



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR ANNABA

Faculté de Médecine

Département de Médecine



HÉMATOPOÏÈSE

HÉMATIMÉTRIE

PRESENTE PAR

DR SORAYA BOUGHERIRA

MAITRE-ASSISTANTE EN HEMATOLOGIE

bougherirasoraya@yahoo.fr

Plan du cours

● **Hématopoïèse**

- I. Introduction
- II. Localisation et variétés morphologiques
- III. Compartiments de l'hématopoïèse

III.1 Cellules Souches Hématopoïétiques

III.2 Progéniteurs

III.3 Précurseurs

III.4 Cellules matures

IV. Régulation

IV.1 Microenvironnement médullaire

IV.2 Vitamines et oligoéléments

IV.3 Les facteurs de croissance

IV.4 Facteurs de régulation négative

IV.5 Autres

V. Exploration de l'hématopoïèse

VI. Hématopoïèse pathologique

● **Hématimétrie**

- I. Introduction
- II. Définition
- III. Indications
- IV. Numération/Interprétation

IV.1 Lignée rouge

IV.2 Lignée blanche

IV.3 Lignée plaquettaire

- V. Etude qualitative
- VI. Variations pathologiques

Hématopoïèse

I. Introduction

- ✱ Le système hématopoïétique doit produire tout au long de la vie des cellules spécialisées en quantité très importante pour assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes. Tous les éléments figurés du sang proviennent de cellules souches hématopoïétiques (CSH).
- ✱ La plupart des cellules sanguines ont une durée de vie transitoire, elles doivent donc être renouvelées: 120 j pour les GR, 7 à 10 j pour les plq et qq heures pour certains granulocytes.
- ✱ La production journalière chez l'adulte est de :

200.10⁹ GR, 150.10⁹ PLQ, 50 à 100.10⁹ GB.

- ✱ Au sein de l'hématopoïèse, on distingue:

- la myélopoïèse, permettant la production des cellules myéloïdes (hématies, polynucléaires, monocytes, plaquettes),

- la lymphopoïèse permettant la fabrication des lymphocytes B (qui donneront au stade terminal les plasmocytes sécrétant les immunoglobulines), T et NK.

- ✱ Selon la lignée considérée, on subdivise l'hématopoïèse en :
 - Erythropoïèse = lignée érythrocytaire
 - Granulopoïèse = lignée granuleuse
 - Monocytopoïèse = lignée monocyttaire
 - Thrombopoïèse = lignée plaquettaire

- Lymphopoïèse = lignée lymphocytaire

✱ Intérêt : compréhension des mécanismes des hémopathies, intérêt thérapeutique (greffe de cellules souches).

II. Localisation et variétés morphologiques

- Avant la naissance

Le sang apparaît chez l'homme dès le 21^{ème} jour de l'embryogénèse, en même temps que les premiers vaisseaux. Il est produit dans l'AGM (Aorte-gonade-mésonephros) et le sac vitellin (origine mésodermique).

Entre 2^{ème} et 7^{ème} mois, le foie et la rate prennent la relève ; et ce n'est que dans les derniers mois de la vie intra-utérine que la moelle osseuse (MO) devient le site principal de la formation du sang.

- Après la naissance, la MO est le site exclusif de production sanguine. Jusqu'à 5 ans tous les os ont une activité hématopoïétique, ensuite cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques). Ce phénomène explique les sites utilisés pour le prélèvement de moelle osseuse.

Variétés morphologiques et fonctionnelles

- Moelle rouge: hématogène, active
- Moelle jaune: inactive en involution adipeuse
- Moelle grise: inactive en involution fibreuse

III. Compartiments de l'hématopoïèse : Au nombre de 4

- Les cellules souches multipotentes (compartiment de la totipotence)
- Les progéniteurs (prolifération et différenciation)
- Les précurseurs (amplification et maturation)
- Les cellules matures (compartiment des fonctions)

III.1. Cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Caractéristiques :

- Appelées **CFU-S** (Colony Forming Units-Spleen),
- Localisées dans la moelle osseuse, peu nombreuses (**1% des cellules médullaires**),
- Ont la capacité de migrer dans la circulation sanguine (ce qui permet de les collecter par cytophérèse : **cellules souches périphériques** utilisées dans la greffe).
- Non identifiables morphologiquement (forme de petits lymphocytes).
- Elles expriment le marqueur de surface **CD34**
- Conservent leurs propriétés après congélation à **-196° (Azote liquide)**, caractéristique importante en thérapie cellulaire (greffe).

