

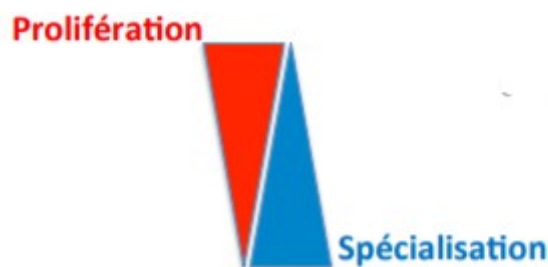
# DIFFÉRENCIATION CELLULAIRE APRÈS LA NAISSANCE

## I. Généralités sur la différenciation cellulaire

**Différenciation cellulaire** → phénomène qui permet à une cellule (= œuf) de donner un organisme entier, c'est à dire des milliers de cellules spécialisées avec des fonctions et localisation différentes.

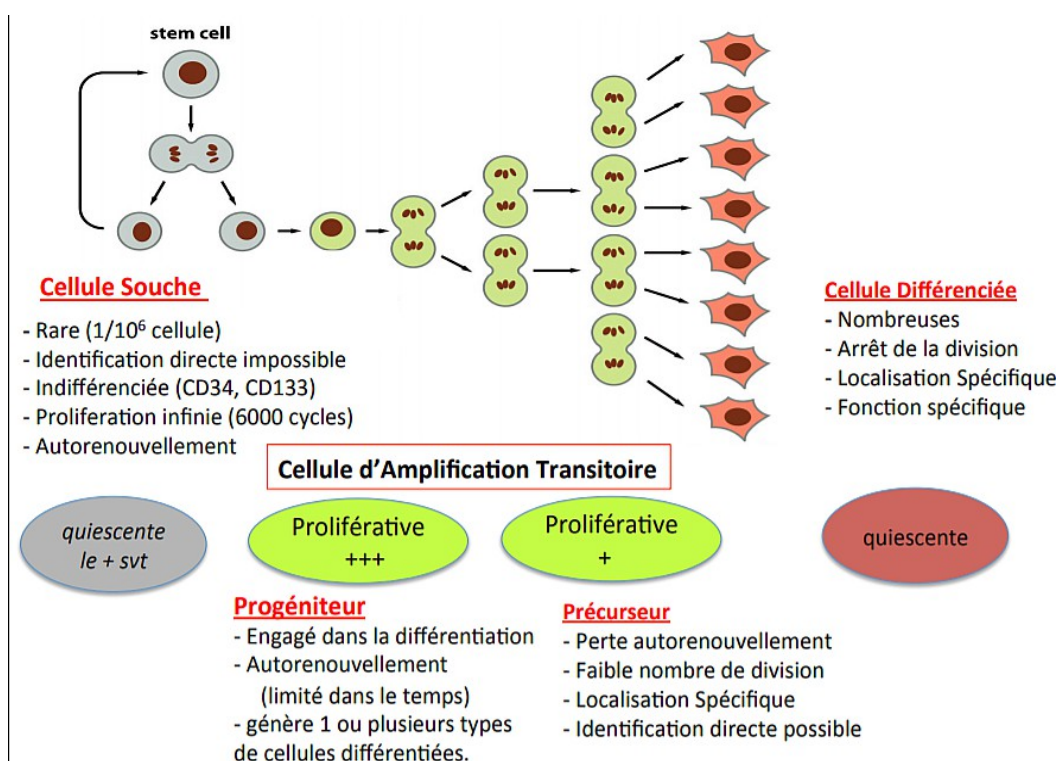
Il y aura d'abord prolifération puis spécialisation.

Les cellules vont s'assembler en tissus différents au sein d'organes. C'est un phénomène irréversible sous l'influence de l'environnement cellulaire.



Toutes les cellules d'un même organisme ont le même ADN, elles sont génétiquement identiques. Cependant sur les 100 000 gènes par cellule seule une petite partie d'entre eux s'exprime à un moment donné de la différenciation car l'environnement est favorable. Il est néanmoins possible que des gènes exprimés au cours de l'embryogenèse ne soient plus exprimés par la suite.

La différenciation engendre des changements morphologiques, structurels et fonctionnels : les cellules différenciées ne sont pas superposables. Une cellule souche va pouvoir, quant à elle, proliférer à l'infini et se différencier dans de nb cellules.



Un morceau d'épiderme est dissocié et mis en culture. On observe que :

- Des cellules sont incapables de proliférer et vont mourir d'emblée : il s'agit des cellules différenciées. Les cellules différenciées sont les plus nombreuses.
- Des cellules vont rester un certain temps puis s'arrêter, ce sont les cellules engagées dans la voie de différenciation des cellules souches en cellules différenciées.

(1) Stade **progéniteur** : auto renouvellement limité

(2) **Précurseur** : perte de l'auto renouvellement, reconnaissables morphologiquement

- Quelques cellules vont proliférer à long terme : cellules souches

On les reconnaît par des marqueurs de surface (ex : dans la moelle CD34)

## II. Division des cellules souches

Quels sont les mécanismes qui font qu'une cellule souche s'engage ou non dans la différenciation ?

- **Théorie de division symétrique :**

Une cellule souche donne deux cellules souches → Ce n'est pas possible car il n'y aurait jamais de différenciation

- **Théorie d'une division asymétrique :**

Lorsqu'une cellule souche se divise en deux cellules filles, une est destinée à remplacer la cellule souche et l'autre est différenciée. La cellule souche se situe dans des niches avec des cellules de soutien et subit une division asymétrique. Elle donne une autre cellule souche et une cellule qui va se différencier.

C'est possible mais dans les situations où le tissu a été totalement détruit (ex épiderme), il faut renouveler les cellules souches.

- **Théorie du conditionnement par l'environnement :**

A priori, les 2 cellules peuvent redevenir des cellules souches. Une des deux se différencie suite à des signaux des cellules voisines, soit à des chimiokines soit à d'autres cellules de l'environnement dans le sang.

Dans la moelle osseuse, la niche hématopoïétique contient des cellules souches et des cellules de soutien appelées cellules stromales.

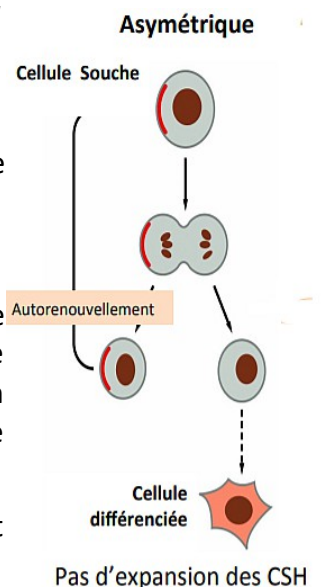
Le cellule souche est intimement liée à sa cellule stromale par :

→ Récepteur NOTCH de la cellule souche: lié à son ligand (sur la cellule stromale)

