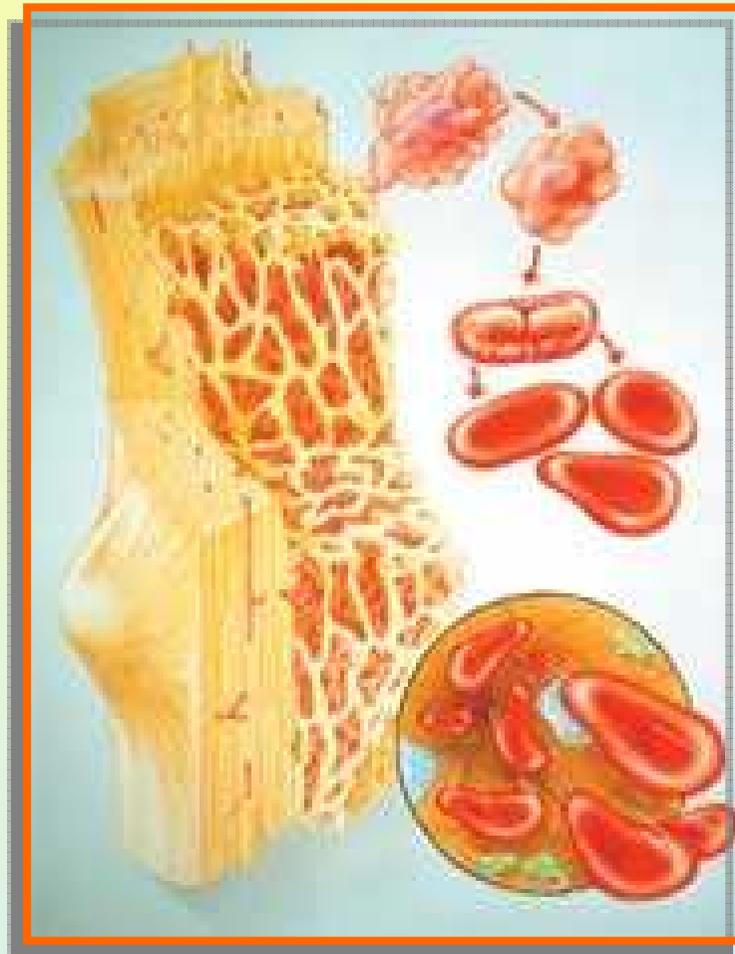


# Chap. 2:

# L'HEMATOPOIESE



# PLAN

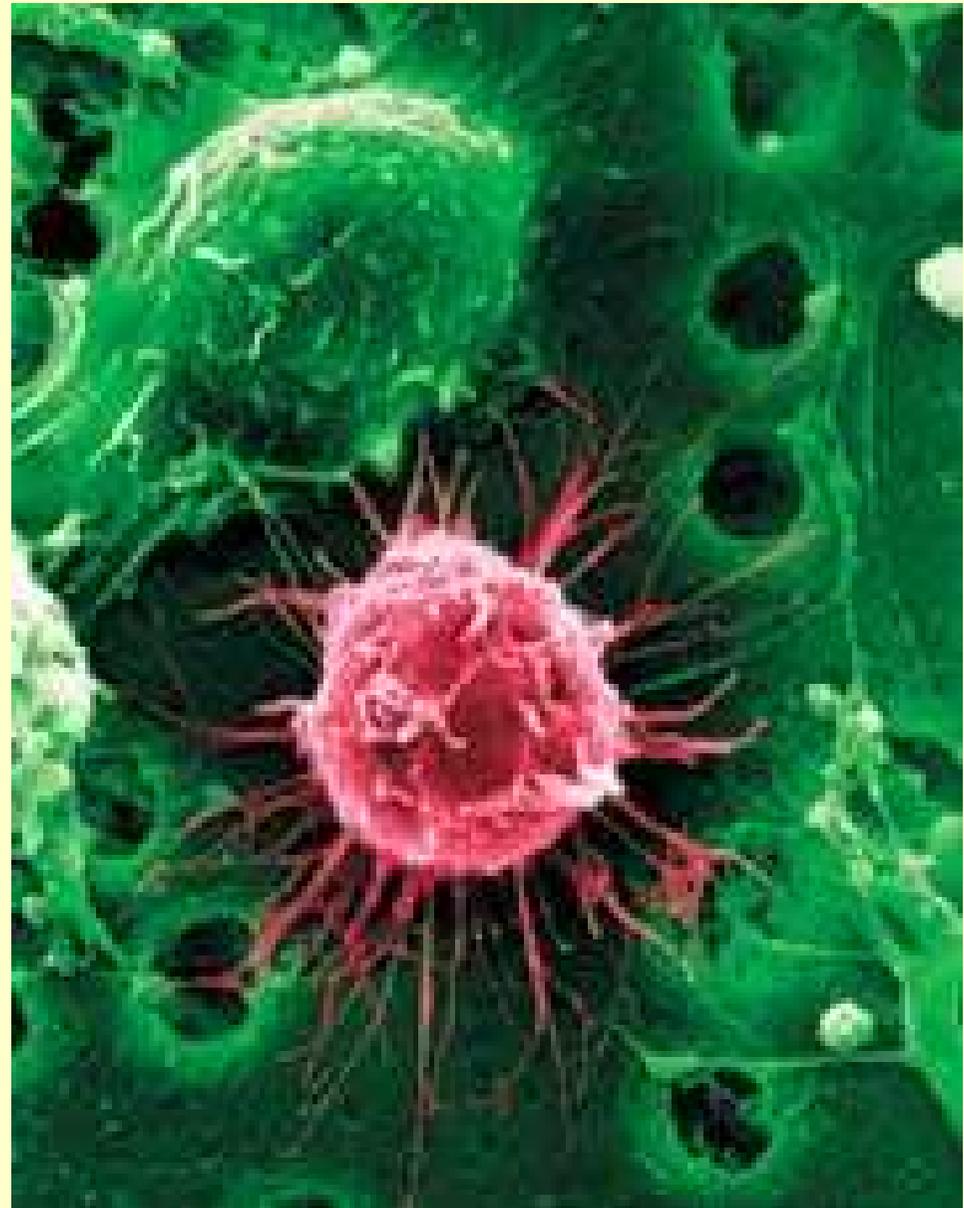
I- Définition

II- Localisation

II- Déroulement

III- Régulation

IV- L'Érythropoïèse



# Durée de vie des cellules du sang



Érythrocytes

120 jours



Leucocytes

2 à 10 jours



Thrombocytes

10 jours



Nécessité de les remplacer !

## Définition

---

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines.

---

# Production



200.  $10^9$  par jour

Hématies  
(soit 2 millions par sec)



50-100.  $10^9$  par jour

Leucocytes



100.  $10^9$  par jour

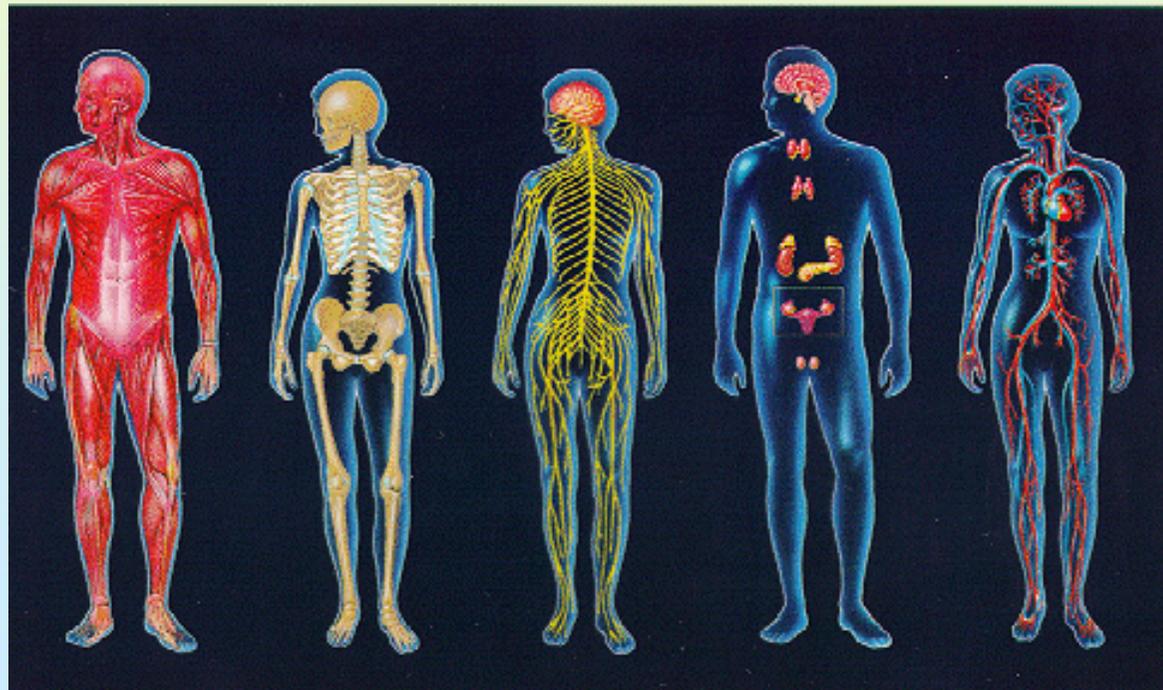
Plaquettes



28 g de sang nouveau par jour



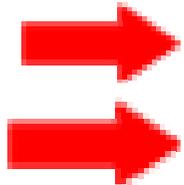
# OU SONT FABRIQUEES LES CELLULES DU SANG ?



