

HEMATOPOIESE

- I. Définition
- II. Siègne de l'hématopoïèse
- III. Compartiments de l'hématopoïèse
- IV. Régulation de l'hématopoïèse
- V. Exploration de l'hématopoïèse
- Conclusion.

I. Définition de l'hématopoïèse :

Les cellules sanguines matures fonctionnelles comportent 03 lignées cellulaires : les hématies, les leucocytes (polynucléaires et mononucléaires) et les plaquettes. Malgré une durée de vie limitée (hématies : 120 jours, plaquettes : 7 jours, polynucléaires neutrophiles : 24 heures), leur nombre reste constant, nécessitant leur remplacement perpétuel grâce au phénomène de l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse est un ensemble de mécanismes physiologiques assurant la production et le renouvellement continu et régulé des cellules sanguines. Elle est assurée par des cellules souches hématopoïétiques (CSH), dans un microenvironnement cellulaire spécifique.

Le volume de production est estimé à 10^{13} cellules/jour (GR : $250 \cdot 10^9$ /jour, PLT : $150 \cdot 10^9$ /jour, PN : $100 \cdot 10^9$ /jour).

Son étude permet la compréhension mécanismes physiopathologiques des hémopathies et le développement de thérapeutiques : facteurs de croissance et greffe de moelle osseuse.

II. Siègne de l'hématopoïèse :

❖ **Chez l'homme** : le siège de l'hématopoïèse change durant la vie.

1. Vie intra-utérine : 3 périodes,

- *Période pré-hépatique* : du 19^{ème} jour – 2^{ème} mois, au niveau du sac vitellin (mésoderme) ;
- *Période hépatosplénique* : 2^{ème} mois – 6^{ème} mois, au niveau du foie et la rate ;
- *Période médullaire* : à partir du 4^{ème} mois, au niveau de la moelle osseuse MO.

2. Après la naissance : l'hématopoïèse est exclusivement médullaire, pour toute la vie, dans tous les os jusqu'à 4 ans puis les os courts et plats (sternum, vertèbres, côtes et os iliaques).

❖ **Chez la souris** : moelle osseuse et rate.

