

**CELLULES ENDOTHELIALES ET
HEMATOPOIESE:
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

Thèse

Présentée et soutenue le :.....

PAR

Mlle. ELLOUZI Soukaina

Née le 17 Mai 1988 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Hématopoïèse-microenvironnement médullaire-cellule
endothéliale-VEGF.

MEMBRES DE JURY

Mr. M.ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mr. S.MRANI

Professeur de Virologie

Mr. M.RABHI

Professeur agrégé de Médecine interne

Pr. M.BOUI

Professeur agrégé de Dermatologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا نَكُنَّا نَكْفُرُ
أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
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 :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-physiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALIM Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-physiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIGHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-physiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|-----------------------|------------------|
| 49. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed
58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUDA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUDA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

| | | |
|------|-------------------------------------|---|
| 100. | Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 101. | Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 102. | Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 103. | Pr. BENJAAFAR Noureddine | Radiothérapie |
| 104. | Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 105. | Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 106. | Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 107. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 108. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 109. | Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 110. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 111. | Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 112. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 113. | Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 114. | Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 115. | Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 116. | Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 117. | Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 118. | Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 119. | Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 120. | Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 121. | Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 122. | Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 123. | Pr. OULBACHA Saïd | Chirurgie Générale |
| 124. | Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie – Obstétrique |
| 125. | Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 126. | Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

| | | |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 127. | Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 128. | Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 129. | Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 130. | Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 131. | Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 132. | Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 133. | Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. | Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 135. | Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 136. | Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 137. | Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 138. | Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 139. | Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 140. | Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

| | | |
|------|-------------------------|-------------------------|
| 141. | Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 142. | Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 143. | Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 144. | Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 145. | Pr. BEDDOUCHE Amoqrane* | Urologie |
| 146. | Pr. BENAZZOUZ Mustapha | Gastro-Entérologie |

147. Pr. CHAARI Jilali*
 148. Pr. DIMOU M'barek*
 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 152. Pr. FERHATI Driss
 153. Pr. HASSOUNI Fadil
 154. Pr. HDA Abdelhamid*
 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 157. Pr. MANSOURI Aziz
 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 159. Pr. RZIN Abdelkader*
 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
 163. Pr. BELKACEM Rachid
 164. Pr. BELMAHI Amin
 165. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 168. Pr. GAOUZI Ahmed
 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 172. Pr. MOULINE Soumaya
 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 174. Pr. OUZEDDOUN Naima
 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-ptisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 179. Pr. BIROUK Nazha
 180. Pr. BOULAICH Mohamed
 181. Pr. CHAOUIR Souad*
 182. Pr. DERRAZ Said
 183. Pr. ERREIMI Naima
 184. Pr. FELLAT Nadia
 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 186. Pr. HAIMEUR Charqi*
 187. Pr. KANOUNI NAWAL
 188. Pr. KOUTANI Abdellatif
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 191. Pr. NAZI M'barek*
 192. Pr. OUAHABI Hamid*
 193. Pr. SAFI Lahcen*
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

| | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 196. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 198. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 199. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 201. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 204. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

| | |
|---------------------------|-----------------------|
| 205. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 206. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 207. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

| | |
|---|--------------------------|
| 208. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 209. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 210. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophthalmologie |
| 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 213. Pr. CHAOUI Zineb | Ophthalmologie |
| 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 216. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 218. Pr. EL OTMANYAzzedine | Chirurgie Générale |
| 219. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 220. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 222. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 225. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

| | |
|--------------------------------------|---|
| 227. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 229. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 230. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 231. Pr. BENCHEKROUN Nabihha | Ophthalmologie |
| 232. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 234. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 236. Pr. EL KHADER Khalid | Urologie |
| 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* | Rhumatologie |
| 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 239. Pr. HSSAIDA Rachid* | Anesthésie-Réanimation |

240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUCHEANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAH Farid

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale

290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294. Pr. AMEUR Ahmed *
 295. Pr. AMRI Rachida
 296. Pr. AOURARH Aziz*
 297. Pr. BAMOU Youssef *
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299. Pr. BENBOUZZA Karima
 300. Pr. BENZEKRI Laila
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310. Pr. EL MANSARI Omar*
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique

336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique

388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najja

Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429 Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir*
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire

468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Moncef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yassine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

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 *

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

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

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
 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. KANOUNI Lamya
 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
 Radiothérapie
 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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEUR

| | | |
|-----|----------------------------------|--|
| 1. | Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. | Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. | Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. | Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. | Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. | Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. | Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. | Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. | Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. | Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. | Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. | Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. | Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| 14. | Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. | Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. | Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. | Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. | Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. | Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. | Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. | Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. | Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. | Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

** Enseignants Militaires*

Dédicaces





*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il
faut....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, la reconnaissance.....*

*Aussi, c'est tout simplement que.....Je dédie cette
thèse à*



A ma chère mère BILAL SAADIA

Je ne trouve pas les mots pour traduire ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.

Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu t'es imposées afin d'assurer mon bien être.

Puisse ce jour être la récompense de tous tes efforts et l'exaucement de tes prières tant formulés.



À mon très cher père ELLOUZI MOHAMED

Aucune dédicace ne saurait traduire la profondeur des sentiments d'affection, d'estime et de respect envers un être cher.

Puisse ton existence, pleine de droiture, de franchise et de sagesse me servir d'exemple dans l'exercice de ma profession.

Ce modeste travail parait bien dérisoire pour traduire mon amour envers un père merveilleux,



A ma chère sœur SIHAM

A mon cher frère ABDELALI

Je ne saurais exprimer ma reconnaissance et ma gratitude envers vous pour votre soutien et votre patience.

J'espère avoir été à la hauteur de votre estime et que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai pour vous.

Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance, et la profondeur affection.

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.



À Toute la famille ELLOUZI

Et la famille BILAL,

À ma grande mère Khadija lougui,

À la mémoire de mes grands parents, et ma tante,

*À mes très chères amies ASMAA GUINI,
ASMAA ELBOUHALLI, AMAL, LAYLA,
NTISSAR, RABAB et SOUAD.*

À

Tous ceux qui ont assisté à ma soutenance.

*À Tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de
ce travail.*

Remerciements



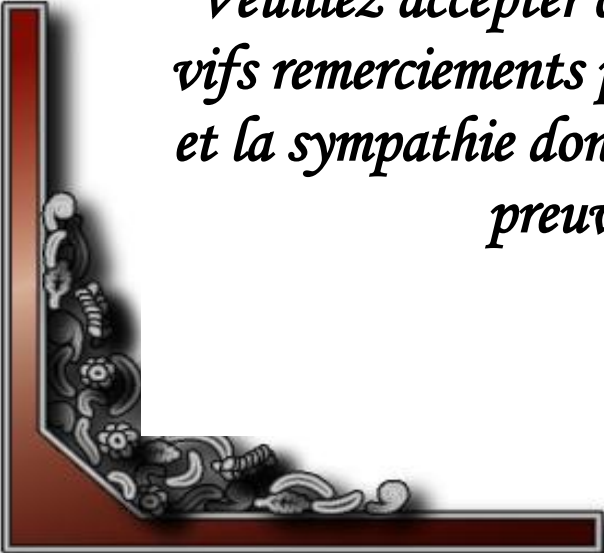


*À notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur
MOHAMED ADNAOUI*

*C'est un grand honneur que vous
nous faites en acceptant de présider
le jury de notre thèse.*

*Permettez nous Maître de vous
témoigner ici notre profonde
gratitude et notre respect.*

*Veillez accepter cher Maître nos
vifs remerciements pour la présence
et la sympathie dont vous avez fait
preuve.*






*À Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur
ABDELKADER BELMEKKI*


*C'est un grand honneur que vous nous
avez fait en acceptant d'être le
rapporteur de notre thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce
travail et vous avez su nous guider avec
simplicité et gentillesse jusqu'à sa
réalisation.*

*Votre bonté et votre rigueur de travail
resteront pour le meilleur exemple.*

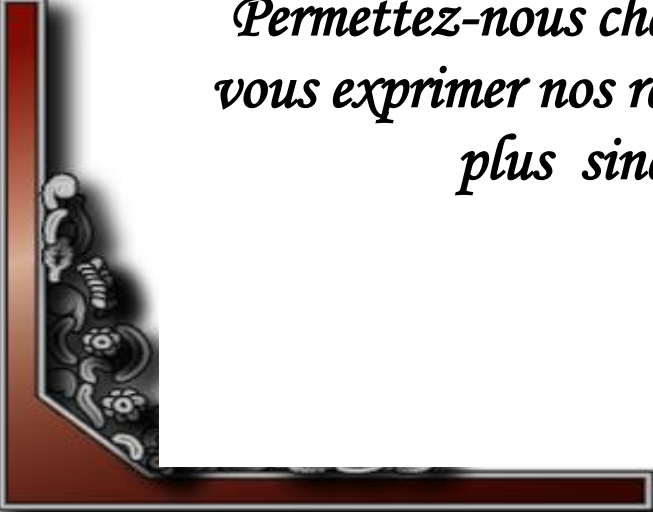


*Veillez accepter cher maître nos vifs
remerciements pour l'aide de la
compréhension que vous nous avez
apporté durant l'élaboration de ce travail*



*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur
MOHAMED BOUI*

*Votre assistance parmi les membres du
jury de thèse nous honore beaucoup.
Votre sympathie et votre gentillesse
nous encouragent et nous incite
d'avantage à vouloir puiser de votre
savoir.*



*Permettez-nous cher professeur de
vous exprimer nos remerciements les
plus sincères.*




*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur
SAAD MRANI*

*Votre assistance parmi les membres
de notre jury de thèse nous honore.*

*Croyez cher professeur en notre
sincère gratitude et pour l'estime
qu'on vous porte.*

*Nous vous exprimons nos plus vifs
remerciements et nous vous prions
de trouver, ici, le témoignage de
notre reconnaissance et notre
profond respect.*






*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur
MONCEF RABHI*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Je vous suis très reconnaissant de la
spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous
avez accepté de juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce
modeste travail la manifestation de notre plus
haute estime et de nos sentiments les plus
respectueux,*



*Liste des figures,
tableaux et
abréviations*



Listes des figures :

| Figure N° | Titre | Page |
|------------------|--|-------------|
| 1 | Schéma de l'hématopoïèse. | 6 |
| 2 | Représentation très schématique de l'unité structurelle élémentaire médullaire. | 14 |
| 3 | La microvascularisation médullaire. | 15 |
| 4 | Organisation et composition du stroma médullaire. | 17 |
| 5 | Régulation de l'hématopoïèse par les facteurs de croissance. | 18 |
| 6 | Structure schématique de la paroi vasculaire. | 21 |
| 7 | Les cellules endothéliales en microscopie électronique. | 23 |
| 8 | Coupe transversale d'une sinusoïde médullaire. | 26 |
| 9 | Schéma de la niche ostéoblastique. | 37 |
| 10 | La niche vasculaire. | 40 |
| 11 | Collaboration entre niche vasculaire et niche ostéoblastique. | 43 |
| 12 | Passage des réticulocytes à travers l'endothélium d'une sinusoïde. | 46 |
| 13 | Les différentes étapes de la migration transendothéliale, exemple de recrutement des leucocytes circulants. | 49 |

| Figure N° | Titre | Page |
|------------------|--|-------------|
| 14 | Rôle des cytokines endogènes IL-8, SDF-1 et SCF dans la migration des CSH depuis les niches médullaire | 51 |
| 15 | Proposition de modèle de migration des CSH depuis les niches médullaires vers les sinusoides et la circulation. | 52 |
| 16 | Les étapes du Homing des cellules vers la Moelle osseuse. | 60 |
| 17 | Inhibition du développement de métastases par le ciblage de la Sélectine E. | 75 |
| 18 | Le processus de l'angiogenèse. | 77 |
| 19 | Formation des premières cellules hématopoïétiques et endothéliales dans le sac vitellin des vertébrés supérieurs. | 81 |
| 20 | Modèle de mise en place des systèmes : hématopoïétique et endothélial. | 83 |
| 21 | Les trois principales techniques d'étude des cellules progénitrices endothéliales. | 89 |
| 22 | Caractérisation phénotypique des deux types de progéniteurs endothéliaux circulants. | 91 |
| 23 | Participation des progéniteurs endothéliaux circulants à la néovascularisation. | 97 |

Liste des tableaux :

| Tableau N° | Titre | Page |
|-------------------|--|-------------|
| I | Principaux stades de l'hématopoïèse au cours du développement embryonnaire. | 10 |
| II | Production des facteurs de croissance par la cellule endothéliale. | 30 |
| III | Méthodes d'isolement des cellules endothéliales des microvaisseaux médullaires. | 33 |
| IV | Couples récepteurs ligands impliqués dans l'adhésion des progéniteurs hématopoïétiques aux cellules endothéliales des microvaisseaux médullaires. | 47 |
| V | Marqueurs cellulaires pour définir les progéniteurs endothéliaux circulants. | 87 |



SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| Introduction..... | 1 |
| I. L'hématopoïèse..... | 4 |
| A) Principes généraux de l'hématopoïèse :..... | 4 |
| 1) Définition de l'hématopoïèse | 4 |
| 2) Les compartiments de l'hématopoïèse..... | 7 |
| 3) Capacité productive de l'hématopoïèse | 8 |
| 4) Localisation de l'hématopoïèse..... | 9 |
| B) Régulation de l'hématopoïèse : | 11 |
| 1) La Moelle osseuse : Siège de l'hématopoïèse | 11 |
| 2) Structure de la moelle hématopoïétique | 12 |
| 3) Le stroma ou tissu de soutien médullaire | 16 |
| II. Place de la cellule endothéliale dans le microenvironnement | |
| médullaire | 19 |
| 1) Description histologique de la cellule endothéliale | 19 |
| 2) Caractérisation de la cellule endothéliale médullaire : | 24 |
| a) Caractères structuraux | 24 |
| b) Caractères de synthèses | 27 |
| c) Méthodes d'isolement de la cellule endothéliale médullaire | 31 |

| | |
|---|----|
| 3) Notion de la niche hématopoïétique | 34 |
| a) La niche ostéoblastique | 36 |
| b) La niche vasculaire | 38 |
| c) Collaboration des deux niches hématopoïétiques | 42 |
| 4) La migration transendothéliale, diabase et « homing » : | 44 |
| a) Le phénomène de Diabase : passage des cellules de la moelle vers le sang | 44 |
| • Le rôle des molécules adhésives endothéliales | 48 |
| • Le rôle du Stem cell factor (SCF) | 54 |
| • Le rôle des facteurs angiogéniques..... | 56 |
| b) Le phénomène du « Homing » des progéniteurs transplantés vers la moelle osseuse : | 58 |
| • Le rôle de la Chimiokine SDF1 dans le « homing » | 62 |
| • Le couple SDF1/ CXCR4 : Nouvelles cibles thérapeutiques .. | 64 |

VI. Implication de la cellule endothéliale dans l'hématopoïèse

pathologique : 69

| | |
|---|----|
| 1) Rôle de la cellule endothéliale dans les métastases | 69 |
| 2) Ciblage de la sélectine E dans les nouvelles thérapies anti cancéreuses | 73 |

V. Origine commune des cellules endothéliales et hématopoïétiques

au cours du développement embryonnaire : 78

VI. Les progéniteurs endothéliaux circulants: PECs 84

a) Caractérisation des progéniteurs endothéliaux circulants 86

b) Isolement des progéniteurs endothéliaux en culture :

deux entités cellulaires PECs..... 88

c) Origine des angioblastes circulants 92

d) La fonction des PECs 93

e) Régulation de la production des PECs 95

f) Utilisations thérapeutiques des PECs 98

Conclusion 102

Résumés

Références

Liste des abréviations :

| | |
|-----------------|---|
| AGM | : Aorte, gonades, mésonephros. |
| BL-CFC | : Blast colony forming cells. |
| CE | : Cellules endothéliales. |
| CH | : Cellules hématopoïétiques. |
| CSH | : Celles souches hématopoïétiques. |
| EB | : Embryoid body. |
| ES cell | : Embryonic stem cell. |
| FGF | : Fibroblast growth factor. |
| Flk | : Receptor for vascular endothelial growth factor. |
| FvW | : Facteur de von Willebrand. |
| GM-CSF | : Granulocyte-macrophage colony stimulating factor. |
| G-CSF | : Granulocyte colony stimulating factor. |
| HEV | : High endothelial venule. |
| ICAM 1 | : Intercellular adhesion molecule 1. |
| IL-1 | : Interleukine 1. |
| LFA1 | : Lymphocyte function-associated antigen 1. |
| LIF | : Leukemia inhibitory factor. |
| MMP9 | : Métalloprotéinase-9. |
| M-CSF | : Macrophage colony stimulating factor. |
| PECAM | : Platelet-endothelium cell adhesion molecule. |
| PECs | : Progéniteurs endothéliaux circulants. |
| rhGM-CSF | : Recombinant human Granulocyte-macrophage colony stimulating factor. |

SNO : Simple-shaped-N-cadherine+CD54-osteoblastic cells.
SDF1 : Stromal cell-derived factor-1.
SLAM : Signalling lymphocyte activator molecule.
SCF : Stem cell factor.
SLX : Sialyl Lewis X.
TPO : Thrombopoïétine.
TNF : Tumor necrosis factor.
Tie2 : Tyrosine kinase receptor-2.
UAE-1 : Lectine ULex Europaeus Agglutinine-1.
VEGF : Vascular endothelial growth factor.
VCAM1 : Vascular cell adhesion molecule1.
VLA-4 : Very late antigen 4.

INTRODUCTION

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines. Elle se déroule dans un microenvironnement unique qui favorise l'autorenouvellement et soutient la différenciation des progéniteurs. Chacune de ces activités requiert différents facteurs de croissance et protéines d'adhérence, apportés aux cellules souches hématopoïétiques dans des compartiments spécifiques du microenvironnement médullaire. Les cellules stromales de la moelle osseuse constituent une source de facteurs de croissance intervenant dans le processus de l'hématopoïèse. Le stroma hématopoïétique est composé de multiples types cellulaires comprenant des cellules endothéliales, des fibroblastes, des macrophages, et des adipocytes.

La cellule endothéliale est l'un des constituants cellulaires du microenvironnement médullaire et possède des rapports privilégiés avec les cellules hématopoïétiques, du moment qu'elle assure un microenvironnement propice à la différenciation et à la prolifération des cellules hématopoïétiques, en sécrétant des cytokines comme le GM-CSF, le G-CSF, L'Il-6, qui ont pour rôle, la stimulation de l'hématopoïèse.

Chez l'adulte, les cellules endothéliales délimitent les sinus veineux de la moelle osseuse. Elles forment une monocouche de cellules jointives dont les jonctions sont faites d'une juxtaposition cellulaire avec une discrète superposition des bords cytoplasmiques. Les cellules hématopoïétiques entrant dans la moelle ou migrant hors de cette dernière doivent négocier cette barrière anatomique. Les cellules endothéliales apparaissent ainsi comme un partenaire essentiel à la migration des cellules hématopoïétiques matures dans la circulation et à la domiciliation médullaire des progéniteurs hématopoïétiques en particulier après

greffe de moelle osseuse, et cela grâce à la présence au niveau de la surface endothéliale des molécules d'adhérence et des chimokines.

Ce travail va projeter la lumière sur le rôle que joue la cellule endothéliale dans le microenvironnement médullaire, en tant que cellule stromale, ainsi que sur son implication dans les phénomènes de migration transendothéliale à savoir le phénomène du « Homing » (passage des cellules hématopoïétiques du sang vers la moelle osseuse) et du diabase (passages des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse vers le sang).

I. L'hématopoïèse :

A) Principes généraux de l'hématopoïèse :

1) Définition de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse représente l'ensemble des mécanismes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines.

Elle permet de maintenir les cellules sanguines, qui ont une durée de vie limitée, en nombre constant. De plus, elle est soumise à une régulation pour s'adapter aux situations pathologiques de la vie (production d'un nombre accru de leucocytes pour lutter contre une infection, par exemple) [108,79].

L'hématopoïèse est un processus pyramidal (figure1) obtenu par divisions successives : un tout petit nombre de cellule souches identiques entre elles, est à l'origine de nombreuses cellules sanguines très variées. Pour y parvenir, les cellules doivent donc à la fois se multiplier et se différencier pendant l'hématopoïèse.

Les cellules ainsi formées appartiennent à des catégories différentes :

- Les plaquettes,
- Les hématies,
- Les leucocytes :
 - Les polynucléaires : neutrophiles, éosinophiles et basophiles.
 - Les Monocytes,
 - Les Lymphocytes.

Ces catégories sont désignées sous le terme générique de « lignée » : érythrocytaire pour les hématies, mégacaryocytaire pour les plaquettes, granuleuse pour les polynucléaires, etc.

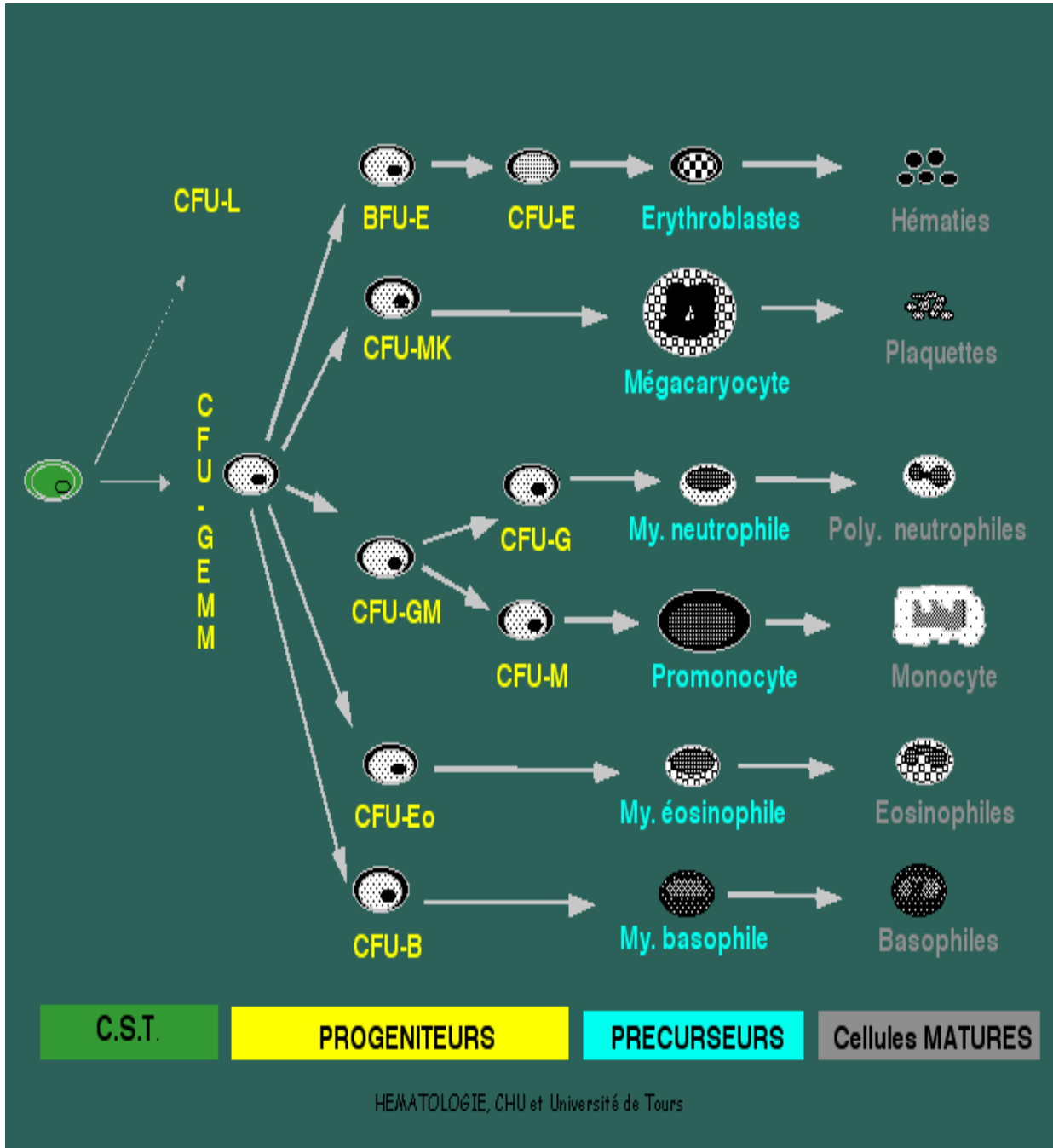


Figure 1 : Schéma de l'hématopoïèse [133].

2) Les compartiments de l'hématopoïèse :

Les cellules médullaires intervenant dans l'hématopoïèse sont hiérarchiquement classées en quatre compartiments d'importance inégale selon leur stade d'évolution :

- Les cellules souches,
- Les progéniteurs hématopoïétiques,
- les précurseurs hématopoïétiques,
- Les cellules matures.

La durée de l'hématopoïèse varie selon la lignée cellulaire concernée.

Les cellules souches : sont extrêmement peu abondantes et possèdent quelques caractéristiques très spécifiques : elles sont multipotentes, c'est-à-dire capables de donner naissance à toutes les cellules du sang, pourtant très différentes. Elles sont capables d'auto-renouvellement : après division, seule l'une des deux cellules ainsi obtenues s'engage dans l'hématopoïèse, tandis que l'autre cellule est exactement similaire à la cellule mère, ce qui permet de préserver le capital de cellules souches médullaires. Il est impossible de reconnaître morphologiquement une cellule souche [108,79].

Les progéniteurs hématopoïétiques : ils constituent la descendance directe des cellules souches. Ils perdent progressivement la capacité d'auto-renouvellement que celle de donner naissance à toutes les lignées sanguines (multipotence). Pour cela, ils passent successivement par un stade de pluripotence (plusieurs lignées), puis bipotence (deux lignées) pour s'engager dans une seule lignée. Les progéniteurs sont tous localisés dans la moelle osseuse, à l'exception des progéniteurs lymphocytaires T. Les progéniteurs forment des colonies

cellulaires lorsqu'on les cultive sur un milieu semi solide. On utilise cette propriété pour les mettre en évidence car leur reconnaissance morphologique est impossible. On estime que les progéniteurs représentent environ 1% des cellules hématopoïétiques (CH) médullaires [108,79].

Les précurseurs hématopoïétiques et les cellules matures :

Le compartiment des précurseurs de l'hématopoïèse succède à celui des progéniteurs. À ce stade les cellules déterminées dans une lignée achèvent leur maturation tout en se multipliant considérablement : le compartiment des précurseurs représentent ainsi 99% des cellules médullaires. Contrairement aux cellules souches et aux progéniteurs, chacun des précurseurs a une morphologie parfaitement identifiable au microscope. À la fin de ce processus de maturation, les précurseurs sont devenus des cellules matures et fonctionnelles qui peuvent alors traverser la circulation sanguine afin d'y accomplir leurs fonctions [108,79].

3) Capacité productive de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse assure donc une production quantitativement très importante : chaque jour et chez un individu adulte en bonne santé, l'hématopoïèse produit approximativement 10^{13} nouvelles cellules de sang, exemple production de plus de 2 milliards de globules rouges/jour.

Cette considérable activité de production est assurée par une petite population de cellule de la moelle osseuse appelée cellules souches hématopoïétiques (CSH).

4) Localisation de l'hématopoïèse :

➤ **Durant la vie intra-utérine :**

On distingue plusieurs stades de développement de l'hématopoïèse fœtale chez l'homme (tableau I).