1

Irradiation  
Dose létale

# MISE EN EVIDENCE DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES



Mort



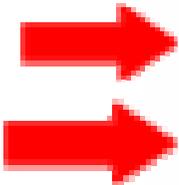
Destruction du tissu  
hématopoïétique

2

Irradiation  
Dose létale

Injection de  
moelle osseuse  
(homozygote)

Reconstitution de toutes  
les lignées de cellules  
hématopoïétiques



*Expérience de Till et Mc Culloch (1961)*

# LOCALISATION DE L'HEMATOPOIESE

## Vie Intra Utérine

Tissu conjonctif jusqu'au 2ème mois  
Foie foetal du 2ème au 6ème mois  
Moelle osseuse à partir du 4ème mois



## Après la Naissance

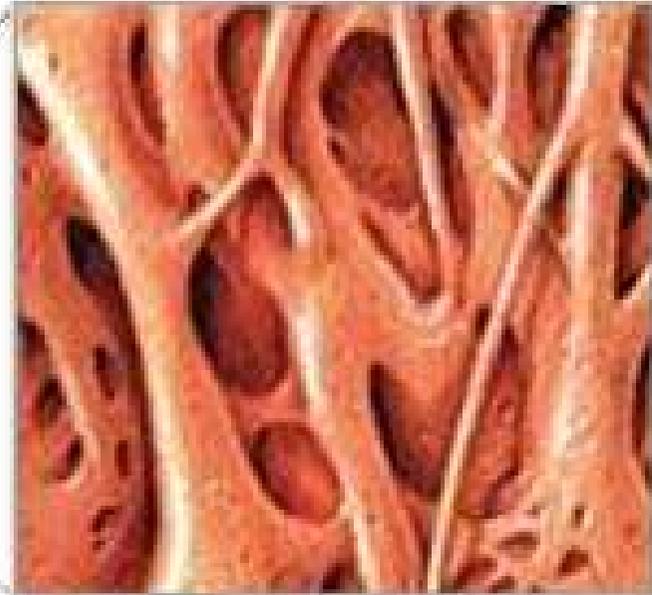
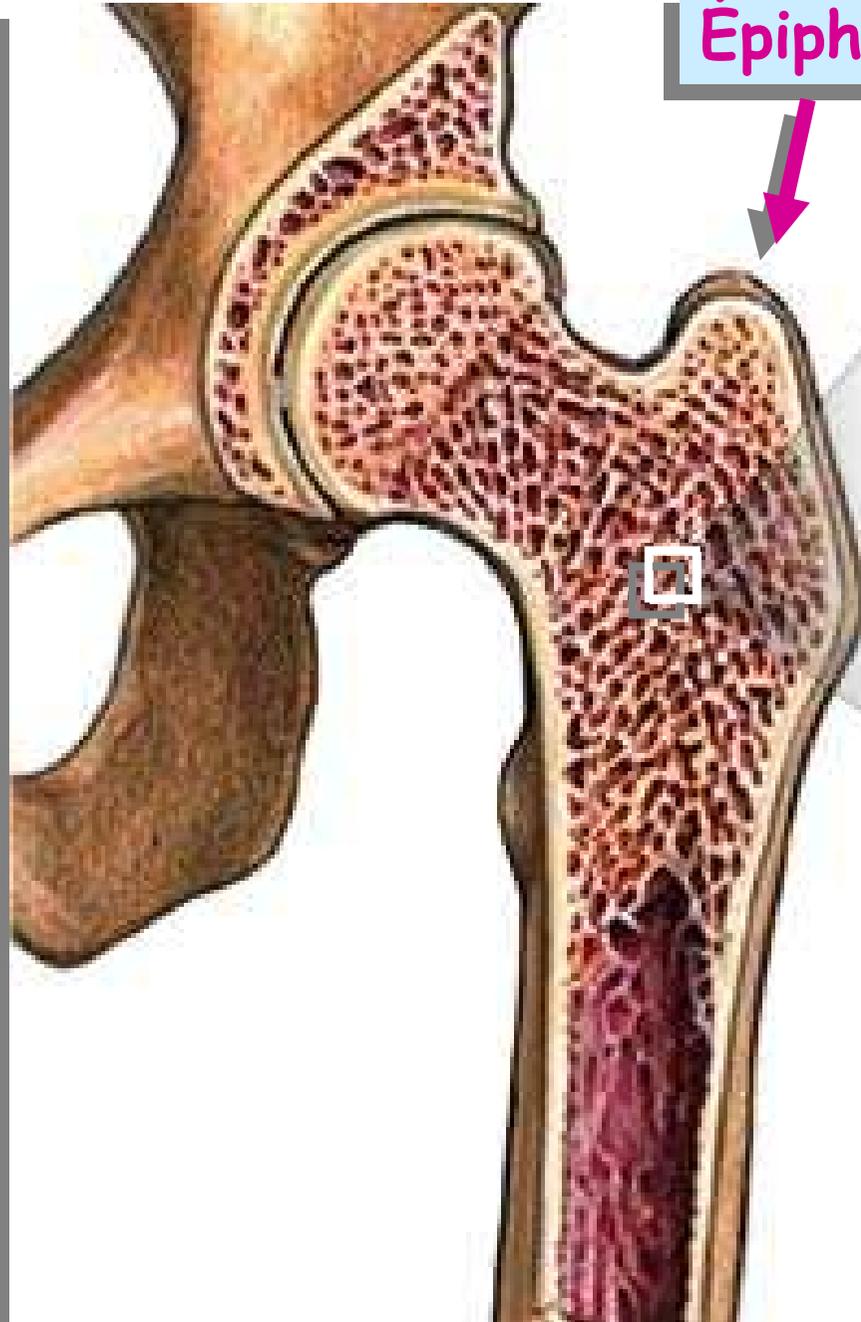
Exclusivement Moelle osseuse



Tissu hématopoïétique = tissu embryonnaire toute la vie

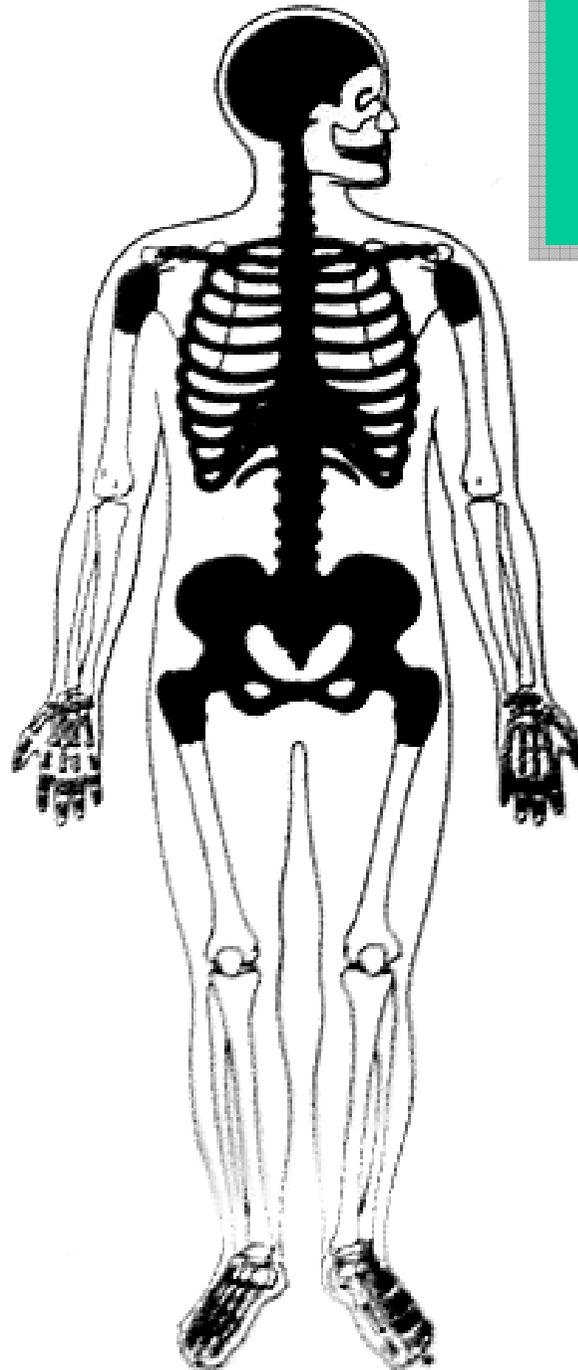
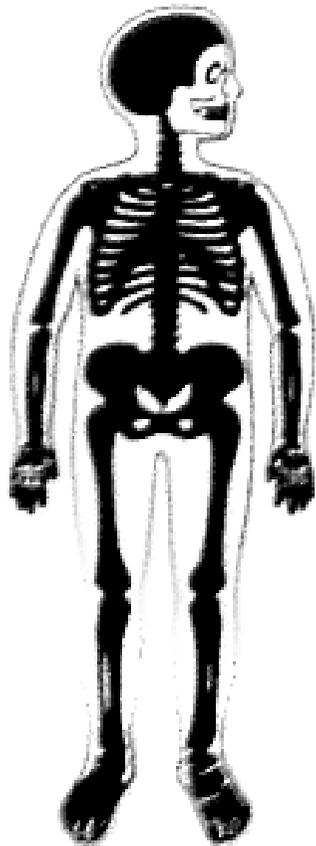
Remarque : rongeurs → Rate = Principal organe hématopoïétique

Épiphyse d'un os long



Moelle Osseuse

## Localisation de la moelle osseuse hématopoïétique

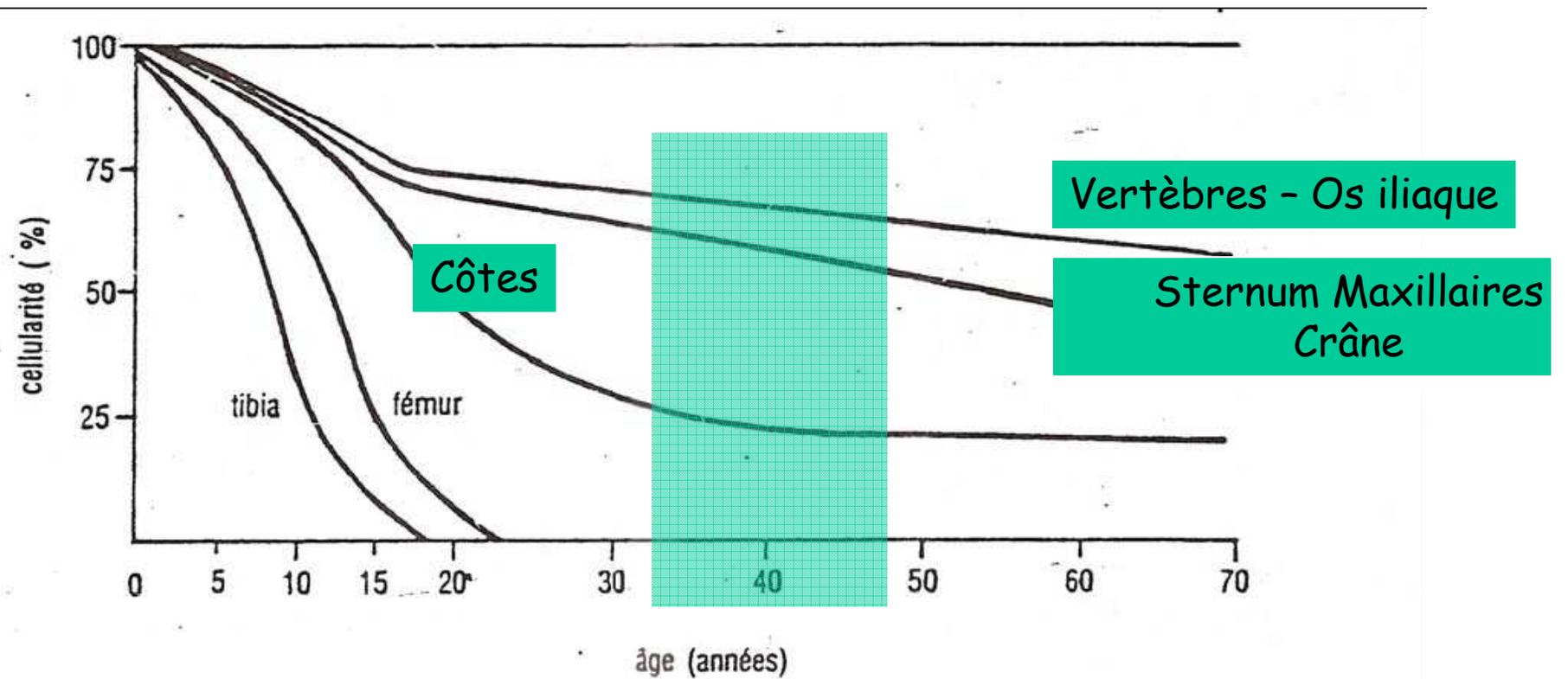


Nombreux territoires osseux



Sternum  
Base du crâne  
Os iliaque  
Vertèbres  
Épiphyses des os longs  
Maxillaires

