd'hui encore, cette thématique continue de fasciner beaucoup de disciplines, notamment l'hématologie, et l'endocrinologie. Nous nous proposons dans e travail de mettre la lumière sur les découvertes critiques relatives à certaines questions fondamentales : Quel rôle incombe au tissu adipeux dans le processus de l'hématopoïèse ?pourrait il avoir une incidence sur certaines maladies liée à la déficience en hématopoïèse ? Pourquoi la quantité de graisse de moelle augmente avec l'âge ? Existe-t-il des connections endocrines ou paracrines entre tissu adipeux et os ?

II- Rappels sur l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines. Les cellules sanguines sont pour la plupart d'entre elles très différenciées, éléments terminaux et fonctionnels de lignées. Elles n'ont pas ou peu de possibilités de synthèse protéique et de division cellulaire (les hématies et les plaquettes n'ont pas de noyau). Leur durée de vie est courte, elle va de quelques heures pour les polynucléaires, quelques jours pour les plaquettes, quelques mois pour les hématies. Cependant leur nombre est très élevé comme le montre les résultats d'un hémogramme.

L'hématopoïèse assure donc une production quantitativement très importante: chaque jour la moelle osseuse produit environ 10^{13} cellules sanguines. Ceci correspond à la production de plus de 2 millions d'hématies par seconde. Cette considérable activité de production est assurée par une petite population de cellules de la moelle osseuse appelées cellules souches hématopoïétiques. Elle doit de plus être contrôlée afin de maintenir à peu près constant le nombre de cellules sanguines malgré des variations de consommation importantes liées à des circonstances physiologiques et pathologiques (hémorragies, infections ...). Cette régulation repose sur des mécanismes cellulaires et humoraux (facteurs de croissance, ...)

1- Sièges :

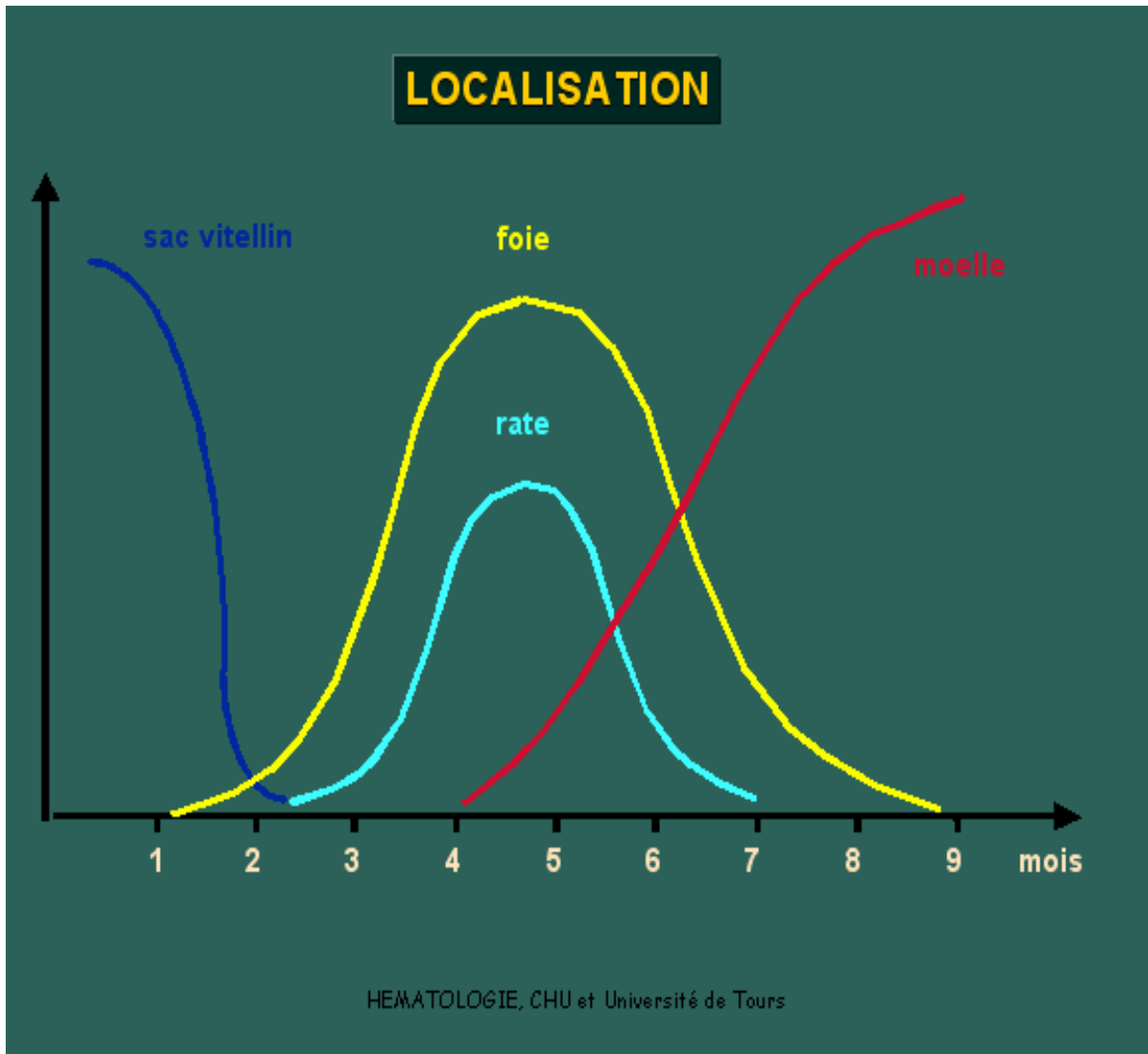
Le siège de l'hématopoïèse varie :

L'hématopoïèse fœtale lors de la vie intra-utérine : s'effectue au niveau du tissu conjonctif embryonnaire jusqu'au 2^{ème} mois. Est hépatique et splénique du 2^{ème} au 6^{ème} mois. Devient médullaire à partir du 4^{ème} mois et coïncide avec le développement des ébauches osseuses.

Après la naissance l'hématopoïèse normale est localisée exclusivement dans la moelle osseuse. Jusque l'âge de 5 ans tous les os ont une activité hématopoïétique. Ensuite cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques).

La moelle osseuse active est remplie de cellules souches en division et de précurseurs de cellules sanguines matures, la prédominance des érythrocytes en maturation lui donnant une intense coloration rouge, d'où son appellation de moelle rouge.

Le dogme accepté jusqu'ici postule qu'avec l'âge, la moelle des os périphériques devient moins active, et contient de plus en plus d'adipocytes, et décrit l'involution progressive de la moelle jaune au dépend de la moelle rouge. La donne semble donc changer, au profit d'une nouvelle conception « dynamique » de la moelle jaune, qui revendique clairement une activité de soutien de l'hématopoïèse. Chez les rongeurs la rate et la moelle osseuse ont une activité hématopoïétique. Cette différence avec l'être humain est importante pour comprendre et interpréter les nombreuses expériences effectuées sur des souris, Ayant permis la mise en évidence et la caractérisation des cellules souches.



Source : faculté de médecine de Tours, France (<http://fmc.med.univ-tours.fr>)

Fig 1 : Sièges de l'hématopoïèse (de la vie intra-utérine jusqu'à la naissance)

3-Les compartiments de l'hématopoïèse :

Toutes les cellules sanguines ou éléments figurés du sang, sont produits à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule souche multipotente ou cellule souche primitive. Sous l'influence de facteurs stimulants une cellule souche multipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un progéniteur (cellule souche différenciée ou " engagée ").

Après plusieurs divisions aboutissant à des cellules souches engagées à la potentialisation de différenciation de plus en plus limitée, les progéniteurs deviennent spécifiques d'une seule lignée. On aboutit alors aux précurseurs, cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse. Ces précurseurs se divisent ensuite et mûrent. Ils correspondent à la majorité des cellules vues sur un étalement de moelle osseuse ou sur une biopsie ostéomédullaire (BOM). La maturation terminale aboutit aux cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang.

L'hématopoïèse comporte 4 compartiments:

- Le compartiment des cellules souches multipotentes
- Le compartiment des progéniteurs
- Le compartiment des précurseurs
- Le compartiment des cellules matures

a) Les cellules souches primitives :

Les cellules souches ont deux propriétés essentielles: la capacité d'auto-renouvellement et la capacité de différenciation. L'auto-renouvellement, correspond à la multiplication sans différenciation permettant de maintenir intact un pool de cellules souches primitives et donc le potentiel de l'hématopoïèse.

La différenciation, exprime la possibilité, sous l'influence de facteurs de croissance, de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers plusieurs ou une lignée. La cellule perd alors sa multipotence pour devenir une cellule souche engagée.

Lors d'une hématopoïèse normale il existe un équilibre entre la production des cellules souches par division cellulaire (autorenouvellement) et la perte des cellules souches par engagement vers les lignées cellulaires (différenciation). L'existence d'une cellule souche multipotente a été prouvée par l'expérience de Till et Mc Culloch (1961) : L'irradiation d'une souris détruit son tissu hématopoïétique et induit une aplasie médullaire mortelle en l'absence de greffe de moelle osseuse. Au contraire, si une greffe est réalisée (injection de quelques ml de moelle d'une souris syngénique) l'animal ne décède pas d'insuffisance médullaire. Vers le 10^{ème} jour sa rate est remplie d'amas cellulaires macroscopiques (colonies). Ces colonies sont mixtes c'est à dire constituées de cellules appartenant à plusieurs lignées cellulaires. Une colonie observée correspondant à une cellule souche injectée. On les appelle CFU-S ("Colony Forming Unit-Spleen").

Toutes les cellules d'une colonie proviennent bien d'une même cellule souche multipotente : ceci est prouvé en répétant la même expérience mais après avoir induit dans les cellules greffées des anomalies chromosomiques variées. Chaque cellule d'une même colonie possède une anomalie chromosomique identique à celle observée dans toutes les cellules de la colonie. La même anomalie est retrouvée dans les cellules érythroïdes, granuleuses, lymphocytaires B ou mégacaryocytaires). Par ces mêmes techniques cytogénétiques on a démontré qu' une anomalie induite dans le greffon est retrouvée quelques mois plus tard dans certains lymphocytes T de la souris.

La CFU-S est donc réellement multipotente. Elle est de plus douée d'autorenouvellement puisque l'injection d'une colonie splénique à une nouvelle souris irradiée permet la reconstitution de l'hématopoïèse de cette souris.

Chez l'être humain l'existence des cellules souches primitives est prouvée par les techniques de cultures de moelle in vitro, et par la pathologie. L'un des exemple les plus éloquents à ce titre est sans doute le cas de la leucémie myéloïde chronique(LMC), maladie caractérisée par une anomalie chromosomique acquise (dite du chromosome de Philadelphie). Cette anomalie est retrouvée dans toutes les lignées hématopoïétiques. Elle n'est pas retrouvée dans les cellules non hématopoïétiques.

Les femmes hétérozygotes pour l'enzyme G6PD possèdent dans toutes les cellules de leur organisme soit l'isoenzyme A soit l'isoenzyme B (50% des cellules ont un isoenzyme, 50% l'autre isoenzyme). Lorsque ces femmes sont atteintes de certaines pathologies de l'hématopoïèse on a pu montrer que toutes les cellules hématopoïétiques étaient clonales, possédant soit l'isoenzyme A

(100% des cellules) soit l'isoenzyme B (100% des cellules). Chez les mêmes patientes les cellules non hématopoïétiques (par exemple les cellules de la peau) restent réparties à 50% d'entre elles avec l'isoenzyme A et 50% avec l'isoenzyme B.

4 - Caractéristiques:

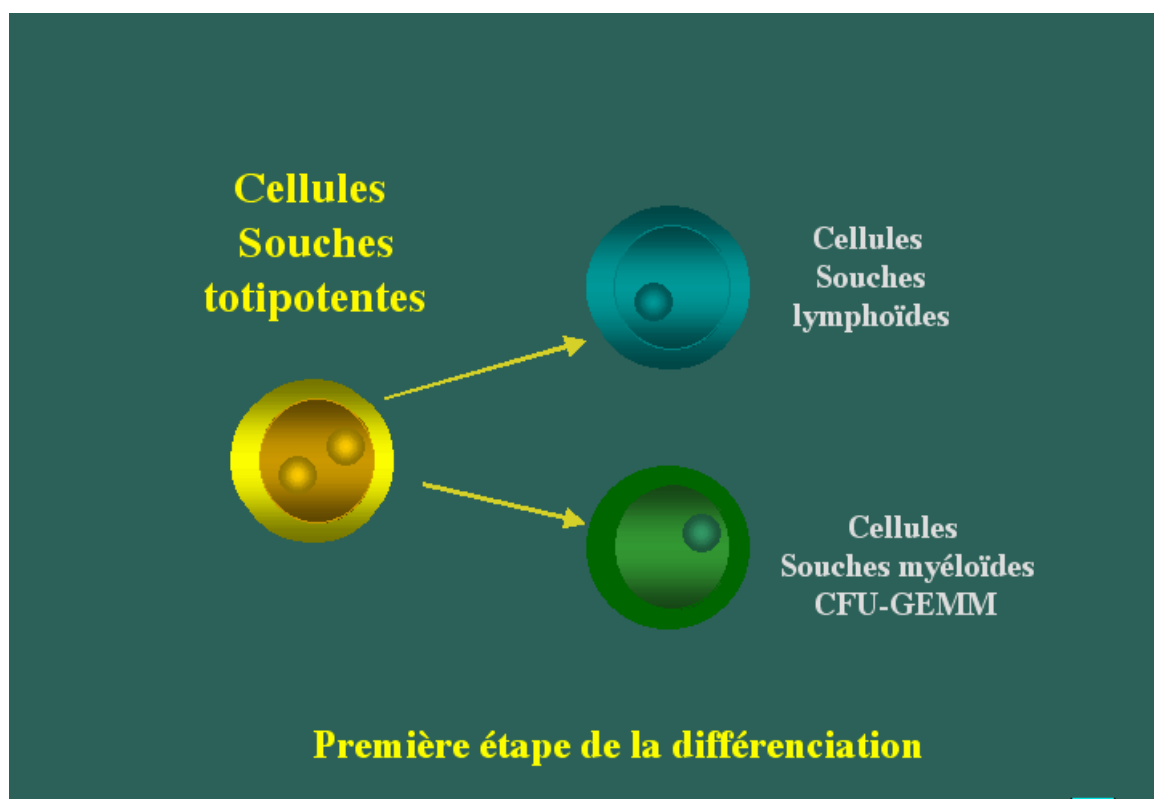
Les cellules souches multipotentes sont localisées dans la moelle osseuse mais certaines peuvent passer de façon temporaire dans le sang elles ne représentent qu'un faible pourcentage des cellules médullaires (0,01 à 0,05%) et ne sont pas identifiables morphologiquement (elles ressemblent à des petits lymphocytes).