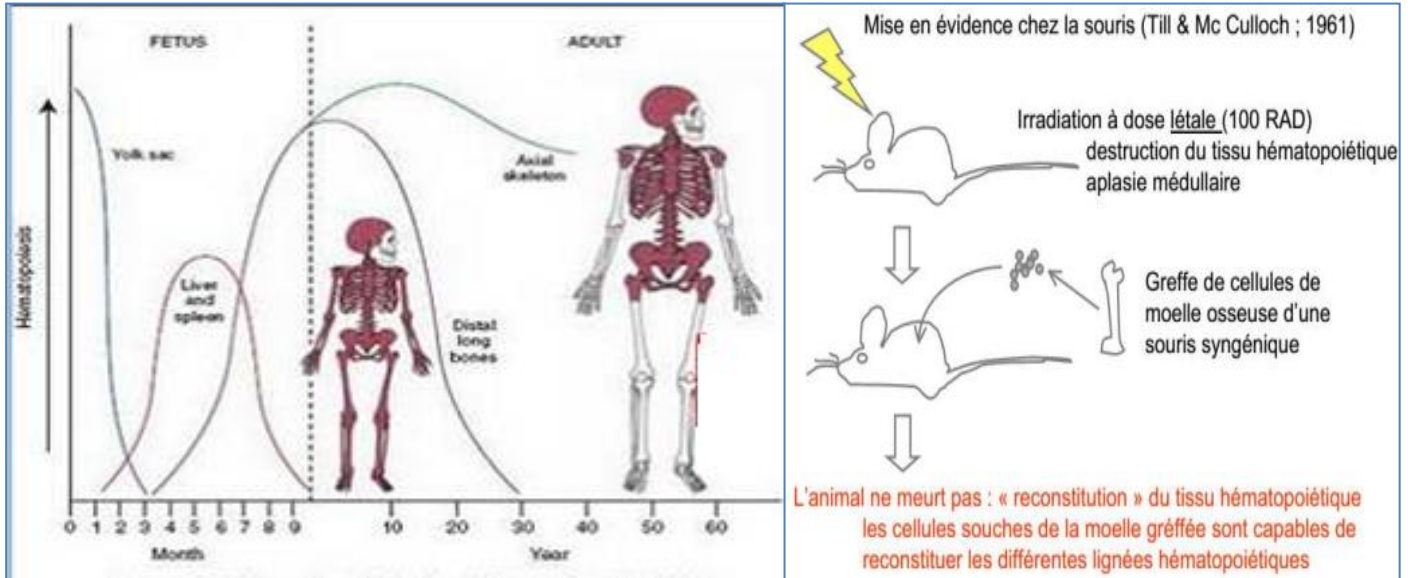


Figure 1: Siège de l'hématopoïèse chez l'homme.

Figure 2: Mise en évidence de l'hématopoïèse chez la souris.

III. Compartiments de l'hématopoïèse :

Toutes les cellules sanguines sont produites d'une même cellule indifférenciée : cellule souche hématopoïétique CSH. Sous l'influence de facteurs stimulants, une CSH multipotente va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. La CSH multipotente prolifère et se différencie en précurseurs hématopoïétiques de plus en plus engagés dans un lignage pour générer au final des cellules sanguines matures.

On distingue 04 compartiments d'hématopoïèse :

- Compartiment des CSH.
- Compartiment des progéniteurs.
- Compartiment des précurseurs.
- Compartiment des cellules matures.

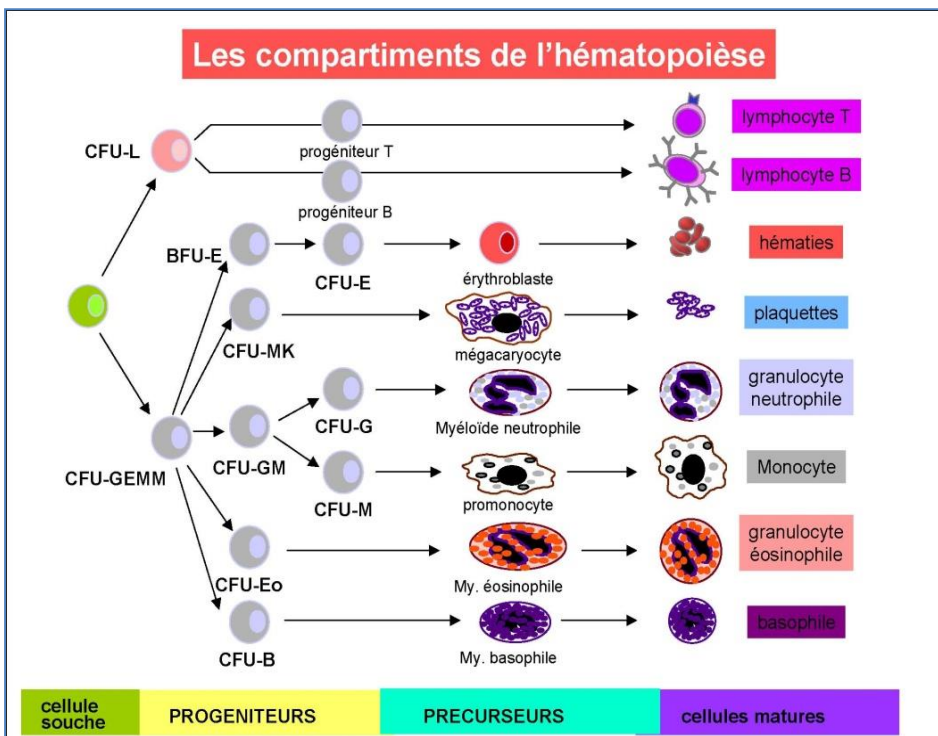


Figure 03 : Compartiments de l'hématopoïèse.