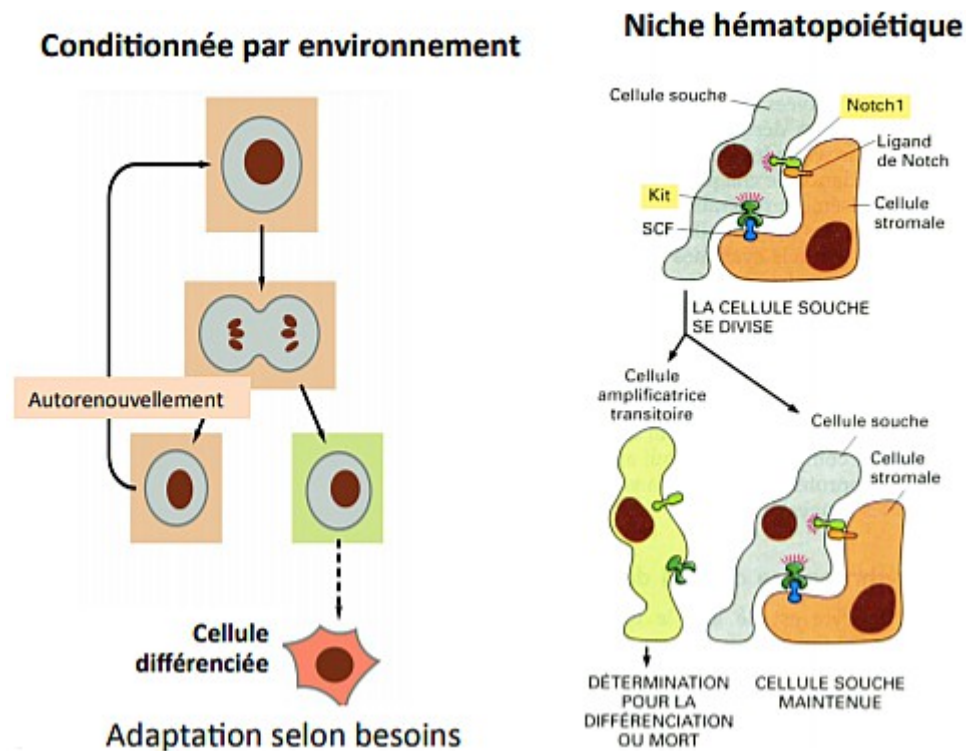
Permet par translocation d'un fragment au noyau de stimuler la production de gènes répresseurs de différenciation : différenciation bloquée

→ Récepteur c-KIT : se lie à la cytokine (Facteur de croissance) exprimée sur la cellule stromale

Permet la prolifération sous forme cellule souche

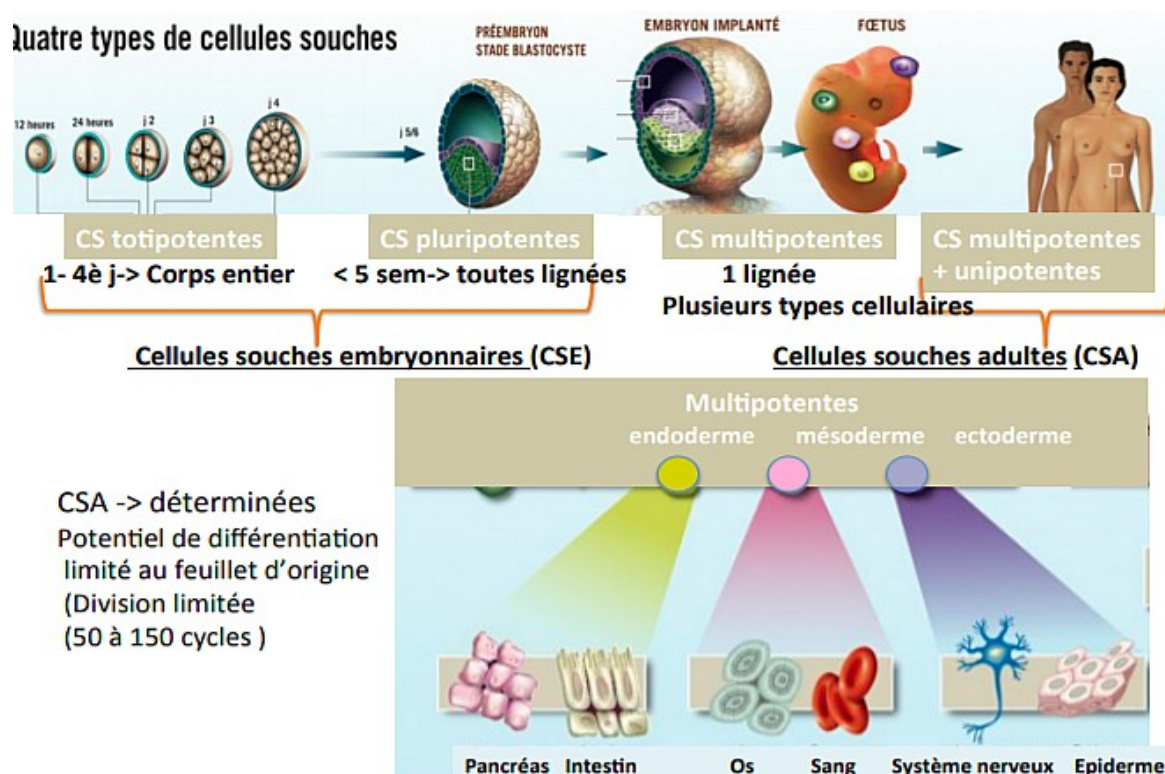


Si la cellule souche se détache de sa cellule stromale : c-KIT n'est plus exprimé → arrêt prolifération  
 + NOTCH n'est plus engagé → arrêt de la répression des gènes de différenciation : cellule se différencie



### HIERARCHIE DES CELLULES SOUCHES :

Le potentiel de différenciation des cellules souches est différent selon les stades de maturation liés au développement.



➤ **Cellules Souches Totipotentes** (J1 - J4 de développement)

Durant l'embryogenèse, les cellules souches sont totipotentes et peuvent donner toutes les cellules de l'organisme + annexes.

➤ **Cellules Souches Embryonnaires pluripotentes** (J4 - S5 de développement)

Durant la période embryonnaire, les cellules souches sont pluripotentes. Elles donnent tous les types de cellules SAUF les annexes.

➤ **Cellules Souches Adultes Multipotentes** (après la S5)

Ces cellules donnent une lignée cellulaire mais plusieurs types cellulaires. Parfois appelées progénitrices.

A la fin de la grossesse, il n'y a plus que des cellules multipotentes et unipotentes. Elles sont à l'origine d'une seule lignée qui contient plusieurs types cellulaires (ex : ligné hématopoïétique). Une cellule souche multipotente donne naissance à des cellules qui dérivent du même feuillet embryonnaire (ex : mésoderme pour la lignée hématopoïétique).

➤ **Cellules Souches Adultes unipotentes** (après la 5ème semaine)

Une cellule unipotente ne donne qu'un type cellulaire. Toutes ces cellules souches ont en commun la capacité de renouvellement à l'identique, mais leur capacité de division diminue avec la différenciation.

Dans le sang on a des cellules souches (3 mois maximum pour les globules rouges, plaquette 10 jours...) renouvellement très rapide.

On essaie maintenant en cas d'ostéoporose d'utiliser des cellules souches pour reconstruire de l'os. Ou des cellules souches pour traiter un diabète.

### III. Cellules souches adultes

Les cellules souches adultes existent dès la naissance.

Comparaison cellules souches embryonnaires/ cellules souches adultes :

Elles diffèrent par leur nombre.

➤ Cellules souches embryonnaires :

- Pluripotentes
- Capacité de division illimitée en théorie

➤ Cellules souches adultes :

- Ont un potentiel de différenciation limité (50 à 150 cycles de division) par rapport aux cellules souches pluripotentes
- Population hétérogène :
  - ✓ Cellules Multipotentes (MO, sang du cordon ombilical, muqueuse intestinale)
  - ✓ Cellules Unipotentes (peau, foie, testicule)

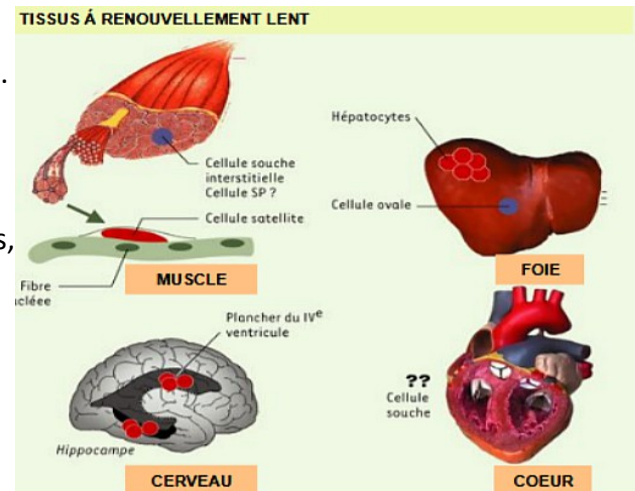
Elles sont engagées dans la différenciation, leur potentiel de différenciation est limité, leur nombre de division est limité.