Propriétés :

- Totipotence: une CSH est capable de donner, après différenciation, naissance à n'importe quelle cellule du sang, aussi bien myéloïde que lymphoïde
- Auto renouvellement: reproduction de CSH à l'identique pour le maintien d'un pool permanent de CSH dans la moelle (assurant la descendance)
- Différenciation de façon irréversible et engagement vers une lignée cellulaire donnée.

III.2. Progéniteurs

La première différenciation d'une cellule souche multipotente après sa mise en cycle se fait vers la lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde. Morphologiquement identiques aux cellules souches, ils perdent leur totipotence et deviennent pluripotents avec une capacité de renouvellement plus faible. Acquisition de nouveaux marqueurs (CD34, CD33, HLA-DR...)

La cellule souche lymphoïde possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes T, B (**CFU-L**)

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

CFU-GM Granulo-Macrophagique -----> P. Neutrophiles et Monocytes

BFU-MK et CFU-MK (Mégacaryocytaire) -----> Plaquettes

BFU-E (Burst Forming Unit) et CFU-E -----> Hématies

III.3. Les précurseurs

Ils sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée. Acquisition des marqueurs embryonnaires spécifiques des différentes lignées.

Le compartiment des précurseurs a pour but la multiplication et la maturation cellulaire terminale. Ils sont localisés dans la moelle osseuse et explorés par le myélogramme et la BOM (Biopsie Ostéomédullaire).

III.4. Les cellules matures

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse. Seules les cellules terminales, matures et fonctionnelles, vont passer dans le sang : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, hématies, plaquettes, lymphocytes et monocytes. Pour la plupart de ces cellules le sang ne représente qu'un lieu de passage et de transport entre leur lieu de production (la moelle) et le lieu de leurs fonctions (les tissus). Les lymphocytes et les monocytes seront de plus capables de nouvelles différenciations après leur séjour sanguin.

IV. Régulation

Les cellules souches de la moelle constituent la base indispensable à une hématopoïèse efficace. Trois éléments jouent également un rôle important pour obtenir une hématopoïèse correcte et régulée: le microenvironnement médullaire, certaines vitamines et oligoéléments, les facteurs de croissance.

IV. 1. Le microenvironnement : (stroma médullaire ou niche hématopoïétique) participe à l'organisation générale de la moelle.

Il est constitué de différents types de cellules baignant dans une matrice extracellulaire (source de facteurs de régulation de l'hématopoïèse) cellules conjonctives, macrophages, et un réseau vasculaire. C'est un tissu de soutien et de nutrition de toutes les cellules hématopoïétiques.

- Il est nécessaire aux processus de multiplication et de différenciation au cours de l'hématopoïèse : il a une interaction directe ou indirecte (via les cytokines).
- Il est responsable de l'adipogénèse et de l'ostéogénèse.

IV.2. Vitamines et oligoéléments indispensables à l'hématopoïèse, tq la vitamine B12 et l'acide folique ainsi que le fer

IV.3. Les facteurs de croissance : appelés encore cytokines et CSF (Colony Stimulating Factor), sont des glycoprotéines agissant comme des "hormones hématopoïétiques", capables de stimuler l'hématopoïèse; elles sont synthétisées par divers types de cellules sanguines, endothéliales, fibroblastes....

On distingue plusieurs types de facteurs de croissance selon leur lieu d'action au cours de l'hématopoïèse:

G-CSF (lignée granuleuse neutrophile)

M-CSF (lignée monocytaire)

IL 5 (lignée granuleuse éosinophile), IL 4 (lignée granuleuse basophile)

IL 6 (lignée mégacaryocytaire), TPO (thrombopoïétine, mégacaryocytaire)

EPO (lignée érythroïde).

IV.4. Facteurs de régulation négative : leur rôle réside dans l'inhibition de l'hématopoïèse.

IV.5. Autres : hormone de croissance, insuline, les stéroïdes, hormone thyroïdienne et les androgènes.

V. Exploration de l'hématopoïèse

* Examen complet du sang périphérique NFS.