➤ **Après la naissance :**

L'hématopoïèse est assurée exclusivement par la moelle osseuse.

Tableau I : Principaux stades de l'hématopoïèse au cours du développement embryonnaire [135].

| Stade de développement | Caractéristiques |
|---------------------------------------|--|
| Le stade primitif mésodermique | <ul style="list-style-type: none"> • durant les 5 premières semaines de la gestation. • différenciation des ilots sanguins primitifs de Wolf et Pander. • Production des érythroblastes. |
| Le stade hépatosplénique | <ul style="list-style-type: none"> • du troisième au sixième mois fœtal. • Production des érythroblastes de taille plus réduite. • Production de quelques granulocytes et mégacaryocytes. • L'hématopoïèse splénique est accessoire. |
| Le stade médullaire | <ul style="list-style-type: none"> • vers le quatrième mois fœtal. • l'apparition du cartilage, le début de l'ossification. • La différenciation des granulocytes, puis des érythroblastes et des mégacaryocytes. |

B) Régulation de l'hématopoïèse :

1) La Moelle osseuse : Siège de l'hématopoïèse :

La moelle osseuse, lieu principal de l'hématopoïèse, est un organe dispersé sur le plan anatomique, étant constitué de multiples sous-unités fonctionnelles réparties dans l'ensemble des 206 pièces osseuses du squelette. Néanmoins, en dépit de sa dispersion anatomique, elle présente une unité structurale et fonctionnelle justifiant la réunion des différents territoires intra-osseux qui la composent (et qui ne sont pas nécessairement contigus) en un seul et même organe hématopoïétique [14, 53, 6].

Sur le plan macroscopique :

L'aspect de la moelle osseuse est variable, mais on distingue deux principaux types de moelle osseuse :

- La moelle rouge, siège de l'hématopoïèse, qui est riche en cellules myéloïdes, en vaisseaux mais qui est pauvre en adipocytes ;
- La moelle jaune, à l'inverse, est riche en adipocytes et pauvre en cellules myéloïdes. Elle est donc inactive sur le plan hématopoïétique, néanmoins elle conserve la capacité de reprendre une activité hématopoïétique en cas de besoin, en se retransformant en moelle rouge par un processus appelé reconversion médullaire [61].

Sur le pan histologique :

La moelle osseuse occupe les espaces situés entre les travées d'os spongieux. À l'intérieur de la moelle osseuse, on individualise plusieurs compartiments :

- Le compartiment osseux ;
- Le compartiment vasculaire et la barrière médullo-sanguine ;
- le stroma médullaire;
- le parenchyme médullaire : les progéniteurs ; les précurseurs ; et les cellules sanguines matures [128].

2) Structure de la moelle hématopoïétique :

a) Unité structurelle médullaire :

La moelle hématopoïétique peut être interprétée comme la juxtaposition d'unités élémentaires, centrées sur un groupe de sinusoides anastomosées, structurées par un réseau de cellules stromales disposées de manière adjacente, en cordons, autour d'une artériole et entourées par des sinus (figure2). Les ponctions-aspirations de la moelle osseuse hématopoïétique humaine montrent ces unités élémentaires sous forme de grains, amas cellulaires cohésifs correspondant chacun à un groupe de CH en cours de différenciation adhérant à un réseau de cellules du tissu de soutien. Ces unités structurelles élémentaires restent plus difficiles à mettre en évidence sur les coupes histologiques, mais l'analyse morphométrique de coupes de biopsies médullaires montrent que la moelle hématopoïétique humaine a une structure de type fractal, la taille de chaque unité structurelle élémentaire étant déterminée par la dimension de l'espace de diffusion locale des facteurs de croissance nécessaires à l'hématopoïèse [135].

b) Réseau vasculaire médullaire :

La vascularisation est l'élément clé central de la microstructure médullaire, permettant le passage des substances stimulantes et cellules souches, et la libération des cellules matures. Le réseau vasculaire médullaire a surtout été étudié par injection vasculaire avec microradiographie des os longs des rongeurs : les observations ne sont que partiellement transposables aux os hématopoïétiques spongieux de l'homme, les artères nourricières de l'os donnent des ramifications centrales, satellites des plus gros sinus, puis des artérioles dirigées vers la périphérie des cavités osseuses, prolongées par des capillaires le plus souvent situés dans la corticale osseuse et qui se transforment en sinusoides lorsqu'ils pénètrent à nouveau dans la moelle.

Ces capillaires sont fréquemment anastomosés dans la région de l'endoste avec des capillaires issus du réseau périoste et traversant obliquement la corticale par les canaux de Havers. Ainsi, une partie du sang artériel irriguant la moelle a préalablement irrigué l'os. Les sinusoides qui prolongent les capillaires (diamètres de 50-75 μ) sont d'abord contournées et présentent de multiples divisions et anastomoses. Ils sont collectés dans les sinusoides droites, puis dans les sinus centraux et dans les veines émergentes de l'os. Chaque bouquet de sinusoides contournées se jetant dans le même segment de sinusoides droit est le lieu des migrations cellulaires transendothéliales (figure 3) [135].

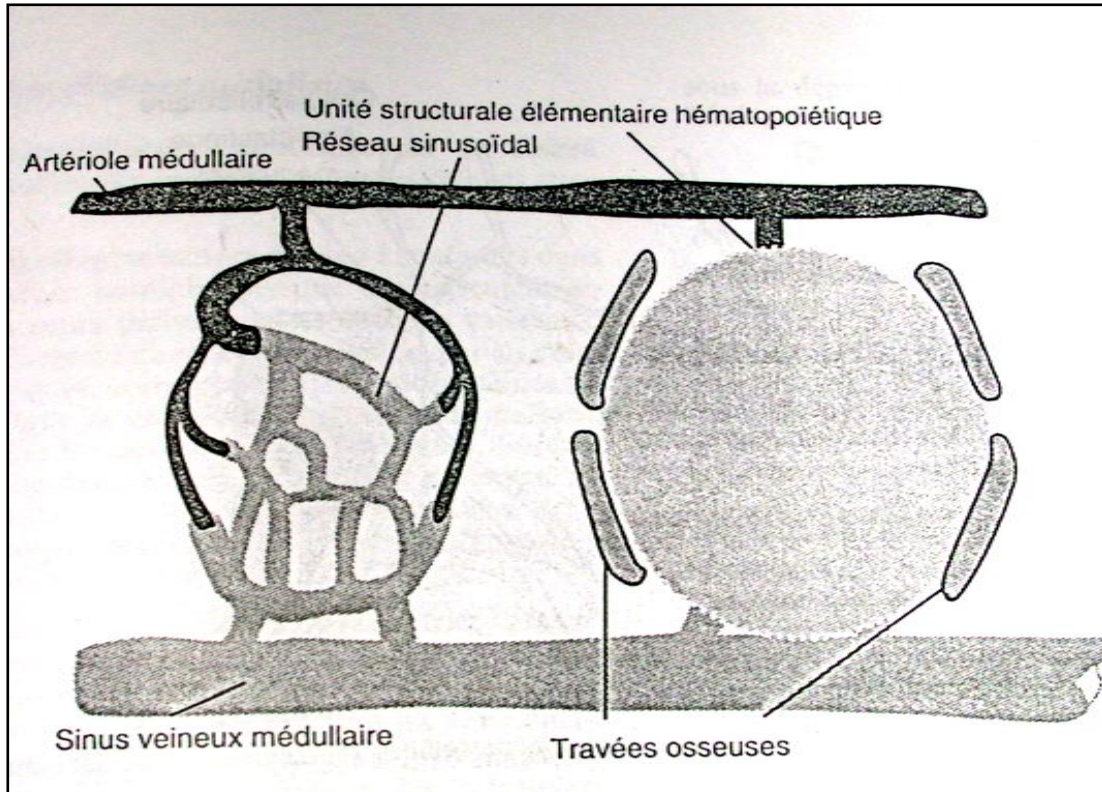


Figure 2 : Représentation très schématique de l'unité structurale élémentaire médullaire [135].

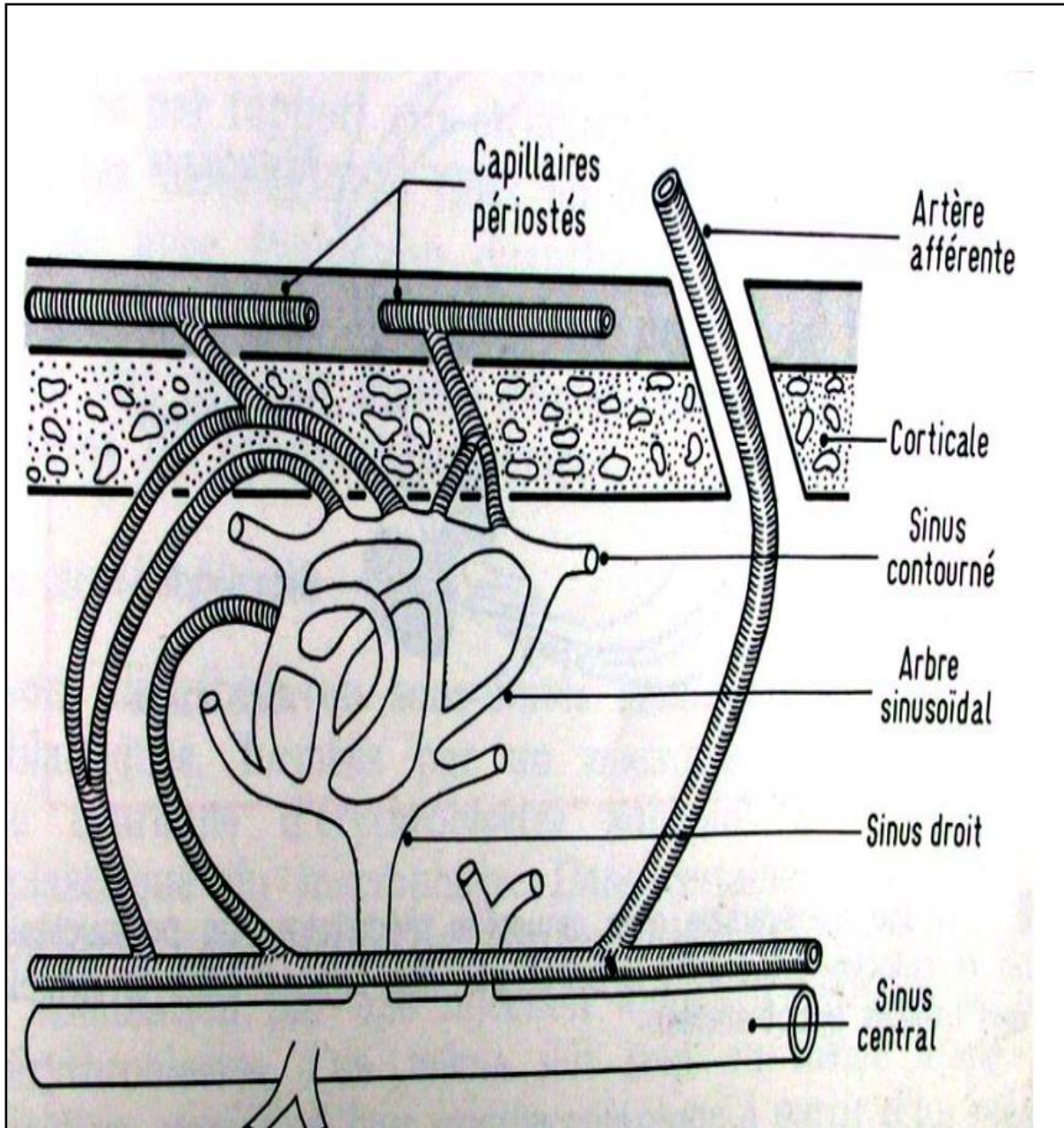


Figure 3 : La microvascularisation médullaire [135].

3) Le stroma ou tissu de soutien médullaire :

La moelle osseuse hématopoïétique assure la différenciation des cellules sanguines grâce aux particularités de sa vascularisation et à sa richesse en cellules stromales, cellules mésenchymateuses stimulant l'hématopoïèse. Le stroma est la structure essentielle de l'hématopoïèse : hautement organisé, il forme les niches adhésives pour le logement et la survie à long terme des CSH [135], ce microenvironnement particulier régleme ainsi le destin de ces cellules, en termes de quiescence, auto-renouvellement et différenciation [62,96].

Les cellules stromales délimitant et structurant les logettes hématopoïétiques (figure4) sont de plusieurs types : cellules réticulaires fibroblastiques, adipocytes, cellules endothéliales (CE) et ostéoblastes. Elles dérivent d'une cellule souche différente de la cellule souche totipotente hématopoïétique. Il s'y associe des molécules de la matrice extracellulaire (collagène, laminine, fibronectine, protéoglycanes, etc), et des cytokines ancrées sur les membranes cellulaires et la matrice.

Les cellules stromales régulent l'hématopoïèse soit en réagissant directement (contacts de cellule à cellule) avec les CH, soit en sécrétant des molécules régulatrices qui modulent l'hématopoïèse de manière positive ou négative [135], dont les facteurs de croissance hématopoïétiques (figure5) jouent un rôle prépondérant [108, 79]. De plus, elles constituent un soutien physique pour les précurseurs par l'intermédiaire de l'expression de molécules d'adhérence exprimées à leurs surfaces et par la sécrétion de la matrice extracellulaire.

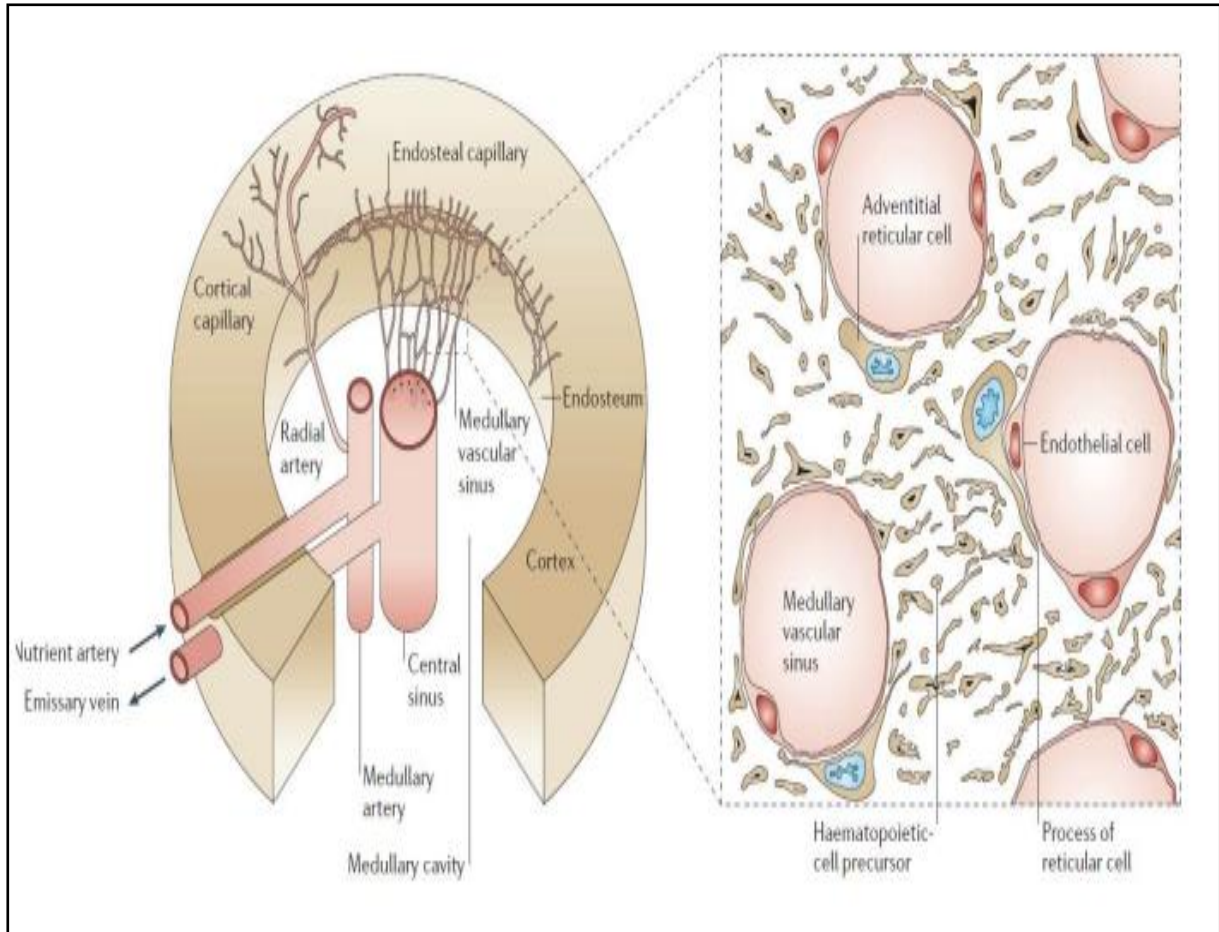


Figure 4: Organisation et composition du stroma médullaire [97].

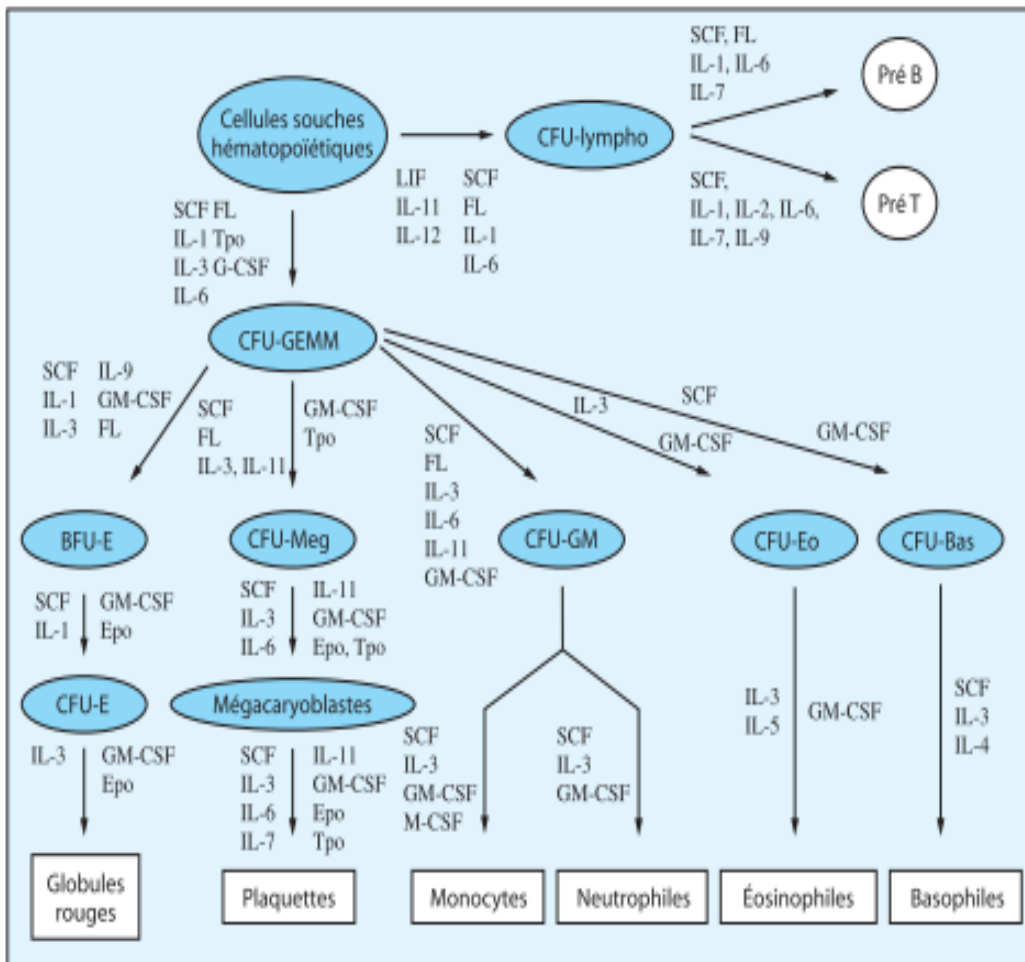


Figure 5 : Régulation de l'hématopoïèse par les facteurs de croissance hématopoïétiques [63].

II. Place de la cellule endothéliale dans le microenvironnement médullaire :

La CE est l'un des constituants cellulaires du microenvironnement médullaire et possède des rapports privilégiés avec les CH. Chez l'adulte, les CE délimitent les sinus veineux de la moelle osseuse. Elles forment une monocouche de cellules jointives dont les jonctions sont faites d'une juxtaposition cellulaire avec une discrète superposition des bords cytoplasmiques. Les CH entrant dans la moelle ou migrant hors de cette dernière doivent négocier cette barrière anatomique. Elles apparaissent ainsi comme un partenaire essentiel à la migration des CH matures dans la circulation et à la domiciliation médullaire des progéniteurs hématopoïétiques en particulier après greffe de moelle osseuse.

1) Description histologique de la cellule endothéliale :

Les CE sont un composant important de la paroi vasculaire, plus précisément de la couche interne : l'intima (figure6). Ainsi toutes les artères et les veines de l'organisme humain sont bordés de ces cellules, la couche étant appelée l'endothélium. Chez l'adulte, l'endothélium des sinus veineux médullaires constitue une barrière anatomique entre l'espace vasculaire et le parenchyme médullaire. Les CE forment une monocouche tapissant ces sinus [109].

Les différents modèles estiment le nombre total de CE chez l'homme à 10^{13} soit un poids de 1,5 kg et une surface de 4000 à 7000 m² [109].

Les CE sont à l'interface entre les éléments du sang circulant et la paroi vasculaire. Ce sont des cellules aplaties d'environ $0,5\mu$ d'épaisseur, 100μ de longueur et 10μ de largeur. Elles sont de forme losangique et leur juxtaposition forme un tapis arrangé en mosaïque, leur grand axe est orienté dans le sens de l'écoulement du sang. Elles reposent sur une membrane basale riche en collagène et en glycoprotéines. D'emblée on entrevoit le rôle complexe de ces cellules qui, d'un côté doivent favoriser la circulation du sang et de l'autre, reposent sur un feuillage de collagène, puissant activateur des plaquettes et de la coagulation [109].

Les jonctions entre les cellules se présentent sous différents aspects : juxtaposition, chevauchement ou imbrication, de telle sorte que l'étendue de la frontière entre deux cellules est très variable et permet, au mieux, de s'adapter au passage régulé des protéines du plasma [109].

La surface luminale des CE est recouverte d'un manteau très fin et fragile, appelé le glycocalix. Identifié au cours des années 1960, avec l'apparition de la microscopie électronique, il est constitué de glycoprotéines, de glycosaminoglycanes et de protéoglycanes [105].

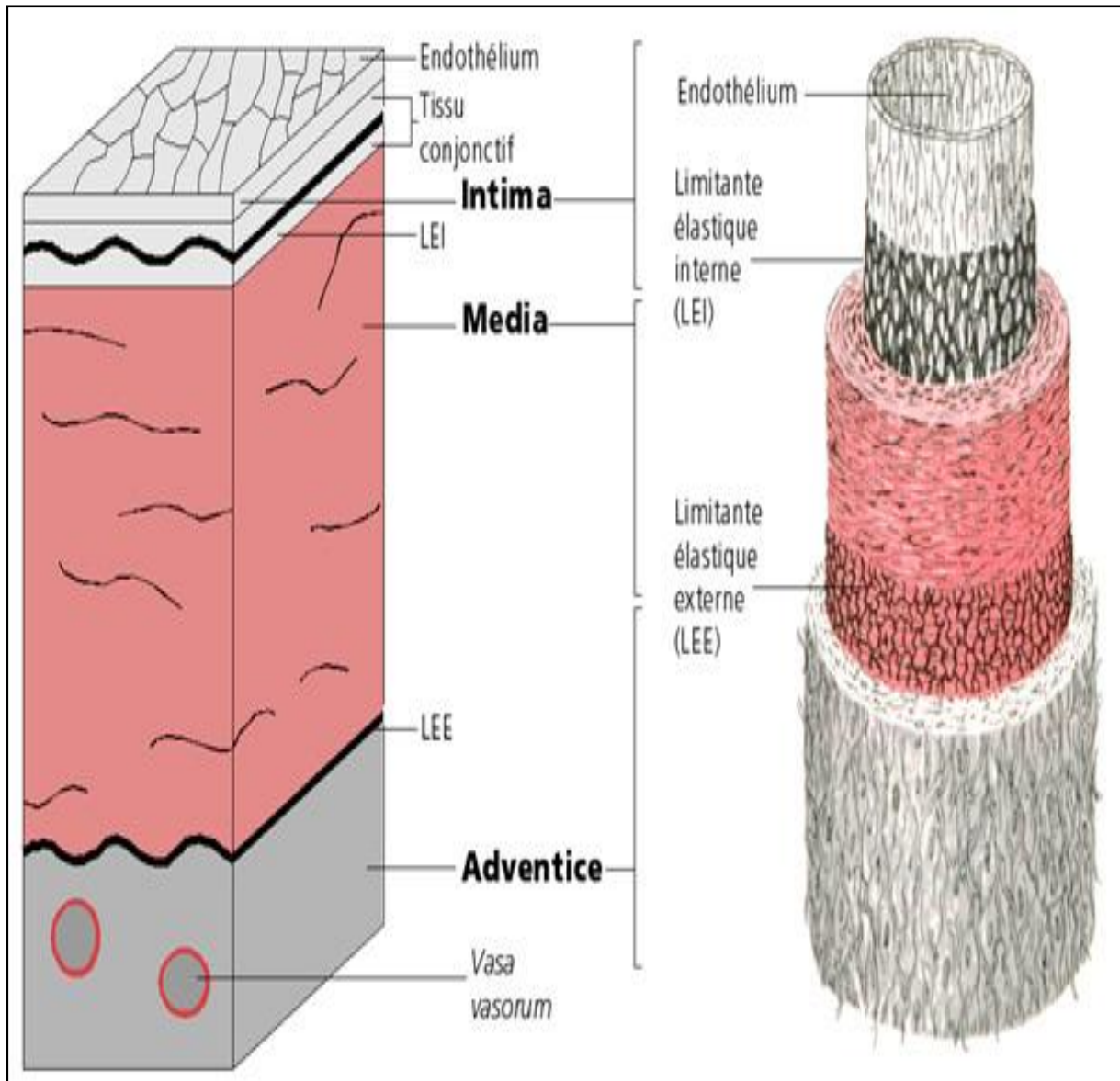


Figure 6 : Structure schématique de la paroi vasculaire [134].

Le manteau glycalique a un rôle plus global dans la coagulation puisque grâce à sa charge électrique négative il repousse les plaquettes circulantes et interagit avec les facteurs de la coagulation vitamine-K-dépendants dont il catalyse les actions [109].

Le glycocalix, en formant un réseau enchevêtré et dense est une première barrière devant l'endothélium et participe à la régulation du trafic cellulaire et macromoléculaire. Plusieurs travaux chez l'animal ont montré que la dégradation du glycocalix, de façon enzymatique entre autres, s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité capillaire [98]. Il régule aussi l'interaction entre l'endothélium et les leucocytes circulants. Chez la souris au niveau des veinules du muscle crémaster, l'injection d'héparatinase dégrade le manteau riche en glycosaminoglycanes et s'accompagne d'une forte adhésion des leucocytes à l'endothélium intact mais « dénudé » [64].