BFU-E: burst forming unit-erythroid; **BFU-MK**: burst forming unit-megakaryocyte; **CFU-E**: colony forming unit-erythroid; **CFU-G**: colony forming unit-granulocytic; **CFU-GEMM**: colony forming unit – granulo – erythro – mono - megakaryocytic; **CFU-GM**: colony forming unit-granulo-monocytic; **CFU-M**: colony forming unit-monocytic; **CFU-MK**: colony forming unit-megakaryocytic.

1) Les cellules souches hématopoïétiques totipotentes :

- Localisées dans la MO, grandes, peu nombreuses (0.5% des cellules médullaires), la plupart sont en **repos** mitotique (phase **G₀** du cycle cellulaire).
- Mononuclées, non identifiables morphologiquement, Expriment le **CD34**,
- Propriétés : totipotence, auto-renouvellement, différenciation, transplantabilité.
- A l'état normal, y a un équilibre entre la production des CSH par auto-renouvellement et la perte par différenciation.

2) Les progéniteurs :

- Représentent 0.5 à 1% des cellules médullaires,
- Sensibles aux facteurs de croissance, ont la capacité à former des colonies en milieu semi-solide = CFU (Colony Forming Unit),
- **Non identifiables** morphologiquement,
- Perdent progressivement leur capacité d'auto-renouvellement et acquièrent le phénomène d'**engagement** (différenciation cellulaire),
- On distingue : **des progéniteurs précoces multilignés** (CFU-GEMM, CFU-L), **des progéniteurs tardifs plus engagés unipotents** (CFU-G, CFU-M, CFU-MK, CFU-Eo, CFU-B, BFU-E),
- Expriment les marqueurs **CD33 CD34 HLA-DR**,

3) Les précurseurs :

- Localisés dans la MO, ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement,
- Morphologiquement identifiables (myélogramme), Propriétés : Maturation, Multiplication,
 - Maturation* : Modifications communes (↓taille, ↓N/C, disparition des nucléoles, condensation de la chromatine), spécifiques (polylobulation du noyau, granulations cytoplasmiques, acquisition de marqueurs membranaires spécifiques...).
 - Multiplication* : mitoses successives (selon les lignées : 3 à 5 entre chaque stade précurseur).

4) **Les cellules matures** : il s'agit des cellules des lignées : érythrocytaire, mégacaryocytaire, granulo-monocytaire et lymphoïde, fonctionnelles, visibles et parfaitement identifiables. Ces cellules quittent la MO par un phénomène de transmigration endothéliale (barrière médullo-sanguine) et rejoignent les tissus périphériques de l'organisme via la circulation sanguine.

Les lymphocytes et les monocytes sont capables de nouvelles différenciations.

L'hématopoïèse comprend :

- La myélopoïèse qui aboutit à la production des cellules myéloïdes : Erythropoïèse (GR), thrombopoïèse (plaquettes), granulopoïèse (polynucléaires), monocytopoïèse (monocytes) ;

▪ La lymphopoïèse qui aboutit à la production des cellules lymphoïdes. La différenciation lymphoïde est indépendante de l'antigène. La maturation des cellules lymphoïdes en cellules effectrices de la réponse immunitaire (immunopoïèse) est dépendante de l'antigène. La lymphopoïèse B est exclusivement médullaire chez l'adulte et est indépendante de l'antigène. La lymphopoïèse T est thymique.