Elles sont pour la plupart en dehors du cycle cellulaire en G0 et possèdent certains marqueurs immunologiques : CD 34+, Thy1+, CD 33 ,marqueurs de restriction de lignées négatifs, récepteur à la transferrine négatif, HLA DR Low, Rhodamine 123 Low. Ces cellules conservent leur propriétés après congélation à - 196° puis décongélation même de nombreux mois plus tard.

Les techniques de morphologie de la moelle osseuse (myélogramme, biopsie ostéomédullaire) ne sont pas adaptées pour observer et quantifier les cellules souches. Ces cellules peuvent être prélevées, concentrées puis congelées dans l'azote liquide. Lorsqu' une chimiothérapie très myélotoxique est nécessaire la reconstitution de l'hématopoïèse peut être réalisée par décongélation et réinjection de ces cellules souches au patient, c'est le principe de l'autogreffe de moelle osseuse. La probabilité d'auto-renouvellement pour une cellule souche doit être $> 0,5$ si l'on a besoin d'augmenter le nombre de cellules souches : cela

est montré in vivo après chimiothérapie, reconstitution post-greffe, expansion des cellules souches durant la vie foetale.

A l'état normal la majorité des cellules souches sont au repos, en Go. Il y a conservation des cellules souches (objectivée par cultures) après exposition avec des agents cytolytiques spécifiques du cycle cellulaire comme la thymidine tritiée (3HTdR), le 5 Fluoro-uracile (FU), la 4-OH-cyclophosphamide, la cytosine arabinoside (ARAC).



Source : faculté de médecine de Tours, France(<http://fmc.med.univ-tours.fr>)

Fig 2 : Première étape de la différenciation

b) Les progéniteurs :

La première différenciation d'une cellule souche multipotente après sa mise en cycle se fait vers la lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde.

La cellule souche lymphoïde possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B).

La cellule souche myéloïde est appelée CFU-GEMM. Chaque nom de progéniteur est définie par l'association du préfixe CFU ("Colony Forming Unit") suivi de(s) lettre(s) qui caractérisent les lignées dont elle garde le potentiel de différenciation (GEMM = Granuleuse, Erythrocytaire, Macrophage et Mégacaryocytaire). Cette cellule va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés:

Nom de la cellule, Potentialité, Cellule terminale : (voir schéma de l'hématopoïès)

Les progéniteurs perdent progressivement leur capacité d'autorenouvellement au fur et à mesure de leur avancement dans la différenciation. Ils restent peu nombreuses et non identifiables morphologiquement. Ils acquièrent les marqueurs immunologiques CD 33 et HLA-DR en plus du CD 34 déjà présent au stade de cellule souche multipotente. Ces déterminants antigéniques peuvent être reconnus par des anticorps monoclonaux. Les techniques de cultures des progéniteurs hématopoïétiques en milieu semi-solide permettent de quantifier les CFU-GEMM, CFU-GM, BFU-E, CFU-E et CFU-MK. Elles sont utiles dans l'exploration de certaines hémopathies affectant les cellules souches et sont

nécessaires pour apprécier le contenu des prélèvements de greffe de progéniteurs hématopoïétiques.

c) Les précurseurs : Les précurseurs hématopoïétiques sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée. Ce ne sont plus des cellules souches car elles ont perdu toute capacité d'autorenouvellement. Le compartiment des précurseurs a pour but la multiplication et la maturation cellulaire. Les précurseurs les plus immatures sont les myéloblastes (--> polynucléaires), les proérythroblastes (--> hématies), les mégacaryoblastes (--> plaquettes), les lymphoblastes (--> lymphocytes) et les monoblastes (--> monocytes). Ils sont localisés dans la moelle osseuse et explorés par les techniques de ponction-aspiration (myélogramme) et de biopsie (BOM = biopsie ostéomédullaire) de la moelle.

➤ La maturation:

Divers stades cytologiques sont observés dans chaque lignée pour aboutir aux cellules terminales fonctionnelles. Ces stades sont décrits dans les chapitres sur l'érythropoïèse et la granulopoïèse.

Les modifications morphologiques communes et générales liées à la maturation sont:

- la diminution de la taille cellulaire,
- la diminution du rapport nucléo-cytoplasmique,
- la disparition des nucléoles,
- la condensation de la chromatine.

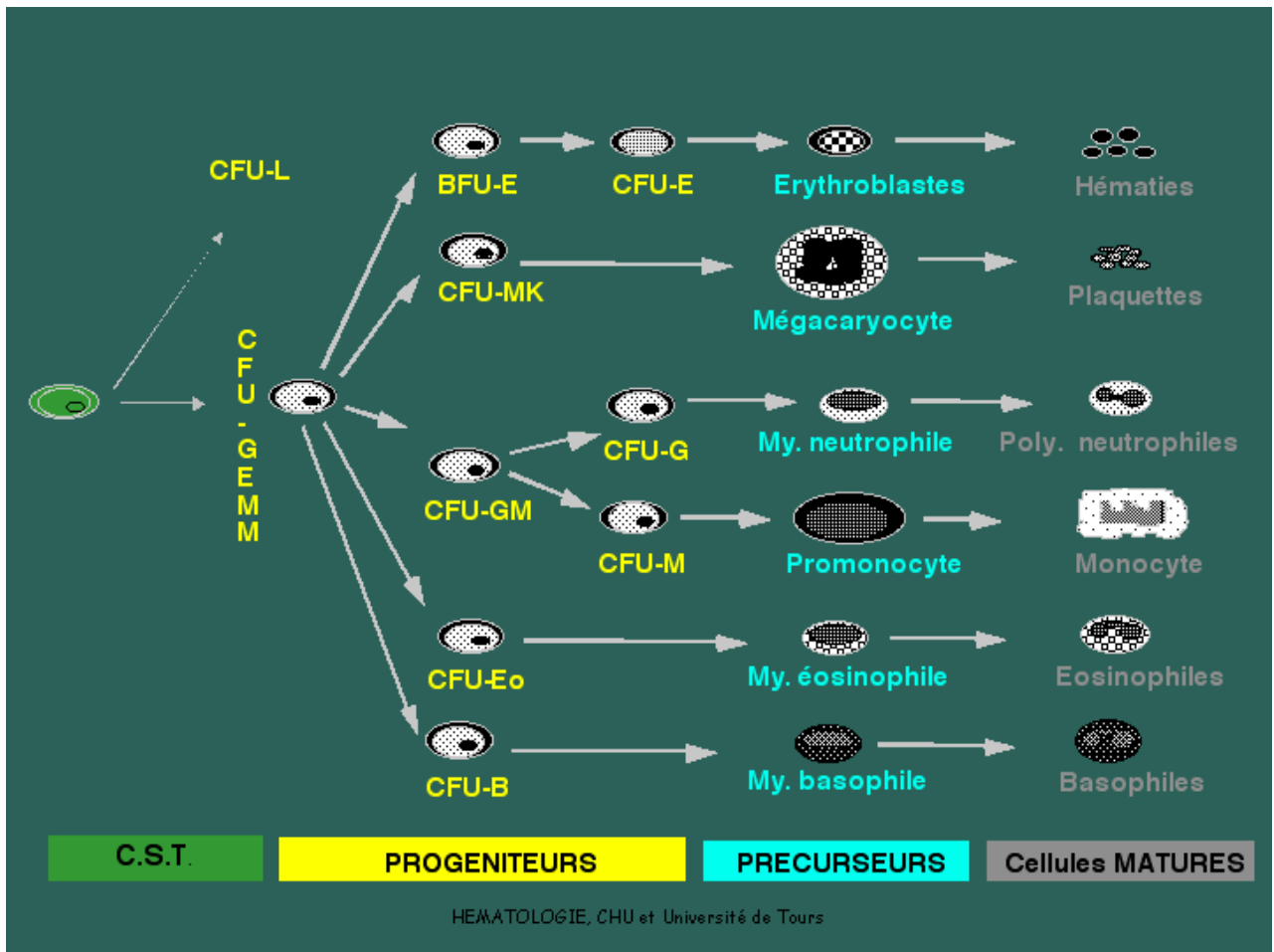
La maturation de chaque lignée induit également des modifications spécifiques:

- du noyau (par ex: polylobulation dans la lignée granuleuse),
- du cytoplasme (par ex: granulations spécifiques de la lignée granuleuse),
- de la membrane (apparition de protéines membranaires spécifiques reconnaissables par anticorps monoclonaux).

➤ La multiplication:

L'efficacité et le rendement de l'hématopoïèse seraient très faibles si à chaque précurseur ne correspondait qu'un seul élément figuré mature. Aussi, parallèlement à la maturation, chaque stade cytologique correspond à une division cellulaire. Selon les lignées il se produit ainsi entre 3 et 5 mitoses de sorte qu'un précurseur peut donner naissance à 32 cellules filles

Dans les précurseurs mégacaryocytaires la situation est très particulière: il n'y pas de division cellulaire mais une endomitose à l'intérieur des mégacaryocytes, la cellule doublant chaque fois son ADN. Les plaquettes sont des fragments de cytoplasme du mégacaryocyte qui seront libérées au moment de la mort de ce précurseur



Source : faculté de médecine de Tours, France (<http://fmc.med.univ-tours.fr>)

Fig 3 : Schéma simplifié de l'hématopoïèse

III- Les blocs cellulaires de l'hématopoïèse :

1- les cellules souches stromales mésenchymateuses de la moelle osseuse ou BMSC(Bone marrow Mesenchymal stromal cells)

la première preuve de la présence de ce que l'on nomme aujourd'hui « les cellules souches mésenchymateuses » ou MSC a été fournie par Friedenstein dans les années 1960.

Il décrit des « mécanocytes » adhérant ou Fibroblastes stromaux. Initialement, ces cellules ont été identifiées sur la base de leur capacité à induire la différenciation en adipocytes, chondrocytes et ostéoblastes, en réponse à des médiateurs inductifs.

Caplan identifie les progéniteurs multipotents comme des cellules souches mésenchymateuses(MSC), cet acronyme est largement accepté par la communauté scientifique, mais reste tout de même encore controversé.

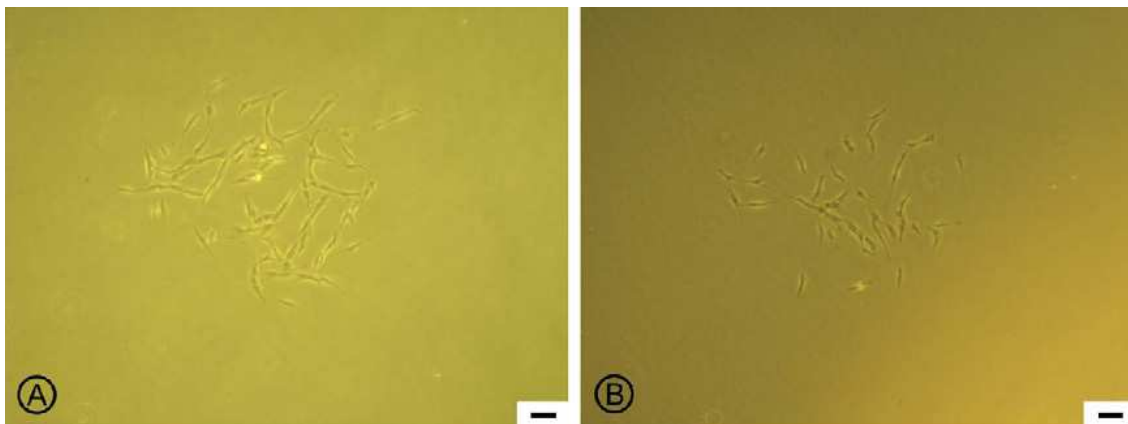
La fréquence in vivo des colonies formant les fibroblastes(CFU-F) des BMSC semble diminuer avec l'âge. En effet, elle est de 1 :10000 pour le nourrisson contre 1 :2000 000 à l'âge de 80 ans. Le déclin le plus remarquable survient entre l'enfance et l'adolescence car la fréquence des CFU-F n'est pas significativement différente entre l'adulte jeune(18-44ans) et l'adulte âgé(66-78ans) .

In vitro, les BMSC sont capables d'auto renouvellement, caractère qui correspond à la définition des cellules souches telle qu'adoptée par la société internationale de thérapie cellulaire. De plus, des études in vitro ont documenté la capacité des MSC à se différencier en lignées ectodermiques (épithéliales) et endodermiques (hépatocytes) en harmonie avec leur phénotype multipotent.

A noter, par ailleurs, que les BMSC montrent des caractéristiques hétérogènes, communes aussi bien aux cellules réticulo-endothéliales qu'aux péricytes, pré-adipocytes et aux pré-ostéoblastes.

Conséquence, la société internationale de thérapie cellulaire (ISCT) identifie des cellules comme étant des cellules souches stromales mésenchymateuses (MSC) si elles satisfont aux critères suivants :

- 1- adhérence plastique
- 2- expression des marqueurs de surface CD73, CD90 et CD105.
- 3- manque des marqueurs : CD11b ou CD14, CD19 ou CD79 α , CD43, CD45 et HA-DR.
- 4- Capacité de différenciation en adipocytes, chondrocytes et ostéoblastes in vitro.



Source : Mesenchymal stromal cells : biological properties and clinical prospects Transfusion Clinique et biologique 18;2011. 01.001

Fig 4: Morphologie des cellules adhérentes après étalement. Cellules fibroblastoïdes adhérentes dérivant du tissu adipeux(A) et de la moelle osseuse(B) sont morphologiquement similaires.