4 à 6 % du poids corporel



**Activité des tissus hématopoïétiques en fonction de l'âge**

# Exploration de la Moelle Osseuse



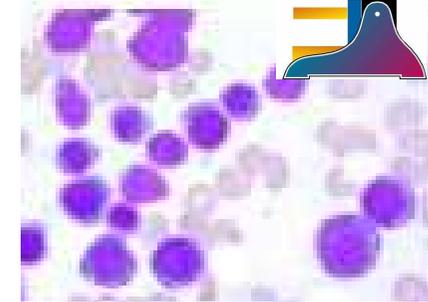
Trocarts



Ponction de la moelle osseuse



Réalisation des **Frottis médullaires**



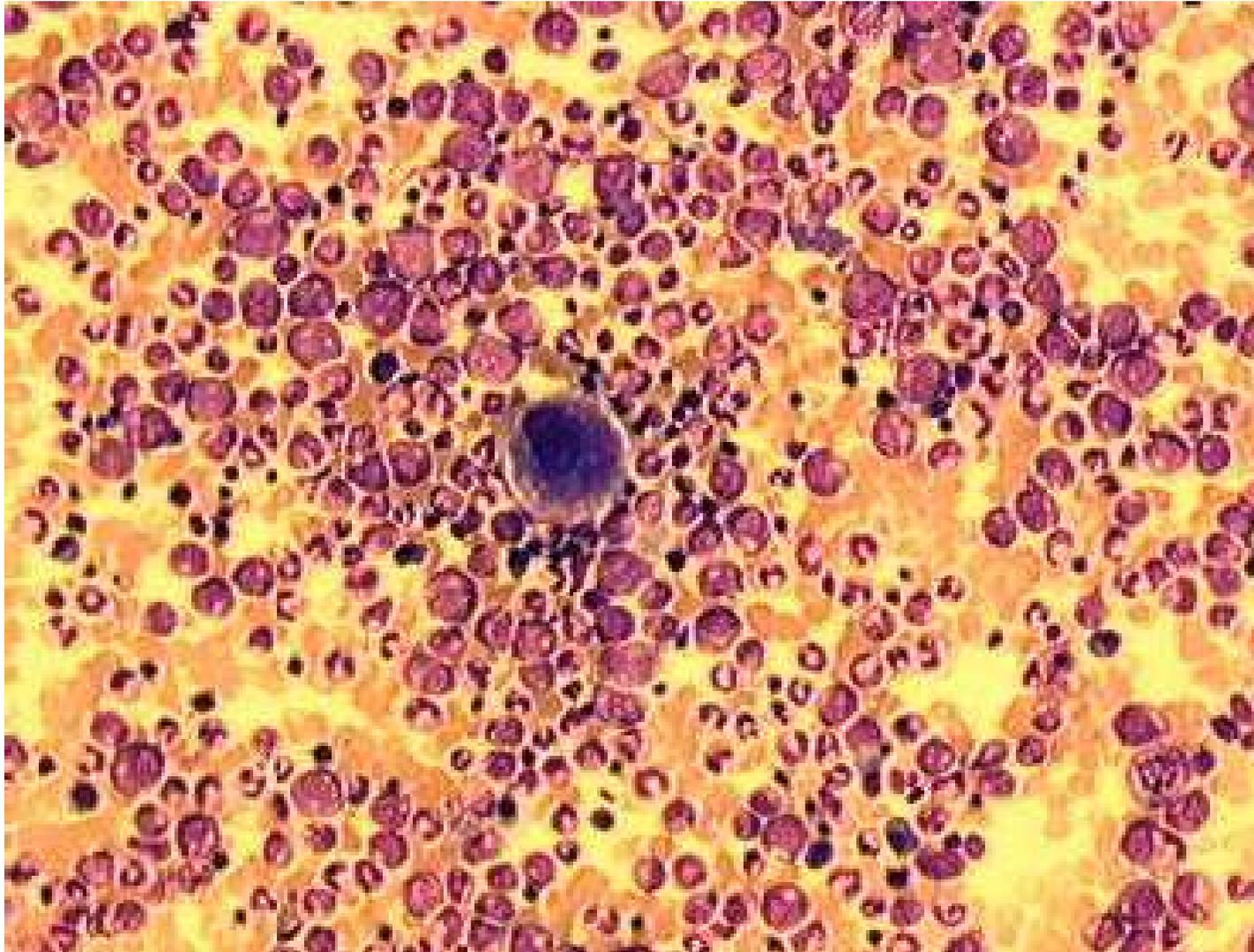
Observation au microscope

Le myélogramme **est un frottis** effectué à partir de cellules prélevées dans la moelle osseuse..

Il permet d'analyser au microscope la morphologie et l'équilibre des différentes cellules de la moelle



Appréciation **quantitative** et **qualitative** des précurseurs des différentes lignées de cellules sanguines