La microscopie électronique a mis en évidence, au niveau cytoplasmique, deux éléments caractéristiques du phénomène endothélial, les vésicules de pinocytose (figure7) et les corps de Weibel-Palade. Les vésicules de pinocytose correspondent soit au transport transcellulaire de vésicules depuis le pôle luminal vers le pôle basal soit à des sections répétées d'un même canal tortueux qui traverse la cellule de part en part. Les corps de Weibel-Palade qui apparaissent denses et multiples, sont des vésicules de stockage de protéines comme le facteur de von Willebrand (FvW) et la P-Sélectine. Ces deux protéines sont impliquées, dans l'hémostase primaire [109].

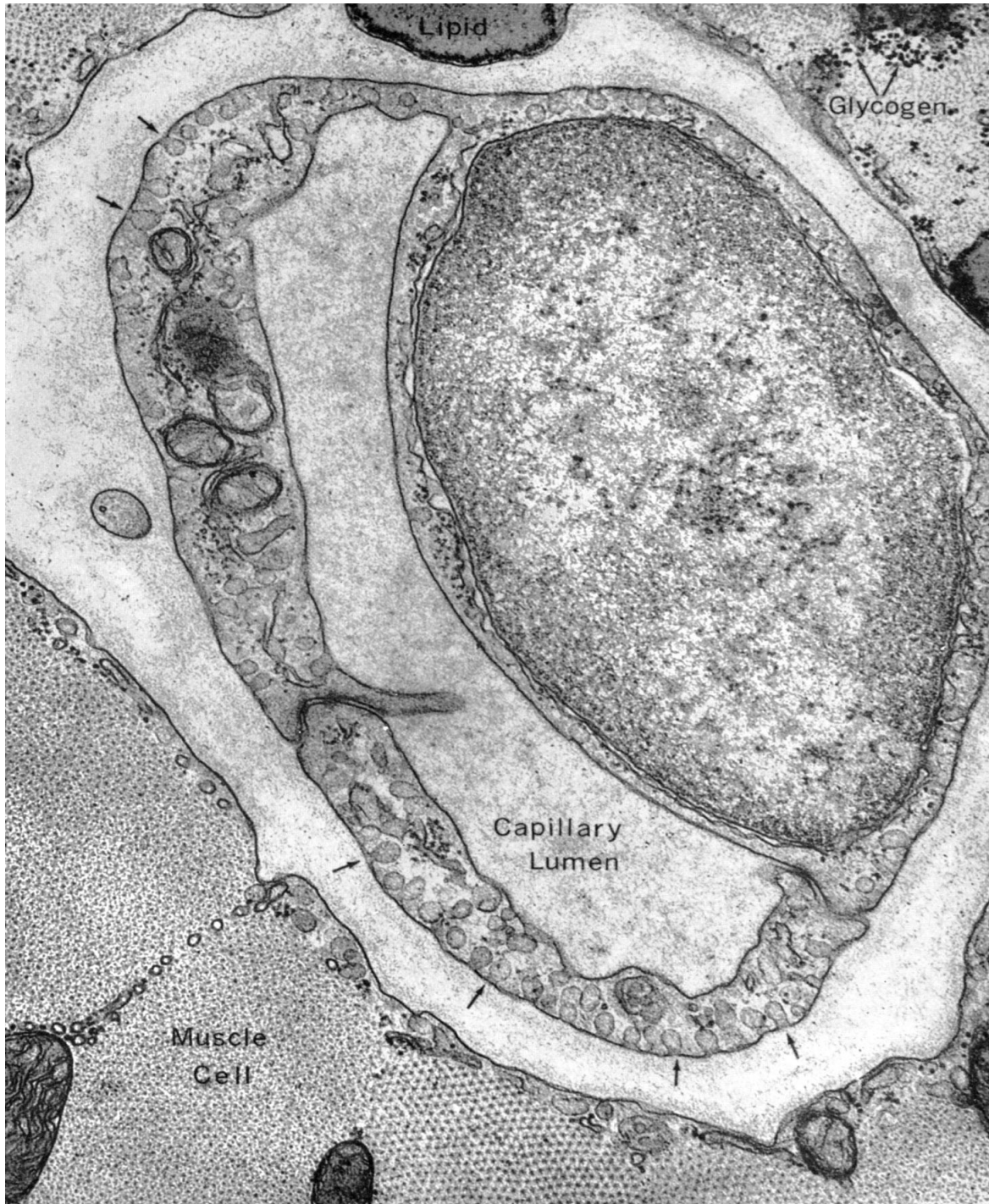


Figure 7 : Les cellules endothéliales des capillaires continus sont liées entre elles par des jonctions serrées. Les flèches indiquent les vésicules de pinocytose [136].

2) Caractérisation de la cellule endothéliale médullaire :

a) Les caractères structuraux :

Les CE des capillaires sinusoidales médullaires régulent le trafic des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques et la sortie des cellules sanguines matures. Elles sont facilement observables sur les coupes en paraffine : les anticorps anti-facteur VIII, BNH9, ou anti-CD31, couramment utilisés en immunohistologie, facilitent leur identification sur les coupes en paraffine de moelle humaine. Les CE de la moelle osseuse humaine sont marquées par la *lectine Ulex Europaeus Agglutinine-1* (UEA-1). Elles n'expriment pas la glycoprotéine endogline, à la différence de l'endothélium vasculaire de tous les autres tissus. Elles sont isolables et cultivables à partir d'aspirations de moelle osseuse humaine après sélection positive, elles restent positives en immunofluorescence pour le FvW et conservent leur marquage cytoplasmique morphologique caractéristique, les corps de Weibel-Palade montrés par la microscopie électronique. Elles expriment aussi les molécules ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), VCAM-1 (*Vascular cell adhesion molecule*), selectine-E, BMA120 (Anticorps monoclonal). Elles expriment la molécule CD34, en particulier dans la moelle osseuse du fœtus [135].

La microscopie électronique montre que les CE forment une barrière endothéliale continue, mince de 2 à 3 nm d'épaisseur, excepté dans les régions périnucléaires où le cytoplasme plus volumineux est riche en organites (appareil de Golgi) et fait saillie dans la lumière des sinusoides. La basale des sinus n'a pas la structure d'une basale normale : discontinue, non fibrillaire, elle a l'aspect d'une condensation irrégulière d'aspect floconneux [135].

L'endothélium est traversé par les CSH passant du sang dans les niches d'hématopoïèse extravasculaire (homing) et par les cellules sanguines matures passant sélectivement de la moelle dans le sang (diabase) par des orifices transendothéliaux faisant communiquer les territoires extravasculaires et la lumière du vaisseau [135].

L'absence de la lame basale continue extravasculaire et la dispersion des cellules adventitielles favorisent le passage des cellules myéloïdes matures de la moelle vers le sang. Les orifices de migration sont situés dans une zone particulière du cytoplasme endothélial, à proximité des jonctions inter-endothéliales (à 1,5 nm environ de l'extrémité de la CE) [135] (figure 8).

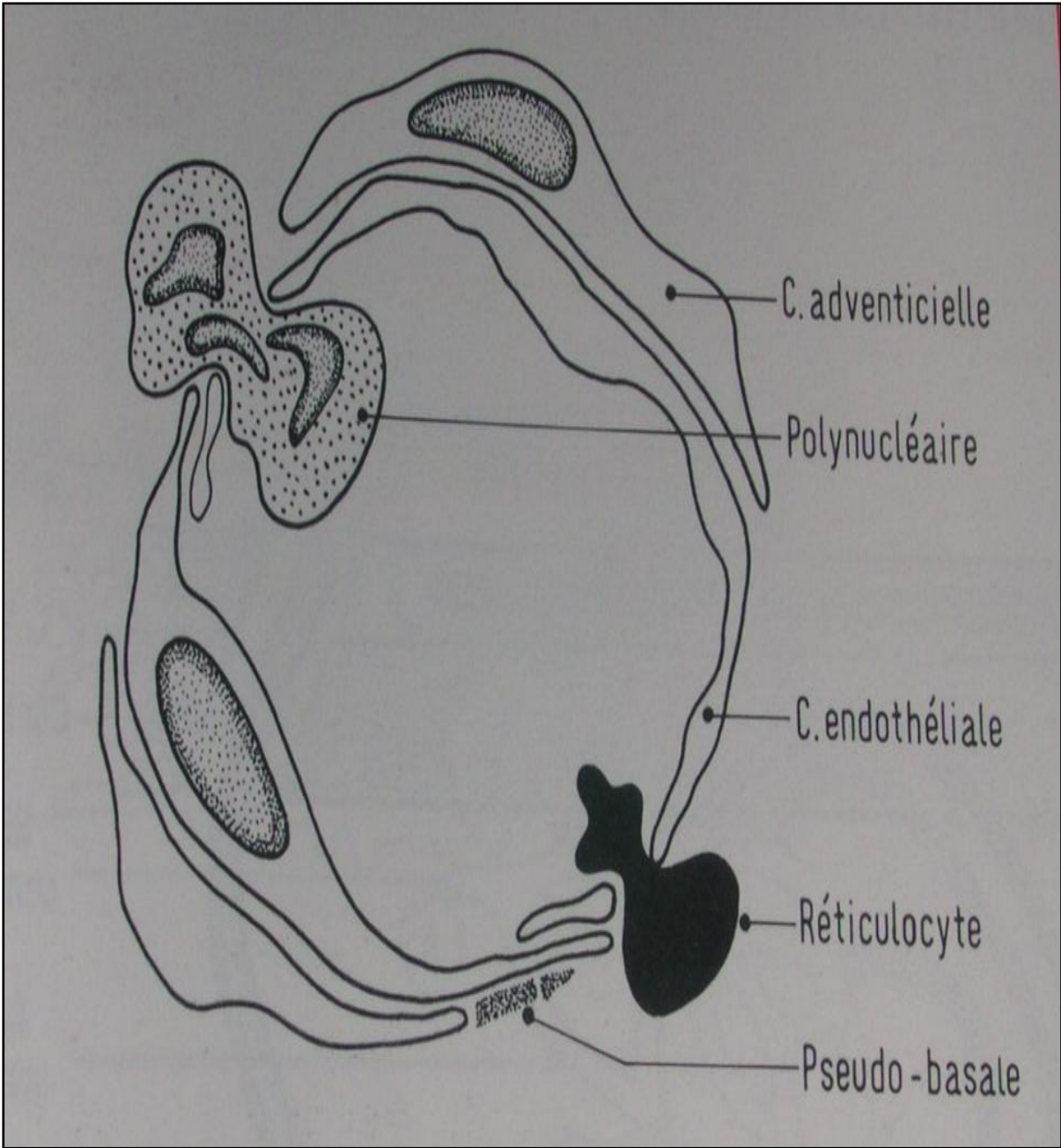


Figure 8 : Coupe transversale d'une sinusöide médullaire [135].

b) Les caractères de synthèse :

Une des explications aux relations privilégiées entre les CE et progéniteurs hématopoïétiques est que la CE pourrait fournir un environnement en facteurs de croissance, permissif, autorisant la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs. La CE a la propriété de biosynthétiser un grand nombre de cytokines dont la plupart de celles connues pour jouer un rôle dans l'hématopoïèse [14].

Le modèle le plus largement utilisé a été la CE issue de la veine ombilicale. Le (tableau II) résume des données concernant la production de facteurs de croissance hématopoïétiques par la CE. L'IL-1(*interleukin1*) et le TNF-a (*tumor necrosis factor-a*) semblent jouer un rôle particulier de stimulation de la production de la grande majorité de ces cytokines. À l'inverse, les glucocorticoïdes ont une activité assez générale d'inhibition de cette production [14].

Les CE de la veine ombilicale sont capables de promouvoir la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques, que ce soit dans des systèmes expérimentaux de co-culture en contact ou sans contact, les deux populations cellulaires étant séparées par un filtre, et ce en l'absence de cytokines exogènes. Les cellules amplifiées appartiennent essentiellement aux lignées granuleuses et monocytaires, un faible nombre de cellules expriment des marqueurs plaquettaires. Les CE de la veine ombilicale ne peuvent pas promouvoir la différenciation des progéniteurs lymphoïdes et érythroïdes, ceci étant peut-être en rapport avec l'absence de production d'érythropoïétine et d'IL-7, de même que les CE des microvaisseaux médullaires [14].

Des expériences d'inactivation des cytokines à l'aide d'anticorps neutralisants ont permis de montrer que cette capacité à promouvoir la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques par la CE était en relation directe avec la production de ces cytokines . Enfin, il a pu être montré que la CE du cordon ombilical produisait des facteurs potentialisant l'action d'une combinaison complexe de cytokines comprenant : SCF (*stem cell factor*), LIF (*Leukemia Inhibitory Factor*), TPO (thrombopoïétine), IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, G-CSF(*granulocyte colony stimulating factor*) et GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) , et M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*), résultats qui suggéraient la présence dans le surnageant de ces cellules de facteurs additionnels de croissance [14].

Cette capacité des CE à promouvoir la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques humains est une propriété plus générale des CE de différentes origines, comme par exemple les CE des microvaisseaux médullaires, les CE des microvaisseaux du cerveau du porc ou dans un système entièrement murin, les lignées obtenues à partir de CE de la vésicule ombilicale [14].

Les CE médullaires contribuent à la stimulation de l'hématopoïèse par l'élaboration de facteur de croissance : IL6, ligand de c-kit (stem cell factor), G-CSF et GM-CSF [3] et LIF [14]. Ces cellules semblent produire de grandes quantités de ces cytokines, quand cette production est comparée par exemple à celle des CE de la veine ombilicale, ce qui pourrait correspondre à une spécialisation fonctionnelle dans la production de cytokines. Les CE des microvaisseaux médullaires pourraient être une des sources importantes de cytokines dans le microenvironnement médullaire. Comme les CE de la veine

ombilicale, elles sont capables par elles-mêmes et sans l'adjonction de cytokines exogènes de soutenir la prolifération et la différenciation des progéniteurs granuleux, monocytaires et mégacaryocytaires [14].

Tableau II : Production des facteurs de croissance par la cellule endothéliale
[14].

| Facteurs de croissance | Médiateurs induisant et ou stimulant la production |
|------------------------|---|
| GM-CSF | LPS, IL-1, TNF α , ON, IL-4 |
| G-CSF | LPS, IL-1, TNF α , ON, IFN-g |
| M-CSF | IL-1, LPS |
| TGFb | TPO, plasmine |
| IL-6 | LPS, IL-1, TNF α , , ON, IL-4, protéine C activée |
| IL-8 | LPS, IL-1, TNF α , Histamine, Il-3, protéine C activée |
| LIF | IL-1 |
| SCF | LPS-IL-1, Thrombine, LPS |

c) Méthodes d'isolement de la cellule endothéliale médullaire :

L'intérêt de l'étude de la CE des microvaisseaux médullaires pour la compréhension du trafic médullaire des progéniteurs hématopoïétiques ainsi que l'appréciation de son rôle en tant que cellule productrice de cytokines dans le microenvironnement médullaire a expliqué l'important effort de recherche visant à isoler ces cellules à l'homogénéité.

Plusieurs groupes ont rapporté des protocoles d'isolement de ces cellules. Ces protocoles résultent de l'adaptation de techniques utilisées pour l'isolement des CE à partir de différents organes et utilisent tous l'existence de marqueurs de surface ou de caractéristiques fonctionnelles et morphologiques de la CE comme par exemple [14] :

- 1) la morphologie caractéristique de ces cellules,
- 2) l'expression du récepteur pour les LDL-acétylées,
- 3) l'expression du CD31,
- 4) l'épitope reconnu par l'anticorps monoclonal S-endo1,
- 6) l'expression de sites de fixation de la lectine UEA-1.

Les CE des microvaisseaux médullaires ont pu être isolées à partir de la moelle osseuse du rat de la souris ou de l'homme (tableau III).

Il faut souligner la difficulté d'un phénotypage rigoureux des CE. Le problème est compliqué par leur hétérogénéité : non seulement les CE de type capillaire (comme dans la moelle) ont des propriétés très différentes des CE bordant les vaisseaux de gros calibre, mais elles expriment une spécificité tissulaire : ainsi

les cellules de la barrière méningée expriment un phénotype différent de celui des cellules postcapillaires du ganglion [14].

Tableau III : Cellules endothéliales des microvaisseaux médullaires : Méthodes d'isolement [14].

| Espèce | Principes de la méthode utilisée |
|------------------------------------|--|
| Moelle osseuse du rat | Caractéristiques physiques (Centrifugation sur gradient de Percoll / élutriation) |
| Moelle osseuse de la souris | Phagocytose différentielle de billes magnétiques. |
| Moelle osseuse humaine | Sélection sur des billes magnétiques recouvertes de la lectine UEA-1. |
| Moelle osseuse humaine | Digestion à la collagénase + sélection sur billes magnétiques recouvertes de la lectine UEA-1. |
| Moelle osseuse humaine | Centrifugation sur Ficoll pour obtenir les cellules mononucléées puis sélection sur billes magnétiques recouvertes d'anticorps monoclonal S-ENDO1 ou BNH9. |

Les cellules souches sont présentes dans la plupart des tissus et assurent l'homéostasie des différents organes. Le renouvellement cellulaire des tissus différenciés n'est concevable sur des périodes prolongées que si la production 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 qui va s'orienter vers la différenciation. Le meilleur exemple est celui des CSH. Elles ont été largement caractérisées 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. Cette extraordinaire efficacité est sous la dépendance du microenvironnement médullaire qui est spécifiquement adapté et joue le rôle de « niche » hématopoïétique.

3) Notion de la niche hématopoïétique :

On désigne sous le nom de niche : un site anatomique contenant un ensemble de cellules souches qui entrent en division symétrique ou asymétrique, ou restent quiescentes en réponse à des signaux provenant du microenvironnement immédiat, constitué par les autres cellules de la niche ainsi que des facteurs systémiques [129,110]. Ce concept suppose non seulement un support physique, mais aussi une sorte de code résultant de l'ensemble des facteurs pouvant interagir avec la cellule souche [137].

Le concept de la niche hématopoïétique a été d'abord proposé par Schofield en 1978. Cependant, ce n'est que depuis le début des années 2000 qu'un faisceau d'arguments expérimentaux concourt à la démonstration de son existence [130]. Elle l'est l'une des niches les plus étudiées. Les CSH peuvent initialement être détectées chez l'embryon dans la région aorto-gonadique, puis

elles migrent dans le foie fœtal et ensuite dans la moelle osseuse après la naissance [137].

Durant le développement, les CSH font l'objet d'une expansion, mais deviennent ensuite largement quiescentes. La proportion des 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 [84,131]. Cette régulation passe principalement 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.

a) La niche ostéoblastique :

Les premiers indices d'une localisation préférentielle des CSH dans des régions médullaires datent des années 1970. Les CH les plus indifférenciées se localisent dans les régions sous-endostéales, les plus différenciées étant isolées le long de l'axe central de la moelle osseuse. Il a été démontré que les CSH les plus primitives pouvaient de même être localisées à la surface de l'endoste trabéculaire, via l'interaction par les N-cadhérines (molécules d'adhésion) [137].

Parmi les différentes cellules composant la région trabéculaire, les ostéoblastes bordant la ligne d'ossification ont été proposées comme riches en N-cadhérine et dénommées *simple-shaped-N-cadherine+CD54-osteoblastic cells* (SNO) [65] (figure9). Les ostéoblastes produisent des facteurs ayant la capacité de réguler la quiescence et la persistance des CSH tels que : l'angiopoïétine, l'ostéopontine, la TPO et la chimiokine CXCL-12 (SDF-1=*stromal cell-derived factor-1*). Les ostéoblastes sont capables d'assurer la culture in vitro des cellules capables de repopulation hématopoïétique, à long terme : LTC-IC (*Long-termed culture initiating cell*), principalement via leur production de G-CSF et d'*hepatocytes growth factor*. Au contraire, les ostéoblastes activés par le *receptor activator of NK-Kappa B ligand* (RANK-Ligand), qui peuvent résorber l'os, induisent une mobilisation hors des CSH de la niche [137].

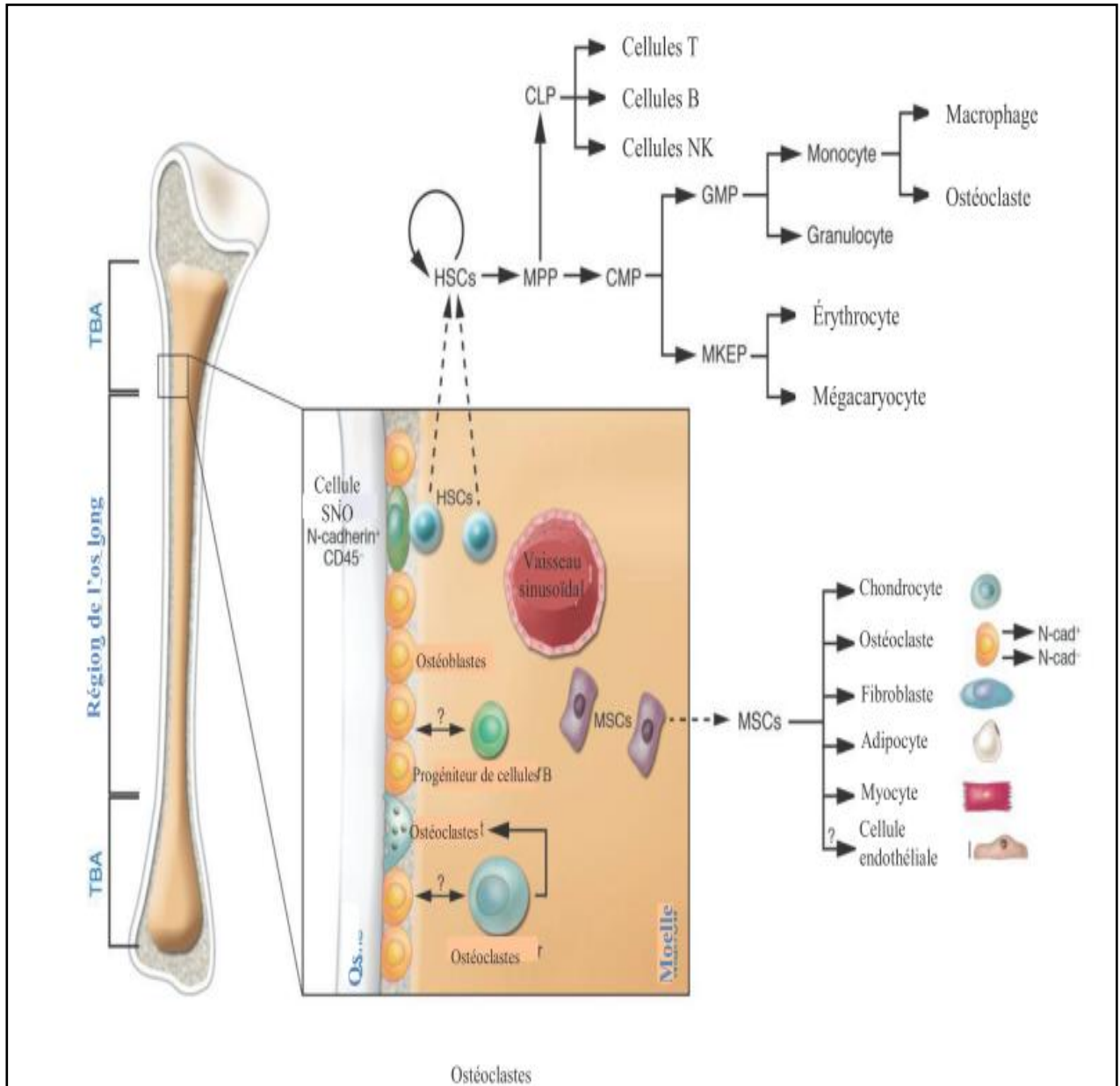


Figure 9 : Schéma de la niche ostéoblastique [99].

b) 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 contenant des progéniteurs et certains CSH devait se situer dans une région très vascularisée, constituée par la paroi des sinusoides médullaires.

Les régions d'hématopoïèse extramédullaire chez la souris, telles que le foie ou la rate ne comportent pas d'ostéoblaste, ce qui suggère que la présence de structure osseuse et ostéogénique n'est pas indispensables à la niche [137].

La constatation que des CSH pouvaient être identifiées dans des régions médullaires à distance de l'endoste a conduit à l'identification d'un phénotype particulier de ces cellules. Celles-ci expriment une combinaison de marqueurs de la famille dite *signalling lymphocyte activator molecule* (SLAM) (CD150⁺ CD244⁻ CD48⁻ CD41⁻). Cette découverte a permis de mettre en évidence une autre localisation des CSH, autre que la niche endostéale. Ainsi il a été démontré que les 2/3 des CSH SLAM dans la MO sont localisées à proximité immédiate des cellules endothéliales sinusoides [137].

Les sinusoides médullaires sont composés, comme tout vaisseau, de CE. Celles-ci semblent jouer un rôle important dans la niche hématopoïétique. En effet dans la moelle osseuse, les CE sinusoidales ont été révélés comme une niche alternative des CSH appelée niche vasculaire (Figure 10). La niche vasculaire a été récemment identifiée [54]. En conséquence, les molécules associées impliquées dans la régulation des CSH au sein de cette niche demeurent en grande partie inconnues.

Les sinusoides médullaires sont entourés de cellules réticulaires qui sécrètent inhabituellement des quantités importantes de CXCL12, dénommées CXCL12 *abundant reticular* (CAR) [137].

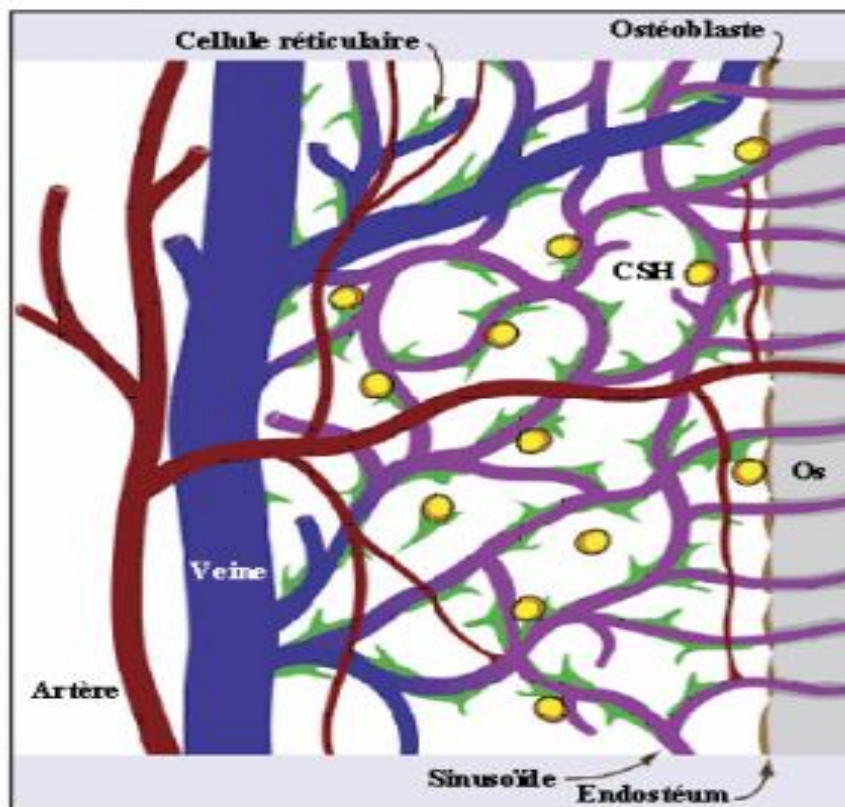


Figure 10 : La niche vasculaire [90].