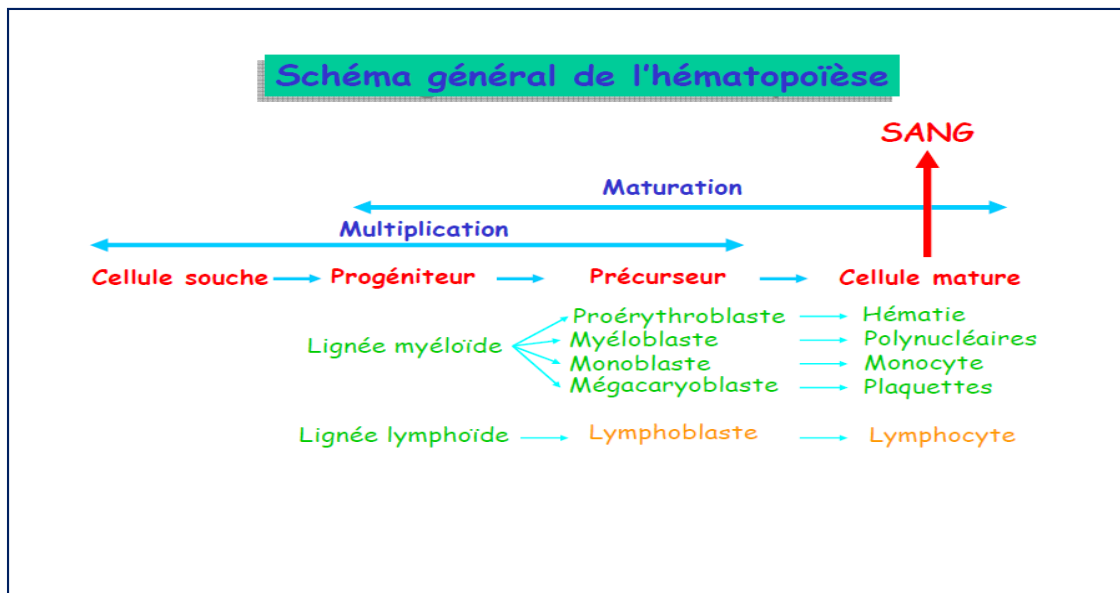
* L'étude de la moelle osseuse :

- myélogramme (cytologie),
- biopsie médullaire (étude histologique).

- * Exploration isotopique
- * Culture des progéniteurs
- * Autres: analyse cytochimique et immunohistochimique, immunophénotypage par cytométrie en flux (hémopathies), analyse chromosomique (caryotype et FISH), Biologie Moléculaire, ponction et biopsie ganglionnaire.

VI. Hématopoïèse pathologique

- ⊙ Excès de production : Syndromes Myélo Prolifératifs (SMP) et Syndromes Lympho Prolifératifs (SLP)
- ⊙ Défaut de production : Syndromes Myélodysplasiques (SMD), aplasies médullaires, carences et toxicité médicamenteuse
- ⊙ Excès de destruction : pathologies immunologiques ou auto-immunes (PTAI, AHAI), soustraction (saignements, cytapphérèse, plasmaphérèse)
- ⊙ Défaut de destruction : pathologies d'accumulation (LLC...)



HEMATIMETRIE

I. Introduction

Le sang est une suspension cellulaire rouge, représente ≈ 6 à 8% du poids du corps, soit un volume de 4-5 l chez un adulte de taille moyenne.

Il est constitué d'éléments figurés (cellules) qui baignent dans un liquide de couleur paille, le plasma contenant des protéines.

- Le plasma : liquide complexe surnageant les cellules après centrifugation de sang en présence d'un anticoagulant. Il est constitué de sérum et d'une protéine de coagulation, le fibrinogène, de l'eau, contient en solution des gaz, des sels minéraux, des vitamines, des protéines et leurs constituants, les acides aminés, du glucose, du cholestérol et des hormones .
- Les cellules représentent 55% du volume sanguin. On distingue 3 grandes catégories d'éléments figurés :
 - GR ou hématies ou érythrocytes renfermant l'Hb pigment respiratoire (rôle dans l'échange O_2/CO_2).
 - GB ou leucocytes constituent l'arsenal de défense immunitaire et la prévention des infections, ils sont de 2 types :
 - Les polynucléaires : sont des cellules multilobés avec de nombreuses granulations cytoplasmiques, au nombre de 3
 - Neutrophiles : action bactéricide
 - Eosinophiles : allergie et parasites
 - Basophiles : inflammation
 - Les mononucléaires : noyau unilobé avec des granulations peu visibles
 - Lymphocytes : immunité cellulaire (lympho T) et humorale (lympho B)
 - Monocytes : rôle de phagocytose après transformation en macrophages
 - Plaquettes ou thrombocytes : jouent un rôle clé dans la coagulation sanguine et la prévention hémorragique.