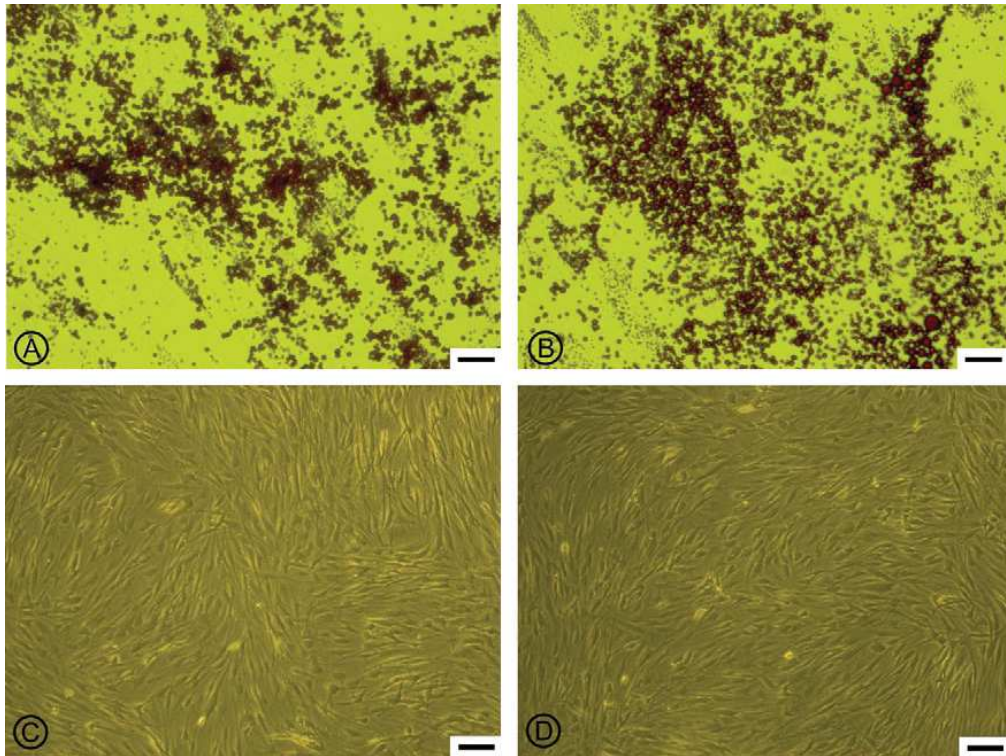
La différenciation des BMSC vers la lignée adipocytaire ou vers la lignée ostéoblastique semble régie par une relation inverse ; un nombre important d'études soutient, en effet, l'hypothèse que l'adipogenèse est favorisée par les hormones et facteurs de croissance au dépend de l'ostéogenèse et vice versa. [7-8]

A titre d'exemple le chemin de signalisation Wnt joue un rôle critique dans la régulation des BMSC vers les voies des adipocytes et des ostéoblastes. [9] Alors que le PPAR γ (recepteur activé de prolifération des péroxysomes) favorise souvent l'adipogénèse, il semble associé à la réduction de l'activité ostéogénique , c'est à dire à la perte d'Os.

Les cellules stromales mésenchymateuses assurent un rôle essentiel dans l'hématopoïèse en régulant l'autorenouvellement et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques par la production de facteurs de croissance, de cytokines régulatrices et l'établissement d'un tissu de soutien. [10] Ces propriétés ont été évaluées chez l'homme afin d'améliorer la prise de greffe des cellules souches hématopoïétiques. Le premier essai de co-injection de cellules stromales mésenchymateuses et de cellules souches hématopoïétiques autologues a été réalisé en 2000 chez 28 patientes atteintes de cancer du sein recevant une chimiothérapie haute dose . Le temps moyen pour obtenir des polynucléaires neutrophiles supérieurs à 500/_L et des plaquettes supérieures à 20 000/_L a été diminué respectivement à 8 et 8,5 jours. Étant donné l'impact délétère de la chimiothérapie sur le microenvironnement médullaire, des cellules stromales mésenchymateuses allogéniques d'un donneur sain furent rapidement préférées aux cellules stromales mésenchymateuses autologues.

L'étude de Lazarus et al. n'a d'abord montré aucune accélération de la reconstitution hématopoïétique en comparaison à un groupe témoin lorsque les cellules stromales mésenchymateuses allogéniques étaient injectées en même temps que les cellules souches hématopoïétiques. [11] Par la suite, plusieurs publications ont montré une accélération de la reconstitution hématopoïétique ou une diminution du rejet de greffe avec des cellules stromales mésenchymateuses allogéniques.

Pendant leur vie, hommes et femmes accumulent la masse osseuse progressivement atteignant le pic de densité minérale osseuse à 30 ans. Ce taux est maintenu jusqu'au moment de la ménopause chez la femme, après quoi, l'os est perdu à des taux variés. Le gain et perte de l'os reflète en partie la balance entre la formation de l'os dirigée à partir des ostéoblastes et la résorption osseuse à partir des ostéoclastes.



*Source : Mesenchymal stromal cells : biological properties and clinical prospects
Transfusion Clinique et biologique 18;2011. 01.001*

Fig 5: Differentiation adipocytaire des MSC à partir du tissu adipeux(A) et de la moelle osseuse(B). L'adipogenèse a été détectée par la formation de plusieurs gouttelettes lipidiques intracellulaires .

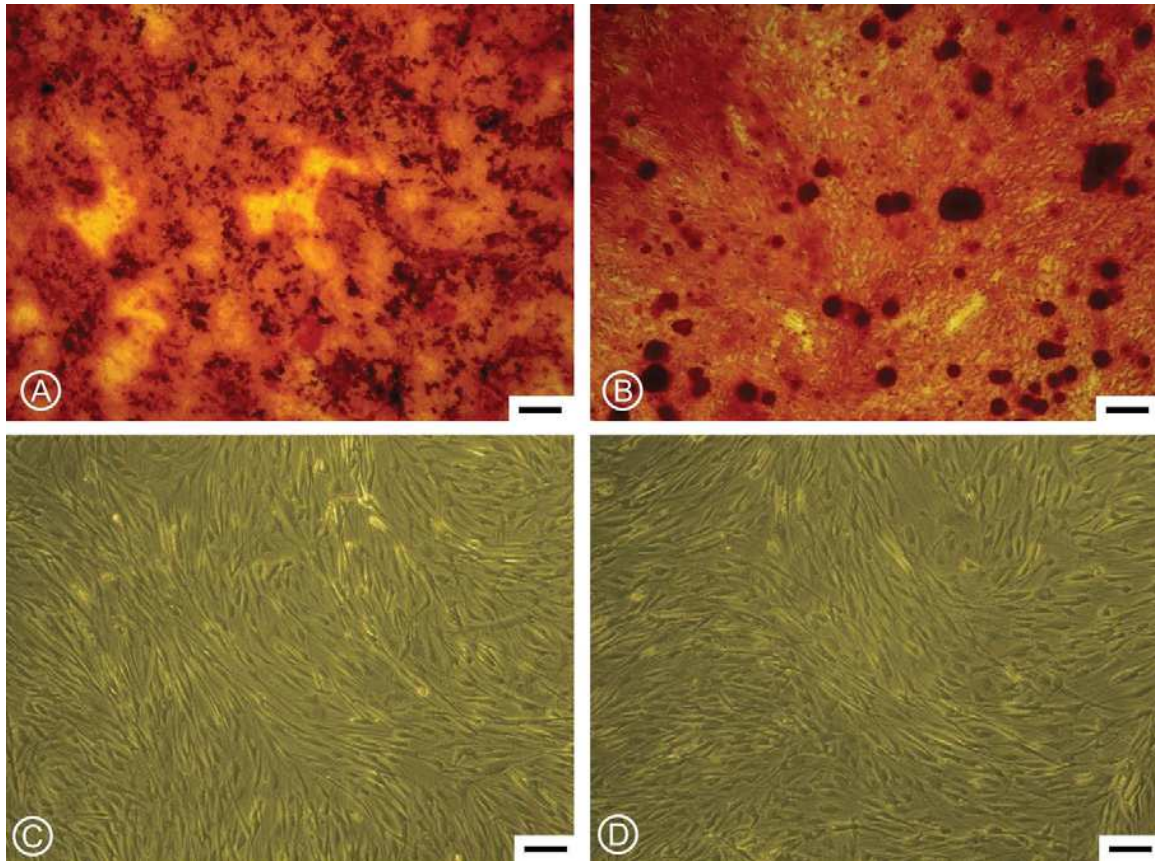
2-/ MSC et cellules souches hématopoïétiques :

L'hématopoïèse est la fonction majeure du microenvironnement de la moelle osseuse, et les MSC s'avèrent jouer un rôle critique dans ce processus .

Allen , Dexter et leurs collègues démontrent que des cellules stromales adhérentes à partir de moelle osseuse ont conféré un support aux progéniteurs hématopoïétiques in vitro. Ils ont aussi démontré la capacité de ces cellules stromales d'amorcer la différenciation en adipocytes. [12-14] Ceci a ouvert la voix vers le clonage et la caractérisation de lignées stromales multiples capables de soutenir les lignées lymphoïdes et myéloïdes et d'amorcer la différenciation adipocytaire et ostéogénique. Des lignées cellulaires ostéoblastes-like semblent pouvoir soutenir l'hématopoïèses par la libération de cytokines , et des cellules souches hématopoïétiques ont été localisée en étroite association avec les ostéoblastes in vivo.

En effet, la production par les ostéoblastes de RANKL(receptor activator of nuclear factor κ B ligand) contrôle la différenciation des monocytes/macrophages dérivés de l'hématopoïèse vers des ostéoclastes au potentiel de résorption osseuse , tandis que des découvertes ont montré que des adipocytes soutenaient la croissance de certaines lignées hématopoïétiques in vitro , ils ont été associés à la répression de croissance des cellules souches hématopoïétiques .

L'accumulation progressive du tissu adipeux médullaire avec l'âge peut altérer l'hématopoïèse . Dans des maladies comme l'aplasie médullaire, où l'érythropoïèse est compromise, les adipocytes occupent la majorité de la cavité médullaire. Une relation similaire existe entre l'adipogenèse et la lymphopoïèse dans le thymus , siège du développement des lymphocytes T , où l'âge et la maladie sont associé à l'involution glandulaire et l'augmentation du tissu adipeux. Tout comme la moelle osseuse , le thymus contient une cellule immuno-phénotypiquement similaire aux MSC, capable d'amorcer l'adipogenèse et l'osteogenèse in vitro. Du coup, la relation entre les forces adipogéniques et ostéogéniques gouverne le rôle de soutien de l'hématopoïèse des MSC dans la moelle osseuse et l'environnement hématopoïétique inhérent.



*Source : Mesenchymal stromal cells : biological properties and clinical prospects
Transfusion Clinique et biologique 18;2011. 01.001*

Fig 6 : différenciation ostéogénique des MSCs issue du tissu adipeux (A) et de la moelle osseuse (B) sous les conditions de différenciation ostéogéniques. (C) témoin du tissu adipeux, (D) témoin pour la moelle osseuse.

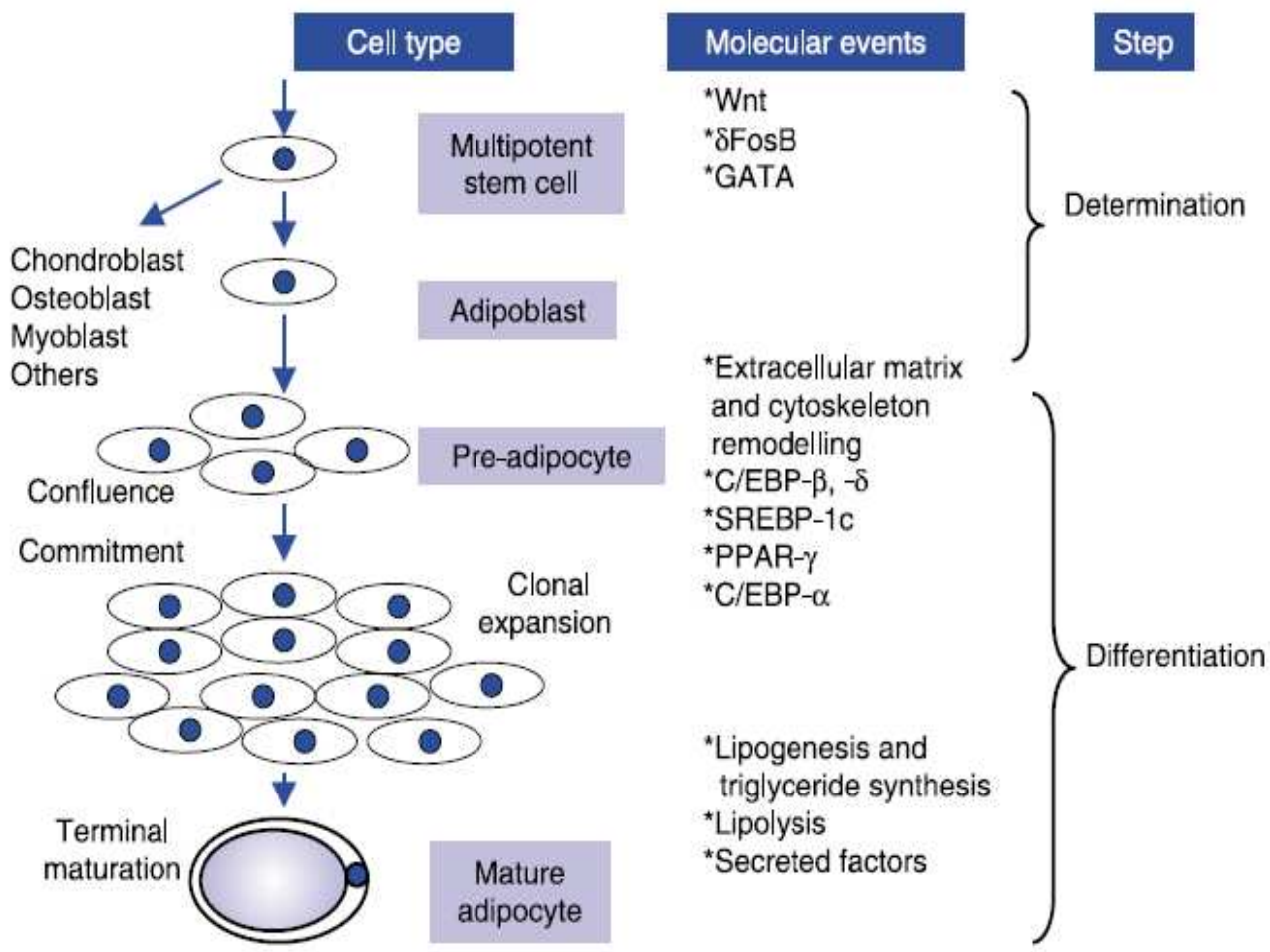


Fig 7: Schéma de la détermination et différenciation de l'adipocyte.