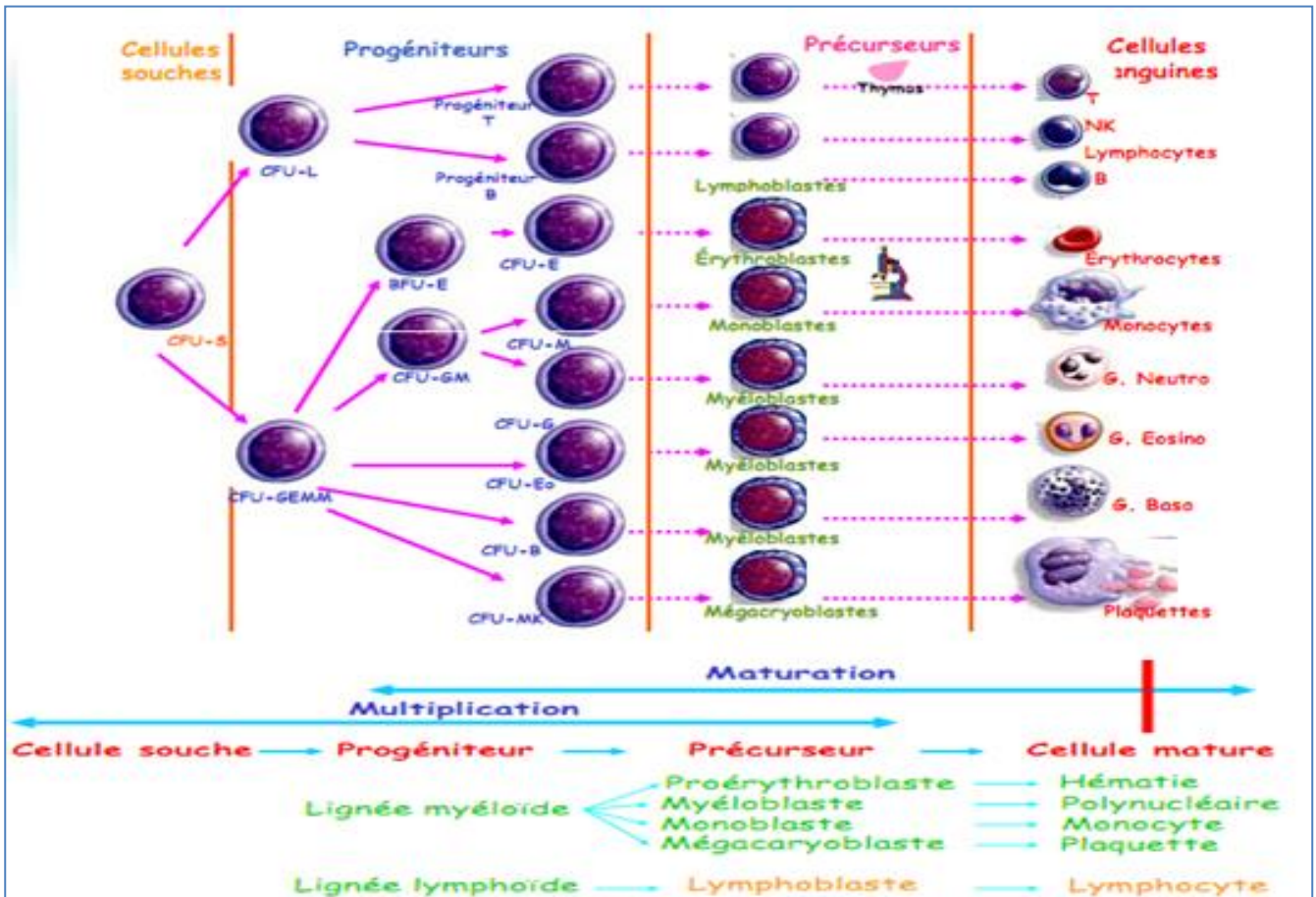


Figure 04 : Cellules de l'hématopoïèse avec leurs caractéristiques.