Ces cellules souches permettent le renouvellement des tissus.

Il existe des tissus à :

✓ **Renouvellement lent** : neurones (presque nul), muscles, foie, cœur

Le remplacement total des cellules du foie prend un an.

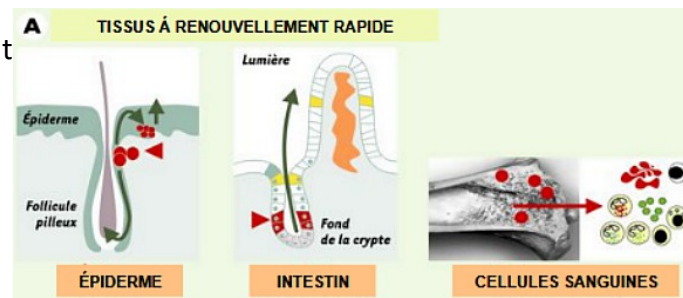


✓ **Renouvellement rapide**

**Épiderme** : le renouvellement de l'épiderme se fait en trois semaines

**Intestin** : le renouvellement prend 7 jours. Le pH acide venant de l'estomac et l'usure sont responsables de cette durée de vie courte.

**Cellules sanguines** : cela dépend des cellules (plaquettes 10j, GR 120j, leucocytes 2j)



Le rôle des cellules souches est d'assurer le renouvellement constant des cellules : il permet l'homéostasie et la réparation des tissus, c'est-à-dire de pouvoir augmenter en cas de besoin.

Il permet aussi le maintien d'un réservoir de cellules souches

## IV. Différenciation terminale

### IV.A. Différenciation terminale des Kératinocytes épidermiques

Les kératinocytes souches (unipotents) sont au niveau de la membrane basale. Lorsqu'ils se divisent, ils donnent une cellule souche et une cellule dans un compartiment d'amplification transitoire qui permet d'avoir beaucoup de cellules. La différenciation se fait au fur et à mesure de



la progression dans les couches. Au bout de trois semaines, la cellule est devenue cornéocyte, cellule sans noyau (morte) mais à structure et fonction déterminées.

La différenciation s'exprime par des gaines de kératine différentes :

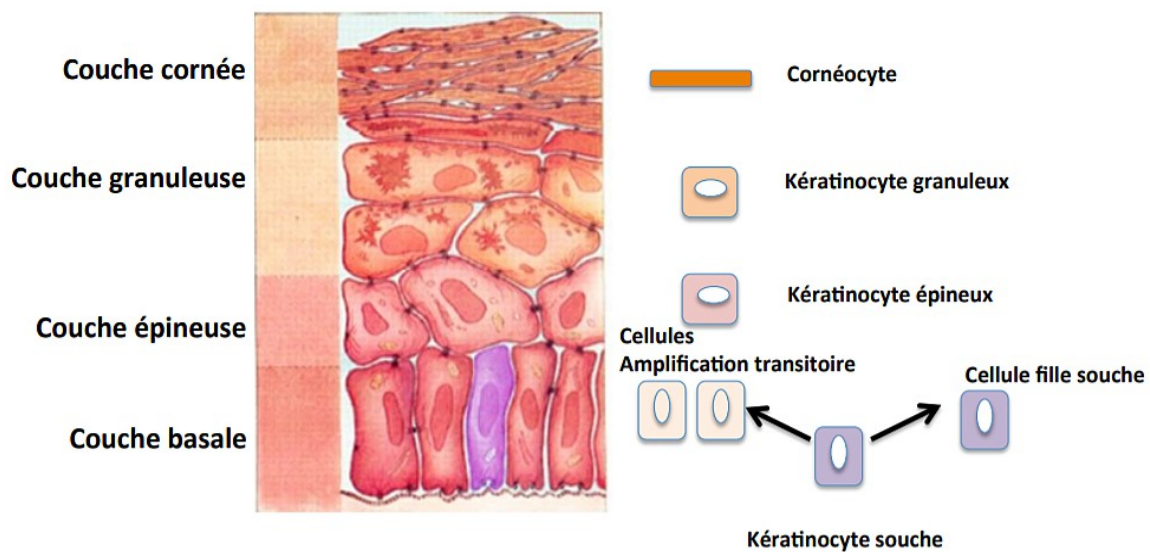
Dans la couche épineuse, il y a beaucoup des desmosomes ce qui évite la déchirure

Les kératines changent dans la couche granuleuse, complètement imperméable à l'eau

La couche cornée est une couche de protection.

Au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds, l'épiderme est plus épais avec une couche cornée plus épaisse.

Le renouvellement est permanent au niveau de la peau afin de préserver une barrière efficace.



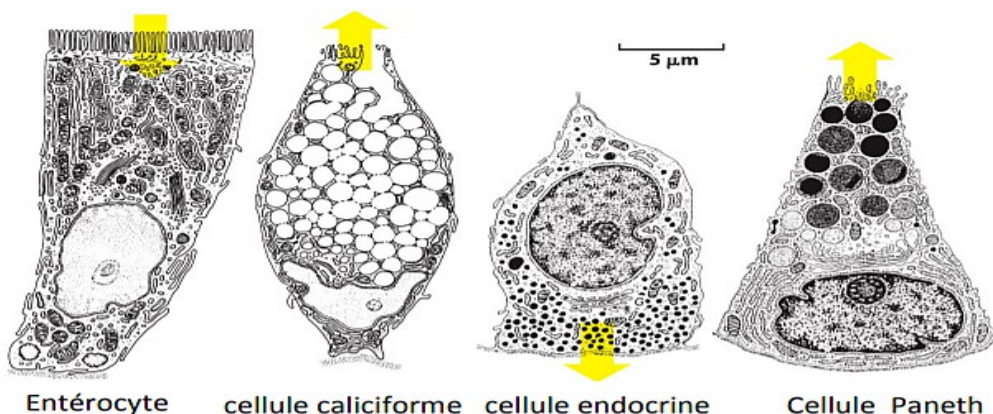
#### IV.B. Différenciation terminale de la paroi intestinale

L'intestin grêle est situé après l'estomac. Il permet la digestion des aliments en nutriments. L'entérocyte absorbe les nutriments en direction du sang.

Les cellules souches intestinales sont multipotentes : il existe 4 types de cellules épithéliales :

- Cellules absorbantes : Entérocytes : absorption dans le sang de nutriments à partir de l'intestin (cellules principales de l'intestin), coupe les protéines et les sucres qui pourront être absorbés dans le sang de l'autre côté
- Cellules sécrétrices : limite l'abrasion, digestion, dégradation
  - o De mucus : Cellules Caliciforme : limite l'abrasion intestinale + facilite absorption
  - o D'hormones : Cellules EntéroChromaffines ou Endocrines : qui aident à la digestion + Sérotonine (neuromédiateur)
  - o De lysozyme antibactérien : Cellules de Paneth : pour éviter l'infection de la paroi

intestinale à partir des bactéries du bol alimentaire. Elles sont localisées à la base des cryptes. C'est là qu'elles interviennent pour la défense anti- bactérienne.