IV- Les adipocytes médullaires : rôle hématopoïétique et immunitaire

1- Données histologiques :

Chez l'homme, les adipocytes médullaires ont un diamètre de 140-160 µm, occupé pour l'essentiel par une volumineuse vacuole centrale remplie presque exclusivement de graisses neutres et d'acides gras libres. Ils sont en contact étroit avec les cellules hématopoïétiques, à tous les stades de différenciation. Différentes observations suggèrent une relation inverse entre adipogenèse médullaire et activité érythropoïétique, à la fois au cours du développement de l'individu et lors de situations pathologiques.

Les adipocytes sont absents de la moelle osseuse du fœtus. L'adipogenèse commence avant la naissance au niveau des orteils dont la cavité médullaire est presque complètement adipeuse à 1 an . Vers 4 ans, de nombreux adipocytes, isolés les uns des autres et disséminés dans le tissu hématopoïétique, sont retrouvés dans la diaphyse des os longs. Ils remplacent progressivement les cellules hématopoïétiques selon un processus centripète, jusqu'à ce que, vers 18 ans, la moelle hématopoïétique ne soit plus retrouvée que dans les vertèbres, les côtes, le crâne, le pelvis et les épiphyses proximales des fémurs et des humérus . Avec le vieillissement, les cellules adipeuses, jointives, vont occuper jusqu'à 90 % de l'espace médullaire des os longs des membres .

Dans les anémies hémolytiques sévères, congénitales ou acquises, l'hypoxie chronique, ou la polyglobulie primitive, les adipocytes médullaires sont rares .

A l'inverse, dans les aplasies médullaires ou, chez l'animal, lors de l'inhibition de l'érythropoïèse par hypertransfusion, un pourcentage accru de la moelle est occupé par des adipocytes . Cette notion de relation inverse entre érythropoïèse et adipogenèse médullaire peut être étendue aux situations prolifératives affectant l'hématopoïèse au sens large, ainsi les patients atteints de leucémie possèdent moins de masse grasse médullaire que les sujets sains.

D'autres études, consacrées au remodelage osseux, confirment la très grande plasticité du tissu adipeux médullaire et révèlent les relations étroites entre adipogenèse, hématopoïèse et ostéogenèse.

Caractéristiques	Adipocytes médullaires	Adipocytes bruns	Adipocytes blancs
Localisation tissulaire	Cavités médullaires osseuses	Surtout autour des vaisseaux et du coeur	Disséminée
Morphologie	Uniloculaire	Multiloculaire	Uniloculaire
Rôle physiologique majeur	Hématopoïèse Ostéogenèse Réservoir énergétique localisé ?	Thermogenèse	Homéostasie énergétique

Fig 8 :Tableau comparatif entre adipocytes médullaires et extramédullaires .

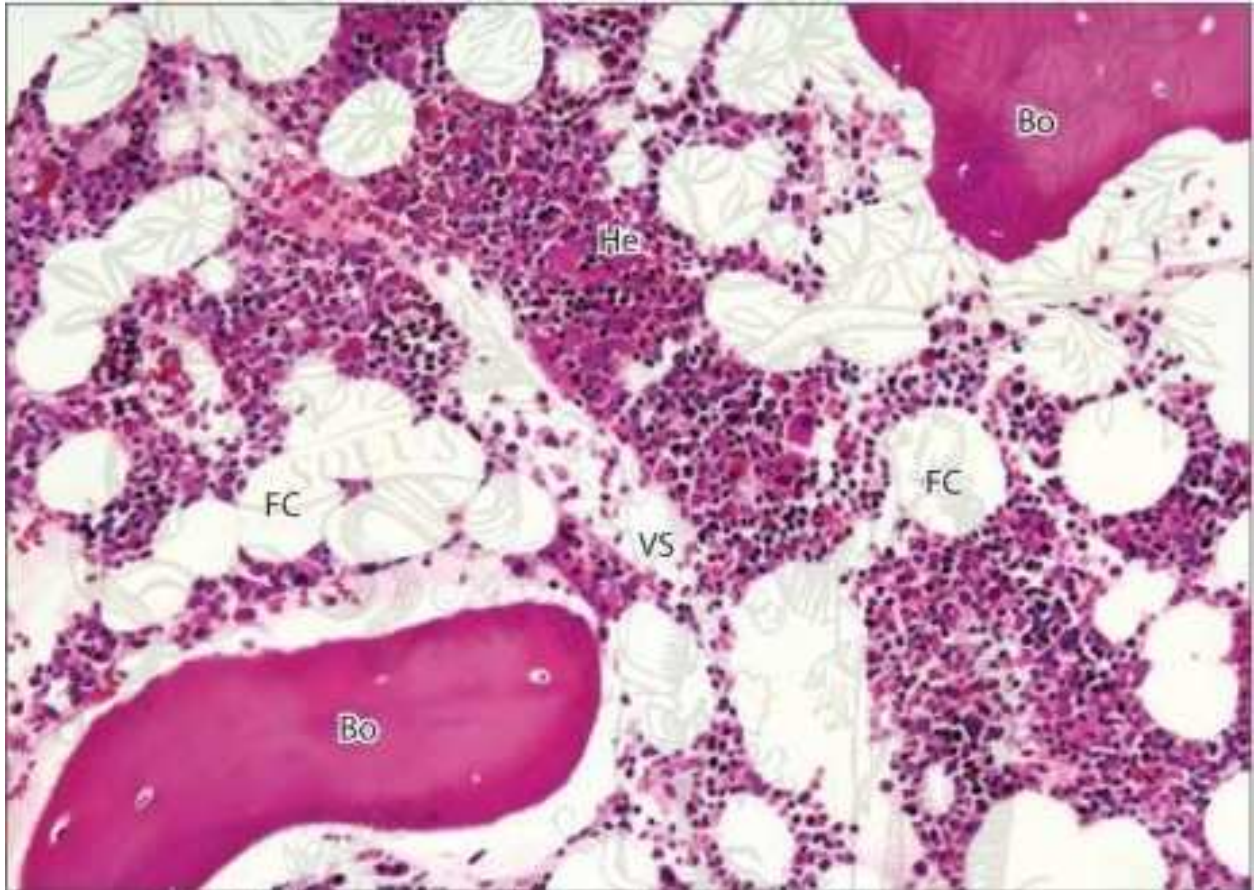


Fig 9 : aspect microscopique d'une moelle osseuse obtenue via la ponction de la cavité médullaire de la crête iliaque. (He) cellules souches hématopoïétiques, (Fc) adipocyte, (Vs) sinusoides veineux, (Bo) travées osseuses.

2- Les principales libérines adipocytaires :

- Les adipokines :

Les adipokines sont des protéines produites principalement par les adipocytes. Même si le tissu adipeux secrète une variété de facteurs, seule la leptine et l'adiponectine (éventuellement la résistine, l'adipsine et la visfatine) sont principalement produits par les adipocytes et peuvent donc être classés comme adipokines à proprement dits.

➤ La leptine :

La leptine est une protéine de 16kDa codée par le gène *ob*. Les adipocytes constituent la source la plus importante de leptine, et les taux circulants de leptine sont directement corrélés à la masse de tissu adipeux. Le contrôle de l'appétit est le rôle primaire de la leptine.

La leptine joue également un rôle dans l'immunité, elle protègerait les lymphocytes T contre l'apoptose et régule leur prolifération et activation. La leptine régule aussi la production de cytokines par les lymphocytes T, orientant le phénotype vers une réponse TH1. A noter que la production de cytokines par les Lymphocytes T est supprimée chez les enfants déficients en leptine, et est restaurée par l'administration de leptine. En plus de son effet sur les lymphocytes T, la leptine influence également l'activation des monocytes, la phagocytose et la production de cytokines.

Les voies de transduction du signal activée par la leptine dans les cellules immunitaires, incluent le signal JK(Janus-Kinase) transducteur et activateur du système de transcription(particulièrement le signal transducteur et activateur de la transcription 3) , de même que la phosphatidylinositol-3 kinase et la protéine kinase activée par les mitogènes.

Dans les cellules endothéliales, la leptine induit un stress oxydatif et une régulation à la hausse des molécules d'adhésion. Chez les animaux , les stimuli inflammatoires induisent activement l'ARNm des leptines et augmentent les taux sériques de leptines.

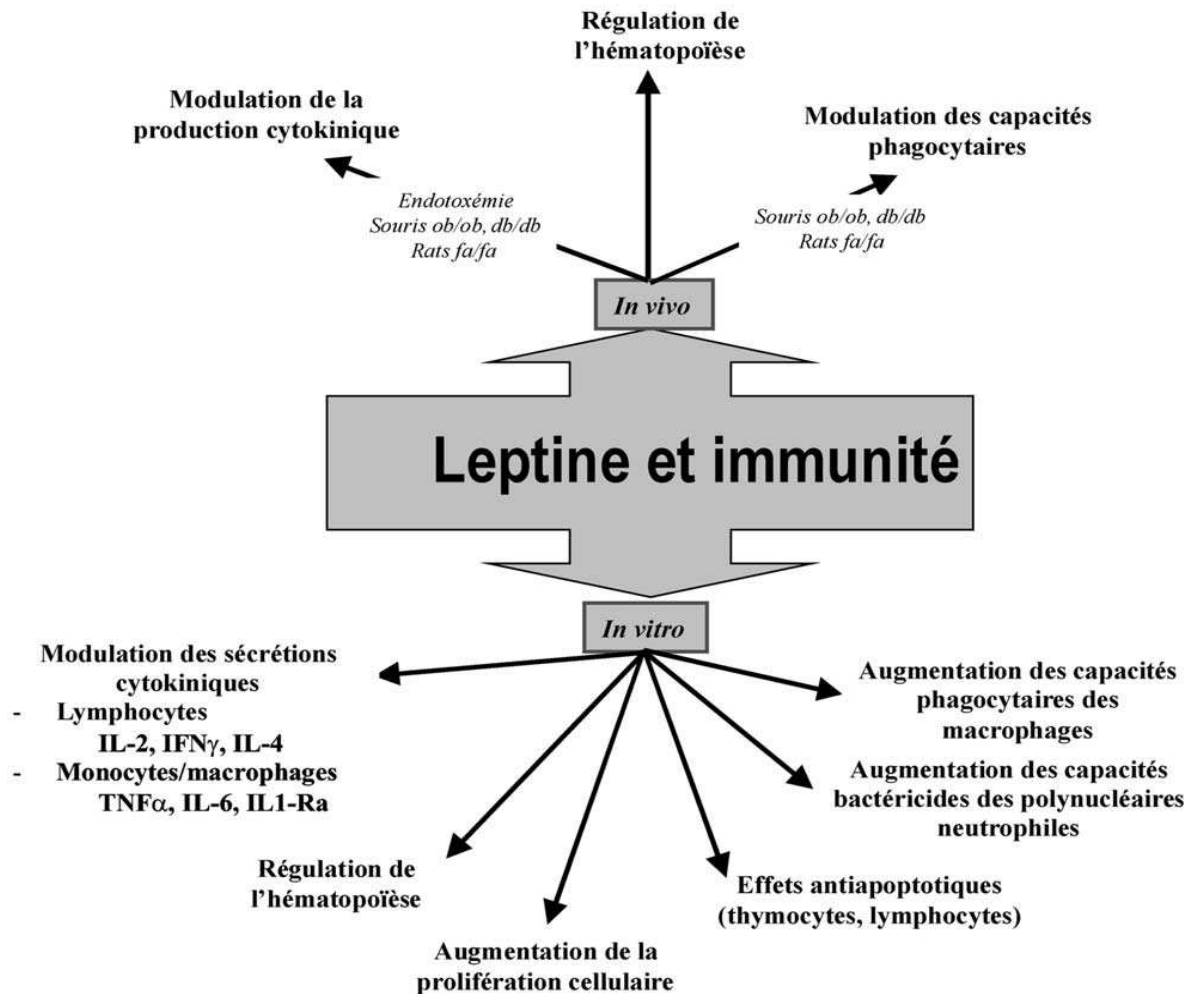


Fig 10 : Principaux effets de la leptine décrits in vivo et in vitro sur l'immunité.

➤ L'adiponectine :

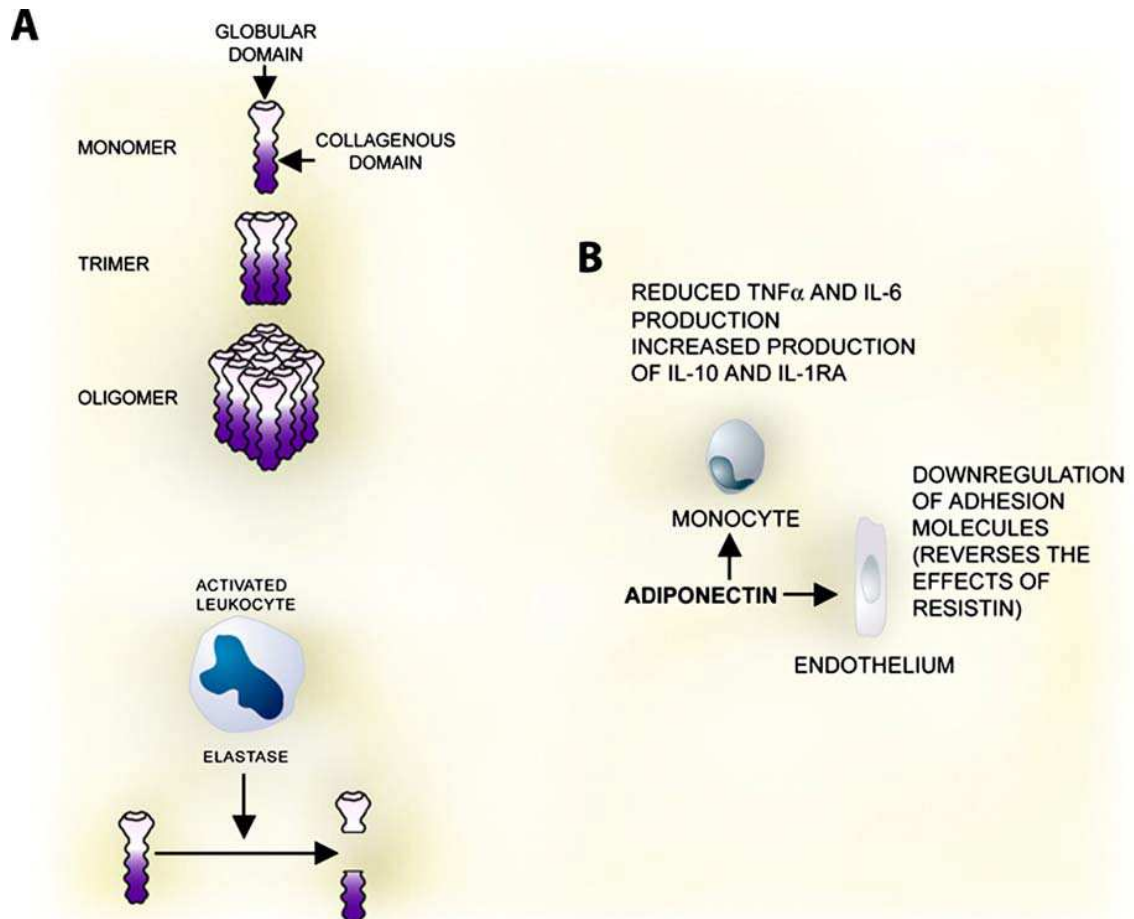
L'adiponectine est l'adipokine qui circule aux taux les plus élevés (du $\mu\text{g/ml}$ contre le ng/ml pour la leptine. Cette adipokine est mieux connue pour son rôle dans la régulation de la sensibilité à l'insuline . La molécule d'adiponectine est composée d'un domaine globulaire, et un domaine de collagène .