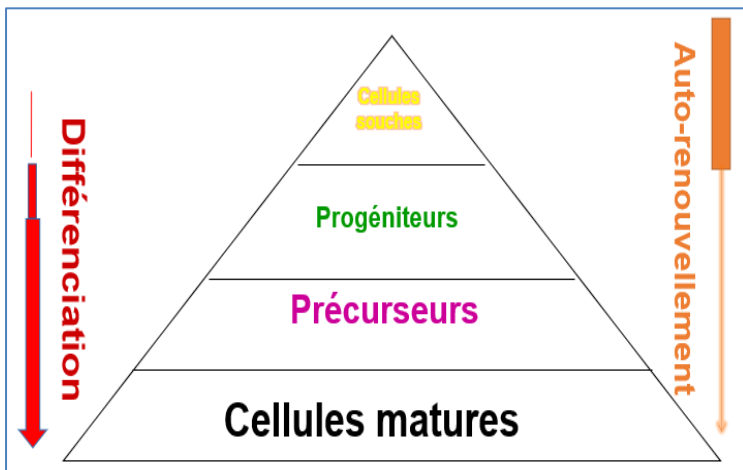


Figure 05 : Propriétés des cellules hématopoïétiques.

Différenciation : capacité, sous influence de facteurs de croissance, de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers une ou plusieurs lignées

Auto-renouvellement : reproduction à l'identique (multiplication sans différenciation).

IV. Régulation de l’hématopoïèse :

La régulation de l’hématopoïèse est multifactorielle :

1) Le microenvironnement médullaire : « stroma médullaire ». Il constitue le tissu de soutien et de nutrition des cellules hématopoïétiques.

La communication intercellulaire se fait par contact direct ou par l’intermédiaire de cytokines.

2) Les facteurs de croissance hématopoïétiques :

- GP de la Famille des cytokines ;
- Nécessaires pour : la survie, différenciation, multiplication, maturation des cellules hématopoïétiques (régulation positive) ;
- Selon le lieu d’action au cours de l’hématopoïèse on distingue :

Facteurs synergiques : de promotion, augmentent la survie et le nombre de CSH rentrant en cycle cellulaire : IL 1, IL 6, SCF (Stem Cell Factor).

CSF : Colony Stimulating Factors.

- ✓ **Multipotents :** favorisent la survie et la différenciation des progéniteurs précoces : IL 3, GM-CSF.
- ✓ **Restreints :** favorisent la différenciation des progéniteurs les plus engagés, la multiplication et la maturation des précurseurs :

Tableau I : CSF restreints avec leurs lignées d’action.

FCH	Action
Erythropoïétine (EPO)	Lignée érythrocytaire
Granumocyte- Colony Stimulating Factor (G-CSF)	Lignée granuleuse neutrophile
Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF)	Lignée monocytaire
Interleukine 5 (IL 5)	Lignée granuleuse éosinophile
Interleukine 4 (IL 4)	Lignée granuleuse basophile
Thrombopoïétine (TPO)	Lignée mégacaryocytaire
Interleukine 6 (IL 6)	
Interleukine 7 (IL 7)	

3) Les facteurs de régulation négative :

Ils inhibent l’hématopoïèse de façon générale ou spécifique : **Interférons (INF)** (propriétés antivirales et antimitotiques) ; **Transforming growth factor β (TGF β)** (inhibe la croissance des progéniteurs précoces) ; **Tumor Necrosis Factor (TNF)** ; Lactoferrine ;

4) Autres facteurs :

- Nutriments (fer, B12, B9...).
- Hormones thyroïdiennes, androgènes, hormones surrénaliennes, corticoïdes.

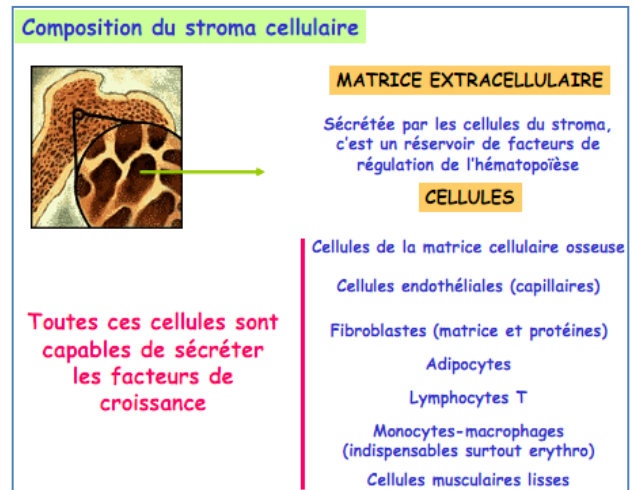


Figure 6: Composition du stroma médullaire.