La muqueuse de l'intestin grêle présente l'organisation suivante :

L'intestin est composé d'une muqueuse où les villosités permettent l'absorption de nutriments. Au centre on a les vaisseaux sanguins afin d'acheminer ces derniers vers les muscles.

La base forme des cryptes. Les villosités augmentent la surface d'absorption.

Les cryptes contiennent les cellules souches : environ 4 par crypte. Les cellules souches se multiplient sous l'influence de l'activité **Wnt**. Il existe un gradient décroissant de présence de Wnt : au fur et à mesure que l'on s'élève dans l'épaisseur de la muqueuse, les cellules prolifèrent de moins en moins jusqu'au plancher de la muqueuse.

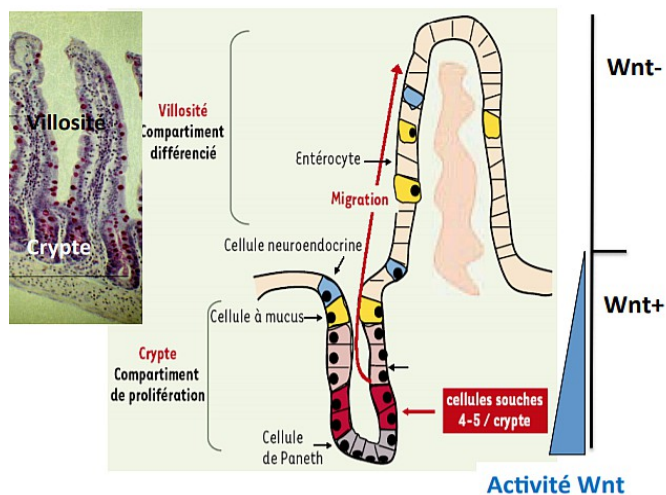
On trouve alors depuis la crypte jusqu'au plancher de la muqueuse, le compartiment d'amplification transitoire.

A partir du plancher de la muqueuse, Wnt ne s'exprime plus et les cellules ne se divisent plus. Elles vont se différencier.

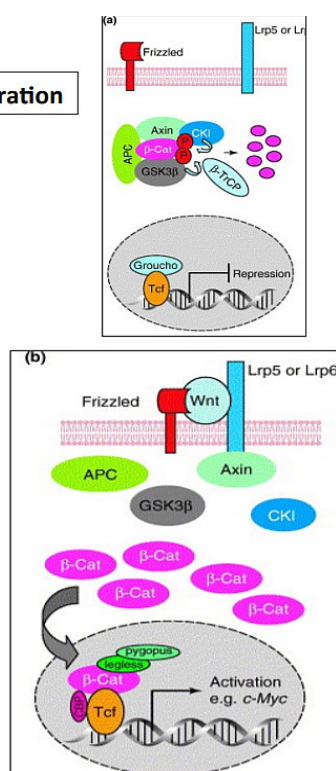
La migration depuis la crypte jusqu'au haut de la villosité dure 7 jours.

### IVb- Differentiation Terminale de la paroi intestinale

### La voie Wnt : Rôle crucial dans régulation prolifération / migration



**Wnt+ : Inhibe formation du complexe GSK3 ->**  
**β caténine non phosphorylée -> Translocation au noyau**  
**-> Prolifération**



La signalisation de la Wnt est assimilable à celle des KC, sauf que là c'est physiologique car on parle de cellules souches et pas de cellules différenciées.

En temps normal (a), la  $\beta$  caténine est phosphorylée par GSK3 $\beta$  lorsque la E-cadhérine n'est pas engagée. La  $\beta$  caténine phosphorylée est dégradée par le protéasome.

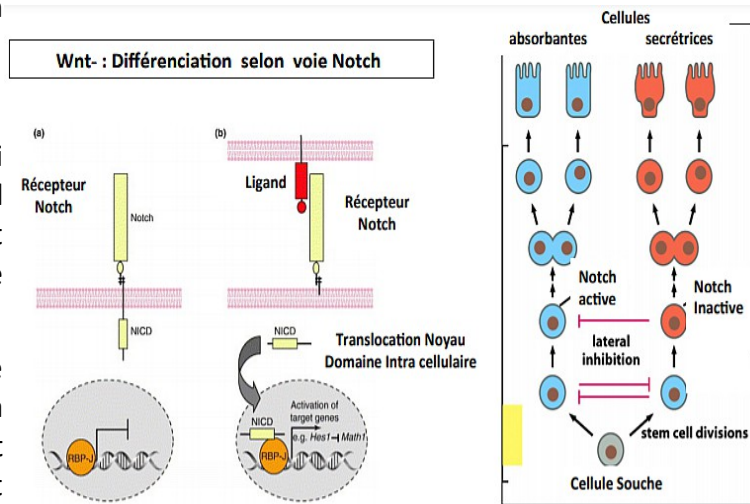
Lorsque la signalisation Wnt est active (b), c'est-à-dire lorsque le ligand se fixe sur son récepteur Wnt, une voie de signalisation conduit à bloquer le complexe de phosphorylation de GSK3. Cette kinase n'est alors plus active et ne peut plus phosphoryler la  $\beta$  caténine. La  $\beta$  caténine qui n'est plus phosphorylée est transloquée au noyau où elle active des gènes de prolifération.

Ce mécanisme, pathologique en cas de cancer en raison d'une mutation de la  $\beta$  caténine, est mis en place dans des situations physiologiques. La signalisation Wnt est active à partir des cryptes et diminue au fur et à mesure de la progression. Les cellules vont faire quelques mitoses jusqu'au plancher de la muqueuse.

Au nv de la villosité, les cellules ne prolifèrent plus, elles se différencient et on observe quatre types cellulaires distincts. La différenciation met en jeu le récepteur NOTCH

Le récepteur NOTCH possède une partie TM qui peut se couper lorsque le récepteur lie son ligand sur une autre cellule. Lorsque le récepteur est inactif (a), la partie transmembranaire est attachée au récepteur.

Lorsque le ligand porté par une cellule voisine, se lie sur le récepteur NOTCH (b), la coupure de la partie transmembranaire génère un fragment intracellulaire qui est transloqué au noyau. Il induit la transcription de gènes. Au niveau de l'intestin, il s'agit du gène Hes 1.



Lorsque NOTCH est actif, les cellules intestinales deviennent des cellules absorbantes. Lorsque NOTCH est inactif, les cellules vont se différencier en cellules sécrétrices.

Le récepteur NOTCH conditionne donc le devenir des cellules (*NOTCH est le créateur de Minecraft, [attends ça va t'aider] et ce gars il n'aimait pas beaucoup le changement [bloque la différenciation] puis au final pour un gars qui n'aimait que les jeux et pas l'argent il devient un des hommes les plus riches de tout les temps il [Absorbe] l'argent, fun fact sa maison coute 15 Millions de Dollars et est la plus chère de sa ville*)

Au niveau de l'intestin, à la base des cryptes se trouve la cellule souche. Un gène LGR5 active l'auto-renouvellement. Le taux de Wnt est élevé et la prolifération est continue.

En se divisant, les cellules passent dans le compartiment d'amplification transitoire. A partir du plancher de la villosité, l'expression de Wnt cesse alors que celle de NOTCH débute. Il y a activation de la transcription de certains gènes. Selon les gènes transcrits, il y aura une différenciation ou une autre.