La niche vasculaire favorise la prolifération et la différenciation des CSH [86]. Effectivement il a été démontré à l'aide d'un modèle murin mutant pour la thrombopoïétine (TPO^{-/-}), une hormone stimulant la thrombopoïèse, que la reconstitution de la thrombopoïèse en situation de stress implique le recrutement des CSH à la surface endothéliale sinusoidale. Cette action implique la MMP-9 (*Matrix metalloproteinase 9*), qui médie la libération du ligand soluble Kit (sKitL). Dans cette étude les CSH quittaient la niche ostéoblastique et transloquaient vers la niche vasculaire, et s'y différenciaient en progéniteurs des mégacaryocytes pour promouvoir la maturation des mégacaryocytes ainsi que la libération des plaquettes [86,68].

Des études suggèrent que l'endothélium sinusoidal favorise la prolifération et la différenciation des cellules souches cellules progénitrices et en fournissant un microenvironnement plus riche en éléments nutritifs, avec des concentrations plus élevées de facteurs de croissance et d'oxygène [86,66].

Une autre fonction plausible pour la niche vasculaire, est d'aider les CSH dans la migration transendothéliale, pendant le homing et la mobilisation [87, 91].

c) Collaboration des deux niches hématopoïétiques :

La niche hématopoïétique peut être modélisée de la manière suivante [92]. La surface de l'endoste de l'os est recouverte de cellules stromales. Les ostéoblastes qui interagissent avec les N-cadhérines servent de niche en maintenant les CSH quiescentes, bloquent la différenciation, et maintiennent le réservoir de CSH sur le long terme.

En réponse à un traumatisme, les CSH quiescentes sont activées et recrutées au niveau de la niche endothéliale. La CSH se divise alors par division asymétrique en une CSH qui alimentera le réservoir de CSH à la niche ostéoblastique et en progéniteurs multipotents, à l'origine des lignages hématopoïétiques et ainsi assurer l'homéostasie du tissu hématopoïétique.

Ensemble, les niches ostéoblastique et endothéliale (figure 11) coopèrent de manière forte pour contrôler la quiescence et l'auto-renouvellement des CSH, ainsi que la production de progéniteurs précoces pour maintenir l'homéostasie du tissu ou réparer après un traumatisme.

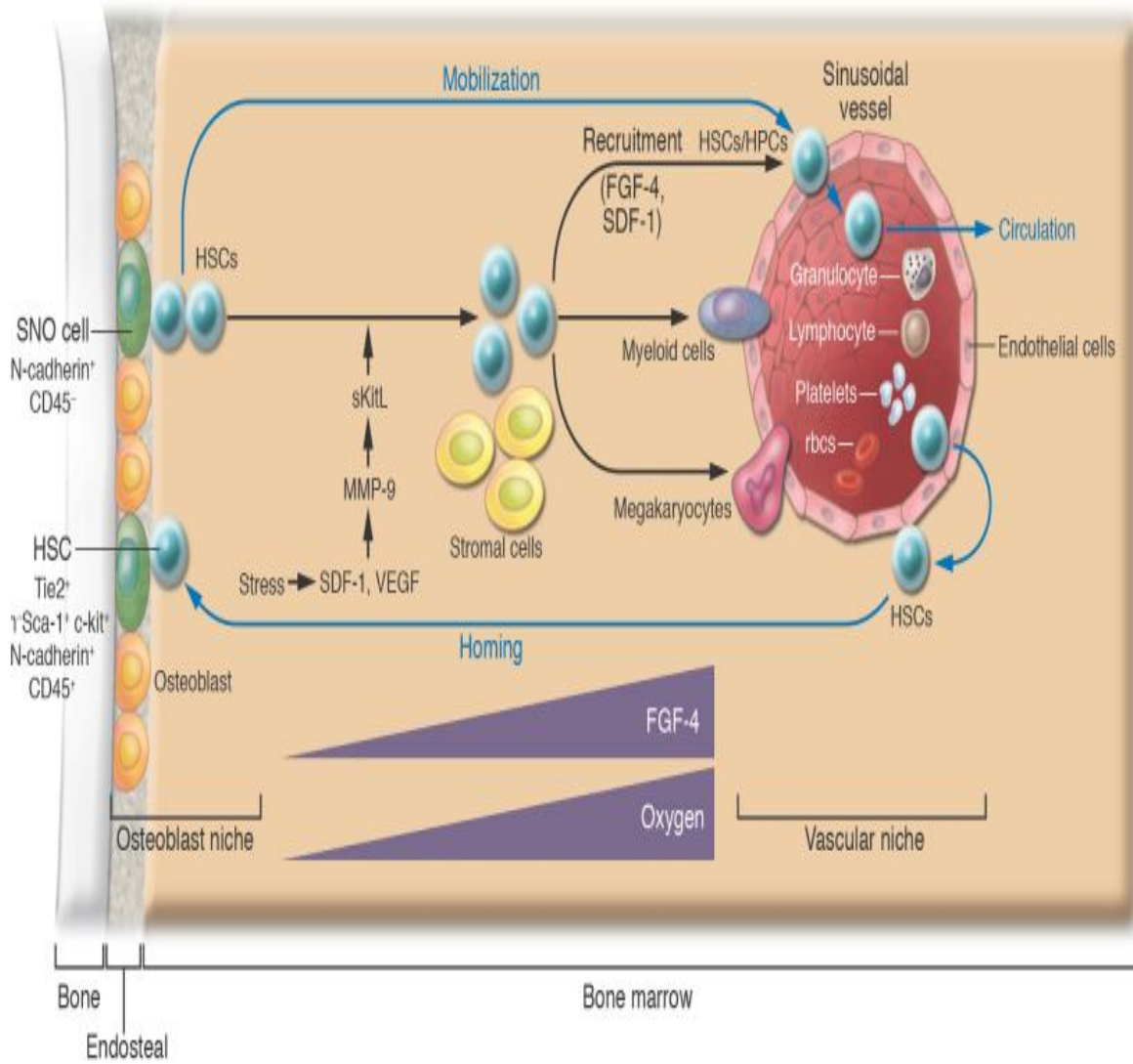


Figure 11 : La niche vasculaire et la niche ostéoblastique [99].

4) La migration transendothéliale, diabase et « homing » :

Dans les niches hématopoïétiques, les CSH restent à l'état indifférencié et quiescent dans les périodes d'équilibre hématopoïétique. Les cellules du stroma médullaire et parmi elles, les CE médullaires, par la matrice extracellulaire et par les cytokines qu'elles produisent ainsi que par les molécules d'adhésion qu'elles expriment, jouent un rôle majeur dans le devenir des CSH.

a) Le phénomène de Diabase : Passage des cellules de la moelle vers le sang :

Un phénomène soulignant la position centrale de la CE dans l'hématopoïèse est celui de la migration des CH matures de la moelle dans la circulation (diabase). Cette migration peut être schématiquement divisée en trois séquences d'événements :

- 1) modulation des interactions adhésives entre CH et cellules du microenvironnement médullaire,
- 2) migration dirigée vers les sinus veineux,
- 3) sortie à travers la membrane basale de ces derniers et la monocouche des CE.

La dernière de ces étapes implique un contact avec la membrane basale et les CE des sinus veineux médullaires et pourrait faire intervenir un passage transcytoplasmique par l'intermédiaire de pores endothéliaux comme cela a pu être montré pour la migration des précurseurs myéloïdes par exemple ou des progéniteurs de la lignée rouge (figure12) (le passage transendothélial apparaît aussi être un facteur essentiel à l'énucléation des progéniteurs érythroïdes) [14].

L'interaction CE / progéniteurs et CH matures au cours de cette sortie de la moelle fait probablement intervenir les différentes familles de molécules d'adhésion exprimées par la CE et mentionnées dans (le tableau IV [14]).

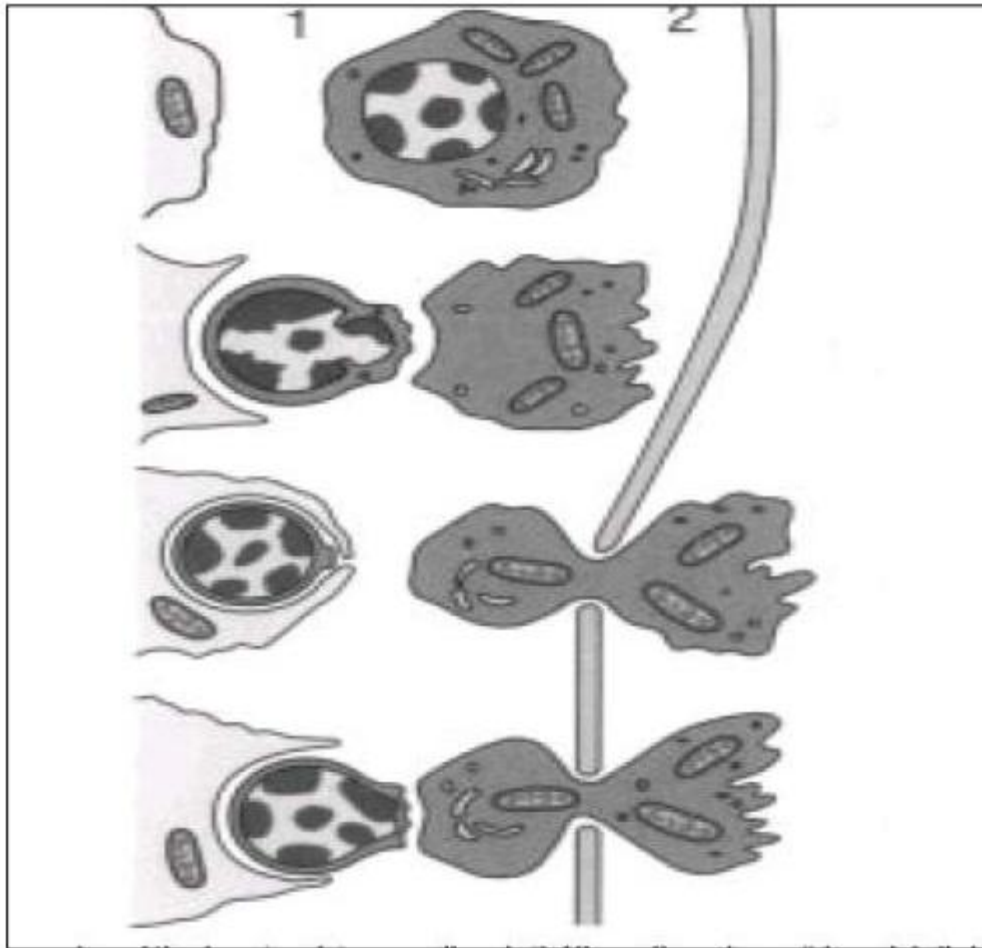


Figure 12 : Passage des réticulocytes à travers l'endothélium d'une sinusoïde médullaire et expulsion du noyau qui est phagocyté par les macrophages médullaires [135].

1 : Macrophage.

2 : Endothélium.

Tableau IV : Couples récepteurs ligands impliqués dans l'adhésion des progéniteurs hématopoïétiques aux cellules endothéliales des microvaisseaux médullaires [14].

| Cellules endothéliales | Progéniteurs |
|--|--|
| Sélectines E-sélectine (CD62E) P-sélectine (CD62P) | Sle (sialyl Lewis x ;CD15s) ou autres oligosaccharides sialylés en fucosylés présents sur les glycoprotéines de surface (PSGL-1 par exemple) |
| Ligands oligosaccharidiques sialylés, fucosylés et sulfatés exprimés sur des glycoprotéines de surface (CD34) Couples intégrines/ molécules de la superfamille des immunoglobulines | L-sélectines (CD62L) |
| ICAM-1 (CD45) | LFA-1 (CD11a/CD18) CR3-Mac-1 (CD11b/CD18) |
| VCAM-1 (CD106) | VLA-4 (CD49d/CD29) |
| PECAM-1 (CD31) | PECAM-1 (CD31) |

Les mécanismes de migration cellulaire sont complexes et il est probable que ces classes de molécules d'adhésion soient concernées dans des processus séquentiels et/ou coopératifs, comme c'est le cas pour les leucocytes dans des modèles bien étudiés d'inflammation (figure 13).

- **Le rôle des molécules adhésives endothéliales :**

Les molécules adhésives impliquées dans le trafic moelle-sang des cellules souches et des progéniteurs hématopoïétiques sont en grande partie celles qui jouent un rôle dans les mouvements des leucocytes vers les sites inflammatoires. Elles ont été initialement décrites sur les différentes classes de leucocytes et sur les CE de l'ensemble de l'arbre vasculaire. L'extravasation des granulocytes, des monocytes et des lymphocytes au site de l'inflammation se fait grâce à des sélectines et à leurs ligands, à des intégrines et à des molécules de la superfamille des immunoglobulines présentes sur les CE et les leucocytes. La L sélectine (CD62L) sur les leucocytes ainsi que la E sélectine (CD62E) et la P sélectine (CD62P) sur les CE reconnaissent des résidus carbohydrates et médient le contact cellulaire initial réversible ou *rolling* des leucocytes avec l'endothélium vasculaire [67].

Des molécules d'adhésion, en particulier les intégrines VLA-4 et VLA-5(*very late antigen-1 et 5*) (β_1) et LFA-1(*lymphocyte function associated antigen-1*) (β_2) et Mac-1(*macrophage-1 antigen*), et leurs ligands respectifs de la superfamille des immunoglobulines, VCAM-1 et ICAM-1/2 (figure 14 et 15), mais aussi les sélectines E, P et L et leurs ligands permettent l'adhésion des CH au cellules du stroma et à l'endothélium sinusoidal [67].

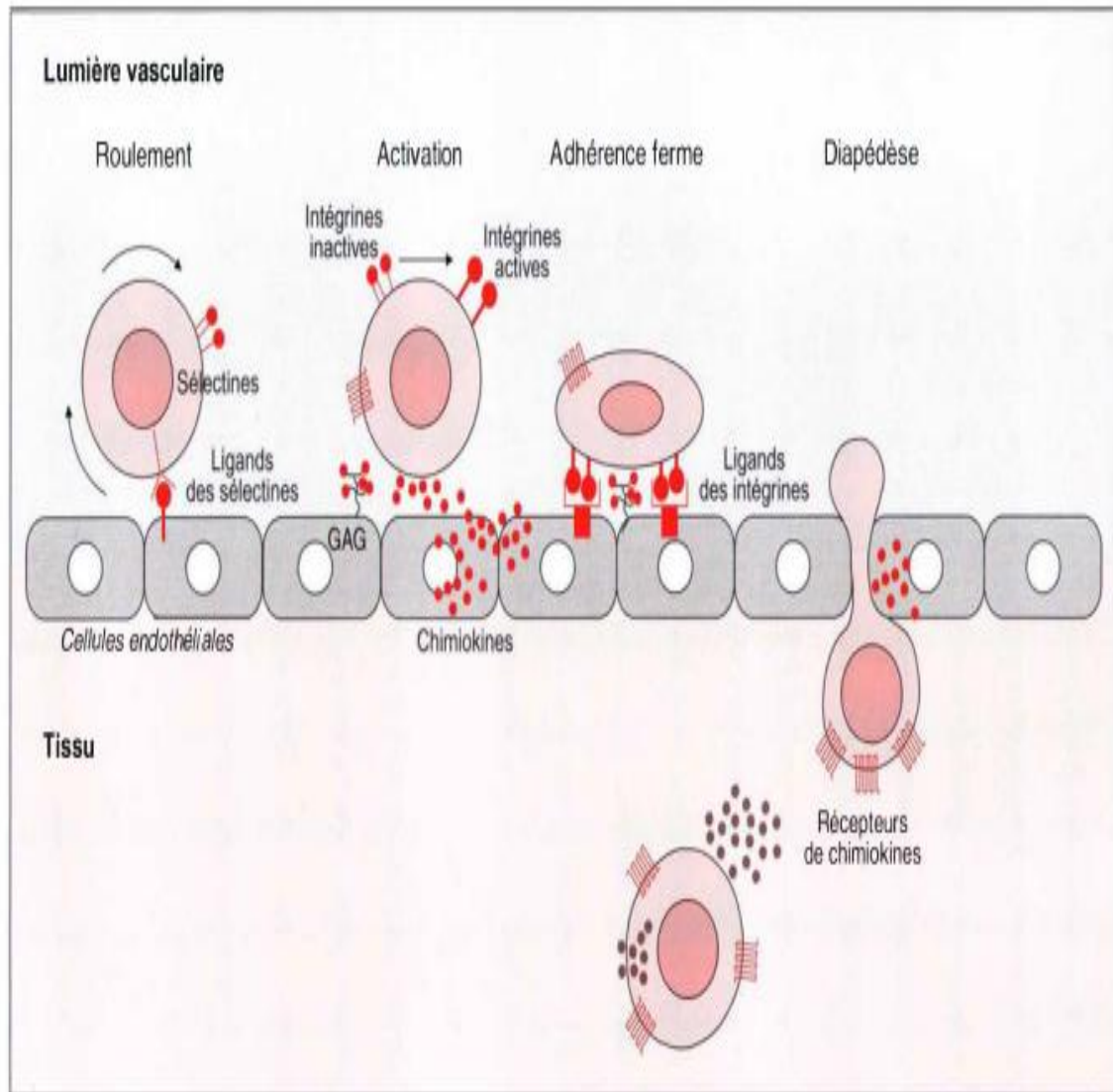


Figure 13: Les différentes étapes de la migration transendothéliale, exemple de recrutement des leucocytes circulants [133].

Des expériences *in vivo* montrent la part importante que joue le couple VLA-4/VCAM-1, dans la migration hors de la moelle des progéniteurs hématopoïétiques. L'administration d'anticorps neutralisants anti- VLA-4 à des macaques est responsable d'une mobilisation dans le torrent circulatoire des progéniteurs hématopoïétiques. Dans la même étude, les auteurs montrent que l'administration d'un anticorps anti- $\beta 2$ intégrine n'a pas cet effet. L'immobilisation de certaines cytokines par les protéoglycanes dont la CE est une source importante pourrait contribuer à diriger la migration cellulaire dans ce processus d'émigration moelle/circulation [14].

Les CE des organes hématopoïétiques adultes et fœtaux humains expriment de façon constitutive la E sélectine et VCAM-1, qui ne sont pas ou que peu exprimées à l'état basal par les autres CE de l'organisme où leur expression est induite ou augmentée par des cytokines comme le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-4 et l'interféron γ [67].

La mobilisation des cellules CD34⁺ est associée à une inactivation fonctionnelle de l'intégrine VLA-4. Ces modifications de l'expression de VLA-4 sur les CD34⁺ des CSH sont associées à une adhésion diminuée *in vitro* au stroma médullaire et à la fibronectine et sont réversibles quand les cellules sont remises en culture en présence de cytokines proches, en composition et en concentration, de celles qui sont trouvées dans les cultures de cellules stromales [14].

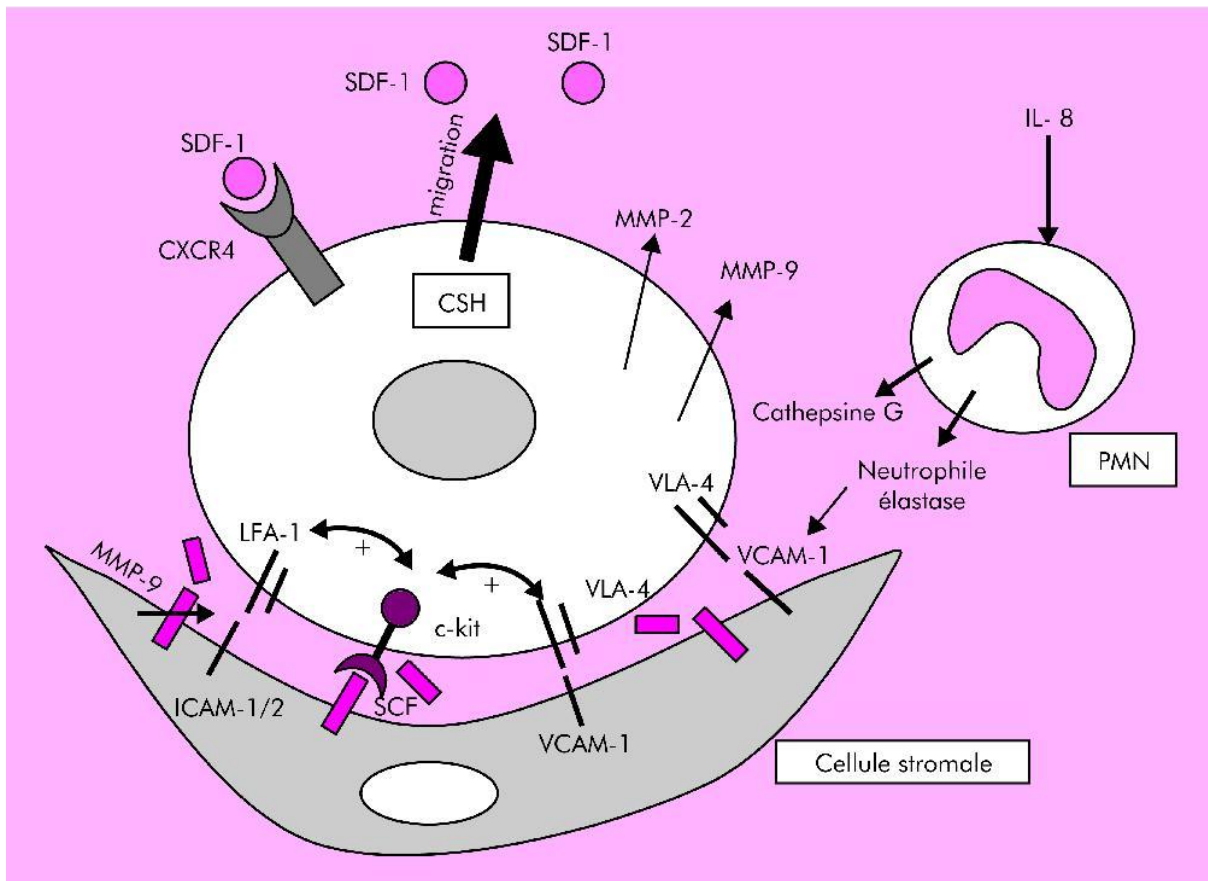


Figure14 : Rôle des cytokines endogènes IL-8, SDF-1 et SCF dans la migration des CSH depuis les niches médullaire [67].

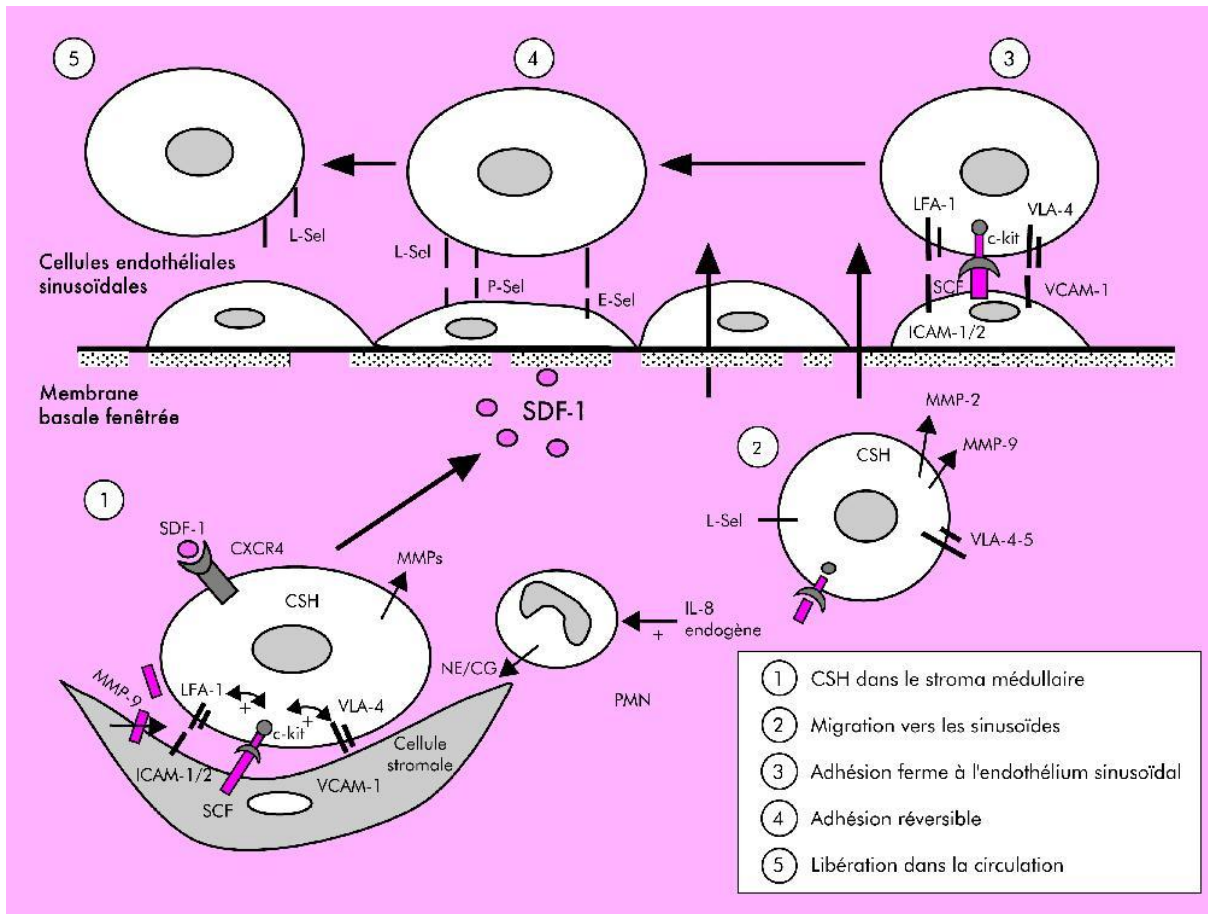


Figure 15 : Proposition de modèle de migration des CSH depuis les niches médullaires vers les sinusoides et la circulation [67].

Des données montrent que les E et L sélectines, VCAM-1 et les intégrines VLA-4 et LFA-1 jouent un rôle dans la mobilisation des CH de la moelle vers le sang. Un certain nombre de données expérimentales et cliniques viennent le confirmer. Tout d'abord, il a été montré que les CH de souris $\beta 1^{-/-}$ se différencient normalement mais ne migrent pas normalement. Une mobilisation de CSH chez des souris ou des primates non humains peut être induite par l'injection intraveineuse d'un anticorps anti-VLA-4 ou anti-VCAM-1[67].

Enfin, d'autres molécules d'adhésion comme PECAM-1(CD31) (*Platelet-endothelial cell adhesion molecule*) et CD44 sont probablement impliquées dans la mobilisation des cellules hématopoïétiques. Une diminution de l'expression de CD44 par les cellules CD34⁺ du sang a été rapportée et un anticorps bloquant anti-CD44 induit la mobilisation de CSH chez la souris [67].

Des cytokines endogènes coopèrent pour permettre le détachement et la migration des CSH vers la circulation, en particulier, le SCF (*stem cell factor*), en se fixant à son ligand C-Kit à la surface des CSH.