Frottis médullaire

## Composition cellulaire de la moelle hématopoïétique adulte

Cellules granuleuses 60%

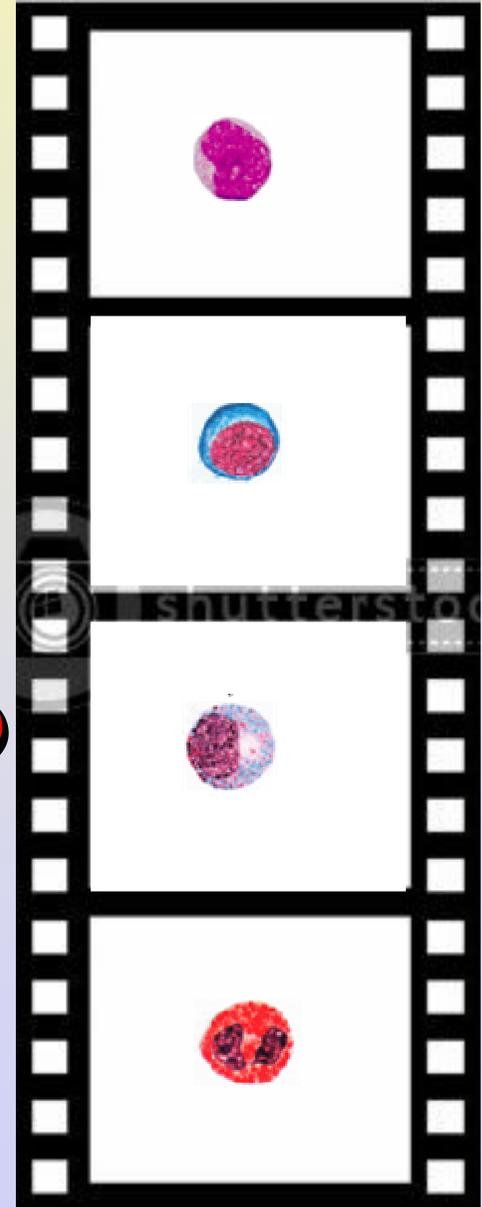
Cellules érythroïdes 25%

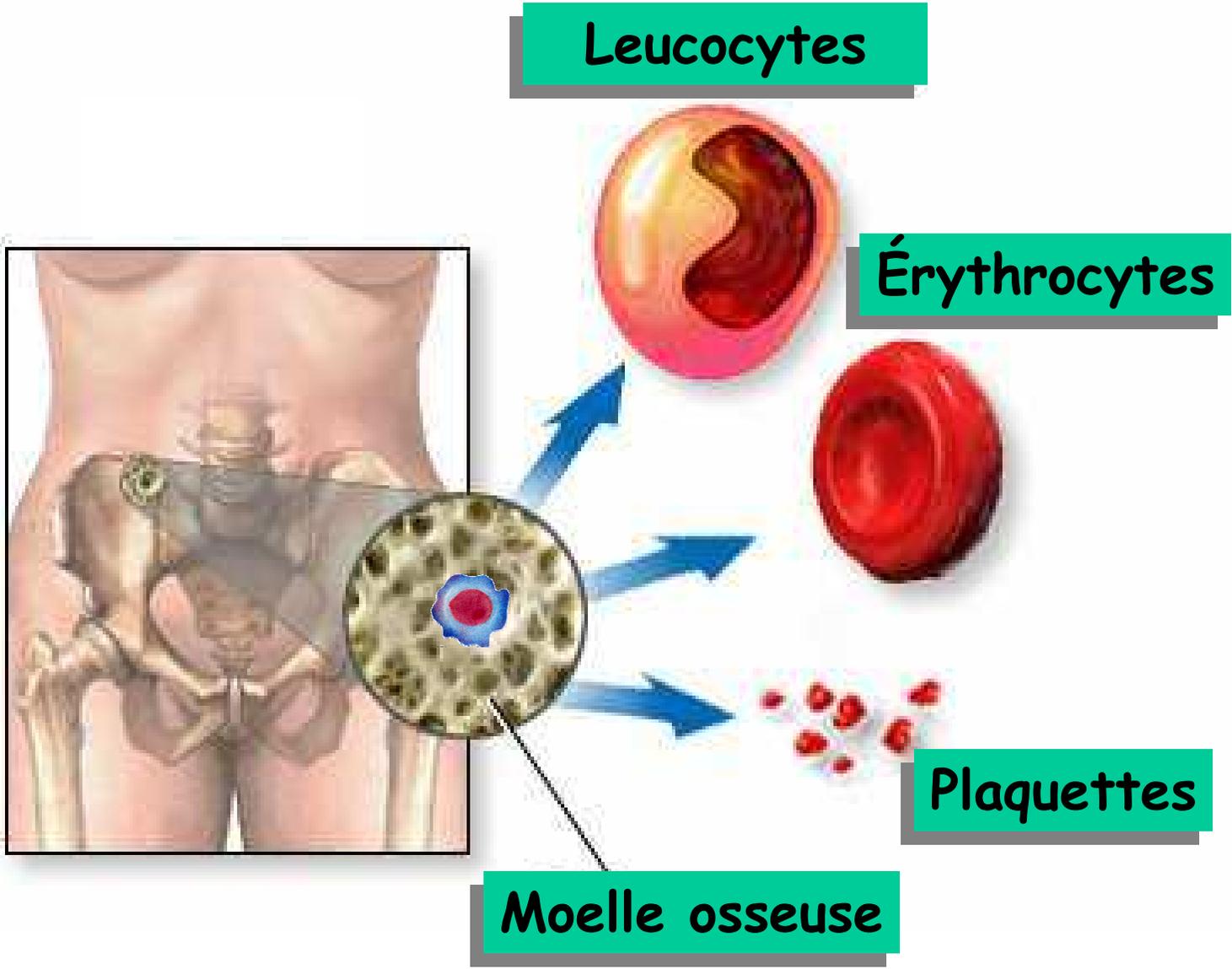
Lymphocytes\* 10%

Plasmocytes 3%

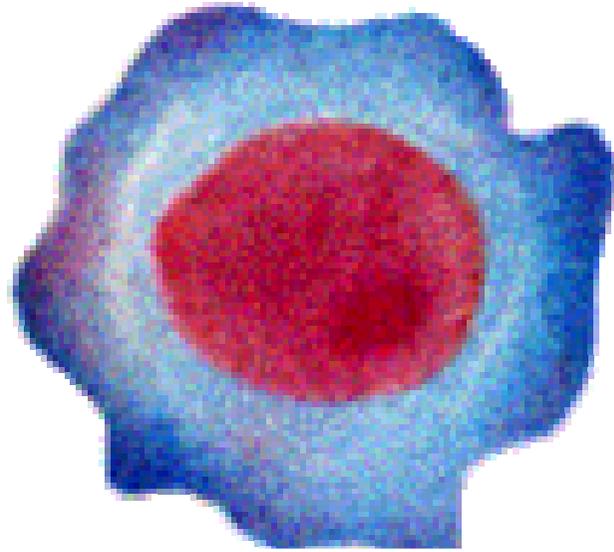
Cellules mégacaryocytaires 0.5 %

**Comment se  
déroule  
l'Hématopoïèse ?**



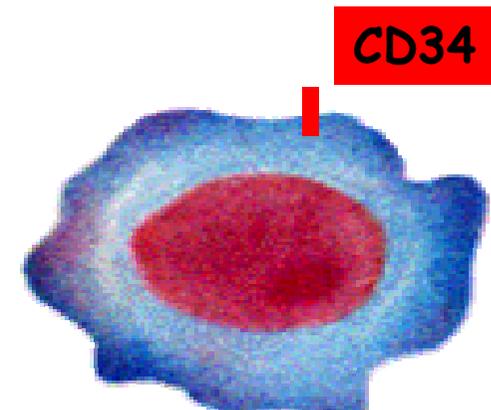


# Les Cellules Souches Hématopoïétiques



## Description

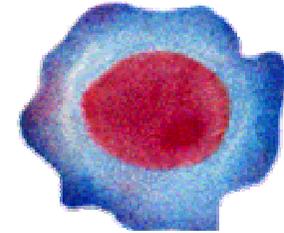
- Localisées dans la moelle osseuse (+/- sang)
- Appelées **CFU-S** (Colony Forming Units-Spleen)
- Peu nombreuses : 0.01 à 0.05 % des cellules médullaires
- Non identifiables morphologiquement (forme de petits lymphocytes)
- Expriment le marqueur de surface **CD34**
- Conservent leurs propriétés après congélation à  $-196^{\circ}$



Remarque : seules 10% en cours de division dans des conditions physiologiques normales

# Propriétés des cellules souches hématopoïétiques

**Totipotence**

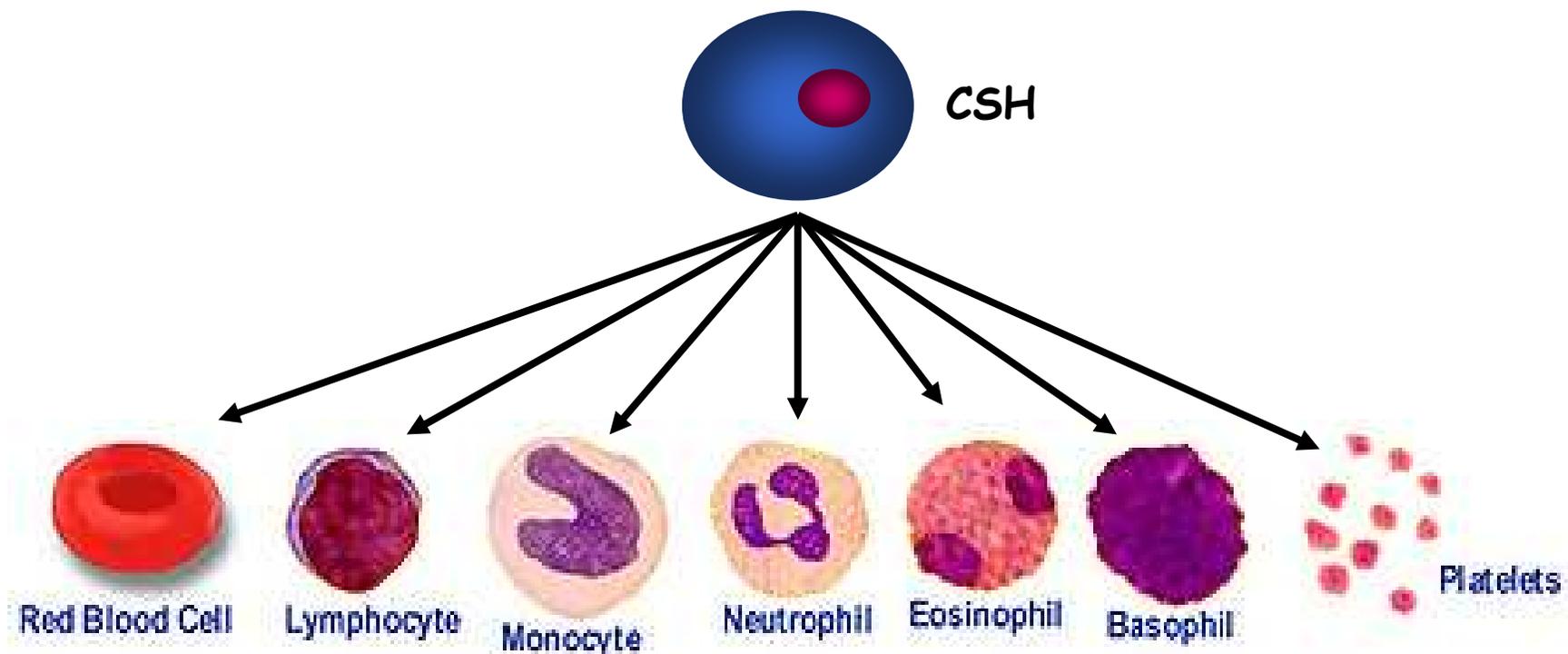


**Auto renouvellement**

**Différenciation**

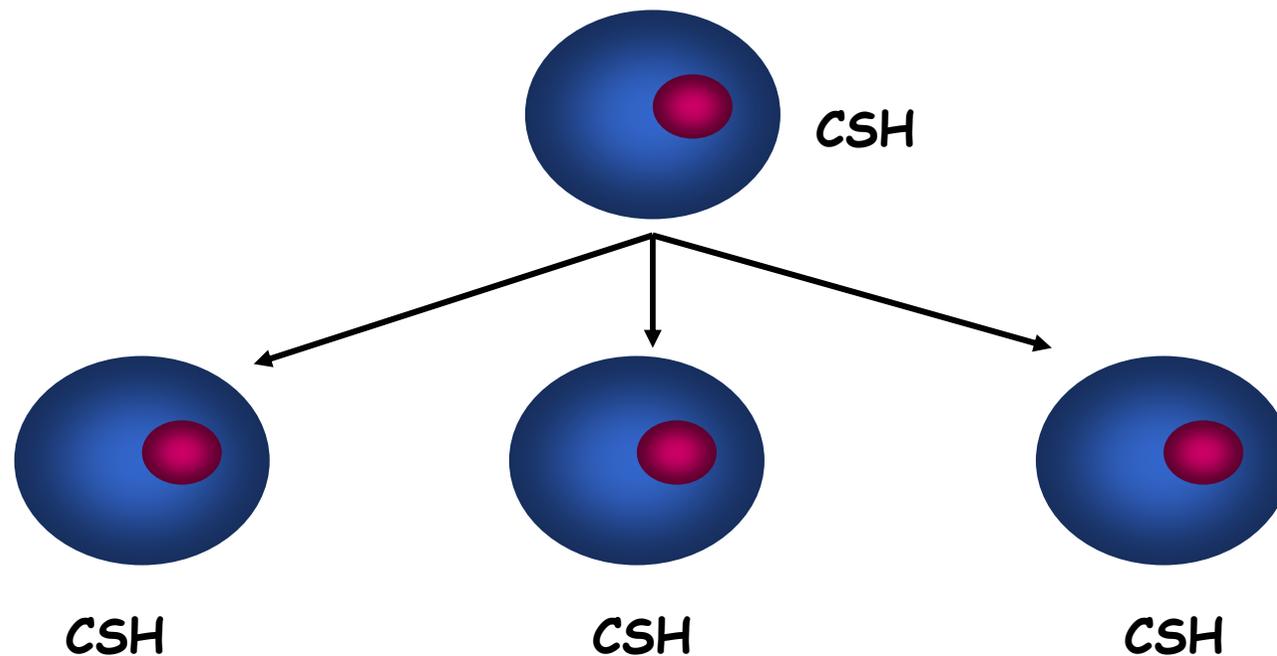
# 1) Totipotence

Une CSH est capable de donner, après différenciation, naissance à n'importe quelle cellule du sang:

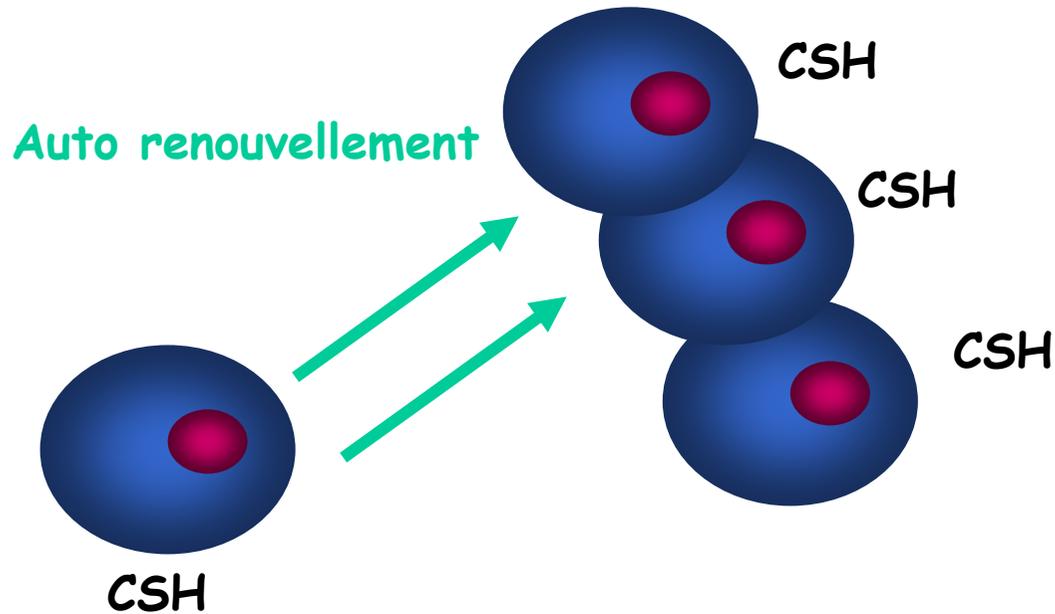


## 2) Auto renouvellement

Reproduction à l'identique des CSH pour maintenir un stock permanent de CSH dans la moelle