Lorsque NOTCH est activé, le gène Hes 1 est transcrit. Il réprime Math 1 et la différenciation

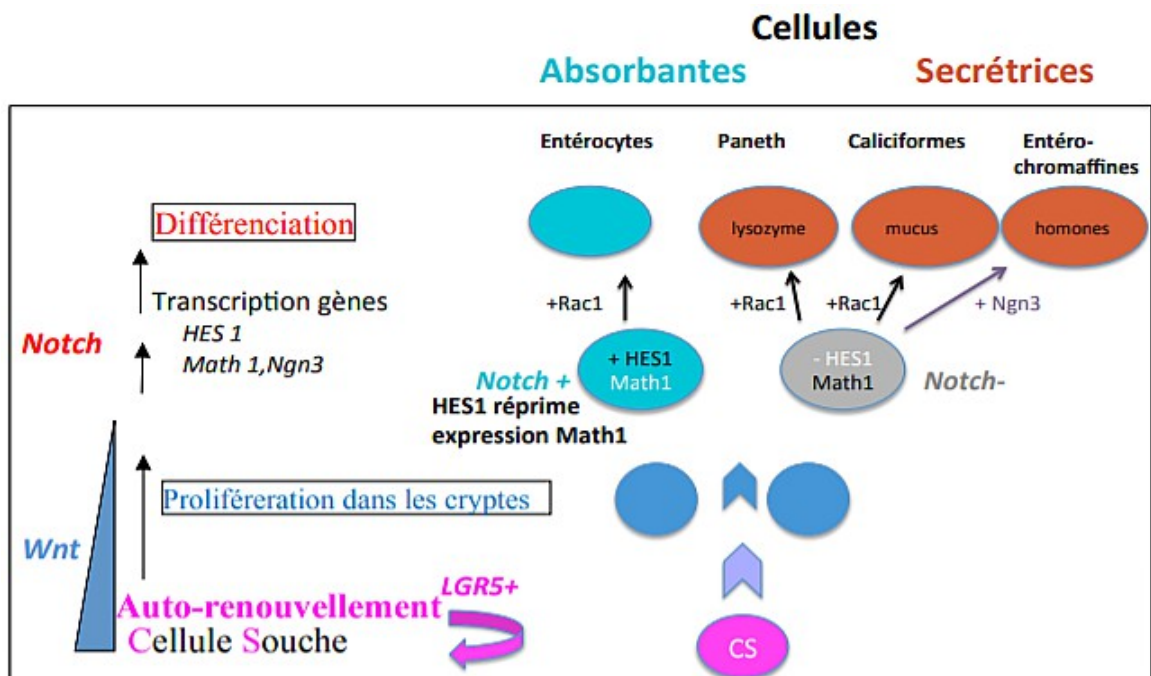


s'engage vers les entérocytes. Math 1 n'est donc pas exprimé si Hes 1 est exprimé.

La différenciation vers les cellules sécrétrices nécessite au contraire l'expression du gène Math 1. Si Hes 1 n'est pas exprimé parce que NOTCH est inactif, alors Math 1 peut s'exprimer permettant la différenciation des cellules sécrétrices.

Les cellules sécrétrices, cellules de Paneth, cellules caliciformes et cellules Endocrines expriment Math 1 mais se distinguent par l'expression de gènes différents :

- L'expression du gène Ngn3 conduit à la différenciation des cellules sécrétrices en cellules sécrétant des hormones
- L'expression du même gène, Rac1, conduit à la différenciation en cellules de Paneth ou cellules caliciformes. La différence entre les deux est liée à leur localisation : les cellules de Paneth sont à la base des cryptes pour lutter contre l'infection. Un système de ligand permet à ces cellules d'être différenciées malgré l'expression de Wnt et leur position à la base des cryptes.



#### IV.C. Différenciation terminale des cellules sanguines

A partir d'un certain stade de développement et pendant toute la vie adulte, l'hématopoïèse se déroule dans la moelle osseuse.

Les cellules souches hématopoïétiques sont multipotentes et capables de donner toutes les cellules du sang.

Un premier engagement permet de distinguer les cellules souches myéloïdes des cellules souches lymphoïdes.

Les cellules souches lymphoïdes sont à l'origine de lymphocytes. Les lymphocytes T changent de compartiment et évoluent dans le Thymus. Les lymphocytes B restent dans la moelle osseuse.

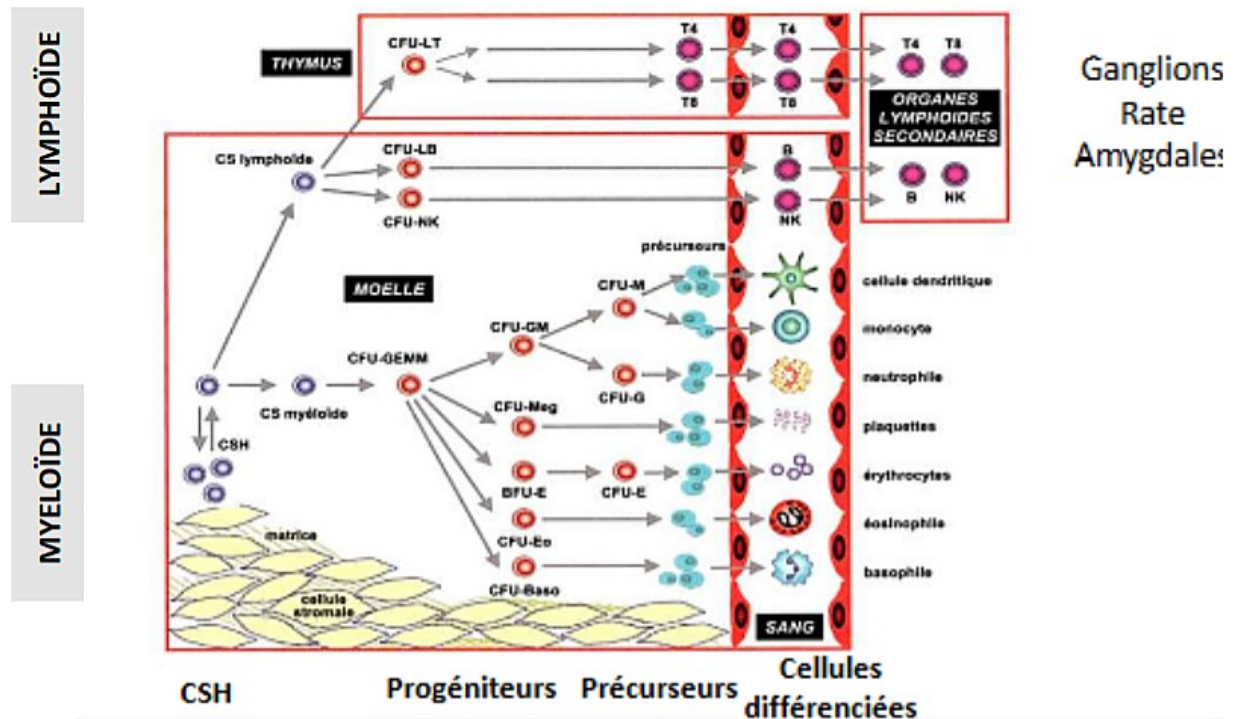
A terme, tous les lymphocytes iront dans les organes lymphoïdes secondaires que sont les ganglions, la rate et les amygdales.

Les cellules myéloïdes regroupent les globules rouges, les polynucléaires (neutrophiles, éosinophiles, basophiles), les monocytes et les plaquettes. Toutes ces cellules ont un précurseur commun. En fonction des facteurs de croissance exprimés, l'engagement des cellules sera de plus en plus différencié.

Par ex, la CFU-GEMM peut donner des granulocytes, des érythrocytes, des monocytes et des mégacaryocytes. Elle est donc encore capable de donner la plupart des cellules du sang.

Mais au fur et à mesure, la différenciation devient irréversible.