- **Le rôle du Stem cell factor SCF :**

Le SCF ou kit ligand induit ses effets biologiques en se fixant au récepteur c-kit (figure14). Il est produit de façon constitutive par les CE et aussi par les fibroblastes et son expression est très peu modulée par les cytokines de l'inflammation. Les cellules du stroma médullaire présentent la forme transmembranaire de la cytokine à leur surface mais sécrètent aussi la forme soluble. Il a été montré récemment chez la souris que, au cours de la mobilisation des CSH, la métalloprotéinase-9 (MMP-9) coupe le SCF membranaire et libère le SCF soluble [48].

Le traitement par le SCF de lignées hématopoïétiques augmente initialement (pendant 30 à 60 minutes) leur adhésion à VCAM-1 et à la fibronectine, puis la diminue pendant 24 heures. Cette augmentation d'adhésion est associée à une augmentation d'affinité de VLA-4 et VLA-5 pour VCAM-1 [15,3].

Une diminution de l'expression de c-kit est observée dans une moelle normale de souris après mobilisation par des anticorps anti-VLA-4. Ce qui montre que la mobilisation par anti-VLA-4/VCAM-1 requiert une signalisation qui concerne la voie du SCF/c-kit [21].

Une étude a analysé la relation entre la mobilisation des CSH sanguines, évaluée par le nombre de cellules CD34⁺ circulantes, la concentration de SCF dans la circulation et la concentration de l'isoforme soluble de VCAM-1 dans la circulation de patients (45 sujets porteurs de myélome et 29 de cancers du sein) ayant reçu un traitement de mobilisation par chimiothérapie et G-CSF.

Il est intéressant de noter que l'isoforme soluble de VCAM-1 est présente dans le surnageant de CE stimulées par des cytokines et en concentration importante dans la circulation chez l'homme. la concentration du SCF était corrélée négativement avec le nombre de cellules CD34⁺ circulantes dans le groupe des cancers du sein et les concentrations de SCF et de VCAM-1 étaient corrélées entre elles dans les deux groupes de malades [44]. Ceci peut s'expliquer par la fixation du SCF soluble à son récepteur sur les CH. Cette fixation du SCF soluble et l'internalisation du complexe SCF-récepteur pourraient expliquer, d'une part, la très importante diminution de l'expression de c-kit sur les cellules CD34⁺ sanguines par rapport aux cellules de la moelle non stimulée et, d'autre part, la corrélation inverse très nette entre la quantité de cellules CD34⁺ prélevées et l'expression de c-kit par ces cellules [16].

L'ensemble de ces données permet donc de penser que le SCF endogène pourrait jouer un rôle dans la mobilisation des CH par l'intermédiaire d'une activation croisée des voies SCF/c-kit et VCAM-1/VLA-4, y compris chez l'homme (figure 14).

- **Rôle des facteurs angiogéniques VEGF :**

Les facteurs de la famille des *vascular endothelial growth factors* (VEGF), les angiopoïétines (Ang) et les éphrines sont considérés comme des facteurs de croissance spécifiques de l'endothélium vasculaire. Des modèles murins de souris éteintes ou transgéniques ont permis d'établir le rôle de ces différents facteurs dont les effets biologiques complémentaires et coordonnés permettent une vasculogénèse et une angiogénèse normales [67].

Des souris SCID (*several combined immune deficiency*) injectées par voie intraveineuse avec un vecteur adénoviral exprimant l'isoforme 165 du VEGF-A humain (AdVEGF 165) et/ou avec un vecteur adénoviral exprimant le gène de l'Ang-1 ont été étudiées pour la mobilisation de leurs progéniteurs hématopoïétiques (CFU-M, CFU-GM, BFU-E, CFU-GEMM et CFU-S) et de leurs CSH capables de reconstitution à long terme. Après l'injection d'AdVEGF165, un pic sanguin du VEGF est observé à 24 heures et le retour au niveau de base est observé à J28. Une mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques est observée à J5 ($\times 20$ pour les CFU-S). Le pic d'Ang-1 est observé à J3, associé à une mobilisation retardée des progéniteurs hématopoïétiques [67].

Ces deux facteurs angiogéniques mobilisent également des CSH multipotentes. Simultanément, des progéniteurs endothéliaux (angioblastes) sont mobilisés. L'AdVEGF189 qui exprime une isoforme du VEGF liée à la matrice extracellulaire n'a pas d'effet sur la mobilisation des CSH et des angioblastes et un anticorps bloquant anti-VEGFR-2 bloque la mobilisation induite par le VEGF 165.

Le VEGF 165 et l'Ang-1 endogènes sont donc capables de mobiliser des CSH qui expriment le VEGFR-2 et le Tie2 ou TEK (*tyrosine kinase receptor*), suggérant que l'activation des voies de signalisation par le VEGF/VEGFR-2 et par l'Ang-1/Tie-2 peuvent intervenir pour la mobilisation des CSH et des angioblastes [67].

le VEGF-A, d'une part, induit la production de GM-CSF par les cellules endothéliales médullaires et, d'autre part, agit de façon synergique avec le SDF-1 pour induire la migration transendothéliale des cellules CD34⁺ [67].

De plus, le VEGF-A induit *in vitro* l'expression de la E sélectine par les CE médullaires qui, *in vivo*, expriment cette molécule d'adhésion [33]. Il y a donc des arguments expérimentaux sérieux pour penser que des facteurs angiogéniques endogènes, et en particulier le VEGF-A, jouent un rôle important dans la régulation du microenvironnement médullaire et du trafic des CSH et des progéniteurs hématopoïétiques [67].

b) Le « Homing » des progéniteurs transplantés vers la moelle osseuse :

L'hématopoïèse chez l'homme adulte est, dans des conditions physiologiques, localisée à la moelle osseuse, en situation extravasculaire dans les espaces délimités par les sinus veineux. Une localisation ectopique, par exemple au niveau du foie ou de la rate, ne se rencontre que dans certaines situations pathologiques comme dans le cas de la myélofibrose primitive ou secondaire, les cellules sanguines fuient la moelle et migrent vers les tissus hématopoïétiques embryonnaires (la rate ou le foie). La spécificité de la localisation de l'hématopoïèse est soulignée de manière frappante par le fait que les progéniteurs hématopoïétiques transplantés après greffe de moelle vont recoloniser précisément leur environnement d'origine, la moelle osseuse, ce qui suggère qu'ils sont doués d'une mémoire cellulaire.

Ces observations suggèrent qu'il existe des signaux positionnels permettant l'extravasation et la domiciliation spécifique des progéniteurs hématopoïétiques au niveau médullaire. Lors de leur transit dans la circulation médullaire, les progéniteurs hématopoïétiques viennent nécessairement au contact de l'endothélium des sinus veineux médullaires. Ce dernier représente une barrière anatomique, lieu de passage obligé entre le compartiment sanguin et le tissu hématopoïétique.

La CE jouerait donc un rôle actif de première importance dans la localisation de l'hématopoïèse. Un tel modèle dans lequel des cellules circulantes quittent le torrent circulatoire pour se domicilier spécifiquement (*homing*) (figure 16) dans un tissu particulier, est par exemple bien connu pour les lymphocytes. Ces derniers adhèrent à l'endothélium des veinules post-capillaires des organes lymphoïdes (HEV, *high endothelial venule*), par l'intermédiaire de molécules

d'adhésion spécifiques. Les lymphocytes entrent dans les organes lymphoïdes en reconnaissant et en traversant cet endothélium spécialisé. L'analyse des mécanismes moléculaires du *homing* des lymphocytes a permis de montrer qu'il faisait intervenir tout un ensemble de molécules d'adhésion sous la forme d'une cascade multimoléculaire d'interactions séquentielles entre lymphocytes et HEV [14].

Les couples L-sélectine et ses ligands, les couples intégrines et leurs ligands de la superfamille des immunoglobulines, interviennent par exemple dans les interactions spécifiques entre lymphocytes naïfs et HEV [8]. L'interaction entre la L-sélectine et ses ligands oligosaccharidiques représente un exemple remarquable de l'importance des glycosylations dans l'établissement d'une reconnaissance spécifique cellule/cellule. La L-sélectine reconnaît son ligand par son domaine lectine N-terminal. Un ligand bien caractérisé de la L-sélectine est CD34, l'interaction se faisant au niveau de déterminants oligosaccharidiques sialylés, sulfatés et probablement fucosylés [14].

L'intervention de la L-sélectine a été suggérée chez l'homme par l'analyse comparative, après greffe, de la récupération hématopoïétique et de l'expression de différentes molécules d'adhésion sur les progéniteurs greffés. Une corrélation significative a pu être trouvée en particulier entre le nombre des cellules CD34⁺ transplantées exprimant la L-sélectine et la vitesse de la récupération plaquettaire après greffe [7].

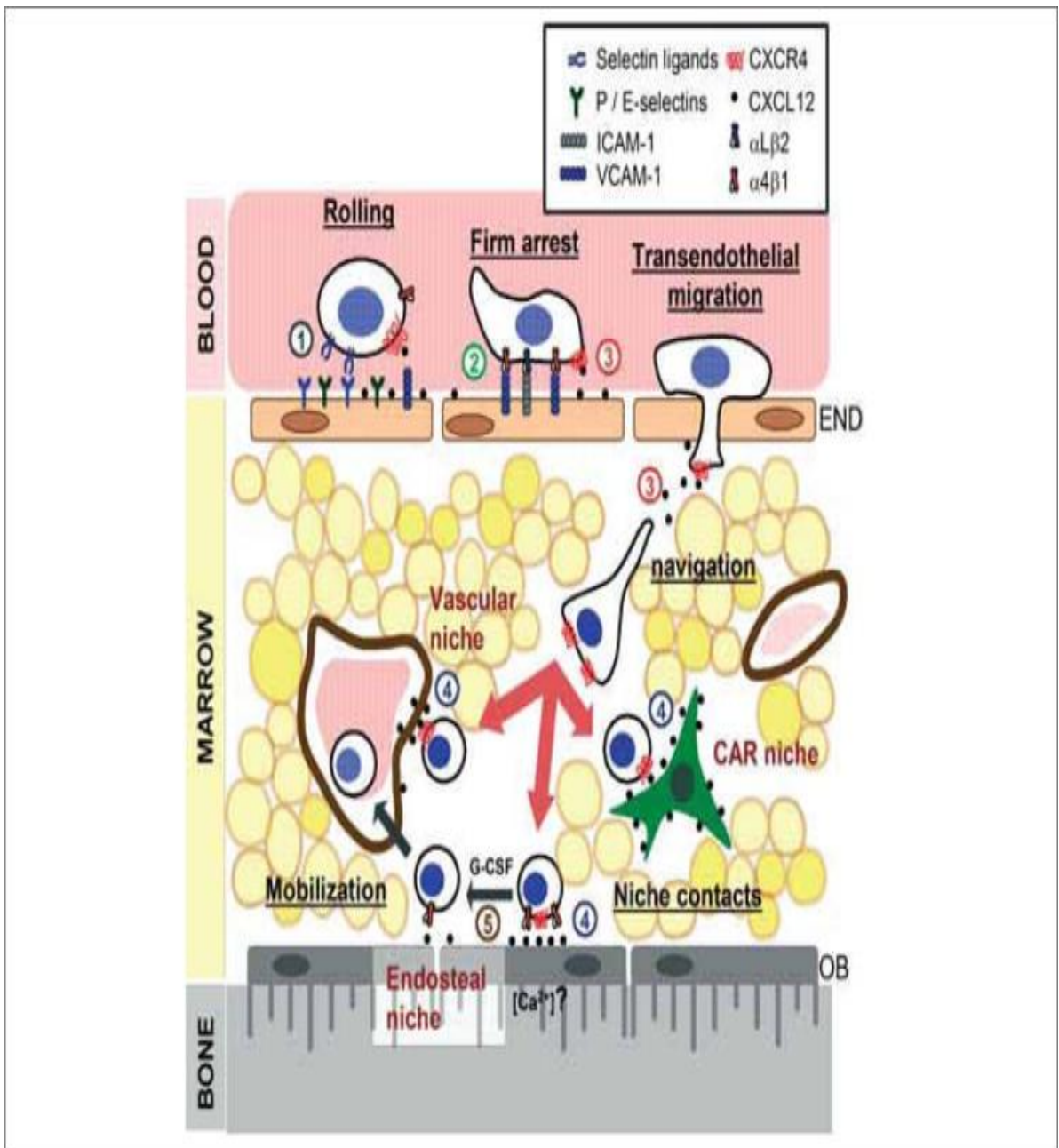


Figure 16 : Les étapes du Homing des cellules vers la Moelle osseuse [111].

Les couples VLA-4/VCAM-1 et LFA-1/ICAM-1 jouent sans doute un rôle important pour assurer la stabilisation de l'interaction adhésive [2]. L'intégrine $\beta 1$ VLA-4 et les intégrines $\beta 2$ LFA-1 et Mac-1 sont exprimées à la surface des progéniteurs $CD34^+$ [1]. Leurs ligands respectifs VCAM-1 et ICAM-1 sont exprimés à la surface des CE des microvaisseaux médullaires. Dans un modèle murin de greffe de moelle, le prétraitement du greffon par un anticorps dirigé contre VLA-4 ou celui du receveur par un anticorps anti-VCAM-1 réduit significativement l'adressage médullaire des progéniteurs transplantés [4].

Les CE des microvaisseaux médullaires expriment la E-sélectine, le prétraitement de ces cellules par un anticorps anti-E-sélectine inhibe l'adhésion des cellules $CD34^+$ [9] et l'inactivation des gènes codant pour les E- et P-sélectines chez la souris s'accompagne d'une perturbation de l'hématopoïèse avec une importante polynucléose neutrophile [10].

- **Le rôle de la Chimiokine SDF1 dans le « homing »:**

Le SDF-1 est une chimiokine de la famille CXC (CXCL12 dans la nouvelle nomenclature) produite par les cellules stromales de la moelle, et qui se fixe au récepteur CXCR4. La fixation du SDF1 à son récepteur CXCR4 sur des cellules CD34⁺ médullaires induit une signalisation impliquant JAK2 et aboutissant à une réorganisation des protéines du cytosquelette. Le SDF-1 est chimiotactique et chimiokinétique pour les cellules CD34⁺ médullaires, un gradient de SDF-1 induisant leur migration vers les fortes concentrations de la cytokine [41].

L'endothélium des sinusoides médullaires exprime constamment en immunohistochimie une quantité importante de SDF-1. Le SDF-1 endothélial active les intégrines VLA-4, VLA-5 et LFA-1 à la surface des CH, les faisant passer du stade de *rolling* au stade d'adhésion ferme dans le sens du *homing* et inversement, probablement, dans le sens de la mobilisation. Il existe, en effet, des arguments expérimentaux pour penser que le SDF-1 joue un rôle non seulement dans le *homing* mais aussi dans la mobilisation des cellules hématopoïétiques [48, 41].

On observe une relation inverse entre la quantité de CH collectées par cytophérèse et leur expression de CXCR4. Le nombre de cellules CD34⁺ mobilisées décroît de façon exponentielle avec l'augmentation de leur expression de CXCR4 [45]. L'élévation du taux plasmatique de SDF-1 par injection d'un vecteur adénoviral exprimant SDF-1 chez la souris SCID induit une mobilisation des CSH et des progéniteurs hématopoïétiques [46].

Il a été rapporté une association entre certains polymorphismes du SDF-1 et l'efficacité de mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques [47]. Ainsi, le SDF-1 endogène jouerait un rôle dans la mobilisation des CSH depuis le stroma médullaire vers le sang, par l'établissement d'un gradient de concentration de la moelle vers le sang, par l'activation des CH dont le cytosquelette se réorganise et par l'activation des intégrines à leur surface. De plus, il vient d'être montré que du SDF-1 exogène fait exprimer la MMP-9 par les cellules stromales et les CSH chez la souris [48].

Une étude qui s'est attachée à étudier la production de cytokines endogènes chez des donneurs sains traités par le G-CSF pendant cinq jours a mis en évidence une augmentation de l'IL-8 sanguine, maximale à J5. Cette concentration d'IL-8 était corrélée avec le nombre de cellules CD34⁺ circulantes et avec la quantité de CH prélevées par cytophérèse. En revanche, les taux de TNF- α , d'IFN- γ et de MIP1 α (*Macrophage inflammatory protein-1 α*) n'étaient pas modifiés [30]. La sécrétion d'IL-8 endogène pourrait donc jouer un rôle dans la mobilisation des CSH et des progéniteurs induite par le G-CSF.

- **Le couple SDF1/ CXCR4 : Nouvelles cibles thérapeutiques :**

Le rôle central de l'interaction entre la chimiokine SDF1/CXCL12 et son récepteur CXCR4 dans Le phénomène de la mobilisation en a fait une cible intéressante pour des agents pharmacologiques ; le plerixafor est le prototype de ces nouveaux agents, et a récemment reçu une autorisation de mise sur le marché de la part des autorités sanitaires nord-américaines puis européennes ; cette autorisation a été accordée sur la base des résultats cliniques positifs enregistrés lorsque le plerixafor est associé au rhG-CSF (*rh :recombinant human*) pour mobiliser les CSH chez des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes et candidats à une intensification thérapeutique avec autogreffe [132].

L'inhibition de l'interaction entre CXCR4 et SDF-1 par un anticorps anti-CXCR4 ou par un inhibiteur pharmacologique bloque le *homing* des CSH dans la moelle ; à l'inverse, l'expression forcée de CXCR4 dans les progéniteurs hématopoïétiques augmente leur capacité de homing [30, 70].

- **L'introduction du plerixafor dans les stratégies de mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques en vue de prélèvements par cytophérèse :**

La possibilité de moduler les phénomènes de migration cellulaire au travers des interactions SDF-1/CXCR4 a fait l'objet de beaucoup d'attention de la part des biologistes cellulaires depuis une dizaine d'années. Plusieurs molécules structurellement différentes ont été décrites dont certaines font l'objet de développements pharmaceutiques. L'autorisation de commercialisation accordée récemment (en 2009) aux États-Unis puis en Europe, au plerixafor, premier médicament dans cette classe, auparavant connu comme AMD-3100, vient

renouveler l'intérêt des cliniciens dans le domaine de la mobilisation et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques [132].

Le plerixafor a été initialement développé comme thérapeutique potentielle de l'infection à VIH, dont le CXCR4 est un corécepteur. Ce développement a été arrêté en raison des effets indésirables associés à une administration chronique, mais a permis de noter une hyperleucocytose chez les sujets traités [34,55].

La démonstration de la capacité du plerixafor à mobiliser les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques [56, 88] mais également des progéniteurs avec d'autres potentialités de réparation tissulaire [132] a rapidement été apportée suite à ces premières observations. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été largement accordées sur la base des résultats obtenus au cours de deux études de phase III essentiellement conduites aux États-Unis et au Canada, la première pour des patients atteints de lymphomes malins non Hodgkiniens, la seconde pour des patients atteints de myélome multiple [118, 119], toutes deux conduites en première ligne (lors de la première tentative de collecte d'un greffon sanguin autologue) [132].

Dans les deux cas, un régime de mobilisation associant le plerixafor au rhG-CSF était supérieur à un régime de mobilisation associant le G-CSF avec un placebo pour tous les critères de jugement : proportion de patients atteignant le nombre optimal de progéniteurs CD34+ collectés ($5 \times 10^6/\text{kg}$), proportion de patients atteignant le nombre minimal de progéniteurs CD34+ collectés ($2 \times 10^6/\text{kg}$), proportion de patients recevant une chimiothérapie intensifiée sous couvert d'une autogreffe. . . Il est toutefois à remarquer que les patients du bras contrôle

montraient dans cette étude des résultats sensiblement moins bons que ceux enregistrés par la plupart des programmes de greffe Européens [132].

Les patients du bras contrôle qui n'avaient pas pu être collectés lors du traitement par rhG-CSF seul, ont largement pu l'être lors du traitement de sauvetage incluant du plerixafor, confirmant ainsi l'efficacité de ce médicament chez les mauvais mobilisateurs, efficacité qui avait été démontrée dans des études de phase II [112]. Il n'existe pas d'étude de phase III publiée pour les patients atteints de maladie de Hodgkin, une autre indication admise de chimiothérapie intensifiée sous couvert d'autogreffe, mais seulement une étude de phase II [113] avec des conclusions identiques à celles obtenues pour d'autres indications.

La capacité du plerixafor à améliorer la mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques chez des patients ayant peu ou pas répondu à un régime classique incluant du rhG-CSF a depuis été démontrée dans de nombreuses études [120]. L'addition du plerixafor au rhG-CSF induit une augmentation du nombre des progéniteurs CD34+ circulants par un facteur allant de 2 à 3 [100]. L'AMM européenne autorise l'usage du plerixafor pour des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes, candidats à une intensification thérapeutique avec autogreffe, et mobilisant mal en réponse à un traitement bien conduit par rhG-CSF ; elle est donc restrictive, mais concerne néanmoins les indications les plus fréquentes d'autogreffes [132].

- **Autres indications cliniques potentiels pour les agents ciblant CXCR4 :**

Bien que son usage dans ce contexte ne fasse pas aujourd'hui l'objet d'une AMM, le plerixafor a été évalué pour sa capacité à mobiliser les CSH chez des donneurs volontaires sains en vue d'une greffe allogénique. L'évaluation d'une petite cohorte de 25 donneurs a récemment été publiée et a montré, suite à l'administration d'une dose unique de plerixafor sans l'administration de G-CSF, la possibilité de collecter une dose suffisante de progéniteurs hématopoïétiques, une prise de greffe ainsi que l'établissement d'un chimérisme total chez les 20 receveurs évalués [89, 144]. Dans le contexte de la greffe allogénique, l'évaluation précise des propriétés phénotypiques et fonctionnelles de cellules immunocompétentes qui sont collectées chez les donneurs mobilisés sera importante pour évaluer si les greffons collectés sous G-CSF et/ou plerixafor sont à l'origine d'une allo-réactivité identique ou modifiée [132].

Les études précliniques [121,71] et cliniques montrent que les propriétés fonctionnelles et phénotypiques des CSH mobilisées en réponse au plerixafor diffèrent de celles mobilisées en réponse au rhG-CSF, et sont probablement plus immatures. Si ces propriétés sont confirmées, les CSH obtenues après mobilisation par le plerixafor pourraient constituer une population cellulaire attractive pour le transfert de gène in vitro et la thérapie génique. Par ailleurs, l'usage médical restrictif proposé par l'AMM du plerixafor ne doit pas masquer le spectre d'activité plus large de cette molécule. En effet, des études fonctionnelles montrent que des cellules angiogéniques ou des progéniteurs

endothéliaux sont aussi mobilisés par l'administration concomitante de rhG-CSF et de plerixafor à des donneurs sains [132].

Dans les cas de leucémies ou de lymphomes, des cellules tumorales immatures se retrouvent prématurément dans la circulation et peuvent infiltrer la majorité des tissus de l'organisme (extravasation). La migration des cellules hématopoïétiques normales et la dissémination métastatique de cellules tumorales issues de tumeurs hématopoïétiques ou solides impliquent des mécanismes communs, ainsi l'étape de l'extravasation exige que la cellule tumorale adhère et migre au travers l'endothélium vasculaire du tissu cible.

VI-Implication de la cellule endothéliale dans l'hématopoïèse pathologique

1) Rôle de la cellule endothéliale dans les métastases :

La progression tumorale dépend du pouvoir prolifératif et du pouvoir métastasiant. Après une phase locale, les métastases (du grec "métastasis": déplacement) font toute la gravité de la maladie cancéreuse. Les métastases sont des foyers cancéreux secondaires, développés à distance de la tumeur primitive, et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive [71].

Lorsque la tumeur primaire augmente en taille de plus de 1 mm³, elle ne peut plus obtenir de l'oxygène et les nutriments par diffusion et lance donc le processus d'angiogenèse. Par conséquent, de nombreux types de cancers sécrètent des facteurs angiogéniques tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) et stimulent la formation vasculaire autour de la tumeur [49].

En général, les cellules cancéreuses acquièrent leur propriété invasive à un stade relativement précoce, au cours duquel de nombreuses cellules tumorales ne cessent de répandre dans le système circulatoire chez les patients [49]. Les cellules tumorales qui survivent à l'environnement hostile et atteignent finalement les organes éloignés ont encore besoin de s'extravaser pour établir une secondaire colonisation. Cependant, deux mécanismes possibles ont été proposés. L'un est l'arrêt des cellules tumorales au niveau des capillaires [57]. Les cellules tumorales souvent agrègent avec les plaquettes, et en raison de la taille de leur masse, elles sont physiquement «piégées» dans les capillaires des organes éloignés [101].

L'autre mécanisme proposé de l'extravasation de cellules tumorales imite l'infiltration de leucocytes au site inflammatoire, et ce processus exige la propriété adhésive des cellules tumorales de se lier aux CE des vaisseaux sanguins [101].

Parce que de nombreuses cellules cancéreuses expriment des molécules similaires d'adhésion qui sont également exprimés pendant la migration des leucocytes, on pense que les cellules cancéreuses utiliser une stratégie similaire d'adhésion aux CE au cours de métastases [101].

Des études initiales [101], pour démontrer la propriété adhésive des cellules cancéreuses aux CE ont été faites dans les systèmes de culture tissulaire qui étaient essentiellement des systèmes statiques dépourvus de forces de cisaillement associées au débit sanguin physiologique. Dans ce système in vitro les cellules cancéreuses ont été ajoutées aux monocouches de CE et le

nombre de cellules adhérentes a été quantifié en présence et en absence de divers facteurs [101].

Il a été trouvé qu'il y avait une augmentation marquée de l'adhérence de cellules cancéreuses aux CE en présence de cytokines comme (IL-1 β), (IL-1) et le (TNF- α) qui sont connus pour induire l'expression de molécules d'adhésion. Par conséquent, ces données servent de preuves que les cellules cancéreuses en effet se lient aux CE [101].

Cette interaction de cellules cancéreuses- CE est médiée par différents molécules d'adhésion exprimées à la fois sur les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales. La E-sélectine qui est exprimée sur les CE se lie à son ligand sialyl Lewis X-(SLE) ou à un antigène exprimé sur les cellules cancéreuses du côlon et le carcinome à cellules rénales [101].

Parmi la superfamille des immunoglobulines, le (VCAM-1) exprimé sur les CE était également trouvé lié aux intégrines α 4 exprimés sur le carcinome des cellules rénales et α 4 β 1 exprimé sur le mélanome. Les molécules d'adhésion comme l'intégrine α 6 induit l'adhésion de α 6 β 1 sur les cellules du mélanome métastatique à la surface luminale. Ainsi, diverses molécules exprimées sur les CE allant de sélectines, des intégrines à la superfamille des immunoglobulines, sont nécessaires pour adhérer aux cellules cancéreuses pour leur migration et la formation ultérieure de tumeurs métastatiques [101].

Le succès d'une métastase ne dépend pas seulement du potentiel de la cellule cancéreuse, mais aussi de toutes les interactions qui seront créées avec l'environnement de l'hôte. Ainsi, l'approche thérapeutique anticancéreuse doit

non seulement viser la cellule cancéreuse, mais également tous les mécanismes de l'hôte qui favorisent la réussite d'une métastase.

Plusieurs travaux montrent que les cellules cancéreuses interagissent avec les CE spécifiquement par l'intermédiaire de la sélectine E, ainsi cette glycoprotéine a fait l'objet de cible thérapeutique dans le cadre de nouvelles thérapies anticancéreuses.