### 3) Différenciation



Irréversible

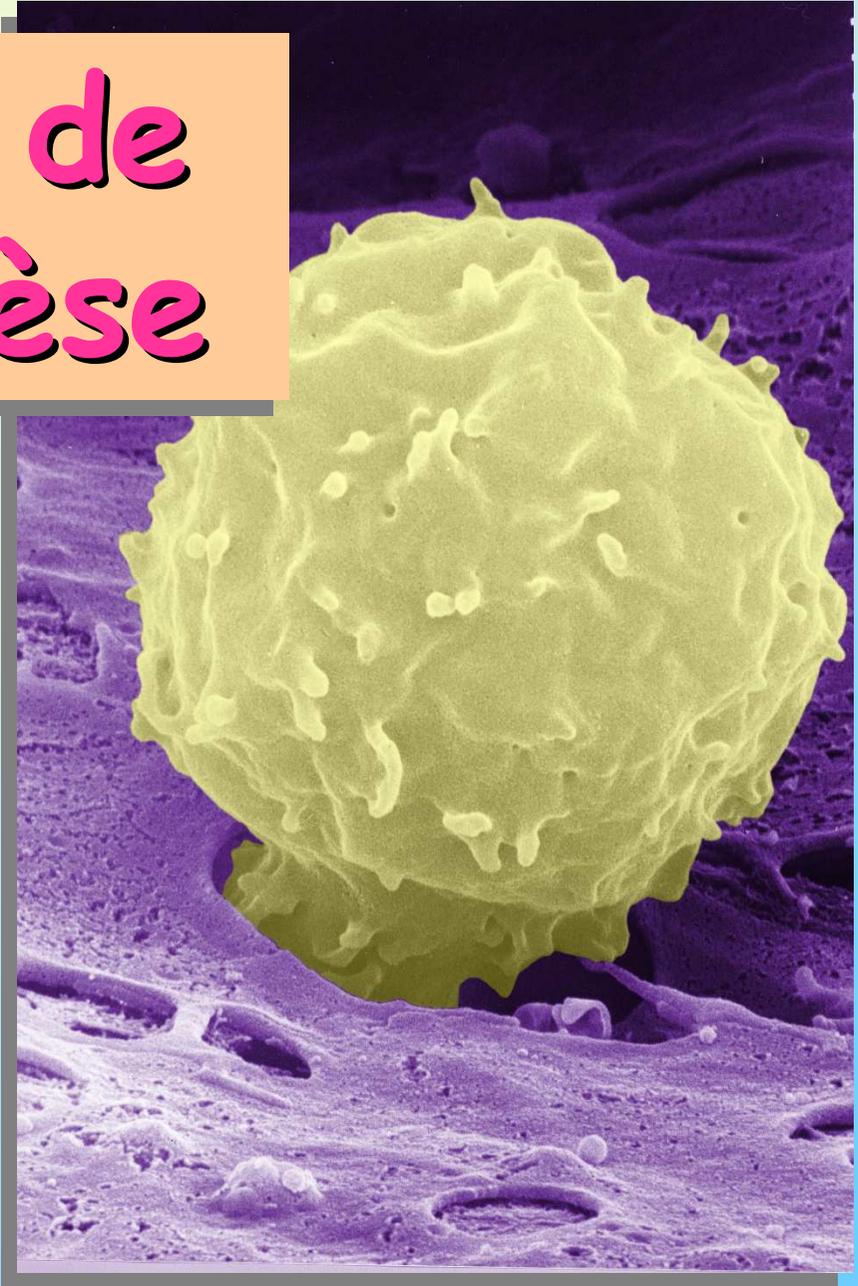
Perte de la totipotence

Différ

En réponse à un signal, une cellule souche peut commencer à se différencier de façon irréversible et s'engager ainsi dans une lignée cellulaire donnée

s

# Les Étapes de l'Hématopoïèse



# Deux lignées principales de cellules sanguines

Lignée **lymphoïde** : à l'origine des

Lymphocytes B

Lymphocytes T



Lymphocyte

Lignée **myéloïde** : à l'origine des

Érythrocytes

Granulocytes

Monocytes

Mégacaryocytes (Plaquettes)



Red Blood Cell



Monocyte



Neutrophil



Eosinophil



Basophil



Platelets

# Hématopoïèse

```
graph TD; A[Hématopoïèse] --> B[Lymphopoïèse]; A --> C[Myélopoïèse]; B --> D[Lymphocytes]; C --> E[Érythropoïèse]; C --> F[Granulopoïèse]; C --> G[Monocytopoïèse]; C --> H[Thrombopoïèse]; E --> I[Érythrocytes]; F --> J[Granulocytes N, E, B]; G --> K[Monocytes]; H --> L[Thrombocytes];
```