## Localisation de l'hématopoïèse

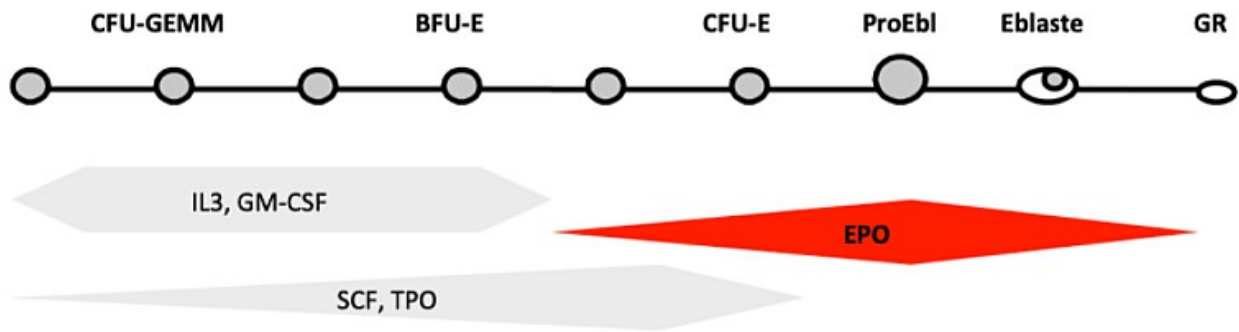


### Exemple de différenciation de la lignée érythrocytaire:

Le progéniteur CFU-GEMM, morphologiquement non identifiable, est capable de donner de nombreux types cellulaires. Il répond aux facteurs de croissance IL3 et GM-CSF. Pour la lignée du globule rouge, d'autres facteurs de croissance doivent s'exprimer : **SCF** (Stem Cell Factor) et **TPO** (thrombopoïétine).

La thrombopoïétine est connue pour être un facteur de croissance des plaquettes. Son expression dans la lignée des globules rouges signifie qu'il y a un précurseur commun entre les globules rouges et les plaquettes : BFU-E.

A partir de la CFU-E, la différenciation est uniquement dans la lignée des globules rouges en réponse à l'EPO (érythropoïétine). A partir du proérythroblaste, on trouve les précurseurs qui ont une morphologie identifiable.



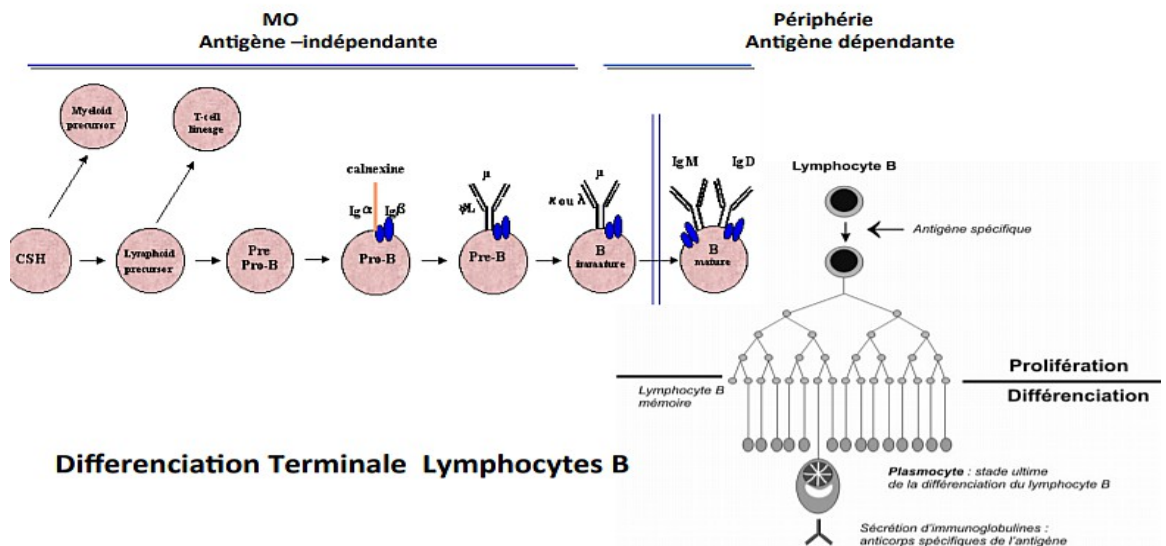
### Exemple de différenciation terminale des Ly B :

La différenciation des lymphocytes B se fait dans la moelle osseuse. A partir de la cellule souche lymphoïde, il y a acquisition d'un stade pré-B puis pro-B. Ces lymphocytes B expriment à leur surface différentes Ig (anticorps). Les nombreux lymphocytes B matures vont différer par les immunoglobulines de surface.

Contrairement aux autres cellules myéloïdes qui ne peuvent plus proliférer une fois leur différenciation acquise, les lymphocytes B, en contact d'un antigène qu'ils ne connaissent pas, sont capables de proliférer de façon spécifique : on parle de **prolifération clonale** car tous les lymphocytes B issus de ces divisions ont les mêmes propriétés.

Parmi ceux-ci, certains vont rester des lymphocytes B mémoire : en cas de nouvelle infection, ils vont pouvoir proliférer. La plupart vont subir une différenciation terminale en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

Le lymphocyte B est donc une exception : certaines cellules différenciées sont encore capables de proliférer.



## V. Pathologie

### V.A. Métaplasie

La métaplasie est un problème de trans-différenciation de cellules normales. Il s'agit de la transformation d'un tissu normal différencié en un autre tissu normal dont la différenciation est différente sous l'effet d'un stimulus chronique.

Ex : l'épithélium normal des bronches est un épithélium cylindrique simple capable d'absorption.

En présence d'un stimulus chronique comme la fumée de tabac, l'épithélium devient malpighien pavimenteux stratifié non kératinisé, il n'absorbe plus.

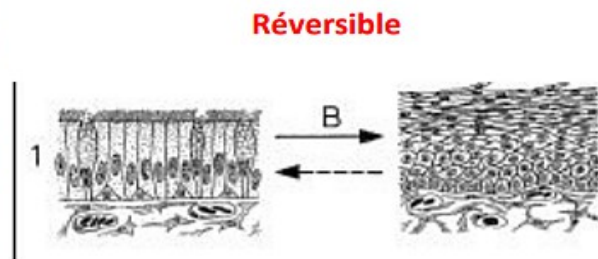
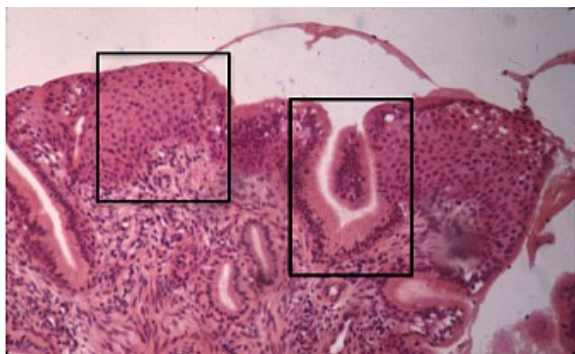
Autre exemple avec la métaplasie malpighienne du col de l'utérus.

Sous l'influence d'un stimulus chronique, il y a eu changement d'un tissu différencié en un autre tissu différencié. Si l'on supprime le stimulus chronique (arrêt du tabac par ex), il est possible de retrouver la différenciation normale du tissu. Le phénomène est donc réversible.

Les métaplasies peuvent conduire à la transformation :

- D'un épithélium simple en malpighien
- D'un épithélium malpighien non kératinisé en épithélium kératinisé

Dans le cas des métaplasies, les cellules ont un programme de différenciation normal mais qui n'est pas celui de l'endroit où elles se trouvent.



## V.B. Rupture de l'homéostasie cellulaire

Si le programme de différenciation change, il y a changement de l'homéostasie cellulaire c'est-à-dire de l'équilibre entre prolifération et différenciation. Cela peut conduire à un excès ou un déficit en cellules.

Ex : un déficit de globules rouges provoque une anémie, un excès de plaquettes conduit à des thromboses.