Une fois synthétisée, l'adiponectine forme des trimère, qui subissent ensuite une oligomérisation pour former des polymère de 4 à 6 trimères. Les trimères et oligomères, mais pas les monomères, de l'adiponectine sont présents dans la circulation . le domaine globulaire présente des similarités structurale avec le $\text{TNF-}\alpha$.

Les élastases des leucocytes clivent l'adiponectine , et génère le domaine globulaire qui peut former des trimères sans pour autant se polymériser. Les leucocytes actifs pourraient donc moduler l'activité biologique de l'adiponectine, le mécanisme reste encore mal-compris.

Même si les adipocytes sont la source la plus importante d'adiponectine, les taux sériques d'adiponectines n'augmentent pas avec la masse adipeuse comme pour la leptine.

D'autre part, l'adiponectine réduit la production et l'activité du $\text{TNF-}\alpha$, les activités inflammatoires de l'adiponectine s'étendent à l'inhibition de la production d'IL-6 accompagnée de l'induction de cytokines inflammatoires comme IL-10.



Source : *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*(Giamila Fantuzzi)[55]

Fig 11 : A : structure de l'adiponectine. B :effets anti-inflammatoires de l'adiponectine.

➤ Résistine :

A reçu son appellation de l'observation originale selon laquelle elle induit chez la souris une insulino-résistance. La résistine appartient à la famille des molécules Résistin-like(RELM) connue aussi comme « localisée dans la zone inflammatoire » (FIZZ). Les molécules de cette famille ont été impliquées dans la régulation de l'inflammation.

➤ Adipsine :

Correspond pour les sujets humains au facteur D46 du complément, et est l'enzyme taux-limitant de la voie alterne du complément. L'adipsine, conjointement à d'autres composantes de la voie classique et alterne du complément, est initialement exprimée par les adipocytes chez la souris, et par les monocytes macrophages issu du tissu adipeux chez l'homme.

➤ La visfatine :

Est une adipokine récemment découverte, produite et sécrétée initialement par le tissu adipeux blanc viscéral. La visfatine active et se lie au récepteur de l'insuline, exerçant des effets insulino-mimétiques in vitro et in vivo

La visfatine est identique au PBEF(pre-B cell colony enhancing factor), une cytokine qui augmente dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire dans les modèles animaux de lésion pulmonaire aiguë, et dans les neutrophiles des patients souffrant de sépsis.

Curieusement, la présence d'un polymorphisme spécifique à un nucléotide singulier du gène visfatine/PBEF, qui réduit le taux de transcription de gènes, augmente sensiblement le risque de développement de lésions pulmonaires aiguës chez les patients septiques. PBEF/visfatine est produit par des neutrophiles via des mécanismes médiés par les caspase-3 et les caspase-8. Même si les connections entre les effets insulino-mimétiques et anti-apoptotique des PBEF/visfatine requièrent encore d'avantage d'investigation, cette protéine représente clairement un lien additionnel entre tissu adipeux et inflammation.

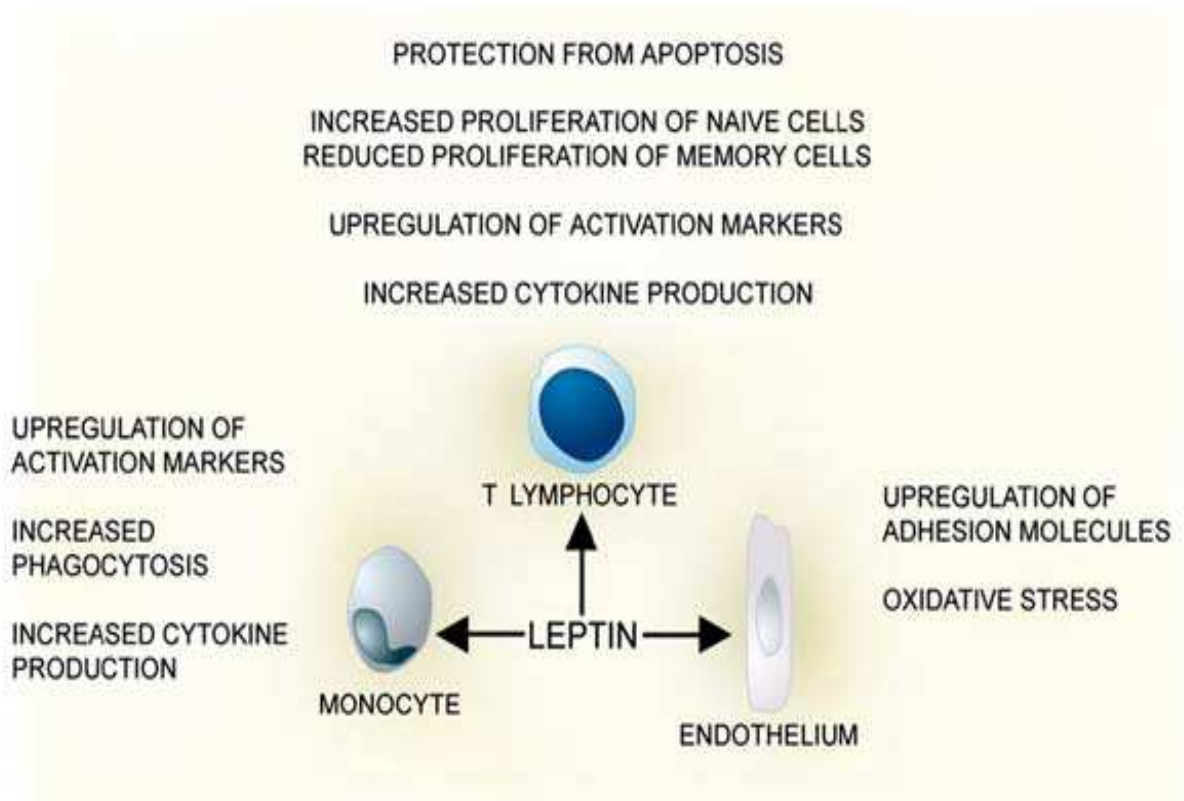
4-/ Interaction entre adipocytes et cellules inflammatoires immunitaires :

Le tissu adipeux blanc est composé de plusieurs types cellulaires, adipocytes étant les plus abondants. Les autres types cellulaires présents dans le tissu blanc sont inclus dans une fraction cellulaire dite « fraction vasculaire stromale » dont 10% environ sont des macrophages CD14+CD31+. Le nombre de macrophages présents dans le tissu adipeux blanc est directement corrélé à l'adiposité et la taille des adipocytes chez l'homme et dans le modèle murin, sans qu'il n'y ait de différence significative entre tissu adipeux blanc sous-cutané et viscéral.

En dépit des similarités qui ont été rapportées entre macrophages et adipocytes, et du fait que les pré-adipocytes peuvent se différencier en macrophages, ces deux types cellulaires sont actuellement distincts.

Des expériences sur la moelle osseuse de souris ont démontré que les macrophages du tissu adipeux blanc dérivent de la moelle osseuse, indiquant par là même que les macrophages du tissu adipeux ne dérivent pas de la différenciation in situ à partir des pré-adipocytes mais plutôt à partir de monocytes circulant infiltrant le tissu adipeux blanc. [15]

L'incubation avec des milieux conditionnés d'adipocytes augmente l'expression des ICAM et des molécules d'adhésion cellulaires plaquettaires et endothéliales dans les cellules endothéliales et induit l'adhésion et la transmigration des monocytes du sang, un effet mimé par de fortes doses de leptine adipokines. Il est aussi possible que des chimiokines comme la MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1) qui est exprimée par les adipocytes, et dont les taux sont corrélés à l'adiposité, pourraient contribuer au recrutement des monocytes au sein du tissu adipeux blanc.



Source : *Adipose tissue, adipokines, and inflammation*(Giamila Fantuzzi)[55]

Fig 12: Les effets de la Leptine sur l'inflammation.

5-/ Interactions entre tissu adipeux et lymphocytes :

Même si les lymphocytes ne sont pas des constituants du tissu adipeux blanc, il y a souvent une relation physique étroite entre les lymphocytes et le tissu blanc, particulièrement dans les ganglions lymphatiques qui sont généralement couverts de tissu adipeux précapsulaire. Les données indiquent la présence de deux voies d'interaction entre les lymphocytes et les adipocytes adjacents.

L'importance potentielle de l'évolution de l'interaction entre tissu adipeux blanc et les lymphocytes dans le contexte de l'immunité est souligné par l'observation selon laquelle, chez la souris, l'immunisation protectrice contre *Helicobacter felis* est associée à la régulation à la hausse des adipokines, de même que la présence des lymphocytes dans le tissu adipeux entourant l'estomac.[16] En dépit de ces observations et la démonstration bien établie que la leptine est un important modulateur de la fonction des lymphocytes T, l'évaluation des interactions lymphocytes T-adipocytes n'a pas encore eu l'attention qu'elle mérite.

Un tissu hématopoïétique se caractérise à la fois par son environnement, qui soutient le processus hématopoïétique c'est-à-dire la production continue et contrôlée de l'ensemble des cellules du sang, et par la présence de cellules souches hématopoïétiques à l'origine des cellules immunitaires. Comme nous l'avons cité au début de notre travail, les chercheurs ont déjà mis en évidence que le tissu adipeux contient des cellules souches stromales soutenant le processus hématopoïétique et produit une variété particulière de cellules immunitaires, les mastocytes.

Dans une étude récente, ils démontrent, chez la souris, que les cellules souches du tissu adipeux sont en fait capables de générer l'ensemble des lignages des cellules sanguines, avec une prédilection pour les cellules de l'immunité innée.[20]

Une étude récente a démontré la possibilité d'isolement d'une population de particulière de progéniteurs ou « HSPC » à partir du tissu adipeux blanc murin . Cette population présente des caractères communs et spécifiques comparés aux cellules de la moelle osseuse. En réalité les cellules du tissu adipeux blanc présentent un phénotype similaire aux cellules souches hématopoïétiques médullaires.

In vivo, les cellules caractérisées KLS (*Kit+Lin+Sca1*) du tissu adipeux blanc donnent lieu aux lignées myéloïdes et aux cellules NK de façon plus efficiente que les cellules caractérisée KLS de la moelle osseuse.

La comparaison immunophénotypique avec les cellules KLS de la moelle osseuse montre que les cellules KLS du tissu adipeux blanc sont constituées d'un mélange de cellules souches et de population de progéniteurs. Le phénotype KLS du tissu adipeux blanc est lié à des propriétés fonctionnelles spécifiques tel que le haut degrés de différenciation vers les cellules de l'immunité innée.

Chez l'adulte , les cellules KLS du tissu adipeux blanc présentent une efficience de différenciation plus importante vers les lignées myéloïdes (5 fois plus) et les cellules NK (60 fois plus) par rapport aux cellules de même phénotype de la moelle osseuse.

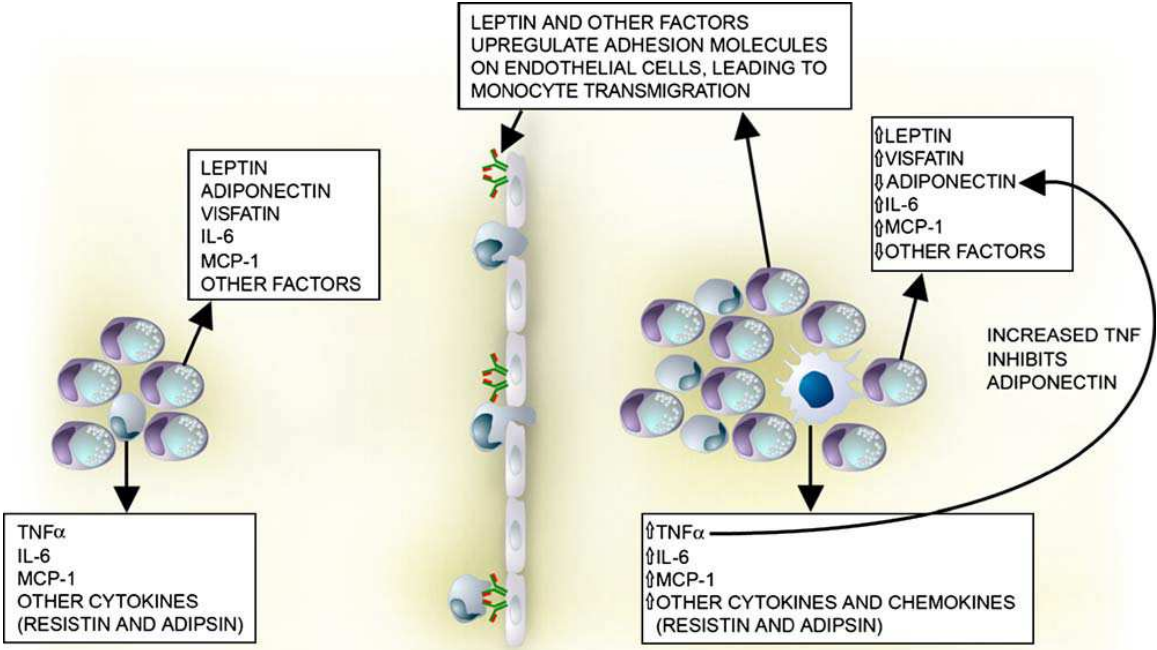
Il apparait , ainsi chez l'adulte, que les cellules du tissu adipeux blanc ne contribuent pas à la reconstitution de la moelle osseuse et les organes

hématopoïétiques alors que les cellules KLS de la moelle osseuse ne peuvent reconstituer que le compartiment hématopoïétique du tissu adipeux blanc suggérant que la moelle osseuse et le tissu adipeux blanc ne pas interchangeables.