Lymphopoïèse

→ Lymphocytes

Myélopoïèse

Érythropoïèse → Érythrocytes

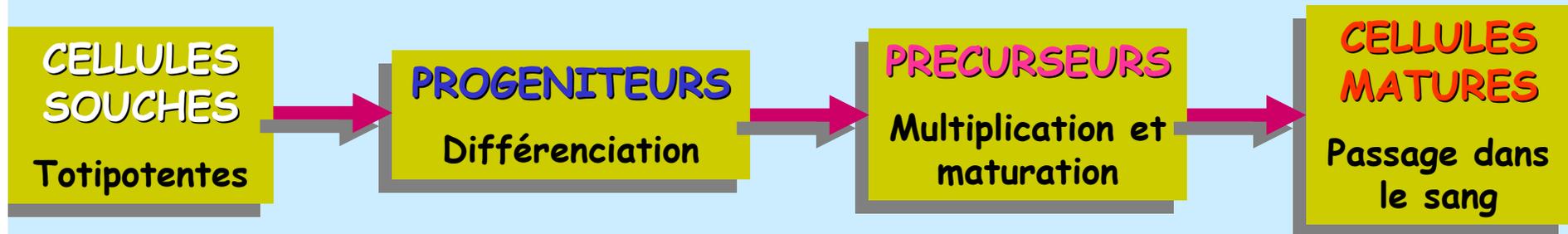
Granulopoïèse → Granulocytes N, E, B

Monocytopoïèse → Monocytes

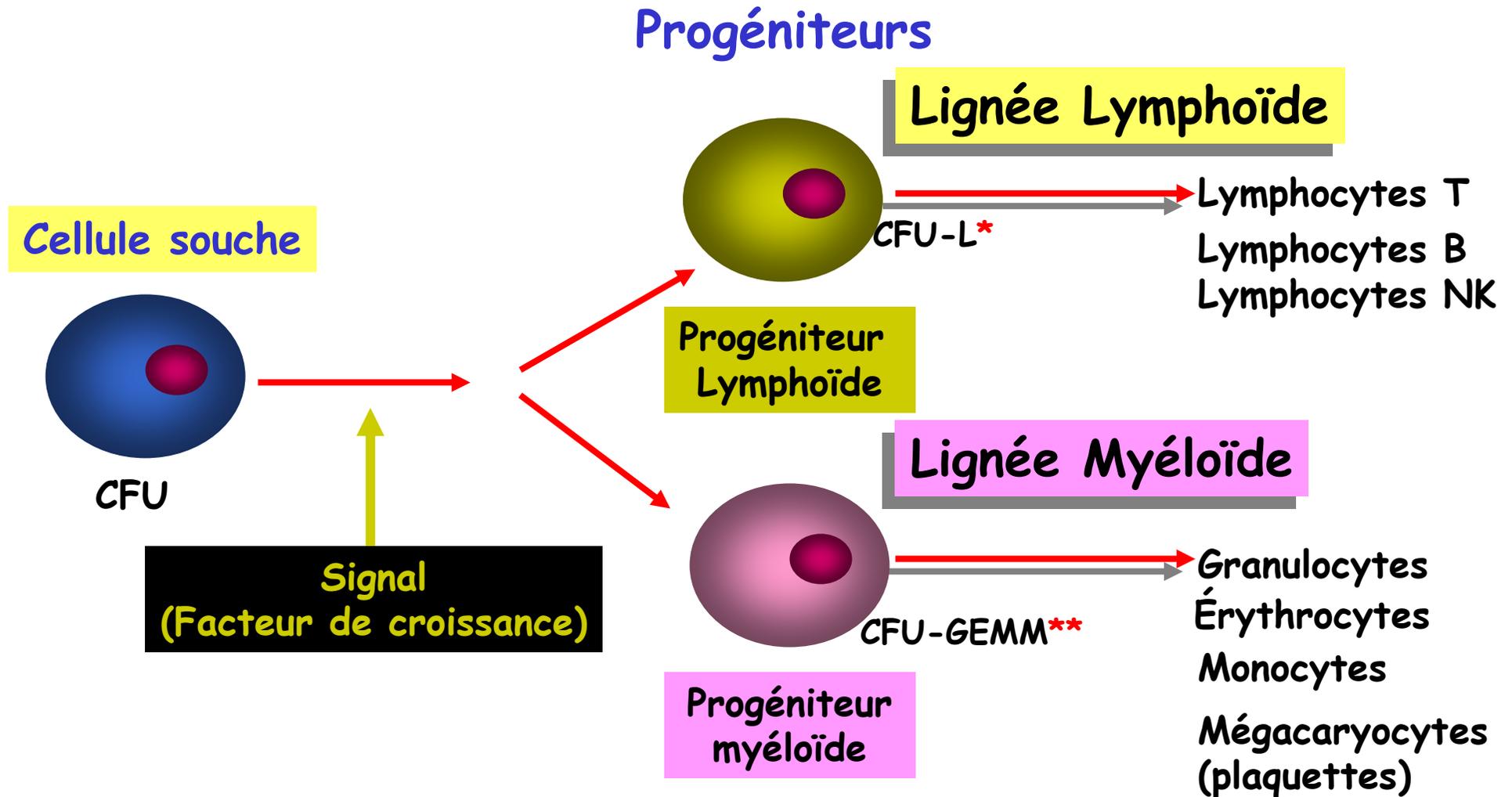
Thrombopoïèse → Thrombocytes

# Les compartiments de l'hématopoïèse

4



# Première différenciation d'une cellule souche totipotente

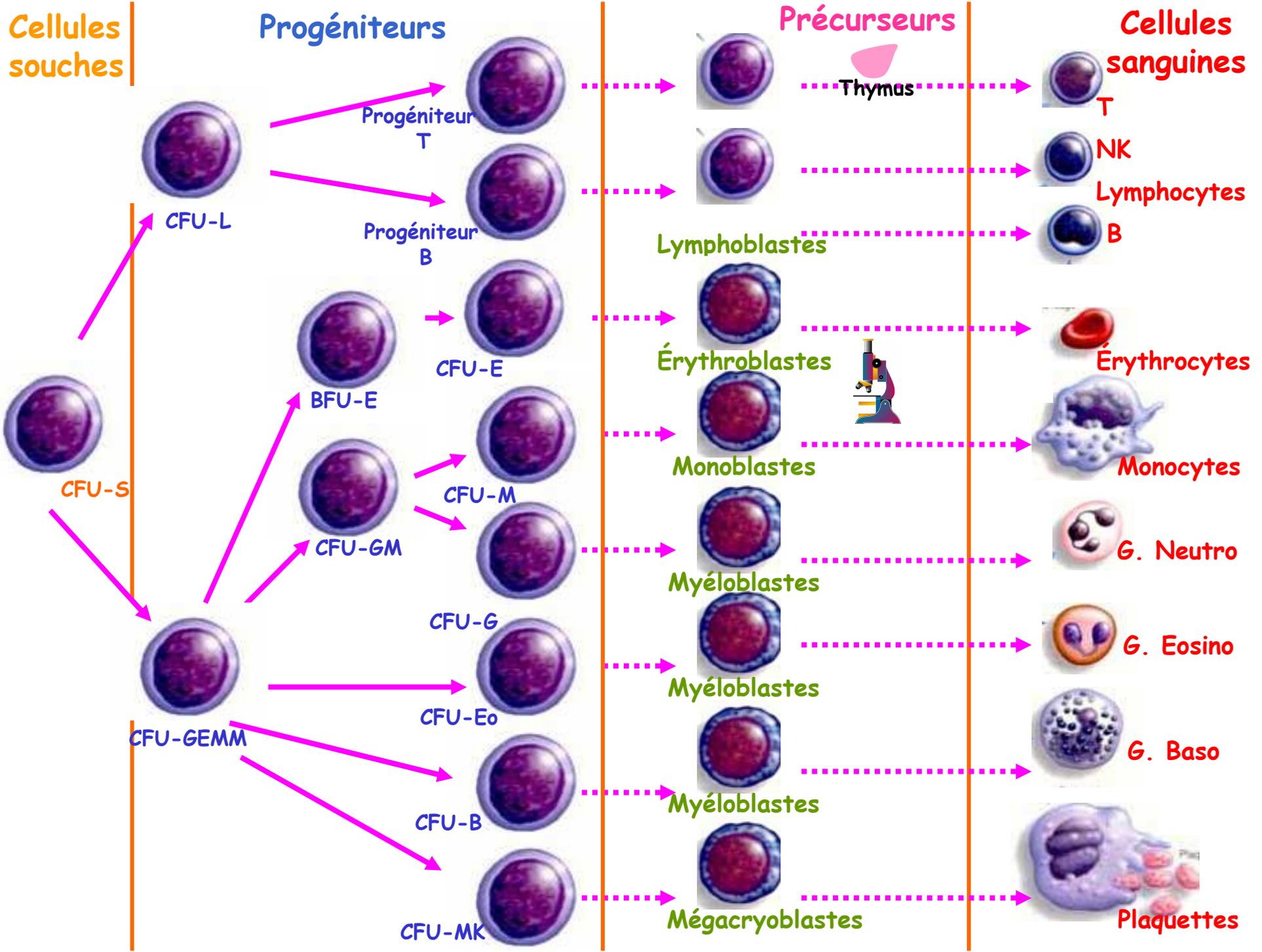


\* Colony Forming Unit

# Progéniteurs



- Premier stade du processus de **différenciation** des cellules souches
- Morphologiquement **identiques aux cellules souches**
- Perdent leur totipotence et deviennent **pluripotents**
- Capacité de **renouvellement** (cellules souches) mais plus faible
- Acquisition de nouveaux marqueurs (CD34, HLA-DR...)



# Les Précurseurs

Lymphoblastes, Érythroblastes,  
Monoblastes, Myéloblastes,  
Mégacaryoblastes



- Premières cellules morphologiquement identifiables  
( frottis médullaires)

—————> Cellules polymorphes

- Maturation + Multiplication

- Perte de la capacité de renouvellement

# Maturation

## Modifications morphologiques

(passage par plusieurs stades cytologiques successifs)

### Communes

- ↘ Taille cellulaire
- ↘ Rapport nucléoplasmique
- Condensation chromatine
- Disparition des nucléoles

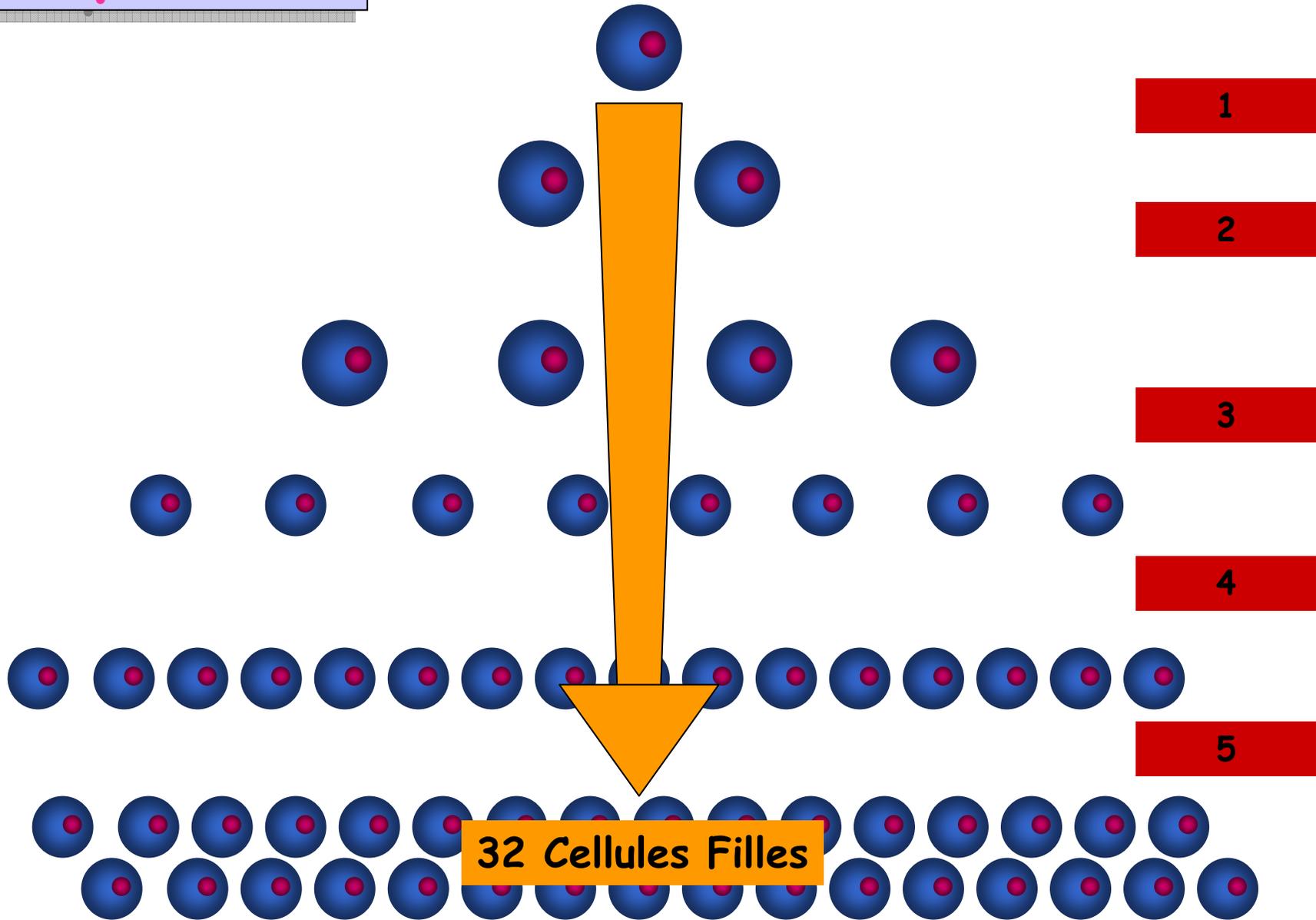
### Spécifiques

- Polylobulation du noyau
- Apparition granulations cyt  
(lignée granulocytaire)
- Perte du Noyau
- Synthèse d'HG  
(lignée érythrocytaire)
- Apparition de marqueurs  
membranaires spécifiques