V. Exploration de l'hématopoïèse :

L'exploration de l'hématopoïèse passe par :

1. Examen clinique : permet de repérer les symptômes cliniques évocateurs d'une insuffisance de l'hématopoïèse (syndrome anémique, syndrome hémorragique, syndrome infectieux, isolé ou associé).

2. Hémogramme : correspond à l'analyse quantitative et qualitative des cellules sanguines. Les valeurs de l'hémogramme varient selon l'âge et le sexe.

3. Taux de réticulocytes : permet de déterminer le mécanisme central ou périphérique de l'atteinte.

4. Examens médullaires : explorent la fonction hématopoïétique. Il s'agit de :

Myélogramme : exploration des cellules médullaires identifiables sur une analyse cytologique d'un frottis médullaire coloré ;

Biopsie ostéomédullaire BOM : exploration histologique du tissu médullaire.

5. Autres examens : selon la pathologie médullaire explorée :

✓ **Cytométrie en flux CMF** : permet d'analyser les cellules grâce au marquage fluorescent des marqueurs de surface et intracellulaires.

✓ **Exploration isotopique** : ^{59}Fe pour explorer la lignée érythrocytaire, ^{111}In pour explorer la lignée myéloïde, technétium 99 pour étudier le stroma,

✓ **Dosage des FCH**, par des techniques immuno-enzymatiques ou chimiluminescence ; ex : dosage de l'EPO sérique (VN : 8,7 – 18,3 milliUI/ml).

✓ **Cultures de progéniteurs in vitro** : ce sont des méthodes de culture d'échantillons de MO dans des milieux spéciaux enrichis en facteurs de croissance. un progéniteur peut donner en culture une descendance de cellules filles toutes identiques (colonie), liée à l'induction d'une différenciation cellulaire sous l'effet d'une stimulation appropriée du progéniteur par une cytokine.

Conclusion : Une bonne hématopoïèse à long-terme est possible grâce à l'existence de **CSH** assurant la production prolongée des cellules sanguines. Leur différenciation vers les cellules matures implique de nombreuses générations cellulaires progressivement déterminées vers une lignée hématopoïétique grâce à l'expression de récepteurs aux **FCH**. Ce principe est la base des recherches actuelles pour l'utilisation des deux éléments **CSH** et **FCH** en thérapeutique.

Erythroblastique (10 - 30 %)	Proérythroblaste	0 - 2
	Erythroblaste basophile	2 - 4
	Erythroblaste polychromatophile	4 - 8
	Erythroblaste acidophile	3 - 6
Granulocytaire (50 - 70 %)	Myéloblaste	0 - 3
	Promyélocyte	1 - 5
	Myélocyte neutrophile	10 - 15
	Métamyélocyte neutrophile	10 - 15
	Polynucléaire neutrophile	10 - 20
	Polynucléaire éosinophile	1 - 3
Lympho-monocytaire (10 - 30 %)	Polynucléaire basophile	0 - 1
	Lymphocytes	5 - 20
	Plasmocytes	0 - 3
	Monocytes	0 - 2
Mégacaryocytaire	Mégacaryocytes	10 à 100/frottis

Figure 7 : Proportion des différentes lignées au myélogramme.