La rupture de l'homéostasie est donc pathologique.

L'hyperprolifération conduit à la tumeur mais pas forcément à la tumeur maligne. Cela dépend du processus de différenciation.

Dans une tumeur bénigne, hyperprolifération mais le programme de différenciation est normal. Les cellules compriment les organes et les tissus voisins (grains de beauté) . PAS de CANCER.

Dans une tumeur maligne: hyperprolifération mais le programme de différenciation a été modifié. Rupture totale de l'homéostasie tissulaire. Ces cellules envahissent les tissus voisins puis ceux situés à distance. Possibilité de métastases



## VI. Thérapie cellulaire régénératrice

Lorsqu'un tissu n'est plus capable de régénérer parce qu'il n'y a plus de cellules souches ou parce qu'elles sont anormales (Ex : leucémie) la solution est la thérapie cellulaire régénératrice.

Il s'agit de changer les cellules souches adultes.

### VI.A. Généralités

Les cellules souches adultes sont issues :

- De la moelle osseuse
- Du sang du cordon ombilical
- D'un tissu adulte (peau, foie...)

Les cellules souches embryonnaires sont issues :

- D'embryons surnuméraires de FIV après abandon du projet parental
- De cellules souches pluripotentes induites (iPS)

Les lois de bioéthiques, révisées tous les 7 ans réglementent les pratiques médicales portant sur le travail sur les cellules souches (reproduction, clonage, dons d'organes). Le clonage d'embryon humain est interdit en France

Les scientifiques ne peuvent pas travailler sur les cellules souches animales.

La recherche sur l'embryon humain et les cellules souches embryonnaires humaines est autorisée sous 4 conditions :

- Le projet doit être scientifiquement pertinent
- A finalité médicale
- Ne pouvant être conduit qu'avec des embryons humains
- Respectant les garanties éthiques.

Lorsqu'un tissu est définitivement détruit, en absence de cellules souches capables de régénérer le tissu, il existe plusieurs possibilités de greffe de cellules visant à restaurer les fonctions du tissu.

La greffe est possible à partir de :

- Cellules souches adultes humaines
  - o Autogreffe à partir du même tissu : les cellules sont prélevées chez la même personne en un autre endroit. EX : prélèvement des cellules de peau de la jambe pour régénérer la peau du bras d'un brûlé. L'avantage est qu'il n'y a pas de rejet de greffe pour cause d'incompatibilité immunologique
  - o Autogreffe à partir d'un autre tissu : il est possible de faire de la transdifférenciation

Ex : modifier une cellule de peau en cellule de foie. Cette technique se fait en essai clinique mais n'est pas de pratique courante.

o Allogreffe : les cellules sont prélevées chez un donneur de la même espèce. Le problème est de trouver un donneur compatible (système HLA)

– Cellules souches embryonnaires humaine

## VI.B. Autogreffe de la peau chez les grands brûlés

Chez un grand brûlé, il n'y a plus de cellules souches pour régénérer. La greffe est obligatoire pour éviter la mort par infection et/ou déshydratation.

La technique est la suivante :

1. Prélèvement de peau à un endroit sain

2. Dissociation de l'épiderme : obtention de kératinocytes in vitro

Les cellules souches sont notamment présentes au niveau des bulbes pileux (poil)

3. Culture in vitro sur des composants de matrice extracellulaire (derme artificiel ou irradié)

Dans un premier temps, on fait proliférer les cellules à l'identique. Cela permet d'avoir une quantité suffisante de cellules. Lorsque le nombre de cellules souches suffisant est atteint, un changement des conditions de culture conduit à la différenciation

Ex : la concentration en calcium permet de passer d'un stade de prolifération à un stade de différenciation. Les cellules de la peau vont se stratifier.

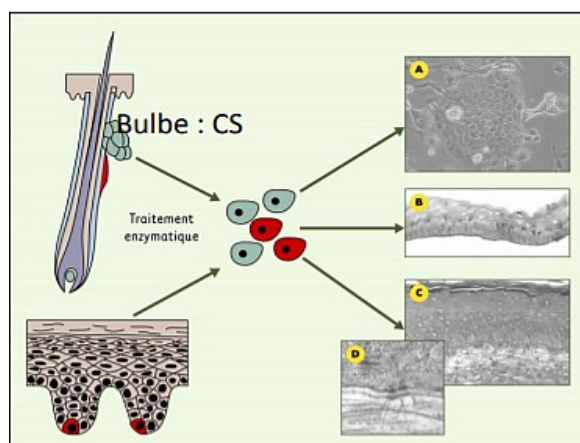
La culture de cellules différenciées se fait en présence de :

o Vitamine A et rétinoïdes

o Facteurs de croissance

o Cytokines

4. Lorsque l'on obtient une surface suffisante de peau, le feuillet épidermique est greffé



## VI.C. Greffe de Moelle osseuse

Les cellules souches hématopoïétiques CD34+ sont dans la moelle osseuse.

Elles peuvent directement être prélevées dans la moelle osseuse des os plats (sternum ou crêtes iliaques) par ponction sous anesthésie générale. Le prélèvement est quantitativement important et reste douloureux.

Le prélèvement sanguin est moins traumatique. Cependant, au départ, il n'y a pas de cellules souches dans le sang. Il faut donc mobiliser les cellules souches de la moelle vers le sang par injection d'un facteur de croissance, le G-CSF.

Le G-CSF augmente (x10) la proportion de cellules souches dans le sang. La Cytaphérèse est la méthode qui permet d'isoler les CS à partir du sang en utilisant un Ac dirigé contre CD34. Les cellules exprimant CD34 (CS) vont rester sur la colonne retenue par l'Ac alors que les autres retourneront dans la circulation du patient.

Les greffes de moelle osseuse peuvent être des autogreffes ou des allogreffes.

Les cellules souches sont également présentes dans le cordon ombilical en faible quantité. Les cellules souches du cordon ombilical sont immatures, il y a moins de problème de compatibilité. Elles sont donc utilisées en absence de donneur compatible.