# Multiplication

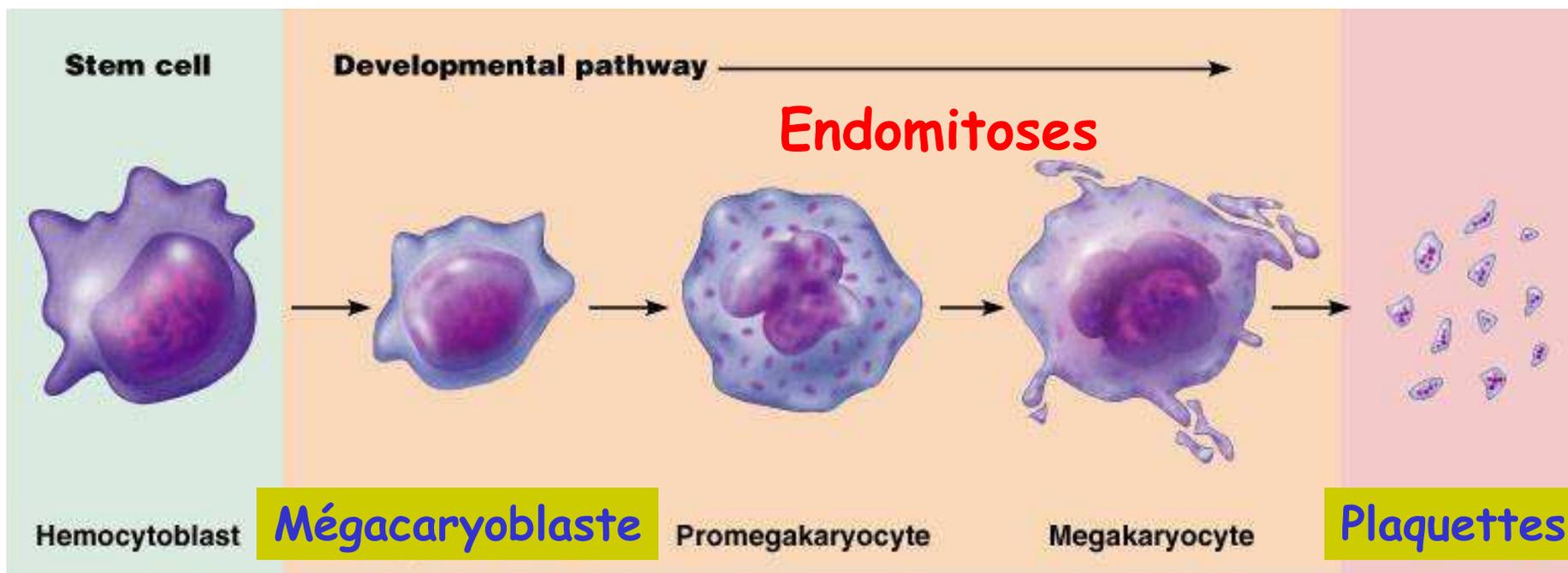
1 Précurseur

Mitoses



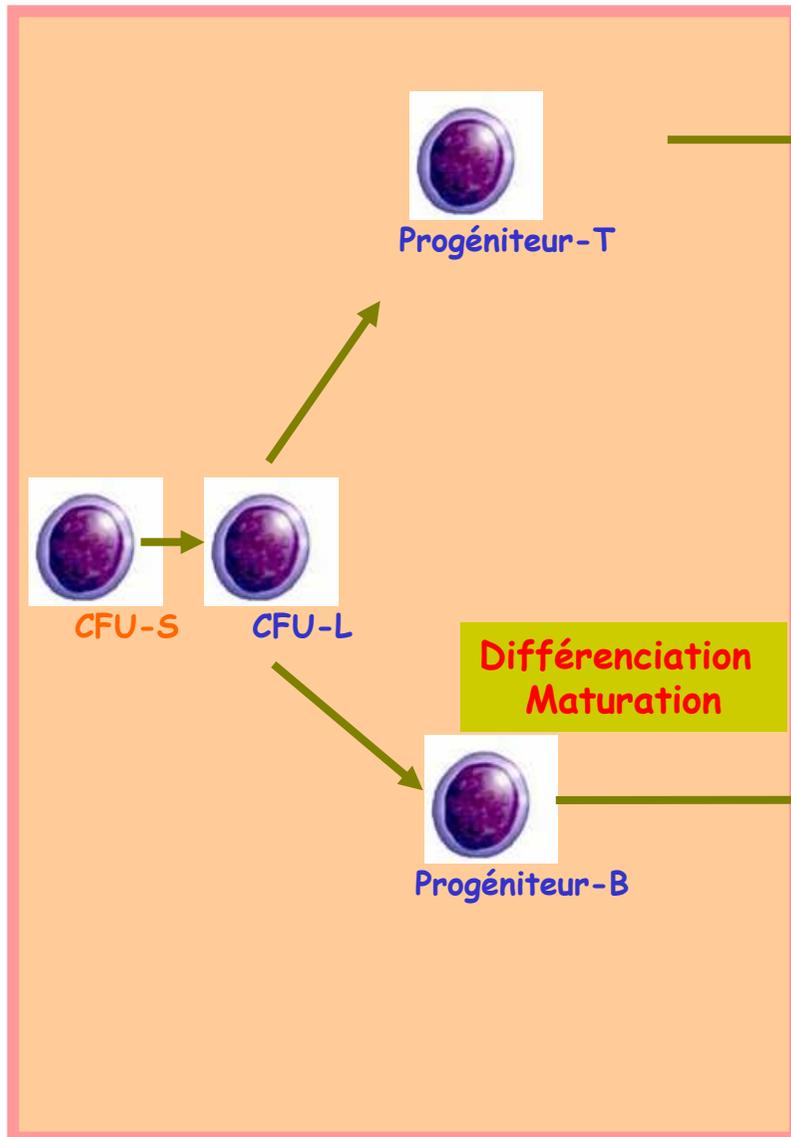
32 Cellules Filles

# Cas particulier de la Trombopoïèse



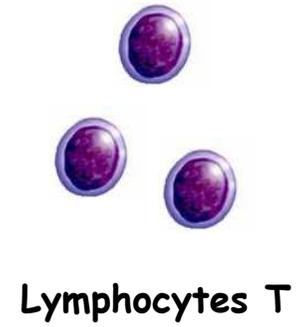
# La Lymphopoïèse

Moelle Osseuse



Thymus

Différenciation  
Maturation



## Lymphopoïèse primitive

Production des cellules lymphoïdes nécessaires aux besoins de l'organisme

Moelle osseuse pour lymphocytes B

Thymus pour lymphocytes T

## Lymphopoïèse secondaire

Multiplications des cellules matures soumises à l'activation du contact antigénique

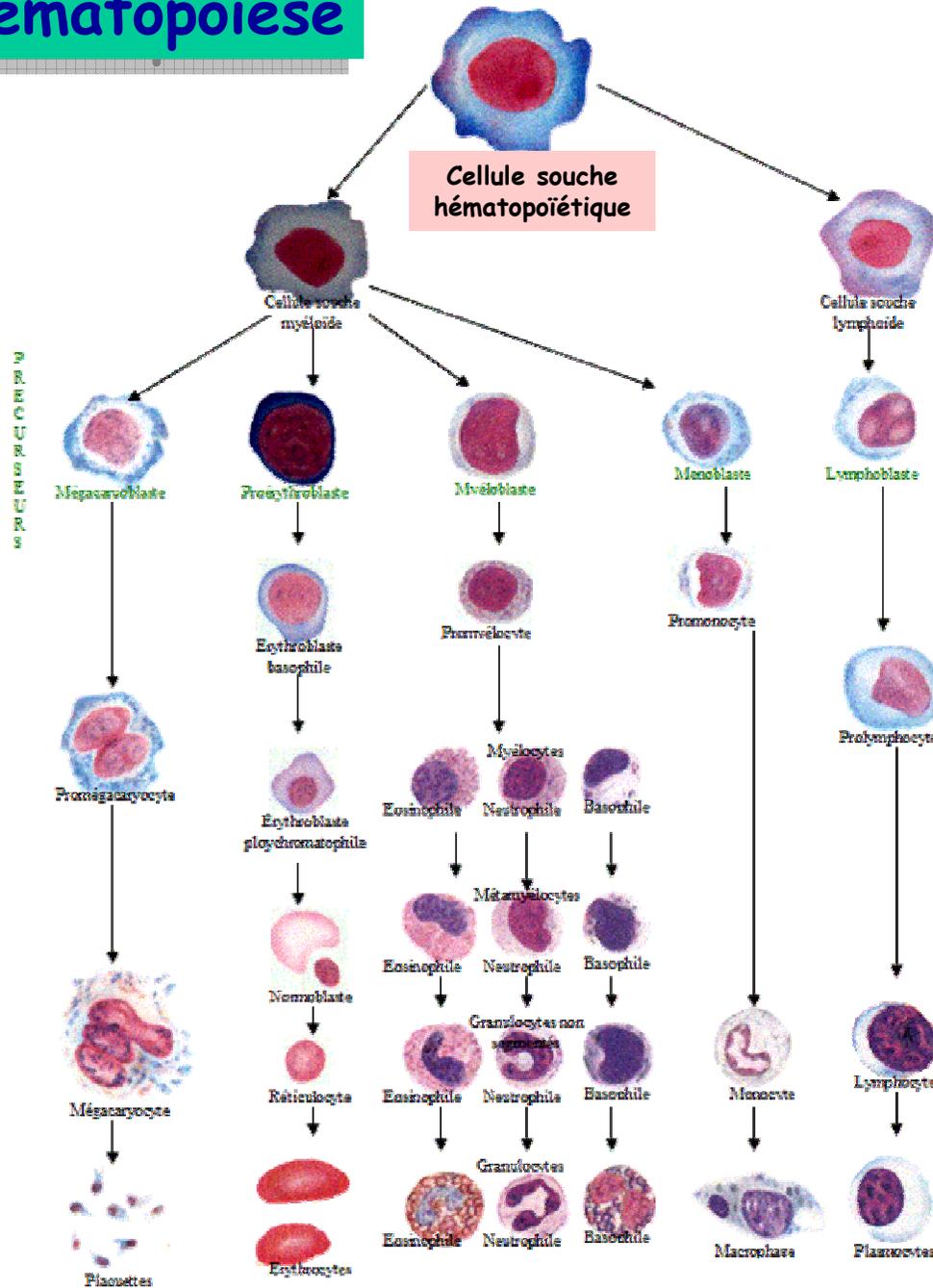
→ Adaptation de la réponse immunitaire

Organes lymphoïdes périphériques (ganglions, rate, amygdales...)