II. Définition

- Exploration hématologique de base pour l'étude du sang.
- Ensemble des mesures quantitatives et qualitatives des éléments figurés du sang.
- Réalisée sur un échantillon de sang veineux prélevé sur anticoagulant (EDTA)

III. Indications

- ❖ **Devant un symptôme évocateur ou une complication**
 1. Syndrome anémique: Etat de choc
 2. Syndrome infectieux (exple : angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques, fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie antimétabolique, fièvre résistante aux antibiotiques)
 3. Syndrome hémorragique

❖ Systématique

1. Grossesse
2. Médecine du travail
3. Bilan préopératoire
4. Surveiller une pathologie et aussi un traitement médical

IV. Numération/Interprétation

- L'interprétation de l'hémogramme tient compte des modifications «physiologiques» : âge, sexe, race, grossesse, alcoolisme/tabagisme, effort physique, altitude, stress.
- Elle doit comporter:
 - Une analyse de toutes les données quantitatives et qualitatives.
 - Détermination du degré des anomalies quantitatives (ex: anémie modérée ou profonde) ainsi que le caractère isolé ou associé à d'autres anomalies.

IV.1. Lignée Rouge

- a) Nb de GR : circulant dans un volume donné de sang, très peu d'intérêt clinique, variable en fonction de l'âge et du sexe:

$$\text{♂ } 4,5 \text{ à } 5,5 \text{ M/ mm}^3 \quad \text{♀ } 4 \text{ à } 5 \text{ M/mm}^3$$

- b) Hémoglobine (Hb) : quantité d'hémoglobine par volume du sang.

$$\text{♂ } 13 \text{ à } 18 \text{ g / dl} \quad \text{♀ } 12 \text{ à } 16 \text{ g /dl}$$

- c) Hématocrite (HK ou Hte) : volume de sang circulant occupé par les GR.

$$\text{♂ } 42 \text{ à } 52\% \quad \text{♀ } 35 \text{ à } 47\%$$

- d) Indices érythrocytaires :

- VGM (volume globulaire moyen) :

$$\text{HK / GR X } 10 = 80 \text{ à } 100 \text{ fl ou } \mu^3$$

- CCMH (concentration corpusculaire moyenne en Hb) :

$$\text{HB / HK} = 30 \text{ à } 36 \text{ g/dl ou } \%$$

- TGMH (teneur globulaire moyenne en Hb) : masse moyenne d'Hb par GR

$$\text{Hb/ GR X } 10 = 27 \text{ à } 32 \text{ pg.}$$

- e) Numération des réticulocytes : Hématies plus jeunes (contenant encore de l'ARN), identifiables dans le sang dans les 24 H après expulsion de leur noyau. Elle peut se faire sur automate (Coulter) ou estimation sur frottis sanguin après coloration au bleu de méthylène ou bleu de crésyl donnant un aspect de grains bleus aux GR.

VN : **0,5 à 2%**, valeur relative convertie en valeur absolue : **25 000 à 100 000 E/ mm³** (si Hb normale)

Evalue la capacité de production médullaire, essentielle pour interpréter une anémie (seuil 120 000)

TR < 120 000 → Anémie arégénérative d'origine centrale

TR > 120 000 → Anémie régénérative d'origine périphérique

IV.2. Lignée blanche: la numération peut se faire selon 2 méthodes

Manuelle : comptage dans des cellules en verre calibrées (cellules de Malassez)

Automatique : sur Coulter

Valeur normale variable selon l'âge **4 000 à 10 000 E/mm³**

Leuco gramme ou formule ou équilibre leucocytaire (PN. Eo. Baso. Lympho. Mono) en %, converti en chiffre absolu à reporter au nombre de GB :

Cellule	Valeur relative	Valeur absolue
PN	40 à 70%	1600 à 7000 E/ mm³
Eo	0 à 7%	0 à 700 E/ mm³
Baso	0 à 2%	0 à 200 E/ mm³
Lym	20 à 40%	800 à 4000 E/mm³
Mono	3 à 7%	120 à 700 E/mm³

Rq : on constate chez le nouveau né et l'enfant jusqu'à l'âge de 4 ans une hyper leucocytose avec inversion de l'équilibre leucocytaire (%L > %PN), à l'âge de 5 ans (%L ≈ % PN) et à partir de 6 ans, commence à rejoindre l'équilibre leucocytaire de l'adulte.