La capacité des cellules de la moelle osseuse à générer celles du tissu adipeux blanc a été démontrée par l'injection de cellules de la moelle osseuse à des souris irradiées, ce qui a mené à la conclusion que les cellules hématopoïétiques présentes dans le tissu adipeux blanc, y compris la population des HSPC, dérivent de la moelle osseuse, et donc les cellules de l'immunité présentes dans le tissu adipeux blanc peuvent être renouvelées in situ via la différenciation des HSP du tissu adipeux blanc. Cette hypothèse étant d'avantage renforcée par le greffage observée chez l'adulte après transplantation in utero de cellules KLS du tissu adipeux blanc, démontre que ces cellules contribuent au processus hématopoïétique de l'adulte et ne constituent pas seulement un simple remnant embryonnaire de l'hématopoïèse.

Il semblerait donc que l'activité hématopoïétique des tissus adipeux ne soit pas totalement identique à celle de la moelle, dans la mesure où les cellules sanguines issues de ces deux types de tissus présenteraient des mécanismes de « homing » (retour dans les tissus) différents. Les chercheurs imaginent plutôt deux processus complémentaires. Leurs travaux suggèrent en effet que compte tenu de l'abondance du tissu adipeux dans l'organisme, l'activité hématopoïétique de ce tissu pourrait jouer un rôle crucial dans le contrôle des réponses immunitaires innées au sein du tissu adipeux, mais également dans les autres tissus de l'organisme.

Cette hypothèse, que les chercheurs sont actuellement en train de tester, pourrait avoir de nombreuses conséquences physiopathologiques, notamment dans le cadre des maladies métaboliques et hématologiques malignes.



Source : Adipose tissue, adipokines, and inflammation(Giamila Fantuzzi)[55]

Fig 13 : Tissu adipeux: composantes cellulaires et produits moléculaires.

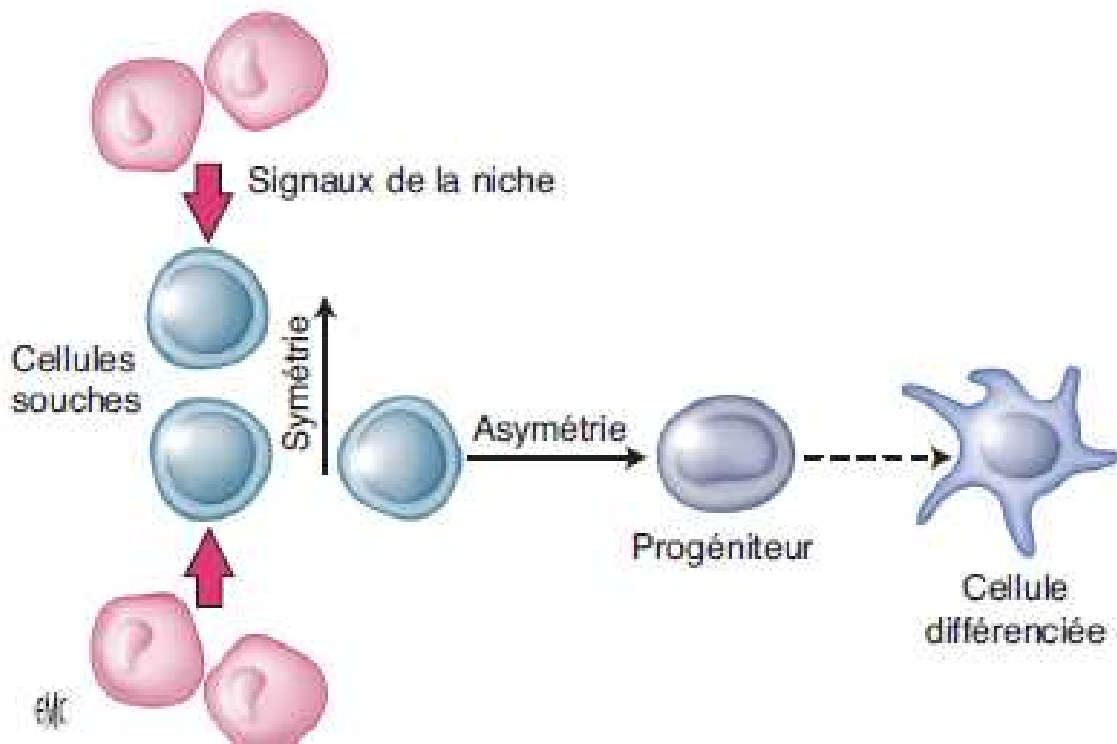
V-/ Notion de Niche hématopoïétique :

Les cellules souches sont présentes dans la plupart des tissus adultes assurent l'homéostasie des différents organes , le renouvellement cellulaire, de tissus différenciés n'est concevable sur des périodes prolongées que si la population de cellules souches est capable de s'autorenouveler. Cette fonction est assurée via une division asymétrique : la cellule souche entrant en mitose donne naissance à une cellule fille ayant les mêmes capacités d'auto-renouvellement, et à une cellule qui va s'orienter vers la différenciation . le meilleur exemple est celui des cellules souches hématopoïétiques. Celles-ci assurent, tout au long de l'existence, la production quotidienne de quelques 10^{12} cellules sanguines . Les CSH ont été largement caractérisés en modèle murin et chez l'homme. La reconstitution d'une hématopoïèse à long terme chez un hôte irradié peut être obtenue avec une seule CSH . [17] Cette extraordinaire efficacité est supposée être sous la dépendance d'un microenvironnement spécifiquement adapté, désigné par le terme « niche » par Schofield vers la fin des années 1970.

➤ *Niche et cellules souches :*

Les cellules souches assurent la production de cellules différenciées et leur propre renouvellement via un mécanisme essentiel, la division asymétrique. Deux mécanismes participent à cette asymétrie. Le premier, intrinsèque, consiste en la répartition différentielle entre les deux cellules filles des protéines assurant l'autorenouveaulement. Dès l'interphase, les cellules s'orientent selon un axe de polarité qui détermine l'axe du fuseau mitotique et, de fait, la répartition asymétrique des protéines déterminant le destin cellulaire telles que par exemple Numb, répresseur de la voie Notch. Le deuxième mécanisme, extrinsèque, est assuré par la niche, où une proximité immédiate des cellules souches avec les cellules qui la constituent est indispensable pour maintenir le potentiel d'autorenouveaulement.

On désigne sous le nom de niche un site anatomique contenant un ensemble de cellules souches qui entrent en division symétrique ou asymétriques, ou restent quiescentes en réponse à des signaux provenant du microenvironnement immédiat, constitué par les autres cellules de la niche ainsi que par les facteurs systémiques. Ce concept suppose non seulement une structure physique, mais aussi une sorte de code résultant de l'ensemble de des facteurs pouvant interagir avec la cellule souche. « L'effet niche » pourrait résulter, au niveau le plus simple, du dialogue avec les cellules spécifiques de la niche et de la cellule souche. Il pourrait aussi dépendre d'ensembles plus complexes où différentes cellules de la niche correspondraient à différents niveaux de hiérarchie des cellules souches.



Source : Niche hématopoïétiques et cellules souches. EMC hématologie 2007(Quesnel B) [17]

Fig 14 : Régulation extrinsèque de la division asymétrique. La cellule souche, sous l'influence de signaux apportés par les cellules de la niche, entreprend une mitose asymétrique assurant le maintien du pool. Les cellules quittant la niche, entament une division asymétrique avec génération de progéniteurs pour aboutir in fine aux cellules différenciées effectrices.

➤ La niche hématopoïétique :

La niche hématopoïétique est l'une des plus étudiées . De nombreux éléments suggèrent qu'elle fonctionne selon les principes généraux des autres niches. En utilisant un gène de type GFP sous le contrôle d'un promoteur rapporteur de la voie Notch, il est possible de démontrer l'existence de divisions asymétriques et symétriques dans les CSH, l'une des deux cellules filles n'exprimant plus la GFP dans le premiers cas. La voie Notch est indispensable au maintien du caractère souche des CSH. l'équilibre entre divisions asymétriques et symétriques semble clairement dépendre du microenvironnement . Une culture de CSH sur lignée d'ostéoblastes aboutit à des divisions asymétriques, alors que la même culture sur des cellules stromales induit des divisions symétriques. La régulation des CSH met donc en jeu nécessairement des facteurs extrinsèques apportés par la niche.

Les CSH peuvent initialement être détectés chez l'embryon dans la région aortogonadique, puis elles migrent dans le foie fœtal et ensuite dans la moelle osseuse après la naissance.

Durant le développement, les CSH font l'objet d'une expansion, mais deviennent ensuite largement quiescentes. La proportion de CSH quiescentes est précisément régulée tout au long de l'existence. De très nombreux facteurs régulant les CSH ont été décrits, mais les données les plus solides indiquent un rôle majeur du microenvironnement. Cette régulation passe principalement par via l'architecture spécifique de la niche hématopoïétique.

La niche est constituée de cellules spécifiques sécrétant des molécules de surface interagissant avec les CSH, modulant leurs divisions asymétriques, leur quiescence et leur mobilisation.

Deux types de niches ont été identifiés : la niche ostéoblastique, et la niche vasculaire. Le rôle respectif de ces deux niches n'est pour le moment pas clair. Elles pourraient fonctionner de manière redondante. Une autre hypothèse serait que l'une assure le renouvellement, l'autre assure la prolifération rapide et la différenciation en progéniteurs.

- La niche ostéoblastique :

Les premiers indices d'une localisation préférentielle des CSH dans les régions médullaires spécifiques datent des années 1970s. En soumettant des moelles osseuses de souris à des flushs de force croissante, une élution radiale de la population leucocytaire médullaire a pu être obtenue. Un nombre plus important de cellules souches d'unités formant les colonies *spleen* (UFC-S) était obtenu à partir des leucocytes provenant de moins de 50 μ M de la surface osseuse. Les cellules hématopoïétiques les plus différenciées étant isolées le long de l'axe central de la moelle osseuse. Il a été démontré ensuite que les CSH les plus primitives pouvaient de même être localisées à la surface même de l'endoste trabéculaire, via des interactions par les N-cadhérines. La N-cadhérine, comme les autres membres de la famille, est une glycoprotéine d'adhésion dont la fonction dépend de la fixation de calcium en extracellulaire.

Parmi les différentes régions composant la région trabéculaire, les ostéoblastes semblent jouer un rôle essentiel dans l'hématopoïèse.

Les cellules de la niche ostéoblastique semblent très hétérogènes, incluant des ostéoblastes, préostéoblastes (qui deviennent des cellules bourdantes couvrant la ligne de minéralisation osseuse métaboliquement inerte), et les ostéocytes englobés dans l'os minéralisé. Chez l'homme et contrairement à la souris, l'hématopoïèse a lieu essentiellement dans l'os spongieux. L'activité de remodelage de l'os ne concerne à un temps T donné que de 0,1 à 7,3% de sa surface endostéale. La notion que les ostéoblastes matures joueraient un rôle majeur sans la niche a pris corps après la mise en évidence d'une expression des protéines d'adhésion N-cadhérines à leur surface et à celle des CSH. Toutefois, des études ultérieures n'ont pas permis de confirmer cette expression. L'ablation sélective de différents niveaux de différenciation ostéoblastique n'a pas permis d'identifier une sous-population absolument déterminante pour le maintien de la niche. La délétion des ostéoblastes matures résulte en une réduction lente du nombre de CSH. Le déficit de lymphopoïèse B apparaît en revanche très rapidement.

En fait, les ostéoprogéniteurs semblent plus importants pour l'hématopoïèse que les ostéoblastes. De plus, les CSH se localisent plus près de l'endoste et prolifèrent davantage, la lymphopoïèse se trouve diminuée et la myélopoïèse augmentée. La forte vascularisation des régions endostéales conduit à émettre l'hypothèse d'un rôle des structures vasculaires, en dessus des ostéoblastes.

- La niche vasculaire :

La nécessité d'une intégration par la niche des signaux de rétrocontrôle provenant de la circulation sanguine pour réguler l'hématopoïèse a fait poser l'hypothèse qu'au moins une partie de la niche hématopoïétique a fait poser

l'hypothèse qu'au moins une partie de la niche hématopoïétique contenant des progénitures et certaines CSH devrait se situer dans une région très vascularisée, constituée par la paroi des sinusoides médullaires. Ces sinusoides sont des vaisseaux de largeur supérieur à 50µm, dans lesquels les artérioles s'ouvrent directement. Ils naissent dans les cavités creusées par les ostéoclastes activés par le RANKL-Ligand. La régulation de la formation préférentielle de sinusoides plutôt que de capillaires dans la moelle n'est pas connue, mais pourrait aussi être liée à l'activité ostéoclastique. Les cytokines inflammatoires qui activent les ostéoclastes entraînent aussi la production de NO, induisant la vasodilatation des sinusoides. Le NO est, par ailleurs, un acteur essentiel de l'émergence des CSH à partir de l'endothélium hémogénique de la région aortogonadique chez l'embryon.

En outre, au cours du développement embryonnaire et foetal, les CSH, naissent et prolifèrent avant que la moelle osseuse ne se soit constituée. Les lignées hématopoïétiques et endothéliales naissent d'un précurseur commun, l'hémangioblaste. Les régions d'hématopoïèse extramédullaire, chez la souris, telles que le foie ou la rate ne comportent pas d'ostéoblastes, ce qui suggère que la présence de structure osseuses et ostéogéniques n'est pas indispensable à la niche.