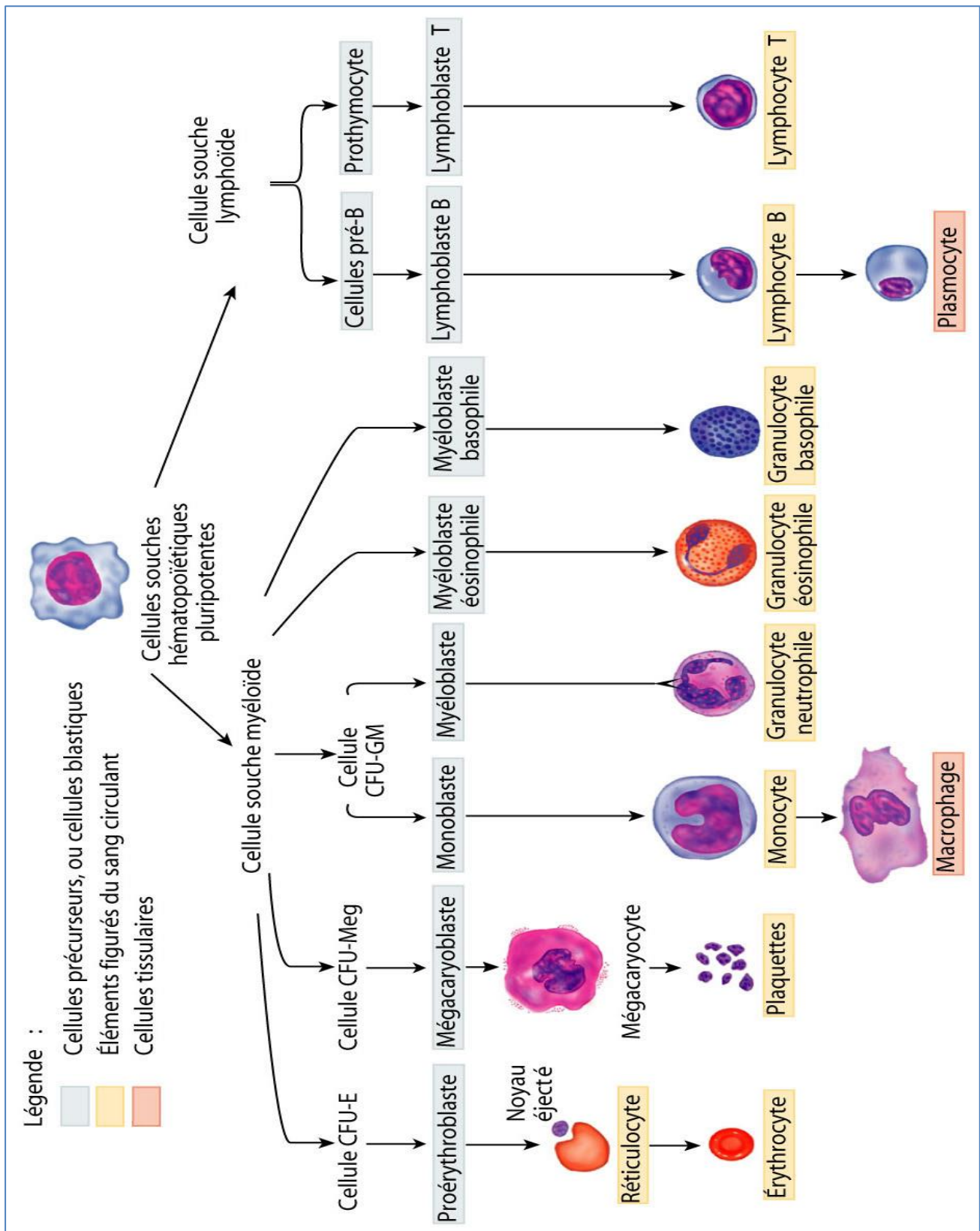


Figure 08 : Déroulement de l'hématopoïèse.

Références :

Frédéric Féger, William Vainchenker. Hématopoïèse et facteurs de croissance. EMC Hématologie. [13-000-M-85].

Gerard Sébahoun. Hématologie clinique et biologique. ed Arnette.