IV.3. Lignée plaquettaire

La numération automatique est peu satisfaisante : VN 150 000 à 450 000 E/ mm³

V. **Etude qualitative** : repose sur la réalisation de frottis sanguin sur lame, coloré au MGG ; permet :

- Une étude morphologique des GR et vérifie les indices érythrocytaires :
 - Taille : normale 7 à 8 µm; anomalie : anisocytose (microcytose, macrocytose...)
 - Forme : normale biconcave; anomalie : poïkylocytose (drépanocyte, sphérocyte, dacryocyte...)
 - Coloration : GR rose violet avec une dépression centrale claire.
Anomalie : anisochromie, hypochromie, polychromatophilie, cellules cibles.
 - Inclusions : corps de Jolly, anneaux de Cabot, corps de Heinz, parasites

- Elle peut mettre en évidence certaines cellules anormales:
 - **Leucoblastes** : cellules jeunes malignes du même âge.
 - **Myélémie** : passage dans le sang d'éléments immatures granuleux, normalement présents uniquement dans la moelle osseuse.
 - **Erythroblastose** : passage anormal d'érythroblastos dans le sang sauf chez le Nouveau-né.

- Permet une analyse semi quantitative et morphologique des plaquettes notamment sur un frottis au doigt, estimer les plaquettes à la queue du frottis.
(+) signifie un taux de Plt ≤ 50 G/l, (++) : 50 - 100 G/l, (+++) > 100 G/l

VI. Variations pathologiques

- ❖ Deux types d'anomalies: cytopénies, et hypercytoses.
- ❖ Les cytopénies peuvent être centrales ou périphériques; par contre les hypercytoses, elles peuvent être primitives ou secondaires.

A. Lignée rouge :

- Si valeur de l'Hb < limite inférieure de la valeur normale : **Anémie**
- Si valeur du GR, Hb et HK > limite supérieure de la valeur normale : **Polyglobulie**
- **Microcytose** si VGM < 80fl ; **macrocytose** si VGM > 100 fl. La TGMH a la même signification sémiologique que le VGM.
- **Hypochromie** si CCMH < 30%. L'hyperchromie n'existe pas.

NB : Pour des raisons physiologiques, il ne peut y avoir d'hyperchromie car, arrivée à un certain seuil, la concentration d'hémoglobine entraîne l'expulsion du noyau, et donc l'arrêt de la synthèse d'ARN et de celle de l'hémoglobine. Il existe toutefois deux exceptions : la sphérocytose héréditaire et l'exceptionnelle xérocytose.

B. Lignée blanche :

- **Hyperleucocytose** : GB > 10 000 E/mm³; **Leucopénie** : GB < 4000
- **Equilibre leucocytaire** :

Si valeur < celle de la normale : neutropénie (agranulocytose si PNN < 500/mm³), lymphopénie, mono cytopénie

Si valeur > celle de la normale : polynucléose neutrophile, éosinophilie, basophilie, lymphocytose, monocytose.

C. Lignée plaquettaire :

- Thrombopénie : Plaquettes < 150 000 E/mm³ **avec risque hémorragique < 30 000, Seuil chirurgical 50 G/l**
- Thrombocytose : Plaquettes > 450 000 E/mm³
- Thrombocytémie : Plaquettes > 1 000 000 E/mm³

CYTOPENIES :

Bi cytopénie : deux lignées sont atteintes : exemple : anémie et thrombopénie

Pan cytopénie : trois lignées sont atteintes.

- Le mécanisme de ces cytopénies peut être :
 - périphérique : exemple trouble de répartition (hypersplénisme)
 - central : trouble de production médullaire (aplasie médullaire)

Bibliographies

Schmidt PM, Cornu P, Angellilo-Sherrer A. Bases physiopathologiques en hématologie générale. 2013 Hématologie. Référentiels des collèges, Société Française d'hématologie, 3^{ème} édition, 2018.

Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. 2^e édition ; Arnette 2005.