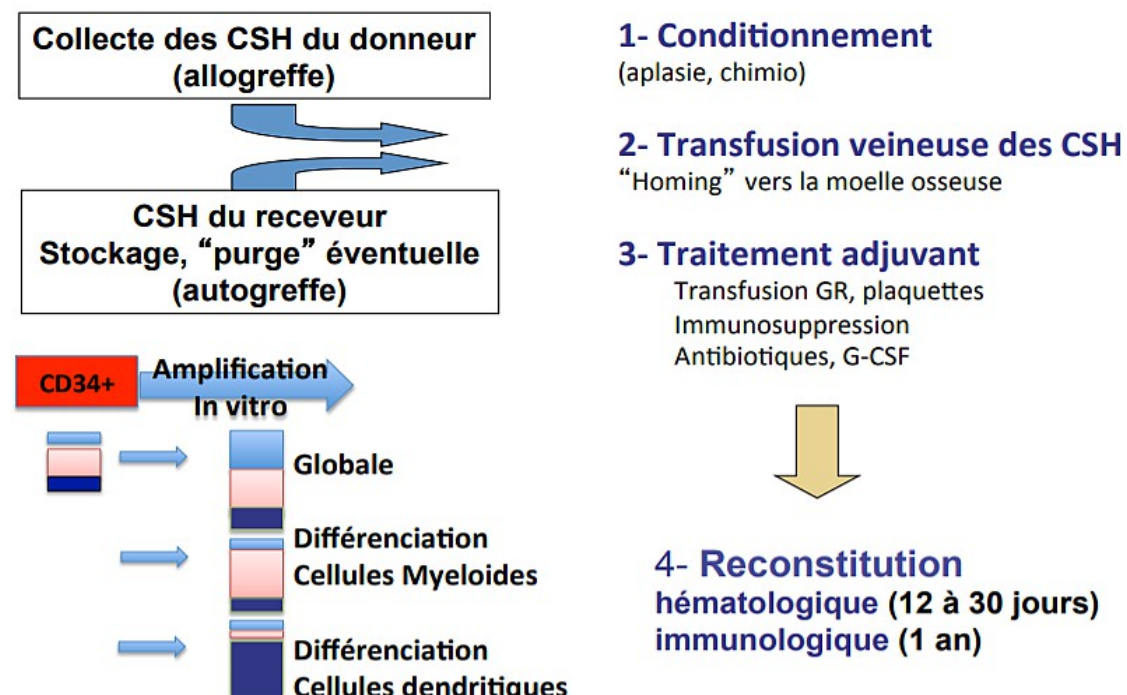
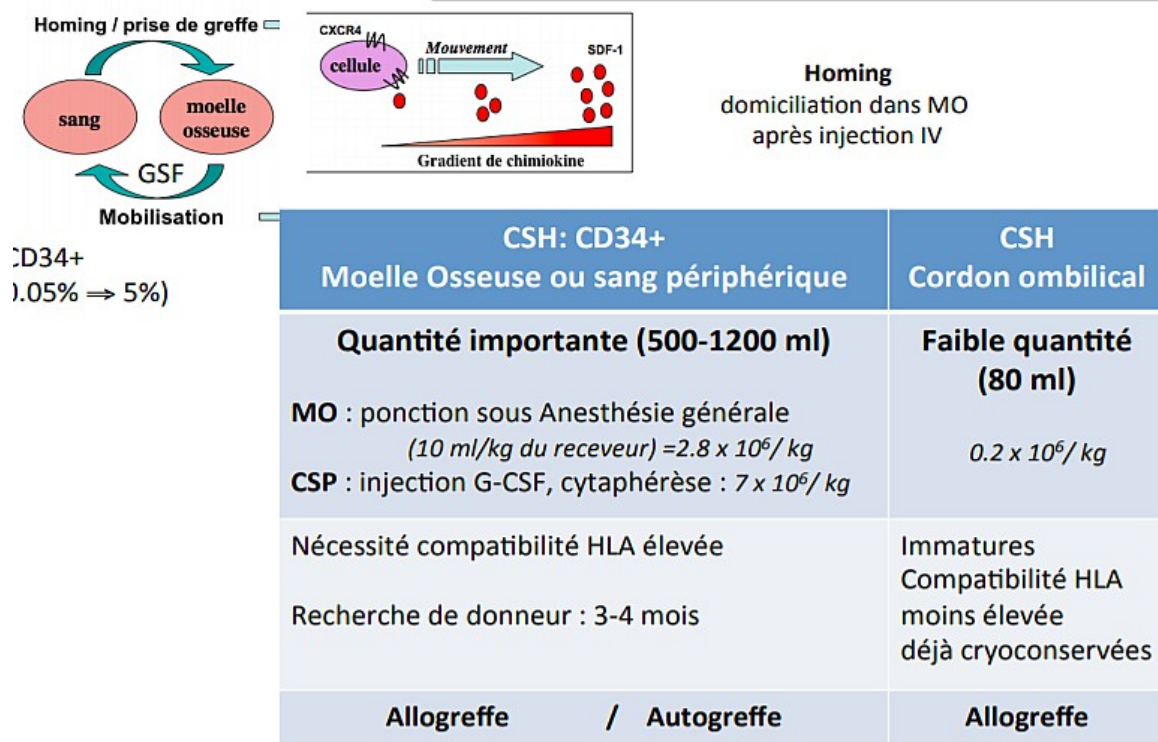
Les greffe à partir du cordon ombilical sont des allogreffes.

L'allogreffe ne sera réalisée que si la compatibilité entre donneur et receveur est suffisamment grande. Des médicaments sont donnés pour éviter les réactions immunologiques.

La greffe de moelle osseuse se fait de la façon suivante :

1. Collecte des cellules souches saines du donneur CD34+ (allogreffe) ou collecte des cellules souches du receveur (autogreffe) après purge éventuelle pour éliminer les cellules anormales
2. Stockage des cellules. Les cellules pourront être réinjectées telles qu'elles ou feront l'objet d'une amplification s'il en faut beaucoup. Dans ce cas, on peut les laisser proliférer de façon globale ou bien, il est possible d'orienter leur différenciation en cellules myéloïdes par ex le receveur va être mis en conditionnement : pour laisser la place aux CS qu'il va recevoir, la personne est mise en aplasie par chimiothérapie
3. Transfusion veineuse des cellules souches. Les cellules injectées vont rejoindre seules la moelle osseuse (Homing) par chimiotactisme. Ces cellules ont un récepteur CXCR4 qui va reconnaître le ligand SDF1.
4. Traitement adjuvant : transfusion de globules rouges et de plaquettes pour éviter l'anémie et les hémorragies. Traitement par immunosuppresseur en cas d'allogreffe. Prise d'antibiotique car il n'y a plus de défenses immunitaires. Facteurs de croissance (G-CSF) pour accélérer la maturation

5. La reconstitution des cellules souches d'un point de vue hématologie est rapide : 12 à 30 jours. D'un point de vue immunologique, elle est plus lente : 1 an





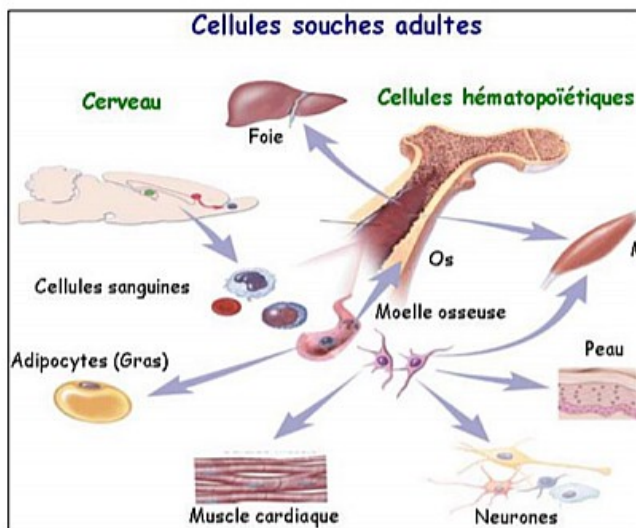
## VI.D. Différenciation des Cellules Souches Adultes

Actuellement, il est possible de faire une différenciation en routine, à partir de CSA, de :

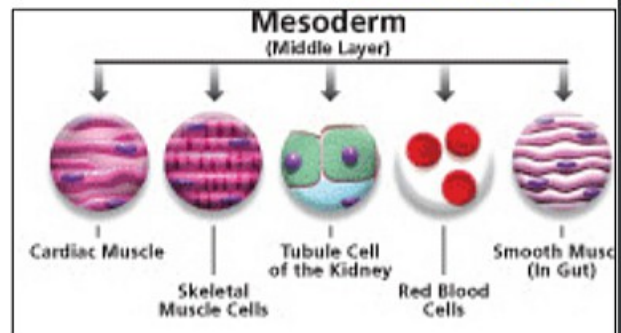
- Peau
- Foie
- Os

Des essais cliniques à partir de cellules mésenchymateuses CD34- sont pratiqués. Ils permettent l'obtention par ex de cellules musculaires cardiaques. L'avantage est que la différenciation est obtenue sans passer par un stade embryonnaire (dédiﬀérenciation) qui nécessite des virus.

### CSA Tissulaires



### CSA de Moelle Osseuse (hématopoiétique ou **mesenchymateuse**) CD34+ **CD34-, CD105+** **Essais cliniques**



**Différenciation  
sans passer par cellule embryonnaire**

Avantage :  
Cellules différenciées  
évite problème éthique