Les sinusoides médullaires sont partiellement bordés par des cellules stromales classiquement dénomées cellules adventitielles réticulaires. Ces cellules réticulaires sont les précurseurs directs des adipocytes et des ostéoblastes, et sont équivalentes aux cellules souches mésenchymateuses(CSM) dénommées cellules souches squelettiques. Des cellules dites réticulaires sécrétant de grandes quantités de CXCL-12, encore appelée CAR(CXCL-12 abundant reticular) ont été identifiées aussi en région périvasculaire dans la couche

adventitielle chez la souris. Elles émettent des projections en contact étroit avec les CSH. Les cellules endothéliales sont capables de constituer aussi des niches pour d'autres types de cellules souches, par exemple dans le système nerveux central.

- **Facteurs régulant l'activité hématopoïétique au sein de la niche :**

La régulation des CSH dans la niche obéit à de très nombreux signaux, délivrés par une grande variété de facteurs. Leurs rôles principaux consistent toutefois en quelques fonctions critiques :

Maintien de la quiescence ou, au contraire, induction de divisions symétriques ou asymétriques, mobilisation en dehors de la niche et adressage.

- a) l'hypoxie :

LA concentration e oxygène, de 21% en air ambiant est très largement inférieure dans l'organisme. Des mesures ont suggérés une concentration médullaire d'environ 1%.d'autre travaux ont suggéré un gradient médullaire, les valeurs les plus basses étant retrouvées en sous-endostéale, les plus élevées en périvasculaire. Il a aussi été démontré que les cellules souches mésenchymateuse circulent dans le sang périphérique en plus grand nombre en situation d'hypoxie, suggérant que les différents types cellulaires de la niche y sont sensibles. Le rôle de l'oxygène varie selon que la niche soit vasculaire ou endostéale.

b) Le système Wnt/ β caténine :

Les ostéoblastes des régions endostéales exprimant la N-cadhérine connaissent une activation de la voie β caténine. La coculture de cellules stromales invalidées pour la β caténine avec des CSH montre une diminution du nombre de colonies obtenues. L'injection intrafémorale de CSM activées pour la β caténine induit une stimulation du renouvellement des CSH transplantées. A contrario, les souris transgéniques exprimant le DKK-1, un inhibiteur de la voie canonique de Wnt, sous le contrôle d'un promoteur spécifique des ostéoblastes, montrent une diminution du nombre de CSH, qui va en s'aggravant après la transplantation en série. Le système Wnt joue aussi un rôle dans la régulation de la masse osseuse. Il a été montré que le récepteur LRP5, qui peut fonctionner comme un corecepteur de la voie canonique de Wnt et est exprimé dans les cellules de la lignée ostéoblastique, régule la masse osseuse et joue peut-être un rôle dans la structure de la niche .

c) Système Notch :

La voie de signalisation Notch est une voie de signalisation juxtacrine entre deux cellules au contact l'une de l'autre. La voie est activée par la liaison du récepteur Notch avec l'un de ses ligands, les protéines Delta et Serrate, elles-mêmes des protéines transmembranaires.

L'affinité du récepteur pour ses ligands dépend des modifications post-traductionnelles subies dans l'appareil de Golgi³. la voie Notch passe par quatre types de récepteurs , Notch 1 à 4 par les ligands *Delta-like*(DLL 1-4) et *jagged 1 et 2*. Après liaison du ligand, l'extrémité cytosolique de Notch est clivée par la γ-sécrétase et se transloque dans le noyau.

Le rôle du Système Notch dans l'hématopoïèse a été découvert à la suite de l'observation de son implication dans certaines pathologies hématologiques malignes, comme les leucémies.

Notch inhibe la différenciation des cellules hématopoïétiques et favoriserait les divisions symétriques des CSH. Toutefois, le caractère indispensable de Notch comme facteur de régulation critique de la niche reste encore discuté.

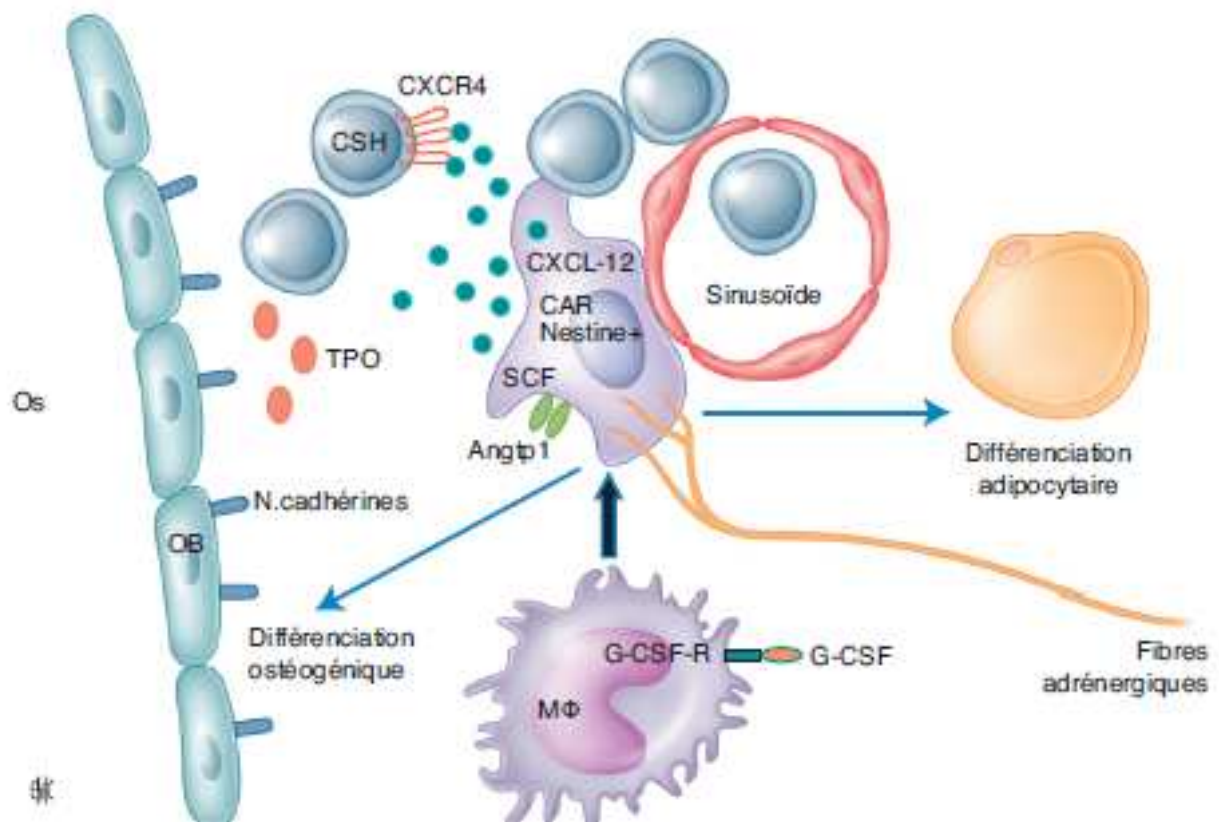
d) l'Angiopoïétine :

Les CSH les plus quiescentes localisées près de l'endoste expriment *Tie-2*. le récepteur *Tie-2*, de type tyrosine kinase peut être lié par deux ligands antagonistes, les angiopoïétines 1 et 2. L'angiopoïétine 1 active le *Tie-2*. les ostéoclastes peuvent exprimer l'angiopoïétine 1, et l'interaction avec *Tie-2* inhibe l'expression de CXCR4, et les α4-intégrines, réduisant la mobilisation des cellules souches. En parallèle, on observe une augmentation des β1-intégrines, augmentant ainsi l'adhésion. En outre, l'angiopoïétine 1 contribue au maintien des CSH à un stade indifférencié. La culture de CSH sur un stroma exprimant l'angiopoïétine 1 préserve leur capacité à former des colonies et l'injection de cette molécule favorise l'implantation des CSH chez l'hôte. L'angiopoïétine a aussi un effet inhibiteur sur la prolifération des CSH.

e) thrombopoïétine :

la thrombopoïétine produite par les ostéoblastes maintient les CSH en quiescence, probablement aussi aidée par l'environnement riche en calcium.

La niche hématopoïétique, ensemble des éléments du microenvironnement médullaire permet donc l'équilibre de la balance auto-renouvellement et différenciation et contrôlant par le biais des voies de signalisation et du cross-talk intercellulaire et a de ce fait une incidence directe dans la décision de cheminement final des cellules adipeuses.



Source : Niche hématopoïétiques et cellules souches. EMC hématologie 2007(Quesnel B) [17]

Fig 15: Modèle hypothétique d'une niche hématopoïétique unique.

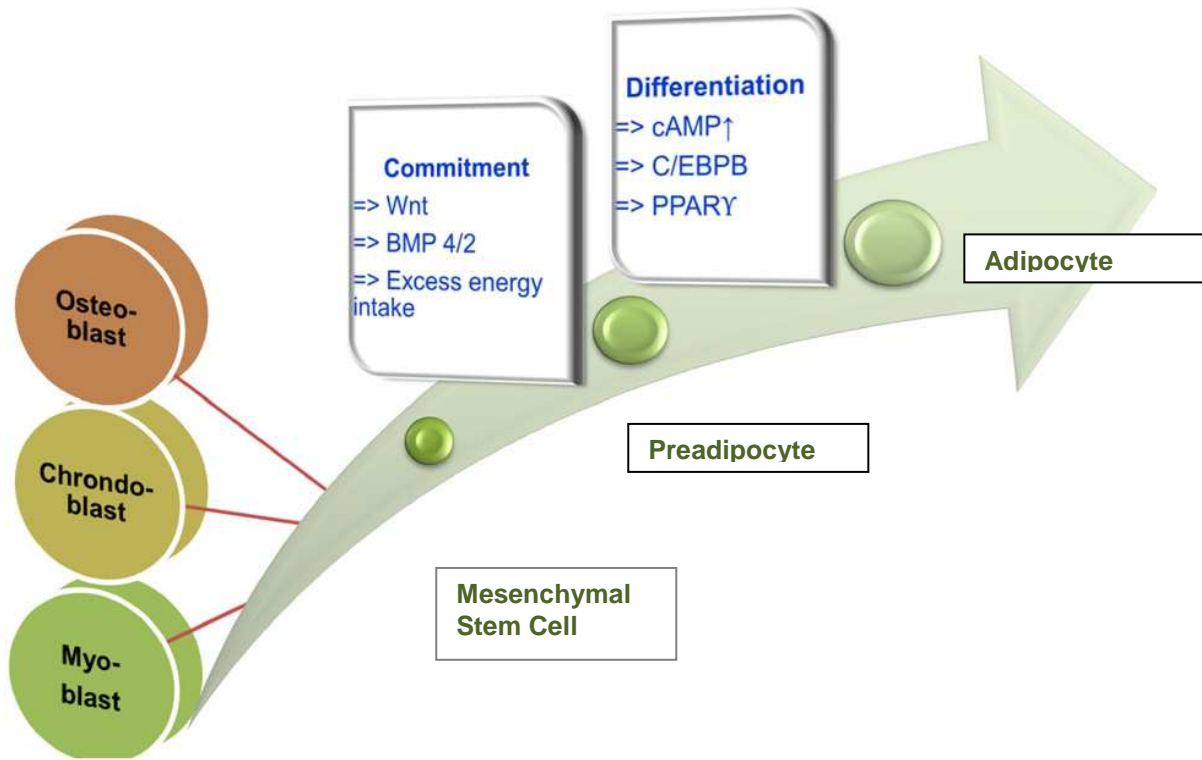


Fig. 16: voies de signalisation de l'adipogenèse

Conclusion :

Après avoir longtemps été considéré comme un simple tissu de stockage énergétique, le tissu adipeux revendique aujourd'hui de nouvelles propriétés, immunitaires et hématopoïétiques. La découverte de l'implication dans le soutien du processus hématopoïétique, supprime donc, en premier lieu, le dogme de la « moelle osseuse hématopoïétique » et pose de nouvelles bases fondamentales de la compréhension du processus de l'hématopoïèse, axées sur la coordination de plusieurs variétés cellulaires (ostéoblastes, ostéoclastes, adipocytes, cellules souches hématopoïétiques) introduisant la notion dynamique de « niche hématopoïétique », et propose en second lieu, les cellules du tissu adipeux comme éventuel candidat thérapeutique, notamment en médecine régénérative, sous le cadre de la thérapie cellulaire.

Certaines des protéines adipeuses, leptine en l'occurrence, gagnent de plus en plus d'intérêt compte tenu de leur rôle incontesté dans le processus de l'immunité, mais aussi au vu de leur incidence directe, par le biais de gènes spécifiques, dans l'obésité et le diabète, aujourd'hui considérés comme des affections quasi pandémiques.

Le tissu adipeux semble donc présenter des perspectives très prometteuses, dans les domaines fondamentaux mais aussi thérapeutiques, en témoigne sont utilisation de routine, de nos jours, en thérapie cellulaire dans le cadre de la médecine régénérative.

Les recherches se penchent désormais de plus en plus sur l'étude du tissu adipeux en tant qu'élément hématopoïétique par excellence, l'élucidation des mécanismes moléculaires régissant le dialogue cellulaire, notamment les voies de signalisations, et la caractérisation moléculaire des niches environnantes.

Résumé

Thèse N°64: cellules adipeuses et hématopoïèse

Auteur : Imad BELKHADIR

Mots clé : Cellules adipeuses-hématopoïèse- cellules souches mésoenchymateuses-microenvironnement médullaire

Les adipocytes ont longtemps été considérés comme des cellules « passives » du point de vue fonctionnel, leur rôle étant circonscrit à la simple fonction de réservoir de stockage énergétique et corrélé entre autre à l'obésité. Cependant la donne semble changer avec la découverte de nouvelles propriétés hématopoïétiques de ces cellules longtemps négligées par la communauté scientifique.

Notre travail a donc pour visée de mettre en exergue le rôle nouveau des adipocytes dans le processus de l'hématopoïèse.

En effet, il s'est avéré que le tissu adipeux soutient l'hématopoïèse par le biais des cellules stromales mésoenchymateuses issues des adipocytes via la production et libération de facteurs de croissance ainsi que des cytokines.

Nous avons souligné également dans ce travail l'importance majeure du dialogue intercellulaire, y compris les voies de signalisation, orchestré par le microenvironnement médullaire dans un ensemble très dynamique dit niche.