2) Ciblage de la sélectine E dans les nouvelles thérapies anti cancéreuses :

L'importance des sucres dans le développement du cancer a été révélée par l'observation d'une glycosylation anormale des cellules tumorales qui expriment à leur surface le SleX et/ou le SleA. Dans les années 1990, le SleX et le SleA ont été définis comme des ligands de la sélectine E, d'où l'hypothèse que la sélectine E, en permettant l'adhésion des cellules cancéreuses à l'endothélium, était impliquée dans le développement des métastases. Le SleX et le SleA sont alors devenus des marqueurs tumoraux avec des applications possibles dans le diagnostic et le suivi des tumeurs après traitement [72].

L'expression de la sélectine E à la surface des CE tumorales est induite par les cellules cancéreuses elles-mêmes [73]. Les patients atteints d'un cancer présentent des taux élevés de sélectine E dans le sérum et son expression est inversement corrélée à la distance qui la sépare de la tumeur [17]. Les cellules cancéreuses induisent l'expression de la sélectine E par deux mécanismes :

- mécanisme direct : par la production d'interleukine-1- β ;
- mécanisme indirect : production d'un facteur humoral non identifié qui stimule la production d'interleukine-1- β par les leucocytes mononucléaires. Le mécanisme indirect est le plus fréquent. Les opérations chirurgicales, la chimiothérapie et la radiothérapie induisent également l'expression de la sélectine E vasculaire, alors que les glucocorticoïdes ont un effet suppresseur de son expression.

L'utilisation de la sélectine E dans le traitement du cancer a fait l'objet de plusieurs approches thérapeutiques :

1. l'utilisation d'anticorps anti-SleX/A (figure 17) a permis l'inhibition de métastases de cancers gastrique et pancréatique chez la souris nude [22,18] ;
2. des mimes du SleX/A ont été testés, par exemple, un mime du SleA obtenu par sélection de banques de peptides sur phages a permis d'inhiber la colonisation de cellules tumorales de poumon exprimant le SleA [36] ;
3. l'utilisation d'ADNc anti-sens, par exemple, un anti-sens du gène de la fucosyl transférase III/VI, en empêchant la synthèse du SleX, a permis de supprimer la colonisation de cellules du cancer du colon [31] ;
4. les molécules classiques comme les inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (Cox-2) permettent de diminuer l'expression du SleA et suppriment les métastases dans le foie de cellules cancéreuses du colon [50].

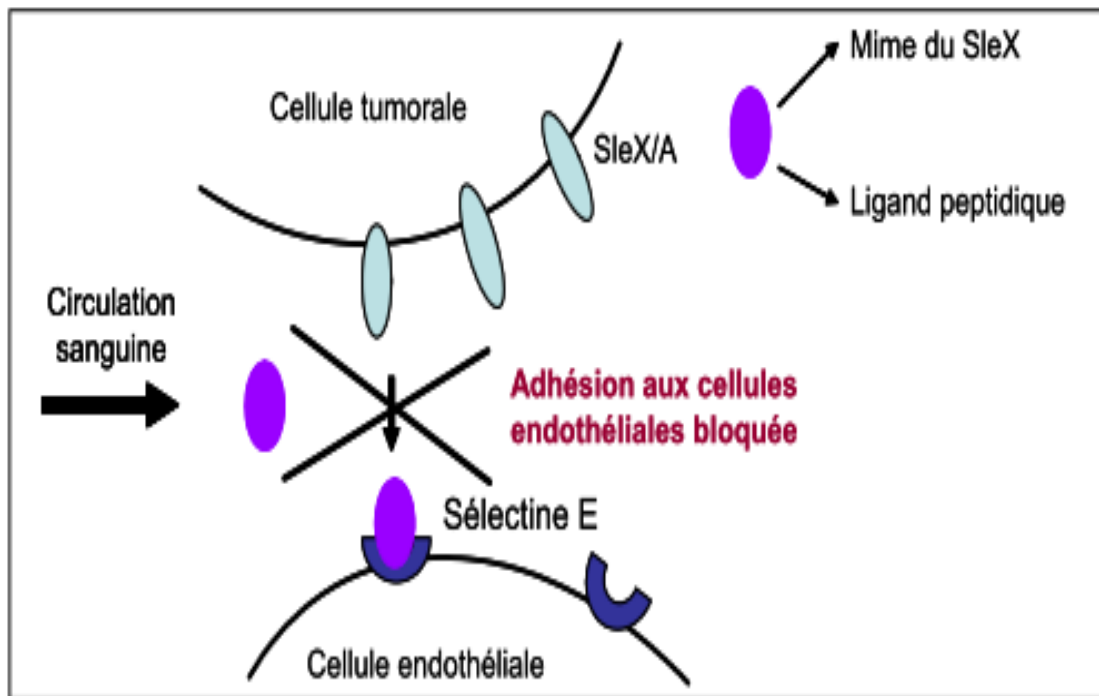


Figure 17 : Inhibition du développement de métastases par le ciblage de la Sélectine E surexprimée au niveau de l'endothélium activé des zones tumorales [80].

Dès le début du 20^{ème} siècle, des embryologistes comme Dantchakoff (1908) et Sabin (1920) ont remarqué l'étroite dépendance qui existe, au plan anatomique, entre CH et CE émergentes aux premiers stades du développement. L'hypothèse que les CE vasculaires et hématopoïétiques dérivent d'une même structure mésodermique a été formulée par Murray dès 1932. Cette structure a été appelée hémangioblaste. Plus tard, le terme d'hémangioblaste a désigné un progéniteur hypothétique commun aux CE et CH. Récemment, cette notion a connu un regain d'intérêt, car Eichmann *et al.*[19] ont identifié et trié dans l'embryon de caille en fin de gastrulation une population de cellules mésodermiques exprimant un récepteur du VEGF et capables de donner une descendance de CE ou CH selon les conditions de culture utilisées. À l'échelle unicellulaire, des cellules de corps embryonnaires dérivés de cellules ES de souris ont produit une descendance mixte de CH et CE [97]. La notion d'hémangioblaste était donc jusqu'à présent admise pour les phases précoces de l'embryogenèse [43].

Cependant, des études actuelles suggèrent que des hémangioblastes seraient également produits dans la moelle au cours de la vie adulte, et qu'ils donneraient naissance à des cellules endothéliales ou hématopoïétiques fonctionnelles. Il s'agit bien de progéniteurs endothéliaux circulants (angioblastes). Ces cellules peuvent être utilisées pour développer des modèles d'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existants (figure 18) ou pour développer des nouvelles voies pour la thérapie génique [43].

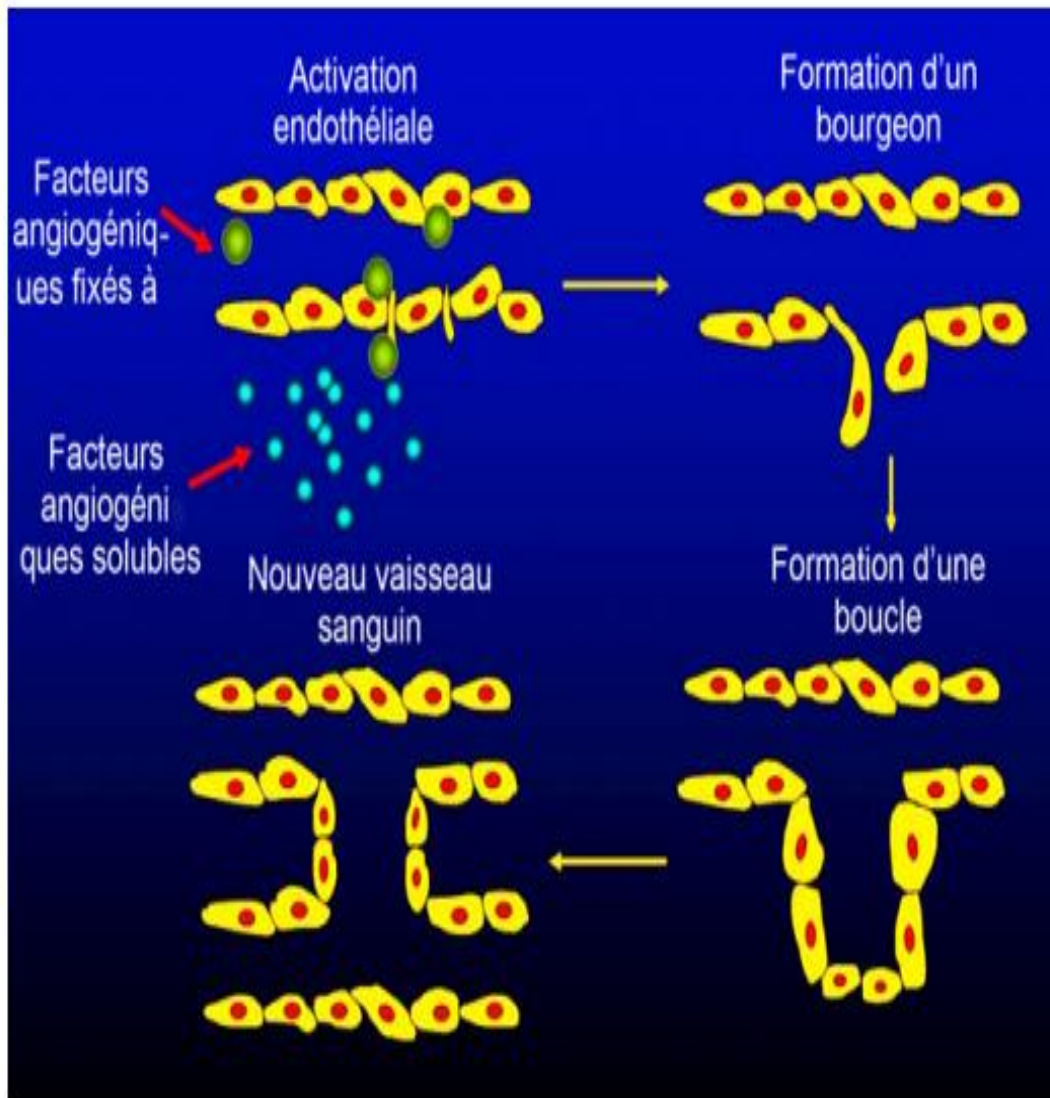


Figure 18 : Le processus de l'angiogénèse [122].

V. Origine commune des cellules endothéliales et hématopoïétiques au cours du développement embryonnaire :

Le système vasculaire apparaît très rapidement au cours du développement. Dans l'embryon humain, dès le 18^{ème} jour de gestation, des amas de cellules mésodermiques appelés « îlots sanguins », situés dans la paroi de la vésicule vitelline vont se différencier en une structure vasculo-hématopoïétique. Les cellules situées au centre de ces amas incluent des CSH, tandis que les cellules de la périphérie s'aplatissent et se différencient en CE primitives. Ces îlots sanguins se rapprochent rapidement les uns des autres par bourgeonnement des structures endothéliales et donnent naissance après fusion à un réseau vasculaire primitif qui, par différents processus, s'organise et devient plus complexe (figure19) [43].

Plus tard au cours du développement, l'émergence de CSH est détectée dans une région intra-embryonnaire en position intra-aortique [11,37]. Les CH de cette région apparaissent sous forme de foyers accolés à l'endothélium sous-jacent, ce qui suggère l'existence d'une filiation ontogénique entre les deux systèmes [38,42]. Enfin, dans la moelle des os longs où se situe le site définitif de l'hématopoïèse, les CH sont localisées au niveau de logettes délimitées par des CE [43].

L'observation que l'inactivation de certains gènes clefs perturbe à la fois les systèmes hématopoïétique et endothélial va dans le sens de l'existence de l'hémangioblaste, et de relations ontogéniques entre vasculogenèse et hématopoïèse [43].

Par exemple, l'inactivation du gène *flk1* codant le récepteur 2 du VEGF [5] entraîne un blocage de la vasculogenèse et de l'hématopoïèse, et la mort des souris homozygotes à 8 jours de gestation. Cependant, dans ces expériences, la déficience de l'hématopoïèse pourrait être liée à la non formation du réseau endothélial, empêchant des interactions inductives nécessaires au développement de l'hématopoïèse [43].

Compte tenu du faible nombre de cellules disponibles aux stades précoces du développement et des difficultés à accéder aux stades précédant l'établissement de la circulation sanguine (moins de 18 j de gestation chez l'homme), l'identification et la caractérisation des hémangioblastes restent difficiles. C'est pourquoi la démonstration la plus convaincante de l'existence de l'hémangioblaste a été réalisée dans les cellules ES de souris. Ces cellules souches embryonnaires (ES) totipotentes peuvent être maintenues indifférenciées en présence de LIF. En l'absence de ce facteur, elles se différencient, et les conditions de culture influencent la différenciation vers des tissus particuliers [43].

Ainsi, le groupe de Keller a montré que des corps embryonnaires issus de cellules ES, en réponse au VEGF et en milieu semi-solide donnent naissance à une structure cellulaire transitoire (*blast colony forming cells* ou BL-CFC) exprimant les gènes SCL, CD34 flk1 et dont l'aspect est similaire à celui des îlots sanguins du sac vitellin. Après transfert en milieu liquide dans des conditions de culture appropriées, ces colonies blastiques produisent aussi bien des CH (érythrocytes primitifs et définitifs) que des CE (exprimant CD31, tie2, flk1,flt1 et incorporant l'AcLDL). Dans ces expériences, les cellules ES sont infectées par des rétrovirus comportant des marqueurs génétiques différents. Les

CE et CH obtenues à partir d'une même colonie blastique portent toujours le même marqueur, ce qui montre que ces cellules ont une origine clonale commune [24].

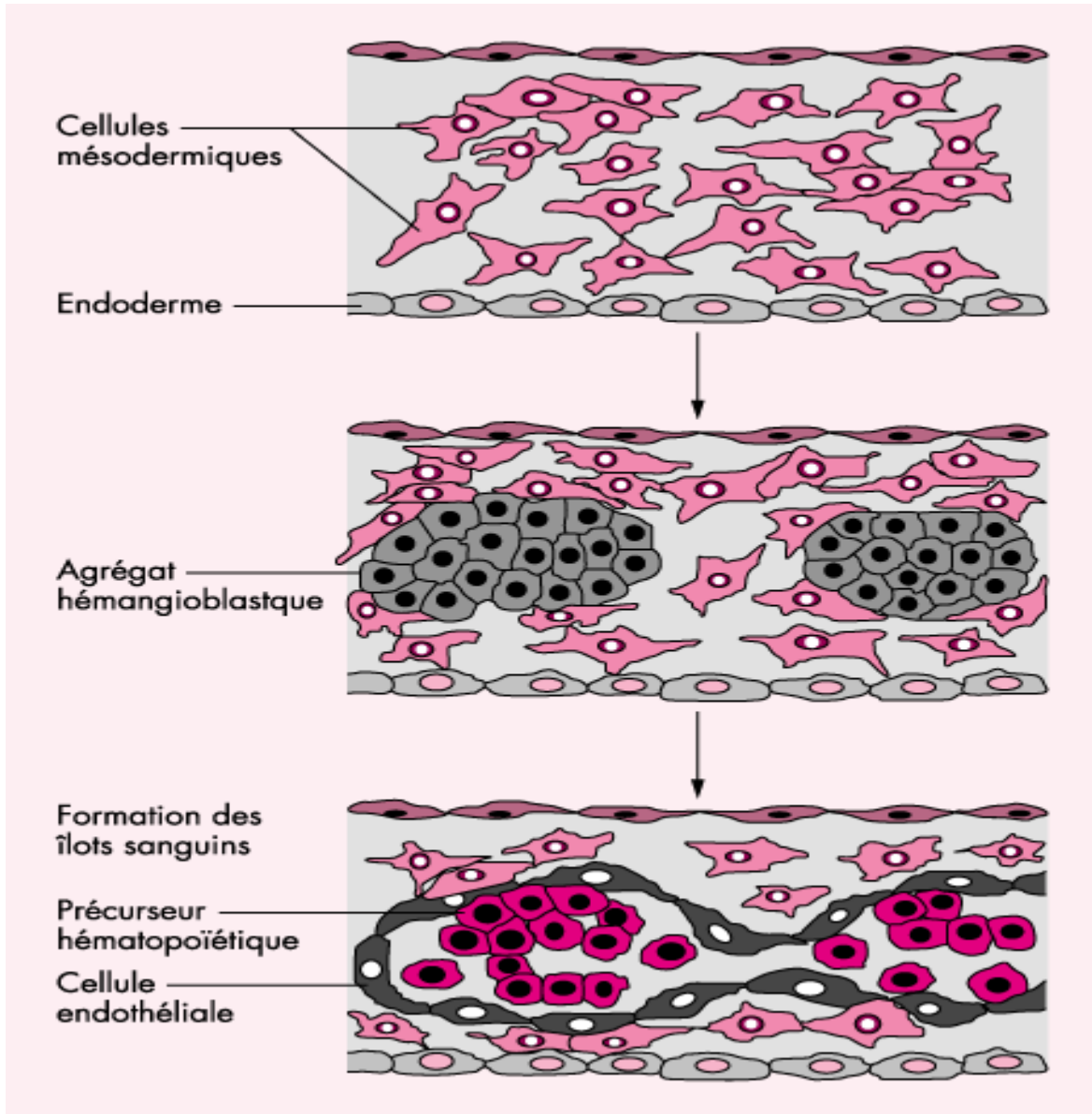


Figure 19 : Formation des premières cellules hématopoïétiques et endothéliales dans le sac vitellin des vertébrés supérieurs [43].

L'équipe de Katsura a montré que des CE (VE-cadhérine⁺/ CD45⁻/Ter119⁻) issues de sac vitellin et d'AGM (aorte-gonades-mésonéphros) d'embryons de souris ont un potentiel lympho-hématopoïétique [25]. Selon ces auteurs, les CSH émergeant du plancher aortique et du sac vitellin ne proviendraient pas d'un hémangioblaste, mais seraient produites par des CE différenciées douées d'un potentiel lympho-hématopoïétique.

Des expériences réalisées chez l'oiseau aboutissent aux mêmes conclusions [26]. En effet, pour pouvoir déterminer si les foyers hématopoïétiques du plancher de l'aorte dérivent des CE sous-jacentes, le réseau vasculaire d'embryon de poulet au stade E2 (précédant l'émergence de foyers) a été marqué avec du LDL couplé au DiI. Le devenir des CE ainsi marquées est analysé 24 h plus tard. Aux stades E3, E4, des cellules hématopoïétiques CD45⁺ qui émergent de l'endothélium aortique sont également marquées au DiI-LDL.

À l'heure actuelle, il est difficile d'établir si les CE et CH dérivent toutes d'un hémangioblaste, ou si certaines cellules déjà engagées vers l'une ou l'autre voie de différenciation conservent la capacité de se réorienter. Ces deux théories ne sont cependant pas exclusives. Il se peut en effet que la bi-potentialité des hémangioblastes soit une propriété conservée dans les phases précoces de la différenciation hématopoïétique ou endothéliale (figure20). Certains tissus pourraient ainsi contenir de tels progéniteurs, dont la voie de différenciation serait décidée par les conditions inductives de leur environnement.

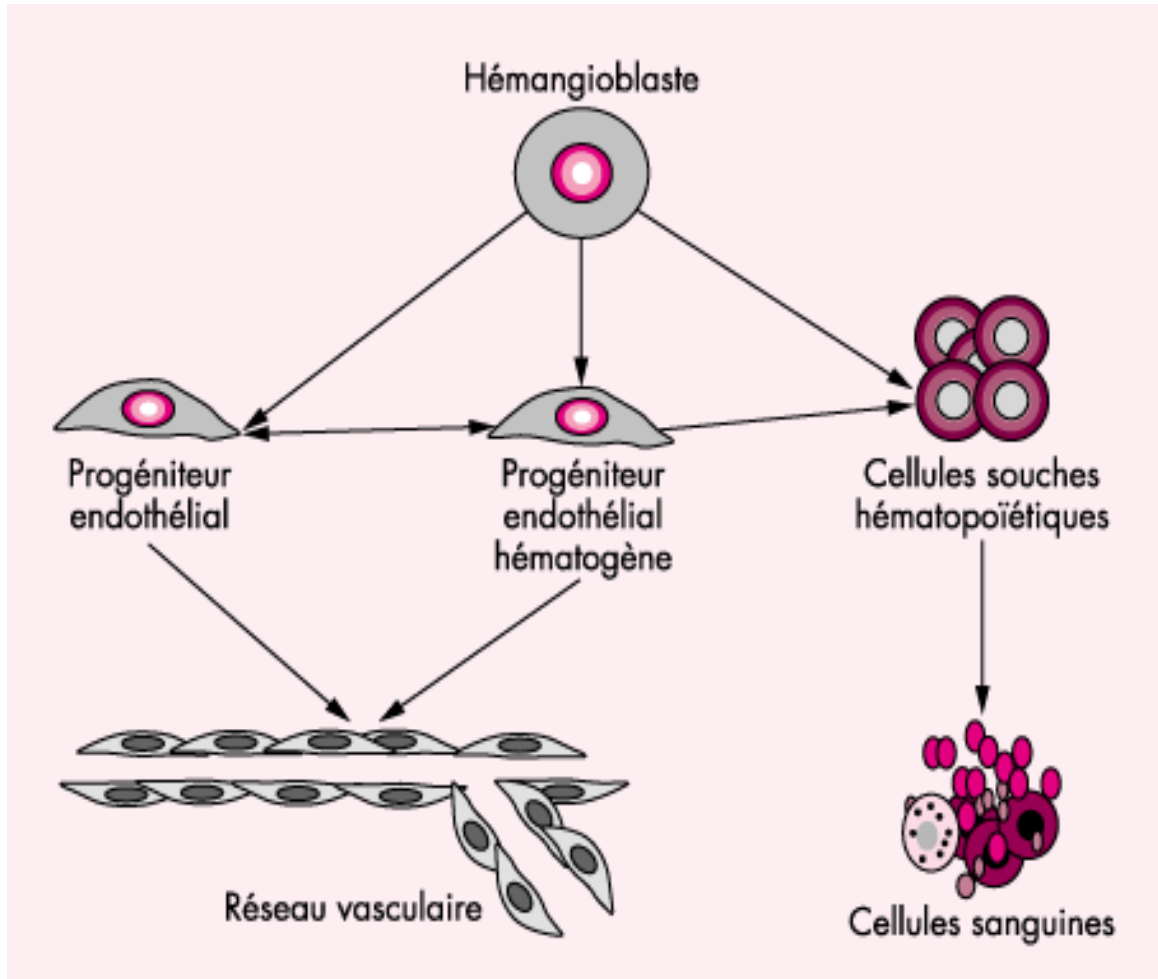


Figure 20 : Modèle de mise en place des systèmes hématopoïétique et endothélial [43].

La découverte récente de progéniteurs endothéliaux circulants CD34⁺ dans le sang périphérique chez l'adulte indique que les relations existant entre les CE et les CH ne sont pas limitées au développement embryonnaire. Il existe à présent un faisceau d'arguments qui indique que les progéniteurs endothéliaux circulants (PECs) proviennent de la moelle osseuse.

VI. Les progéniteurs endothéliaux circulants: PECs

À la fin des années 1990, il était généralement admis que la source de remplacement de l'endothélium agressé était des CE matures circulantes, détachées de la paroi vasculaire et qui adhèrent aux vaisseaux lésés.

Cette hypothèse découlait des travaux de « Stump et al. » Qui avaient démontré en 1963 qu'un patch de Dacron, « suspendu » dans la circulation et n'ayant aucun contact avec l'endothélium, était recouvert d'îlots de CE matures en sept jours [102]. Le dogme étant que la formation de CE à partir d'angioblastes provenant du mésoderme était limitée à la période du développement embryonnaire, la seule conclusion possible de « Stump » était l'existence de CE matures circulantes [102].

En 1997, la publication de « Asahara et al. » a mis en fin à ce dogme et a bouleversé le domaine de la médecine vasculaire [20]. Cette équipe a en effet montré la source de renouvellement endothélial comme étant une sous-population de cellules mononuclées porteuses du marqueur hématopoïétique CD34. « Asahara » a en effet montré que des progéniteurs hématopoïétiques CD34⁺ purifiés à partir de prélèvement sanguins adultes pouvaient se différencier dans certaines conditions ex vivo en cellules ayant un phénotype endothélial mature. De plus, chez le lapin, ces cellules avaient la capacité de s'incorporer dans les sites ischémiques afin de créer des nouveaux vaisseaux

[20]. Ces cellules, appelées progéniteurs endothéliaux circulants (PECs), expriment différents marqueurs endothéliaux tels que :

le récepteur de type 2 du (VRGFR2), le CD31, la VE-cadhérine ou le facteur FvW, et ont la capacité de former des néovaisseaux non seulement in vitro mais aussi in vivo au niveau des tissus ischémiques [81].

Un an après cette découverte, le groupe de « Rafii » confirmait l'existence de ces cellules dans le compartiment sanguin et démontrait leur capacité à coloniser et recouvrir une prothèse endovasculaire, permettant d'expliquer l'observation de « Stump » [81].

Des études complémentaires chez l'animal et chez l'homme ont ensuite rapidement démontré que, suite à une lésion vasculaire, des progéniteurs endothéliaux pouvaient être recrutés à partir de la moelle, entrer dans la circulation puis migrer vers le tissu endommagé où elles se différencient en CE [95].

a) Caractérisation des PECs :

Les progéniteurs endothéliaux sont initialement localisés dans la moelle osseuse à proximité des CSH et mésenchymateuses, dans un microenvironnement spécifique, nécessaire à l'hématopoïèse [58]. Dans des conditions physiologiques seulement 0,01% de ces cellules entrent dans la circulation générale pour maintenir la régénération des CE. Conformément à leur définition, les PECs sont des cellules qui expriment à la fois des marqueurs des CSH (tableau V) comme les protéines de surface CD33 et CD133 et des marqueurs des CE tels que le VEGFR1 ou le VEGFR3 [102].

Cependant, CD34 pouvant être retrouvé en faible quantité à la surface des CE matures, il est préférable d'utiliser CD133 qui est un marqueur plus spécifique des cellules souches et qui n'est pas présent ni sur les CE matures ni sur les monocytes [59]. Ainsi les cellules CD133+VEGFR2+ représentent plus spécifiquement les CPEs que les cellules CD34+VEGFR2+ qui peuvent potentiellement être des CE matures circulantes après s'être détachée de la paroi vasculaire. Ces protéines de surface (CD34, CD133, VEGFR2) ne sont pas simplement des identifiants des PECs, elles participent activement à leur fonctions et permettent d'isoler ces cellules facilement soit par cytométrie de flux (FACS), soit grâce à des colonies contenant des anticorps spécifiques [102].

Malgré ces limites, qui reflètent aussi la diversité des moyens de réparations de l'endothélium et la jeunesse de ce domaine, et malgré l'absence de preuves cliniques directe du rôle des PECs dans la réparation de l'endothélium endommagé, l'importance de ces cellules comme marqueurs de la sévérité de certaines pathologies de réanimation par exemple ou comme moyens thérapeutiques futurs (thérapie cellulaire) est plus en plus certaine [102].

Tableau V : Marqueurs cellulaires pour définir les PECs [132].