De par leur activité hématopoïétique, les adipocytes se sont avérés de vrais supports de l'immunité, en contribuant à la production des cellules de l'immunité, à savoir lymphocytes et monocytes.

Enfin, les propriétés hématopoïétiques du tissu adipeux ont permis d'ouvrir la voie de recherche thérapeutique, dans le domaine de la médecine régénérative et de la thérapie cellulaire

Summary

Thesis N°64: Adipocytes and hematopoiesis .

Author : Imad BELKHADIR

Keywords: Adipocyte-Hematopoiesis-mesenchymal stem cells-microenvironnement

Adipocytes have been considered for a long while as functionally “passive” cells. Their role was restricted exclusively to the simple function of energy storage, mostly related to obesity. Whereas, things seem to change regarding to new findings about hematopoietic properties of these cells.

This work aimed to emphasize the new role of adipocytes in the hematopoietic process.

Actually, adipose tissue support hematopoiesis through the production and release of growth factors and cytokines from adipose-derived mesenchymal stem cells.

We’ve also pointed out the major importance of cell-cell crosstalk including signaling pathways, mediated by the medullary microenvironment organized in a highly dynamic ensemble called ”niche”.

In addition, du to their hematopoietic potential, adipocytes display a role in supporting immunity by contributing to the production of immune cells such as lymphocytes and monocytes.

In fine, hematopoietic properties of adipose tissue opened research perspectives in a variety of therapeutic fields such as regenerative medicine, and cellular therapy.

ملخص

العنوان: الخلايا الودكية و تكون عناصر الدم

الأطروحة رقم: 64

الكاتب: بالخضير عماد

الكلمات الهامة: الخلايا الودكية-تكون الدم-الخلايا الجدعية الوسيطة- البيئة الميكروية

كانت تعتبر الخلايا الودكية منذ زمن طويل خلايا واهنة وظيفيا. فذورها كان مقتصرًا على تخزين الطاقة للجسم و مرتبطًا أساسًا بالسمنة. بيد أن الأمر يختلف جليًا الآن مع اكتشاف خصائص جديدة لهذه الخلايا في تكون عناصر الدم.

يرمي هذا البحث إلى تأكيد الدور الجديد المنوط بالخلايا الودكية في صيرورة تكون عناصر الدم.

في الواقع, تساهم الأنسجة الودكية في مساندة تكون الدم عبر إنتاج و تحرير عوامل النمو و سيتوكينات إطلاقًا من خلايا جدعية وسيطة منبثقة من الخلايا الودكية.

إرتأينا في هذا البحث أن نسلط الضوء كذلك على الأهمية البالغة للحوار البيخلوي و المتمثل في مسارات الإشارات الجزئية و المسير من طرف البيئة الميكروية النخاعية في إطار بنية دينامية تدعى "المتخصصة".

بالإضافة إلى ذلك, و بالنظر إلى دورها في تكوين عناصر الدم, فإن الخلايا الودكية تطلع بدور مهم في مساندة المناعة بالمساهمة في إنتاج بعض الخلايا المناعية كالخلايا اللمفاوية و الخلايا الأحادية.

أخيرًا, فتحت هذه الخصائص الجديدة للخلايا الودكية آفاقًا جديدة و واعدة للبحث العلمي في ميادين علاجية مختلفة, إنطلاقًا من الطب التجديدي مرورًا بالعلاج الخلوي.

BIBLIOGRAPHIE

[1] S.Roux , J.leotot, N.chevallier, P, Bierling, H. Rouard

Mesenchymal stromal cells : biological properties and clinical prospects
Transfusion Clinique et biologique 18;2011. 01.001

[2] Fridenstein AJ, Jorskaja JF, Kulagina NN.

Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. Exp
Hematol 1976; 4:267-64

[3] Caplan AL.

Mesenchymal stem cells.
J.Orthop Res 1991;9:641_50

[4] Bianco P, Robey PG, Saggio I, Riminucci M.

“Mesenchymal” stem cells in human bone marrow (skeletal stem cells): a
critical discussion of their nature, identity, and significance in incurable skeletal
disease.
Hum Gene Ther 2010;21(9):1057–66.

**[5] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F,
Krause D, et al.**

Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The
International Society for Cellular Therapy position statement.
Cytotherapy 2006;8(4):315–7.

[6] Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, Leboy PS, Owen ME.

Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic
and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures.
J Cell Sci 1992;102(Pt. 2):341–51.

[7]. Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA.

The function of adipocytes in the bonemarrow stroma: an update.
Bone 1996;19(5):421–8.

[8] Nuttall ME, Gimble JM.

Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications.
Curr Opin Pharmacol 2004;4(3):290–4.

[9] Taipaleenmaki H, Abdallah BM, Aldahmash A, Saamanen AM, Kassem M.

Wnt signalling mediates the cross-talk between bone marrow derived pre-adipocytic and pre-osteoblastic cell populations.
Exp Cell Res 2011;317(6):745–56.

[10] Koc ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan et al.

Rapid haematopoietic recovery after co-infusion of autologous blood-stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy.
J. Clin. Oncol 2000;18:307-16

[11] Lazarus HM, Koc ON, Devine SM, Curtin P, Maziarz RT, Holland HK et al.

Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients Biol Blood Marrow transplant 2005; 11:389-98

[12] Allen TD, Dexter TM.

The essential cells of the hemopoietic microenvironment.
Exp Hematol 1984;12(7):517–21.

[13] Dexter TM, Moore MA, Sheridan AP.

Maintenance of hemopoietic stem cells and production of differentiated progeny in allogeneic and semiallogeneic bonemarrow chimeras in vitro. *J Exp Med* 1977;145(6):1612–6.

[14] Dexter TM, Testa NG.

Differentiation and proliferation of hemopoietic cells in culture. *Methods Cell Biol* 1976;14:387–405.

[15] Weisberg SP,McCann D, DesaiM,RosenbaumM, LeibelRL, FerranteAW Jr.

Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.

[16] Mueller A, O'Rourke J, Chu P, Kim CC, Sutton P, Lee A, et al.

Protective immunity against *Helicobacter* is characterized by a unique transcriptional signature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12289-94.

[17] Quesnel B,

Niche hématopoiétiques et cellules souches. *EMC hématologie* 2007 7(4) 1:9

[18] Bianco P, Robey PG, Saggio I, Riminucci M.

“Mesenchymal” stem cells in humanbone marrow (skeletal stem cells): a critical discussion of their nature, identity, and significance in incurable skeletal disease. *Hum Gene Ther* 2010;21(9): 1057–66.

[19] Caplan AI.

Adult mesenchymal stemcells for tissue engineering versus regenerative medicine.

J Cell Physiol 2007;213(2):341–7.

[20] Sandrine Poglio, Fabienne De Toni, Daniel Lewandowski, Adeline Minot, Emmanuelle Arnaud, Vilma Barroca, Patrick Laharrague, Louis Casteilla and Béatrice Cousin .

In situ production of innate immune cells in murine white adipose tissue
doi:10.1182/

blood-2012-01-406959

[21] Stenderup K, Justesen J, Eriksen EF, Rattan SI, Kassem M.

Number and proliferative capacity of osteogenic stem cells are maintained during aging and in patients with osteoporosis.

J Bone Miner Res 2001;16(6):1120–9.

[22] Justesen J, Stenderup K, Eriksen EF, Kassem M.

Maintenance of osteoblastic and adipocytic differentiation potential with age and osteoporosis in human marrow stromal cell cultures.

Calcif Tissue Int 2002;71(1):36–44.

[23] Kassem M, Marie PJ.

Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions. Aging Cell 2011;10(2):191–7.

[24] Post S, Abdallah BM, Bentzon JF, Kassem M.

Demonstration of the presence of independent pre-osteoblastic and pre-adipocytic cell populations in bone marrow-derived mesenchymal stem cells.

Bone 2008;43(1):32–9.

[25] Kassem M, Abdallah BM, Saeed H.

Osteoblastic cells: differentiation and trans-differentiation. Arch Biochem Biophys 2008;473(2):183–7.

[26] Taipaleenmaki H, Abdallah BM, Aldahmash A, Saamanen AM, Kassem M.

Wnt signalling mediates the cross-talk between bone marrow derived pre-adipocytic and pre-osteoblastic cell populations.

Exp Cell Res 2011;317(6):745–56.

[27] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al.

Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement.

Cytotherapy 2006;8(4): 315–7.

[28] Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, Leboy PS, Owen ME.

Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures.

J Cell Sci 1992;102(Pt. 2):341–51.

[29] Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA.

The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update.

Bone 1996;19(5):421–8.

[30] Gimble JM, Zvonic S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME.

Playing with bone and fat.

J Cell Biochem 2006;98(2):251–66.

[31] Nuttall ME, Gimble JM.

Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications.

Curr Opin Pharmacol 2004;4(3):290–4.

[32] Shen W, Chen J, Punyanitya M, Shapses S, Heshka S, Heymsfield SB.

MRI-measured bonemarrow adipose tissue is inversely related to DXA-measured bonemineral in Caucasian women.
Osteoporos Int 2007;18(5):641–7.

[33] Krings A, Rahman S, Huang S, Lu Y, Czernik PJ, Lecka-Czernik B.

Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes.
Bone 2011.

[34] Zhu J, Garrett R, Jung Y, Zhang Y, Kim N, Wang J, et al.

Osteoblasts support B-lymphocyte commitment and differentiation from hematopoietic stem cells.
Blood 2007 May 1;109(9):3706–12.

[35] Wu JY, Purton LE, Rodda SJ, Chen M, Weinstein LS, McMahon AP, et al.

Osteoblastic regulation of B lymphopoiesis is mediated by Gs{alpha}-dependent signaling pathways.
Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Nov 4;105(44):16976–81.

[36] Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, et al.

Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche.
Nature 2003 Oct 23;425(6960):841–6.

[37] Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ.

Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease.
Endocr Rev 2008;29(2):155–92.

[38] Ookura N, Fujimori Y, Nishioka K, Kai S, Hara H, Ogawa H.

Adipocyte differentiation of human marrow mesenchymal stem cells reduces the supporting capacity for hematopoietic progenitors but not for severe combined immunodeficiency cells.

Int J Mol Med 2007;19(3):387–92.

[39] Belaid-Choucair Z, Lepelletier Y, Poncin G, Thiry A, Humblet C, Maachi M, et al.

Human bonemarrow adipocytes block granulopoiesis through neuropilin-1-induced granulocyte colony-stimulating factor inhibition.

Stem Cells 2008 Jun;26(6): 1556–64.

[40] Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, Hauschka PV, Fahey F, Daley GQ.

Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment.

Nature 2009;460(7252):259–63.

[41] Yokota T, Meka CS, Medina KL, Igarashi H, Takahashi M, et al.

Adiponectin, a fat cell product, influences the earliest lymphocyte precursors in bone marrow cultures by activation of the cyclooxygenase-prostaglandin pathway in stromal cells.

J Immunol 2003 Nov 15;171(10):5091–9.

[42] Yokota T, Meka CS, Medina KL, Igarashi H, Comp PC, Takahashi M, et al.

Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins.

J Clin Invest 2002 May;109(10):1303–10.

[43] DiMascio L, Voermans C, Uqoezwa M, Duncan A, Lu D, Wu J, et al.

Identification of adiponectin as a novel hemopoietic stem cell growth factor. *J Immunol* 2007 Mar 15;178(6):3511–20.

[44] Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, et al.

Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997;89(5):1507–12.

[45] Takaku T, Malide D, Chen J, Calado RT, Kajigaya S, Young NS.

Hematopoiesis in 3 dimensions: human and murine bone marrow architecture visualized by confocal microscopy. *Blood* 2010;116(15):e41–55.

[46] Krampera M, Sartoris S, Liotta F, Pasini A, Angeli R, Cosmi L, et al.

Immune regulation by mesenchymal stem cells derived from adult spleen and thymus. *StemCells Dev* 2007 Oct;16(5):797–810.

[47] Javor ED, Cochran EK, Musso C, Young JR, Depaoli AM, Gorden P.

Long-term efficacy of leptin replacement in patients with generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2005;54(7):1994–2002.

[48] Enerback S.

The origins of brown adipose tissue. *N Engl J Med* 2009;360(19):2021–3.

[49] Johannsen DL, Conley KE, Bajpeyi S, Punyanitya M, Gallagher D, Zhang Z, et al.

Ectopic lipid accumulation and reduced glucose tolerance in elderly adults are accompanied by altered skeletal muscle mitochondrial activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Jan;97(1):242–50.

[50] Jonas Renström, Monika Kröger, Christian Peschel, Robert A.J. Oostendorp.

How the niche regulates hematopoietic stem cells?
Chemico-Biological Interactions 2009.11.012

[51] Joathan M. Weber, Laura M.Cavlvi

Notch signaling ad the bone marrow hematopoietic stem cell niche
Bone 2009 . 08.007 Chapter 46 pages(281-285)

[52] Poloni A, Maurizi G, Serrani F, Mancini S, Zingaretti M, Frontini A, Cinti S, Olivieri A, Leoni P

Molecular and functional characterization of human bone marrow adipocytes
Experimental hematology, doi:10.1016. 2013. 02. 005

[53] P.Laharrague, V.planat-Bénard, J.P. Chavoin, J.L. Grolleau-Roux, B.Cousin, L.Casteilla

Le tissu adipeux: un tissu à tout faire?
Médecine des maladies métaboliques-juin 2012-Vol 6- N°3

[54] Geneviève Despars , Yves St Pierre

Bidirectionnal interactions between bone metabolism and hematopoiesis
J.exphem.2011.04.008

[55] Giamila Fantuzzi

Adipose tissue, adipokines, and inflammation
American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
doi:10.1016/j.jaci.2005.02.023

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
مدرسة الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أجدل أساتفتي الذين تعلمت على أيديهم ميدي مهنتي وأعترف لهم بلجميل وأبقى دوما وفيا لتعليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتراماتي.

بشهادتي " والله على ما أقول

الخلايا الودكية و تكون عناصر الدم

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد: بالخضير عماد
المزاداد في: 14 شتبر 1988 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الخلايا الودكية-تكون الدم-الخلايا الجدعية الوسيطة- البيئة الميكروية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد العدناوي

مشرف

أستاذ في الطب الداخلي

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: سعد المراني

أستاذ في علم ألباحث الفيروسية

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الجراثيم

السيد: محمد بوي

أستاذ مبرز في الأمراض الجلدية

أعضاء