Marqueurs cellulaires utilisés pour définir les CPEs.

| Marqueur | Autre nom | Nature | Technique | Cellules |
|----------|------------------------|--|-----------|---|
| CD14 | LPS-R | Récepteur du LPS | FACS, IHC | Monocytes, macrophages, granulocytes |
| CD31 | PECAM-1 | Molécule d'adhésion | FACS, IHC | Cellules endothéliales, monocytes, lymphocytes B et T |
| CD34 | ϵ -sélectine | Molécule d'adhésion | FACS, IHC | Cellules souches hématopoïétiques |
| CD45 | LCA, T200 | Co-activateur du TCR | FACS, IHC | Marqueur pan-leucocytaire |
| CD133 | AC133 | | FACS, IHC | Cellules souches |
| VEGFR-2 | KDR | Récepteur du VEGF | FACS | Cellules endothéliales |
| vWF | Facteur von Willebrand | Protéine impliquée dans la coagulation | IHC | Cellules endothéliales, plaquettes |

FACS : *flow cytometry analysis and cell sorting* (cytométrie en flux) ; IHC : immuno-histochimie.

b) Isolement des progéniteurs endothéliaux en culture : deux entités cellulaires PECs :

Les cellules progénitrices endothéliales (PEC) peuvent être isolées à partir de la moelle osseuse, du sang périphérique adulte, de sang de cordon ombilical, ou encore à partir de foie fœtal ou de tissu adipeux. Les méthodes d'isolement classiques (figure 21) sont la mise en culture des cellules mononucléées totales après séparation sur gradient de Ficoll ou après une sélection positive par l'utilisation de microbilles recouvertes d'anticorps spécifiques de marqueurs d'immaturité (CD133, CD34), endothéliaux (CD146) ou monocytaires (CD14) [123].

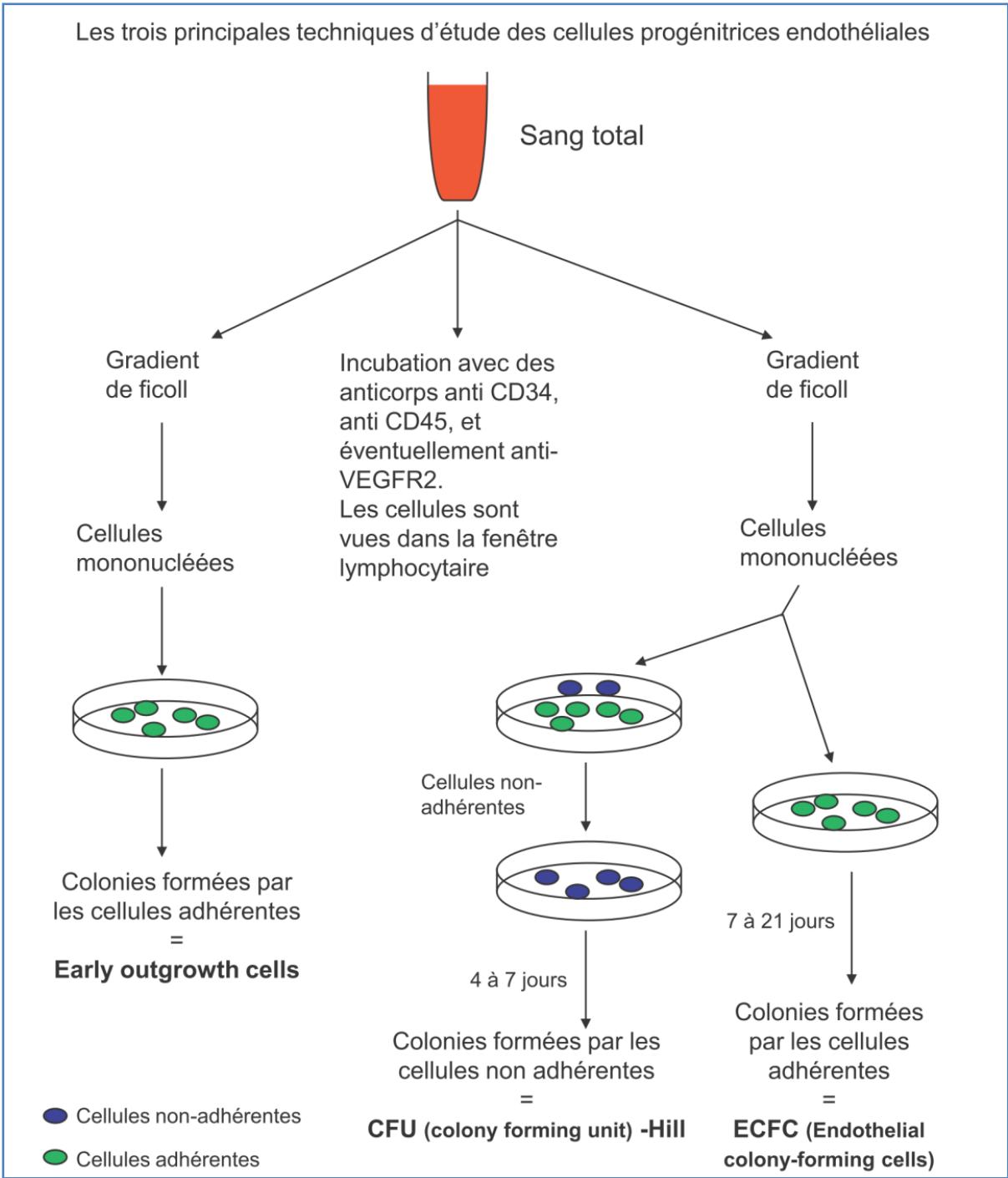


Figure 21 : Les trois principales techniques d'étude des cellules progénitrices endothéliales [132].

Les nombreux travaux consacrés à la biologie des PEC au cours des dernières années font apparaître une hétérogénéité phénotypique avec obtention en culture d'au moins deux types de cellules (figure 22) [74,103] :

– des cellules adhérentes dites « précoces » (early) qui, après quatre à sept jours de culture, présentent certaines des caractéristiques phénotypiques des cellules endothéliales. Leur potentiel de prolifération est faible et elles expriment, en outre, les marqueurs leucocytaires CD14 et CD45. Cependant, elles sécrètent de nombreuses cytokines qui participeraient à leurs propriétés angiogéniques in vivo [123] ;

– des cellules « tardives » (late), donnant naissance à des colonies adhérentes apparaissant en deux à trois semaines, à fort potentiel de prolifération. Les cellules qui en dérivent après expansion ont un phénotype endothélial. Ces PEC tardifs expriment le CD34 et le récepteur du VEGF (VEGFR2 ou KDR). Selon leur origine, le potentiel de prolifération de ces cellules est différent, ce qui a conduit Ingram et al. à établir une hiérarchie à l'intérieur de ces progéniteurs tardifs, similaire à la classification établie pour les cellules souches hématopoïétiques [75].

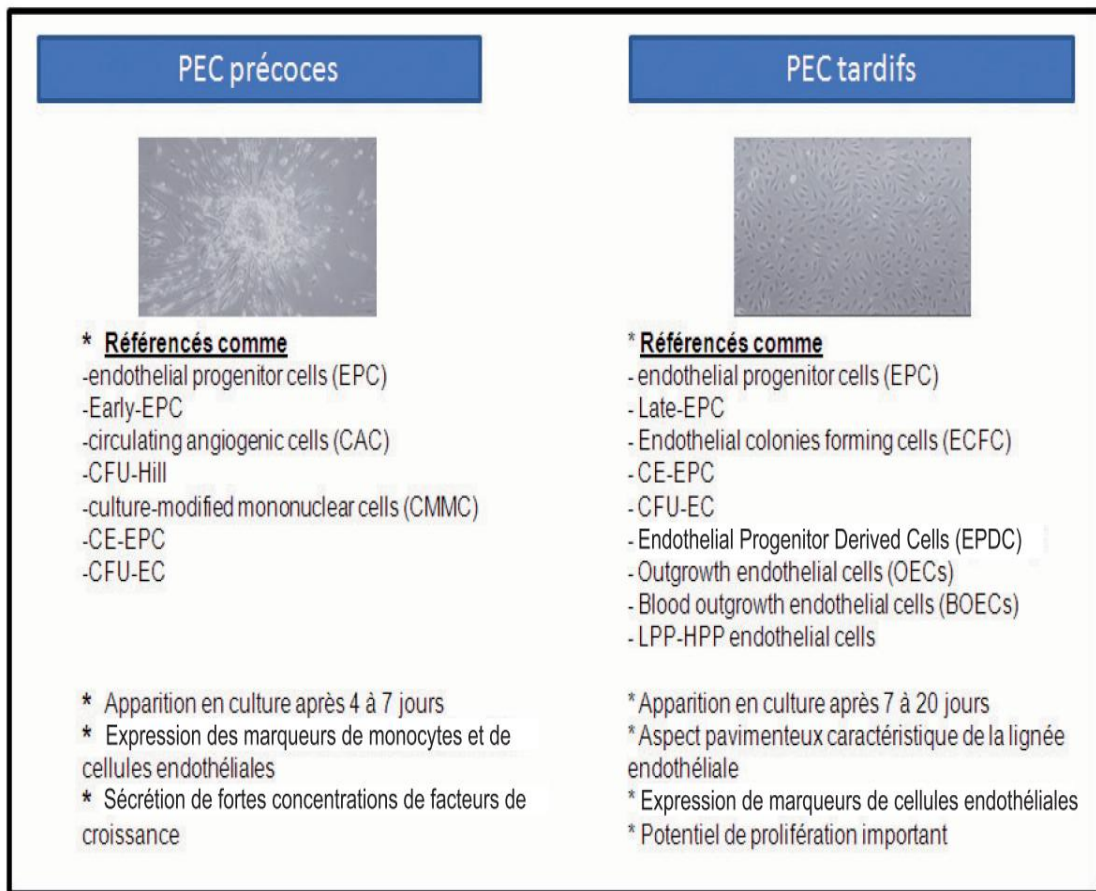


Figure 22 : Caractérisation phénotypique des deux types de progéniteurs endothéliaux circulants [123].

c) Origine des angioblastes circulants :

Les PECs sont d'origine médullaire, Hebbel et son équipe [39] confirment cette hypothèse en effectuant chez des patients atteints de leucémie des transplantations de moelle osseuse provenant d'individus de sexe opposé. Le sang de ces patients est prélevé 5 à 20 mois après la transplantation. Les CE circulantes sont identifiées grâce à l'anticorps P1H12 spécifique des CE, et présent sur les CE circulantes. Leur génotype (XX ou XY) déterminé par hybridation *in situ* montre que ces CE circulantes proviennent du receveur [43].

Les cellules mononucléées du sang périphérique sont ensuite mises en culture dans des conditions favorisant la prolifération des CE. Au début de la culture, l'analyse phénotypique des cellules montre que celles-ci proviennent en majorité du receveur. Ces CE ont un pouvoir prolifératif limité. Cependant, au bout d'un mois de culture, on constate une expansion cellulaire d'un facteur 100 dans la culture. L'analyse des cellules montre que ces CE à haut potentiel prolifératif proviennent du donneur [43].

Ces résultats indiquent que 5 à 20 mois après la transplantation, la majorité des CE circulantes présentes dans le sang du receveur, provient de l'endothélium des vaisseaux et que ces cellules ont un potentiel de prolifération limité tandis que les progéniteurs endothéliaux d'origine médullaire sont très peu nombreux mais doués d'un haut potentiel prolifératif. Ils sont capables de se différencier à long terme en CE [43].

d) La fonction des PECs :

D'autres expériences permettent de confirmer que les PECs circulantes CD34⁺ participent à l'angiogenèse. En 1997 Asahara *et al.* [102], dans des systèmes de transplantation hétérologues, homologues et autologues mettent en évidence que les PECs encore dits angioblastes circulants s'incorporent efficacement dans des sites où l'angiogenèse est active. Ces CE circulantes étaient isolées du sang périphérique et leur potentiel de différenciation endothéliale avait été démontré *in vitro* [43].

Dans les expériences de transplantation hétérologue :

5.10⁵ cellules CD34⁺ humaines préalablement marquées au DiI ont été injectées à des souris nudes, ayant subi deux jours auparavant l'excision d'une artère fémorale, provoquant une ischémie unilatérale du membre inférieur. Six semaines après l'injection des cellules CD34⁺/DiI⁺, l'analyse histologique montre clairement une incorporation des cellules DiI⁺ dans le membre néovascularisé, c'est-à-dire au site de l'ischémie. Les CE (CD31⁺/DiI⁺) incorporées dérivant des cellules CD34⁺ injectées, représentent jusqu'à 30 % des CE de ce site ischémique [43].

Dans le système homologue :

104 cellules flk1(VEGFR2)⁺ purifiées à partir de sang périphérique d'une souris transgénique exprimant constitutivement la beta-galactosidase, sont injectées à une souris du même fond génétique, ayant subi une ischémie unilatérale du membre inférieur deux jours auparavant. Quatre semaines plus tard, les analyses en immunomarquage montrent l'incorporation de cellules beta-Gal⁺ dans les capillaires et petites artères néoformées dans le site ischémique. Ces cellules

expriment également des marqueurs spécifiques des cellules endothéliales, comme le CD31 et la lectine BS-1[43].

Pour confirmer ces résultats en système autologue : Asahara et son équipe ont isolé des cellules CD34⁺ du sang périphérique d'un lapin avant d'induire une ischémie au niveau du membre inférieur. Ces cellules ont été marquées au DiI et réinjectées au même animal. Les cellules DiI⁺ sont localisées 4 semaines après l'injection dans la zone néovascularisée et représentent plus de 10 % des cellules CD31⁺ et lectine BS-1⁺ [43].

e) Régulation de la production des PECs :

Les modèles d'ischémie expérimentale ont mis en évidence un lien entre l'hypoxie des tissus induite par l'ischémie et la mobilisation dans le sang des progéniteurs endothéliaux suivie naturellement d'une néovascularisation (figure 23). L'hypoxie d'un tissu induit l'expression de certains facteurs de transcription (HIF-1 et HIF-2) impliqués dans la régulation de facteurs proangiogéniques comme le VEGF. En cas d'hypoxie, il y aurait alors sécrétion de ces facteurs angiogéniques, qui recruteraient des CE au niveau du tissu ischémique [40, 12]. On peut alors faire l'hypothèse qu'une simple adjonction de VEGF induirait également une mobilisation des PECs.

Le groupe d'Asahara (1999) a en effet pu montrer que le VEGF module la cinétique d'apparition des PECs lors d'une néovascularisation postnatale. L'administration de VEGF chez une souris, à raison d'une injection par jour pendant 7 j, entraîne, dans le sang périphérique, une augmentation du nombre de cellules mononucléées CD34⁺, flk1⁺, VEcadhérine⁺, incorporant l'acLDL. Ceci suggère fortement une augmentation du nombre de PECs en périphérie (mobilisation). Il a été clairement démontré que l'injection de VEGF n'a pas (ou peu) d'effet sur la prolifération des PECs mais agit sur leur migration [43].

Des expériences démontrent clairement que l'administration de VEGF *in vivo* induit une mobilisation des progéniteurs endothéliaux médullaires vers le site de néovascularisation et, par conséquent, une augmentation de cette néovascularisation [43].

Dans le même ordre d'idée, Takahashi [28] *et al.* ont mené des travaux démontrant que le GM-CSF, utilisé pour mobiliser les CSH à la périphérie,

mobilise également des progéniteurs endothéliaux capables de contribuer à la néovascularisation d'un tissu ischémique dans des modèles animaux tels que la souris ou le lapin [43].

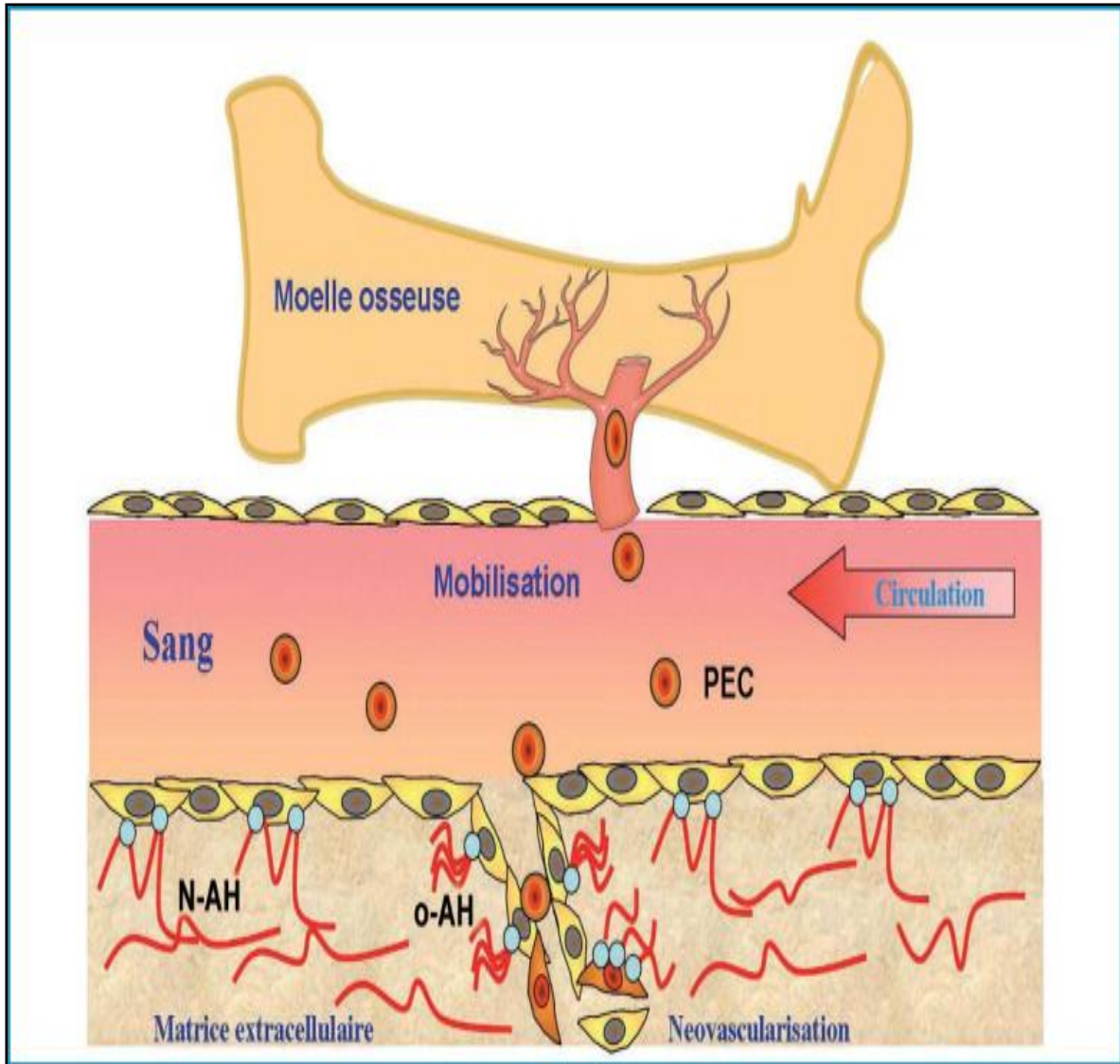


Figure 23 : Participation des PECs à la néovascularisation [127].

f) Utilisations thérapeutiques des PECs :

Les données actuelles sur l'existence de PECs et le fait que ces CE participent à la formation de nouveaux vaisseaux dans différents modèles animaux, ne manqueront pas d'avoir des retombées importantes pour la thérapie des pathologies vasculaires provoquant l'ischémie de certains tissus.

PECs et l'ischémie cardiaque :

Les PECs ont suscité des perspectives en thérapie cellulaire. En effet, la preuve du concept, obtenue dans un premier temps chez le petit animal, a permis de valider l'efficacité de ces cellules. Il est à noter que les PECs précoces et tardifs ont un effet similaire et synergique dans ces modèles [76]. Depuis la mise en évidence de l'origine médullaire des PECs, de nombreux essais cliniques ont évalué l'intérêt de l'injection de cellules mononuclées autologues d'origine médullaire dans l'ischémie du myocarde, l'insuffisance cardiaque et l'ischémie critique. Dans l'ischémie du myocarde, plus de 20 essais sont publiés à ce jour, dont près de la moitié randomisée, qui ont montré un effet globalement positif [106]. Certains de ces essais ont même utilisé des cellules triées CD34+ ou CD133+. Dans l'ischémie critique, le nombre d'études est plus limité depuis l'étude princeps de Tateishi-Yuyama [51]. Dans une étude nommée « OPTIPEC », l'observation de pièces d'amputation de patients ayant reçu une injection locale de cellules médullaires a permis de mettre en évidence un processus actif de néo-vascularisation [107].

Sachant que les souris nues ne font pas de néovascularisation, l'excision de l'artère provoque généralement la nécrose du membre suivie d'une autoamputation. La transplantation de progéniteurs endothéliaux humains de sang périphérique a permis de sauver le membre ischémique dans 60 % des animaux testés, contrairement aux souris contrôles transplantées avec des CE microvasculaires humaines, ou auxquelles a été injecté du milieu conditionné par des progéniteurs endothéliaux de sang périphérique [115].

PECs et L'insuffisance rénale chronique :

Les CPEs ont été largement étudiées au cours de l'insuffisance rénale chronique-terminale (IRCT). L'augmentation significative de la morbi-mortalité cardiovasculaire au cours de l'IRCT et de la dialyse ont conduit de nombreuses équipes à mesurer le nombre de CPE au cours de l'urémie chronique. Ce sont les deux premières techniques qui ont été le plus utilisées dans ces études, souvent en parallèle, à savoir le nombre de cellules CD34+ circulantes, et le compte de colonies formées par les cellules myéloïdes. Le résultat de toutes ces études montre globalement une réduction du nombre de CPEs au cours de l'IRCT, avec comme paramètres corrélés le kT/V [44], l'âge et la phosphatémie [116], ou le taux de PTH [124].

Par ailleurs, l'utilisation d'EPO [133,134], ou le recours à la transplantation [82] replace le nombre de PECs à une valeur comparable à celle observée chez les témoins. Ces résultats vont dans le sens du rôle non-érythropoïétique de l'EPO [78,52], ainsi que de la dysfonction endothéliale induite par l'ADMA [60], potentielle cause de défaut de mobilisation des CPEs depuis la moelle. Les techniques d'épuration extra-rénale influent également sur le compte des CPEs. Ainsi, l'hémodialyse nocturne améliore le nombre de CPEs, qui est corrélé à la pression artérielle, et l'hypertrophie ventriculaire gauche [83]. Toutefois, cela peut être mis sur le compte d'un kT/V plus élevé dans le groupe recevant une hémodialyse nocturne. Plus récemment, Jourde- Chiche et al. ont suggéré qu'une action toxique directe de certaines toxines urémiques (indoxyl-sulfate, béta2-microglobuline, ou cresylphosphate) sur les cellules CD34 + CD133+ et les CPEs d'origine myéloïde, avec une corrélation négative entre le nombre de cellules circulantes et le taux de ces toxines [117]. Le même groupe a montré

que les microparticules endothéliales circulantes dont le nombre est augmenté au cours de l'urémie chronique [141] pourraient participer au risque cardiovasculaire en induisant une dysfonction des PECs. À notre connaissance, il existe à ce jour une seule étude clinique ayant mesuré les ECFC chez les patients dialysés [126]. Les auteurs s'étaient fixé pour objectif de corréler le nombre d'ECFC au type d'épuration extra-rénale (convection versus hémodialyse conventionnelle), mais n'ont pu démontrer d'effet de la technique sur le nombre de colonies [132].

L'ensemble de ces données indique que les PECs pourraient constituer un outil thérapeutique intéressant pour revasculariser les tissus ischémiques. Deux stratégies peuvent être utilisées :

- la mobilisation des PECs par des facteurs de croissance tels que le VEGF [43] ;
- l'injection de PECs dont le tropisme vers les sites de néoangiogenèse a été démontrée. Dans ce contexte, l'amplification *in vitro* des angioblastes circulants pourrait constituer un enjeu clinique considérable [32,29].

CONCLUSION

Occupant une position stratégique à l'interface entre le sang et les tissus, l'endothélium n'est pas une simple barrière inerte mais un « organe » dynamique qui possède une grande variété de fonctions.

L'une des fonctions essentielle de la cellule endothéliale est observée au niveau du microenvironnement médullaire. Ainsi en tant que cellule stromale, elle participe grandement au bon déroulement de l'hématopoïèse par la sécrétion de facteurs de croissance hématopoïétiques.

De plus la cellule endothéliale est un élément-clé dans la migration des cellules hématopoïétiques hors de la moelle osseuse et dans l'adressage spécifique des progéniteurs du sang vers la moelle osseuse, ceci implique un ensemble d'interactions entre des molécules d'adhésion exprimées sur les cellules hématopoïétiques et leurs ligands correspondants sur les cellules endothéliales des sinus veineux médullaires.

Les interactions cellules hématopoïétiques-cellules endothéliales sont un des aspects importants de l'hématopoïèse, un autre point soulignant cette importance est que durant la vie embryonnaire, l'apparition des cellules hématopoïétiques au niveau de la vésicule ombilicale coïncide avec la génération des premières cellules vasculaires. Une proximité anatomique étroite avec les cellules endothéliales peut par la suite être observée au niveau des agrégats de cellules hématopoïétiques associés à l'endothélium des gros vaisseaux et dans les logettes délimitées par les cellules endothéliales des os long du fœtus, ceci est expliqué par la présence d'un précurseur commun entre cellules endothéliales et progéniteurs hématopoïétiques : l'hémangioblaste.

RESUME



Résumé

Titre : Les cellules endothéliales et hématopoïèse : Revue Bibliographique.

Auteur : ELLOUZI soukaina.

Mots clés : Hématopoïèse, microenvironnement médullaire, cellule endothéliale, VEGF.

L'hématopoïèse est définie comme l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Elle est maintenue à l'état d'équilibre grâce à un système complexe de régulation assuré par le stroma ou microenvironnement médullaire, dans lequel les facteurs de croissance jouent un rôle prépondérant.

La cellule endothéliale participe grandement à la régulation de l'hématopoïèse, puisqu'elle fait partie des composantes cellulaires du stroma médullaire, elle assure un microenvironnement propice à la différenciation et à la prolifération des cellules hématopoïétiques, via la sécrétion des facteurs de croissance et participe ainsi au bon déroulement de l'hématopoïèse.

En plus elle permet la migration des cellules sanguines de la moelle osseuse vers la circulation (Diabase) et inversement, du sang vers la moelle osseuse (Homing).

Notre travail consiste à faire le point sur les caractéristiques et les principales actions de la cellule endothéliale, ainsi que son rôle dans le déroulement de l'hématopoïèse et dans les deux processus de la migration transendothéliale : diabase et *Homing*.

Abstract:

Title: Endothelial cells and hematopoiesis: Bibliographic review.

Author: ELLOUZI soukaina.

Keywords: hematopoiesis, bone marrow microenvironment, endothelial cell, VEGF.

Hematopoiesis is defined as the set of mechanisms that ensure the continuous and controlled replacement of the various blood cells. It is held steady by a complex control system provided by the bone marrow stromal microenvironment in which growth factors play an important role state.

Endothelial cell greatly involved in the regulation of hematopoiesis, since it is part of the cellular components of the marrow stroma, it provides a favorable microenvironment for the differentiation and proliferation of hematopoietic cells via secreting growth factors and participates and the smooth running of hematopoiesis.

In addition it allows the migration of blood cells from the bone marrow into the circulation (Diabase) and vice versa, from the blood to the bone marrow (homing).

Our job is to point out the characteristics and the main actions of the endothelial cell and its role in the development of hematopoiesis in both the process of transendothelial migration: *Homing* and diabase.

ملخص:

العنوان: تكون الدم والخلايا البطانية: استعراض البيلوغرافية.

الكاتب: اللوزي سكيبة.

الكلمات الأساسية: تكون الدم , نخاع المكروية , الخلية البطانية , VEGF. ل

يتم تعريف تكون الدم على أنها مجموعة من آليات الإستبدال المراقب والمستمر لخلايا الدم المختلفة. يتم الحفاظ عليه في حالة توازن من خلال نظام معقد من التنظيم المقدم من انسجة العظام المكروية حيث تلعب عوامل النمو دورا هاما.

تشارك الخلية البطانية بشكل كبير في تنظيم تكون الدم، لأنه يشكل جزءا من المكونات الخلوية من نخاع المكروية ، و يوفر مكروية مواتية لتمايز وتكاثر الخلايا المكونة للدم عن طريق إفراز عوامل النمو، وبهذا تشارك في حسن سير عمل تكون الدم.

وبالإضافة إلى ذلك فإن الخلية البطانية تسمح للهجرة خلايا الدم من نخاع العظم إلى الدورة الدموية .
(diabase) والعكس بالعكس، من الدم إلى نخاع العظم (homing).

مهمتنا هي استعراض الميزات والأنشطة الرئيسية للخلية البطانية ودورها في تنمية تكون الدم وفي عملي الهجرة "transendotheliale": (diabase) و (homing) .



REFERENCES

- [1]: **Teixido J, Hemler ME, Greenberger JS, Anklesaria P.** Role of b1 and b2 integrins in the adhesion of human stem cells to bone marrow stroma. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 358-67.
- [2]: **Springer TA.** Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration : the multistep paradigm. *Cell* 1994 ; 76 : 301-14.
- [3]: **Kovachs NL, Lin N, Yednock T, Harlan JM, Broudy VC.** Stem cell factor modulates avidity of a4b1 and a5b1 integrins expressed on hematopoietic cell lines. *Blood* 1995 ; 85 : 159-67.
- [4]: **Papayannopoulou T, Craddock C, Nakamoto B, Priestley GV, Wolf NS.** The VLA-4/VCAM-1 adhesion pathway defines contrasting mechanisms of lodgement of transplanted murine hemopoietic progenitors between bone marrow and spleen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 9647-51.
- [5]: **Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC.** Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk1-deficient mice. *Nature* 1995 ; 376 : 62-6.
- [6]: **Mauch P, Constine L, Greenberger J, Knospe W, Sullivan J, Liesveld JL, et al.** Hematopoietic stem cell compartment: acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31: 1319–39.
- [7]: **Dercksen MW, Gerritsen WR, Rodenhuis S, Dirkson MA, Slaper-Cortenbach ICM, Schaasberg WP, Pinedo HM, von dem Borne AEGKr, van der Schoot CE.** Expression of adhesion molecules on CD34+ cells : CD34+ L-selectin+ cells predict a rapid platelet recovery after peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 1995 ; 11 : 3313-9.
- [8]: **Butcher EC, Picker LJ.** Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996 ; 272 : 60-6.
- [9]: **Schweitzer CM, Dräger AM, Zevenbergen A, van der Schoot CE, Langenhuijsen MMAC.** E-selectin is involved in the homing of hematopoietic progenitor cells. *Exp Hematol* 1996 ; 23 : 771 (abstract).
- [10]: **Frenette PS, Mayadas TN, Rayburn H, Hynes RO, Wagner DD.** Susceptibility to infection and altered hematopoiesis in mice deficient in both P- and E-selectins. *Cell* 1996 ; 84 : 563-74.

- [11]: **Cumano A, Dieterlen-Lievre F, Godin I.** Lymphoid potential, probed before circulation in mouse, is restricted to caudal intraembryonic splanchnopleura. *Cell* 1996 ; 86 : 907-16.
- [12] : **Brogi E, Schatteman G, Wu T, Kim EA, Varticovski L, Keyt B, Isner JM.** Hypoxia-induced paracrine regulation of vascular endothelial growth factor receptor expression. *J Clin Invest* 1996 ; 97 : 469-76.
- [13]: **Coquard R.** Effets tardifs des rayonnements ionisants sur la moelle hématopoïétique. *Cancer Radiother* 1997;1:792–800.
- [14] : **Ripoche J, Solanilla A, Grosset CH, Richard S, Dupouy M, Chahine H, Mahon FX, Reiffers J.** Cellule endothéliale et hématopoïèse .Hématologie. Mini-revues et revues. Novembre-Décembre 1997; 3 (6) : 510-7.
- [15]: **Broudy VC.** Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood* 1997 ; 90 : 1345-64.
- [16]: **To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA.** The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997 ; 89 : 2233-58.
- [17]: **Matsura,N., et al.,** Increased level of circulating adhesion molecules in the sera of breast cancer patients with distant metastases. *Jpn J Clin Oncol*, 1997. 27(3): p. 135-9.
- [18]: **Nakashio, T., et al.,** The association of metastasis with the expression of adhesion molecules in cell lines derived from human gastric cancer. *Anticancer Res*, 1997. 17(1A): p. 293-9.
- [19]: **Eichmann A, Corbel C, Nataf V, Vaigot P, Breant C, Le Douarin NM.** Ligand-dependent development of the endothelial and hemopoietic lineages from embryonic mesodermal cells expressing vascular endothelial growth factor receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 5141-6.
- [20]: **Asahara.T, Muroha.T, Sulvian.A, Silver.M, van der Zeer R, Li T, et al.** Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997 ; 275(5302) :974-7.
- [21] : **Papayannopoulou T, Priestley GV, Nakamoto B.** Anti-VLA4/VCAM-1-induced requires cooperative signaling through the kit/mkit ligand pathway. *Blood* 1998 ; 91 : 2231-39.

- [22]: **Hosono, J., et al.**, Involvement of adhesion molecules in metastasis of SW1990, human pancreatic cancer cells. *J Surg Oncol*, 1998. 67(2): 77-84.
- [23]: **Choi K, Kennedy M, Kazarov A, Papadimitriou JC, Keller G.** A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 1998 ; 125 : 725-32.
- [24]: **Choi K, Kennedy M, Kazarov A, Papadimitriou JC, Keller G.** A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 1998 ; 125 : 725-32.
- [25]: **Nishikawa SI, Nishikawa S, Kawamoto H, Yoshida H, Kizumoto M, Kataoka H, Katsura Y.** *In vitro* generation of lymphohematopoietic cells from endothelial cells purified from murine embryos. *Immunity* 1998 ; 8 : 761-9.
- [26]: **Jaffredo T, Gautier R, Eichmann A, Dieterlen-Lievre F.** Intraaortic hemopoietic cells are derived from endothelial cells during ontogeny. *Development* 1998 ; 125 : 4575-83.
- [27]: **Shi.Q, Rafii S, Wu MH, Wijelath ES, Yu C, Ishida A, et al.** Evidence for circulating bone marrow derived endothelial cells. *Blood* 1998; 92(2):362-7.
- [28] : **Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T.** Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 1999 ; 5 : 434-5.
- [29]: **Isner JM, Asahara T.** Angiogenesis and vasculogenesis as therapeutic strategies for postnatal neovascularization. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 1231-6.
- [30]: **Watanabe T, Kawano Y, Kanamaru S, et al.** Endogeneous interleukin-8 (IL-8) surge in granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell mobilization. *Blood* 1999 ; 93 : 1157-63.
- [31]: **Weston, B.W., et al.**, Expression of human alpha(1,3)fucosyltransferase antisense sequences inhibits selectin-mediated adhesion and liver metastasis of colon carcinoma cells. *Cancer Res*, 1999. 59(9): p. 2127-35.
- [32] : **Rafii S.** Circulating endothelial precursors: mystery, reality, and promise. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 17-9.

- [33] : **Bautz F, Raffi S, Kanz L, Möhle.** Expression and secretion of vascular endothelial growth factor-A by cytokine-stimulated hematopoietic progenitor cells : possible role in hematopoietic microenvironment. *Exp Hematol* 2000 ; 28 : 700-6.
- [34] : **Hendrix CW, Flexner C, MacFarland RT, et al.** Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemo- kine receptor, in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 : 1667-73.
- [35] : **Hashizume, H. Baluk, P. Morikawa, S. McLean, J.W. Thurston, G., Roberge, S. Jain, R.K , McDonald,** Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness. *D.M* 2000. *Am.J.Pathol.* 156,1363-1380.
- [36]: **Fukuda, M.N., et al.,** A peptide mimic of E-selectin ligand inhibits sialyl Lewis X-dependent lung colonization of tumor cells. *Cancer Research*, 2000. 60(2): p. 450-6.
- [37]: **Cumano A, Dieterlen-Lievre F, Godin I.** The splanchnopleura/AGM region is the prime site for the generation of multipotent hemopoietic precursors, in the mouse embryo. *Vaccine* 2000 ; 18 : 1621-3.
- [38]: **Suda T, Takakura N, Oike Y.** Hematopoiesis and angiogenesis. *Int J Hematol* 2000 ; 71 : 99-107.
- [39] : **Lin Y, Weisdorf DJ, Solovey A, Hebbel RP.** Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood. *J Clin Invest* 2000 ; 105: 71-7.
- [40] : **Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch H, Euler M, Petit E, Risau W.** Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am J Pathol* 2000 ; 156 : 965-76.
- [41]: **Peled A, Kollet O, Ponomaryov T, et al.** The chemokine SDF-1 activates the integrins LFA-1, VLA-4, and VLA-5 on immature human CD34⁺ cells : role in transendothelial/stromal migration and engraftment of NO/SCID mice. *Blood* 2000 ; 95 : 3289-96.
- [42]: **Volpert OV.** Hematopoiesis and angiogenesis: the same landscape from different points? [editorial]. *J Hematother Stem Cell Res* 2000 ; 9 : 5-6.

[43] : **Jalila Ch, Georges U**, Les progéniteurs endothéliaux circulants : réalités et promesses pour de nouvelles thérapies de l'angiogénèse. *Hématologie* 2001.7, (1) : 68-77.

[44]: **Dosquet C, Chen Y, Makke J, et al.** Cytokines and vascular cell adhesion molecule-1 in the blood of patients undergoing HPC mobilization. *Transfusion* 2001 ; 41 : 206-12.

[45]: **Voermans C, Kooi MLK, Rodenhuis S, Van der Hans L, Van der Schoot E, Gerritsen WR.** *In vitro* migratory of CD34⁺ cells is related to hematopoietic recovery after autologous stem cell transplantation. *Blood* 2001 ; 97 : 799-804.

[46]: **Hattori K, Heissig B, Tashiro K, et al.** Plasma elevation of stromal cell-derived factor-1 induces mobilization of mature and immature hematopoietic progenitor and stem cells. *Blood* 2001 ; 97 : 3354-60.

[47]: **Benboubker L, Watier H, Carion A, et al.** Association between the *SDF1-3' A* allele and high levels of CD34⁺ progenitor cells mobilized into peripheral blood in humans. *Br J Haematol* 2001 ; 113 : 247-50.

[48]: **Heissig B, Hattori K, Dias S, et al.** Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of Kit ligand. *Cell* 2002 ; 109 : 625-37.

[49] : **Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC.** Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat. Rev. Cancer* 2, 2002: 563 – 572.

[50]: **Kakiuchi, Y., et al.,** Cyclooxygenase-2 activity altered the cell-surface carbohydrate antigens on colon cancer cells and enhanced liver metastasis. *Cancer Res*, 2002. 62(5): p. 1567-72.

[51] : **Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T., Ikeda U., Shintani S., Masaki H., Amano K., Kishimoto Y., Yoshimoto K., Akashi H., Shimada K., Iwasaka T., Imaizumi T.,** Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells : a pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet*, 2002, 360, 427–435.

[52] : **Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al.** Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8:495–505.

- [53]: **Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K.** Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17: 405–26.
- [54]: **Heissig, B., et al.** 2002. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell*. 109:625–637.
- [55]: **De Clercq E.** The bicyclam AMD3100 story. *Nat Rev Drug Discov* 2003 ;2 : 581-7.
- [56]: **Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al.** Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood* 2003 ; 102 : 2728-30.
- [57]: **Sugahara K, Mikami T, Uyama T, Mizuguchi S, Nomura K, Kitagawa H.** Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatane sulfate. *Curr Opin Struct Biol* 2003; 13(5): 612-20.
- [58]: **Szmito PE, Fedak PW, Weisel RD, Stewart DJ, Kutryk MJ, Verma S.** Endothelial progenitor cells : new hope for a broken. *Circulating* 2003, 107(24): 3093-100.
- [59]: **Handgretinger R, Gordon PR, Leiming T, Chen X, Buhring HJ, Neithammer D, et al.** Biology and plasticity of CD31+ hematopoietic stem cells. *Ann NY Sci* 2003;996: 141-52.
- [60]: **Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al.** Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans, and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolyase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1455–9.
- [61]: **Manceron V, Guignard S, de Broucker F, Paycha F, Pouchot J, Vinceneux P.** Le phénomène de reconversion médullaire et son aspect en imagerie par résonance magnétique : à propos d'un cas. *Rev Med Interne* 2003;24:830–4.
- [62]: **Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, et al.** Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature*. 2003; 425 (6960):778-9.

- [63] :**L. Douay**. Du contrôle de l'hématopoïèse à la thérapie cellulaire : les perspectives transfusionnelles. *Annales de Biologie Clinique*. Mai 2003;61 (3): 259-67.
- [64]: **Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, et al**. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature*. 2003; 425 (6960):778-9.
- [65] : **Zhang J, Niu C, Ye L, Huang H, He X, Tong WG, et al**; Identification of the stem cell niche and control of niche size. *Nature* 2003;425: 1109-21.
- [66]: **Abkowitz, J.L., Robinson, A.E., Kale, S., Long, M.W., and Chen, J.** 2003. Mobilization of hematopoietic stem cells during homeostasis and after cytokine exposure. *Blood*. 102:1249–1253.
- [67]: **Christine Dosquet**. Cytokines endogènes et molécules d'adhésion impliquées dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques. *Hématologie* Mai 2003 ;9 (3) :241-9.
- [68]: **Avecilla, S.T., et al.** 2004. Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nat. Med.* 10:64–71.
- [69]: **Kahn J, Byk T, Jansson-Sjostrand L, et al.** Overexpression of CXCR4 on human CD34+ progenitors increases their proliferation, migration, and NOD/SCID repopulation. *Blood* 2004 ; 103 : 2942-9.
- [70]: **Brenner S, Whiting-Theobald N, Kawai T, et al.** CXCR4-transgene expression significantly improves marrow engraftment of cultured hematopoietic stem cells. *Stem Cells* 2004 ; 22 : 1128-33.
- [71]: **Costes V, Merty Double C.** MIB Oncologie : Item 138 – Anatomie Pathologique des tumeurs Histoire naturelle de la métastase. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, Septembre 2004.
- [72] :**Magnani, J.L.**, The discovery, biology, and drug development of sialyl Lea and sialyl Lex. *Arch Biochem Biophys*, 2004. 426(2): p. 122-31.
- [73] : **Kannagi, R., et al.**, Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis. *Cancer Sci*, 2004. 95(5): p. 377-84.

- [74] : **Hur J, Yoon CH, Kim HS, et al.** Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasculogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 : 288-93.
- [75] : **Ingram DA, Mead LE, Tanaka H, et al.** Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. *Blood* 2004 ; 104 : 2752-60.
- [76] : **Hur J., Yoon C.H., Kim H.S., Choi J.H., Kang H.J., Hwang K.K., Oh B.H., Lee M.M., Park Y.B.**, Characterization of two types of endothelial progenitor cells and their different contributions to neovasculogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24, 288–293.
- [77] : **Bahlmann FH, de Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, et al.** Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004;103:921–6.
- [78] : **Bahlmann FH, de Groot K, Haller H, Fliser D.** Erythropoietin: is it more than correcting anaemia? *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:20–2.
- [79]: **Howard M, Hamilton P.** Hématologie. Coll. Campus illustré Elsevier 2004.
- [80]: **Aline SAVARIN.** Ciblage de l'endothélium tumoral et inflammatoire : Recherche de ligands de la sélectine E et de l'endogline [Thèse :Ecole doctorale ABIES]. Ingénieur de l'Institut National Agronomique Paris-Grignon.2005.
- [81]: **Asahara.T.** Stem cell biology for vascular regeneration. *Ernst Schering Res Found Workshop*.2005 (54):111-29.
- [82]: **de Groot K, Bahlmann FH, Bahlmann E, Menne J, Haller H, Fliser D.** Kidney graft function determines endothelial progenitor cell number in renal transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:941–5.
- [83] : **Chan CT, Li SH, Verma S.** Nocturnal hemodialysis is associated with restoration of impaired endothelial progenitor cell biology in end-stage renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F679–84.
- [84]: **Charbord.P, Moore.K.** Gene expression in stem cell supporting stromal cell lines. *Ann NY Acad Sci* 2005, 1044: 159-67.

- [85]: **Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Terhost C, Morrison SJ.** SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor and reveal endothelial niches for stem cell. *Cell* 2005; 121: 1109-21.
- [86]: **Kopp, H.G., Avecilla, S.T., Hooper, A.T., and Rafii, S.** 2005. The bone marrow vascular niche: home of HSC differentiation and mobilization. *Physiology (Bethesda)*. 20:349–356.
- [87]: **Lapidot, T., Dar, A., and Kollet, O.** 2005. How do stem cells find their way home? *Blood*. 106:1901–1910.
- [68]: **Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, et al.** Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med* 2005 ; 201 : 1307-18.
- [89] : **Liles WC, Rodger E, Broxmeyer HE, et al.** Augmented mobilization and collection of CD34+ hematopoietic cells from normal human volunteers stimulated with granulocyte-colony-stimulating factor by single-dose administration of AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Transfusion* 2005 ; 45 : 295-300.
- [90]: **Sugiyama,T., Kohara, H., Noda, M. and Nagasawa, T.** (2006) Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity*, 25, 977-988.
- [91]: **Cancelas, J.A., and Williams, D.A.** 2006. Stem cell mobilization by beta2-agonists. *Nat. Med.*12:278–279.
- [92]: **Wilson.A, Trumpp.A.** (2006) Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat.Rev.Immunol.*
- [94] : **Larochelle A, Krouse A, Metzger M, et al.** AMD3100 mobilizes hematopoietic stem cells with long term repopulating capacity in nonhuman primates. *Blood* 2006;107: 3772-8.
- [95]: **Blann AD, Pretorius A.** Circulating Endothelial cells and endothelial progenitor cells: Two sides of the same coin, or two different coins? *Atherosclerosis* 2006; 188(1): 12-8.

- [96]: **Scadden DT**. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature*. 2006; 441(7097):1075-9.
- [97]: **Nagasawa T**. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. *Nat Rev Immunol*. 2006 Feb; 6(2):107-16.
- [98]: **Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Welsch U, Conzen P, Becker BF**. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability. *Anesthesiology* 2006; 104(6): 1233-31.
- [99]: **Tong Yin , Linheng Li 1**. The stem cell niches in bone, Review series: *The Journal of Clinical Investigation* Mai 2006,116 (5).
- [100]: **Gazitt Y, Freytes CO, Akay C, Badel K, Calandra G**. Improved mobilization of peripheral blood CD34+ cells and dendritic cells by AMD3100 plus granulocyte-colony-stimulating factor in non- Hodgkin's lymphoma patients. *Stem Cells Dev* 2007 ; 16 : 657-66.
- [101]: **Megumi Iizumi, Sonia Mohinta, Sucharita Bandyopadhyay, Kounosuke Watabe**. Tumor – endothelial cell interactions: Therapeutic potential, *Microvascular Research* 2007;74:114 – 120
- [102]: **T.Braun, T.Seguin, J.-P.Mira**. Nouvelles stratégies thérapeutiques: les cellules souches. Progéniteurs endothéliaux circulants et Réanimation. *Réanimation* 2007,16 : 1326-138.
- [103]: **Smadja DM, Cornet A, Emmerich J, et al**. Endothelial progenitor cells: characterization, in vitro expansion, and prospects for autologous cell therapy. *Cell Biol Toxicol* 2007 ; 23 : 223-39.
- [104]: **Westerweel PE, Hofer IE, Blankestijn PJ, de Bree P, Groeneveld D, van Oostrom O, et al**. End-stage renal disease causes an imbalance between endothelial and smooth muscle progenitor cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1132–40.

[105] : **Reitsma S, Slaaf DW, Vin H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG.** The endothelial glycocalix : composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454(3): 354-59.

[106] : **Jujo K., Ii M., Losordo D.W.,** Endothelial progenitor cells in neovascularization of infarcted myocardium. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 45, 530–544.

[107] : **Van Huyen J.P., Smadja D.M., Bruneval P., Gaussem P., Dal-Cortivo L., Julia P., Fiessinger J.N., Cavazzana-Calvo M., Aiach M., Emmerich J.,** Bone marrow-derived mononuclear cell therapy induces distal angiogenesis after local injection in critical leg ischemia. *Mod Pathol*, 2008, 21, 837–846.

[108]: **Agnès Charpentier,** l'hématopoïèse : un système complexe. Soins dossier n°732 mars 2008.

[109] : **Oufella HA ; Maury E ; Guidet B ; Offenstadt G.** L'Endothélium : un nouvel organe, *Réanimation* 2008;(17) : 126 – 136.

[110] : **Morrison SJ, Spardling AC.** Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout the. *Cell* 2008; 132: 398-611.

[111]: **A. Hidalgo.** Hematopoietic stem cell homing: The long, winding and adhesive road to the bone marrow. *Inmunología. January–March 2008; 27, Issue 1:22–35.*

[112] : **Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al.** AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma. Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant* 2008 ; 41 : 331-8.

[113] : **Cashen A, Lopez S, Gao F, et al.** A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 ; 14 : 1253-61.

[114] : **Devine SM, Vij R, Rettig M, et al.** Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood* 2008 ; 112 :990-8.

- [115] :**David M. Smadja ,P. Gaussem.** Caractérisation des progéniteurs endothéliaux et stratégies d'expansion in vitro. *Journal de la Société de Biologie*, 203 (2), 197-207 (2009).
- [116] :**Krenning G, Dankers PYW, Drouven JW, Waanders F, Franssen CFM, van Luyn MJA, et al.** Endothelial progenitor cell dysfunction in patients with progressive chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F1314–22.
- [117] : **Jourde-Chiche N, Dou L, Sabatier F, Calaf R, Cerini C, Robert S, et al.** Levels of circulating endothelial progenitor cells are related to uremic toxins and vascular injury in hemodialysis patients. *J Thromb Haemost* 2009;7:1576–84.
- [118]: **DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al.** Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4767-73.
- [119]: **DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al.** Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood* 2009 ; 113 : 5720-6.
- [120] : **Fowler CJ, Dunn A, Hayes-Lattin B, et al.** Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2009 ; 43 : 909-17.
- [121] : **Fruehauf S, Veldwijk MR, Seeger T, et al.** A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009 ; 11 : 992-1001.
- [122]: **Zoltán Szekanecz , Timea Besenyei , György Paragh , Alisa E. Koch.** Actualités sur l'angiogenèse synoviale, *Revue du rhumatisme* 77 (2010) :14–20.
- [123] : **Laetitia Mauge, Clément d'Audigier , Pascale Gaussem.** Les cellules endothéliales circulantes et les progéniteurs endothéliaux : Produits de thérapies

cellulaire ou biomarqueurs de pathologies vasculaires ? Sang Thrombose Vaisseaux 2010 ; 22, n° 6 : 289-300.

[124]: **Lomonte C, Derosa C, Vernaglione L, Casucci F, Losurdo N, Libutti P, Teutonico A, Basile C.** Serum parathyroid hormone and phosphate influence the levels of circulating CD34+ cells in uremia. J Nephrol 2010; pii: 8A13134E-146D-475D- 8FDC-866EB2E16427.

[125]: **Leroyer AS, Anfosso F, Lacroix R, Sabatier F, Simoncini S, Njock SM, et al.** Endothelial-derived microparticles: Biological conveyors at the crossroad of inflammation, thrombosis and angiogenesis. Thromb Haemost 2010;104: 456–63.

[126] : **Krieter DH, Fischer R, Merget K, Lemke HD, Morgenroth A, Canaud B, et al.** Endothelial progenitor cells in patients on extracorporeal maintenance dialysis therapy. Nephro Dial Transplant 2010; 25:4023–31.

[127] : **J.-J. Lataillade P. Albanese,G. Uzan.** Implication de l'acide hyaluronique dans l'angiogenèse normale et pathologique, application à l'ingénierie cellulaire. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. Volume 137, Supplement 1, April 2010, Pages S15–S22.

[128] : **F. Drouet , J.-L. Lagrange.** Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : la moelle osseuse. Cancer/Radiothérapie 2010;14 : 392–404.

[129] : **Li.L, Clavers H.** Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. Science 2010, 327: 542-5.

[130]: **J-J. Lataillade, PH. Brunet de la grange.** Les cellules ont-elles l'âge de leur niches ?.Nouvelles magazine Juin-Juillet 2010. 26 (6-7).

[131]: **Livene E, Charbord.P, Gross.G, Haupl.T, Marie.P et al.** Human bone marrow mesenchymal stem cell : a systematic reappraisal via the genostem experience. Stem Cell Rev 2011;7:32-42.

[132] : **Chabannon C, Calmels B, Habibi S, Mohty M, Imbert AM.** La mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques : nouvelles cibles et nouvelles modalités thérapeutiques. Bull Cancer 2011 ; 98 : 951-961.

[133]: **Matthieu Monge, Ziad A.Massy, Anton J-V Zonnveled.** Cellules progénitrices endothéliales, de quoi parle-t-on? Néphrologie & Thérapeutiques 2011(7) : 521-525.

[133]: Université de TOURS, Faculté de Médecine [<http://fmc.med.univ-tours.fr/>].

[134]: **Stevens A, Low J,** Physiopathologie de l'athérosclérose-Mécanismes et prévention de l'athérombrine, Histologie humaine Paris: De Boeck Université, <123 bio.net Biologie et recherches>.

[135] : **Bryon PA,** Anatomie de la moelle osseuse, document téléchargé par la Faculté de la médecine et de pharmacie Rabat. novembre 2012. Encyclopédie médico-chirurgicale 13-000-M-80.

[136]: **Fawcett DW.** The Cell: An Atlas of Fine Structure, WB Saunders, Philadelphia,p.403.SBPMD Histology Laboratory.

[137]: **B Quesnel.** Niches hématopoïétiques et cellules souches EMC 13-000-M-90.7(4) Novembre 2012. (12) :49947-2.

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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- 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 pas 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 j'étais infidèle à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْأَلُ اللَّهَ الْعَظِيمَ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- 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 وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى 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 تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي -
كلية الطب والصيدلة- الرباط-

أطروحة رقم: 52

سنة : 2013

تكون الدم والخلايا البطانية:

استعراض البيلوغرافية.

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : اللوزي مكينة

المزودة في : 17 ماي 1988 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الظلمات الأساسية : تكون الدم - نخاع المكروية - الخلية البطانية - VEGF.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : محمد العدناوي

أستاذ في الطب الداخلي

مشرف

السيد : عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد : سعد مراني

أستاذ في علم الفيروسات

السيد : منصف الراحي

أعضاء

أسيف مبرز في الطب الداخلي

السيد : محمد بوي

أسيف مبرز في الأمراض الجلدية