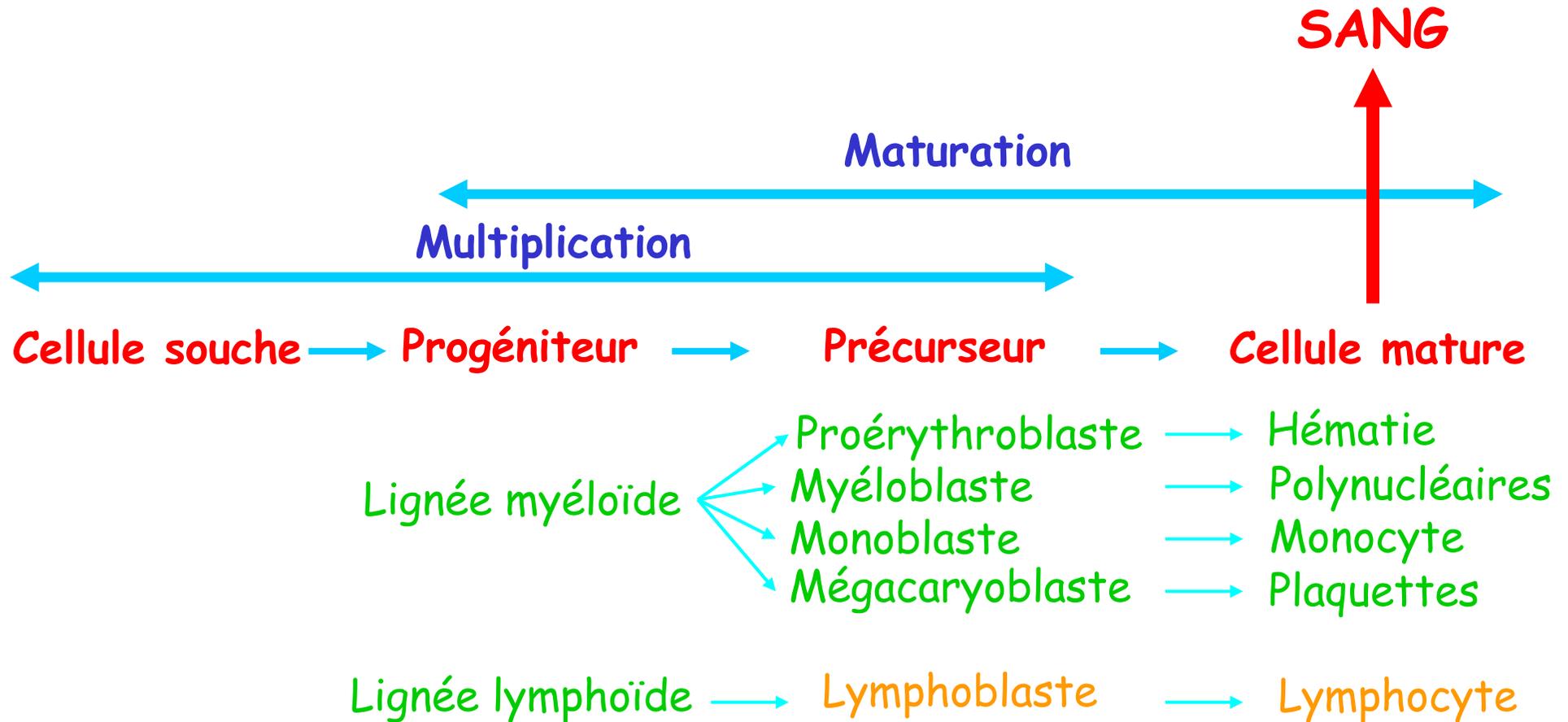
# Étapes de l'hématopoïèse

## Hématopoïèse

FIG. 17



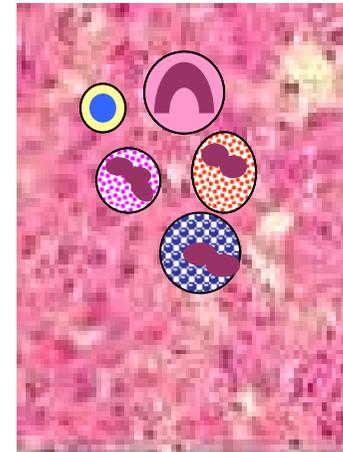
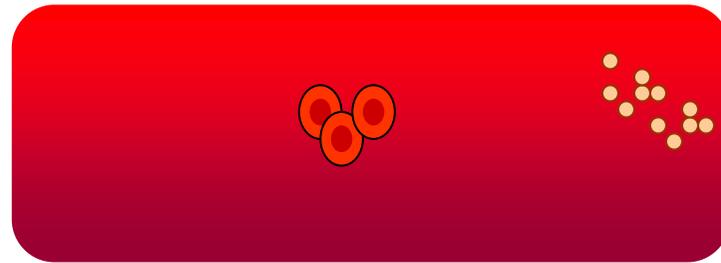
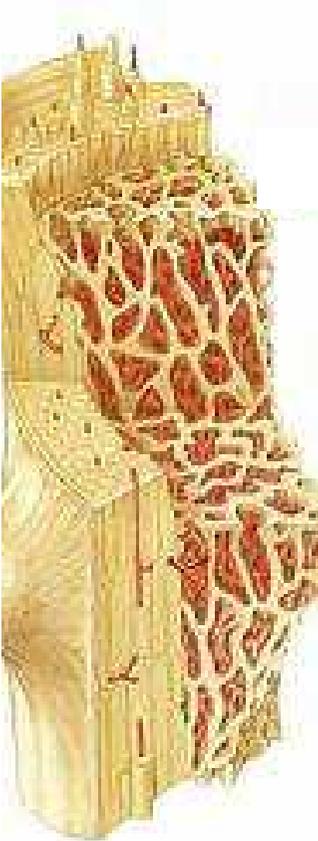
# Schéma général de l'hématopoïèse



**Production**

**Transport**

**Fonction**



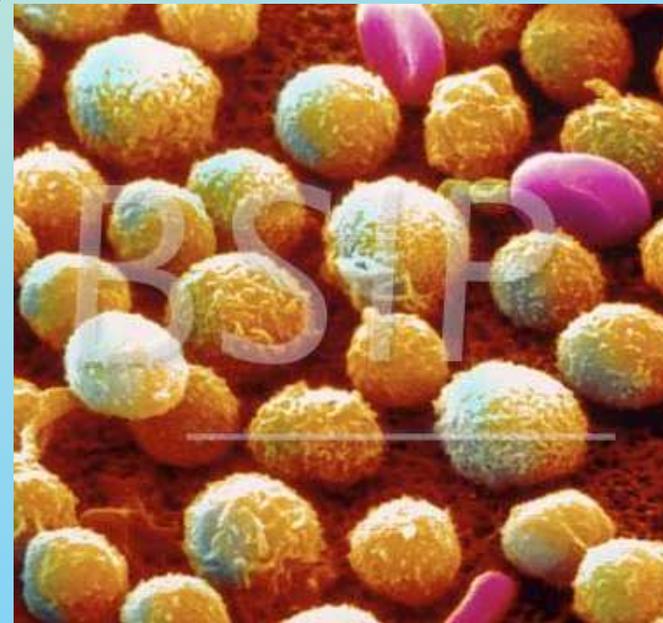
**Moelle osseuse**

**Sang**

**Tissus**

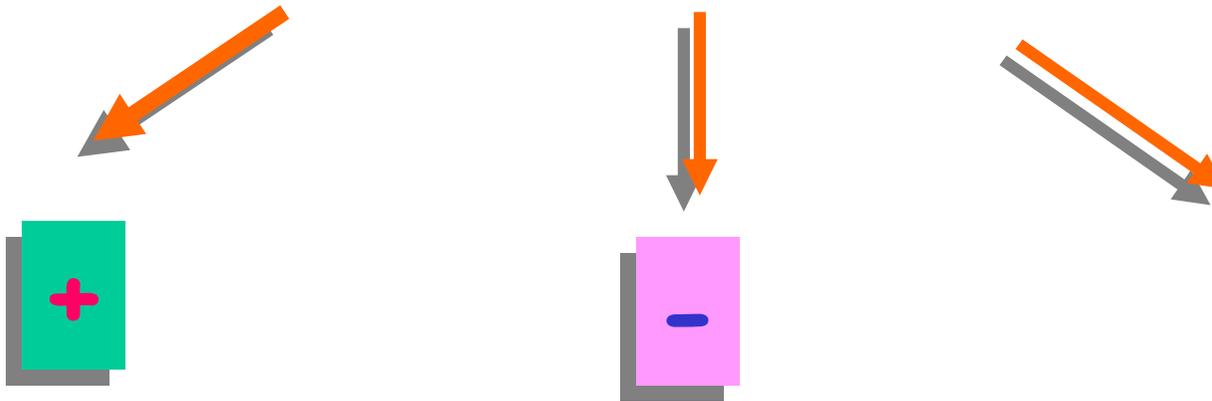


# Régulation de l'hématopoïèse



# Régulation de l'hématopoïèse

Multifactorielle



Facteurs de croissance

Facteurs de régulation négative

Stroma médullaire

## Facteurs de croissance hématopoïétiques

- Glycoprotéines de la famille des cytokines capables de **stimuler l'hématopoïèse** et synthétisées par divers types de cellules : Sanguines, endothéliales, fibroblastes...
- Rôle : régulation de la **croissance** et des **fonctions** des cellules sanguines
- Fixation sur **récepteurs membranaires** de grande affinité
- Mode d'action : principalement **paracrine** ou **autocrine** (très faibles doses) → Différence avec hormones (endocrine)

# FACTEURS DE CROISSANCE

1) Facteurs de promotion

2) Facteurs multipotents

3) Facteurs restreints

# 1) Facteurs de promotion

● augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire

● sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs de croissance

→ Stade précoce de l'hématopoïèse (cellules souches)

**IL1** (Interleukine1)

**IL4** (Interleukine4)

**IL6** (Interleukine6),

**SCF** (Stem Cell Factor)

## 2) Facteurs multipotents

permettent la survie et la différenciation des cellules souches les plus immatures lorsque celles-ci ont **déjà été sensibilisées** par les facteurs de promotion

→ Stade précoce de l'hématopoïèse (cellules souches et jeunes progéniteurs)

**GM-CSF**

(Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor)

**IL3**

(Interleukine3)

### 3) Facteurs restreints

Agissent sur les cellules souches déjà engagées (précurseurs) en favorisant leur multiplication et leur maturation

Effet limité à 1 lignée cellulaire

→ Stade final de l'hématopoïèse (précurseurs)

<b>EPO</b> (Erythropoïétine)	→	lignée <b>érythrocytaire</b>
<b>IL5</b> (Interleukine)	→	lignée granuleuse <b>éosinophile</b>
<b>G-CSF</b> (Granulocyte-Colony stimulating Factor)	→	lignée granuleuse <b>neutrophile</b>
<b>IL4</b> (Interleukine4)	→	lignée granuleuse <b>basophile</b>
<b>M-CSF</b> (Macrophage Colony stimulating Factor)	→	lignée <b>monocytaire</b>
<b>IL6</b> (Interleukine6)	┌ └→	lignée <b>mégacaryocytaire</b>
<b>TPO</b> (Thrombopoïétine)		
<b>IL7</b> (Interleukine7)	→	lignée <b>lymphocytaire</b>

# FACTEURS DE REGULATION NEGATIVE

**Inhibent** l'hématopoïèse de façon générale ou spécifique

**TGF  $\beta$**  (Transforming growth Factor  $\beta$ )

Inhibe croissance Progéniteurs précoces *in vitro*

**TNF  $\alpha$**  (Tumor nécrosis Factor  $\alpha$ )

Produit par monocytes et lymphocytes T

**Interférons**

Protéines produites par de nombreuses cellules (dont lymphocytes)  
notamment lorsqu'elles sont attaquées par un virus

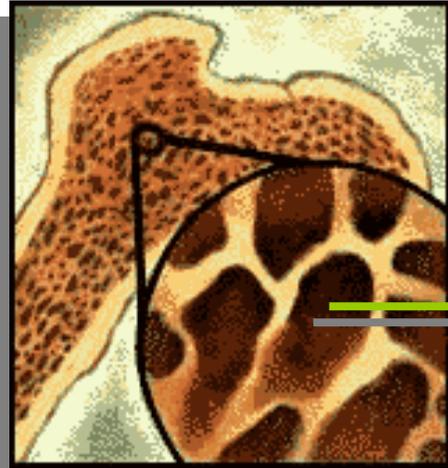
antimitotiques (antivirales)

activent macrophages et phagocytose

# LE STROMA MEDULLAIRE

Tissu de **soutient** et de **nutrition** de toutes les cellules hématopoïétiques : constitué de différents types de **cellules** baignant dans une **matrice extracellulaire**

## Composition du stroma cellulaire



**Toutes ces cellules sont capables de sécréter les facteurs de croissance**

### MATRICE EXTRACELLULAIRE

Sécrétée par les cellules du stroma, c'est un réservoir de facteurs de régulation de l'hématopoïèse

### CELLULES

Cellules de la matrice cellulaire osseuse

Cellules endothéliales (capillaires)

Fibroblastes

Adipocytes

Lymphocytes T

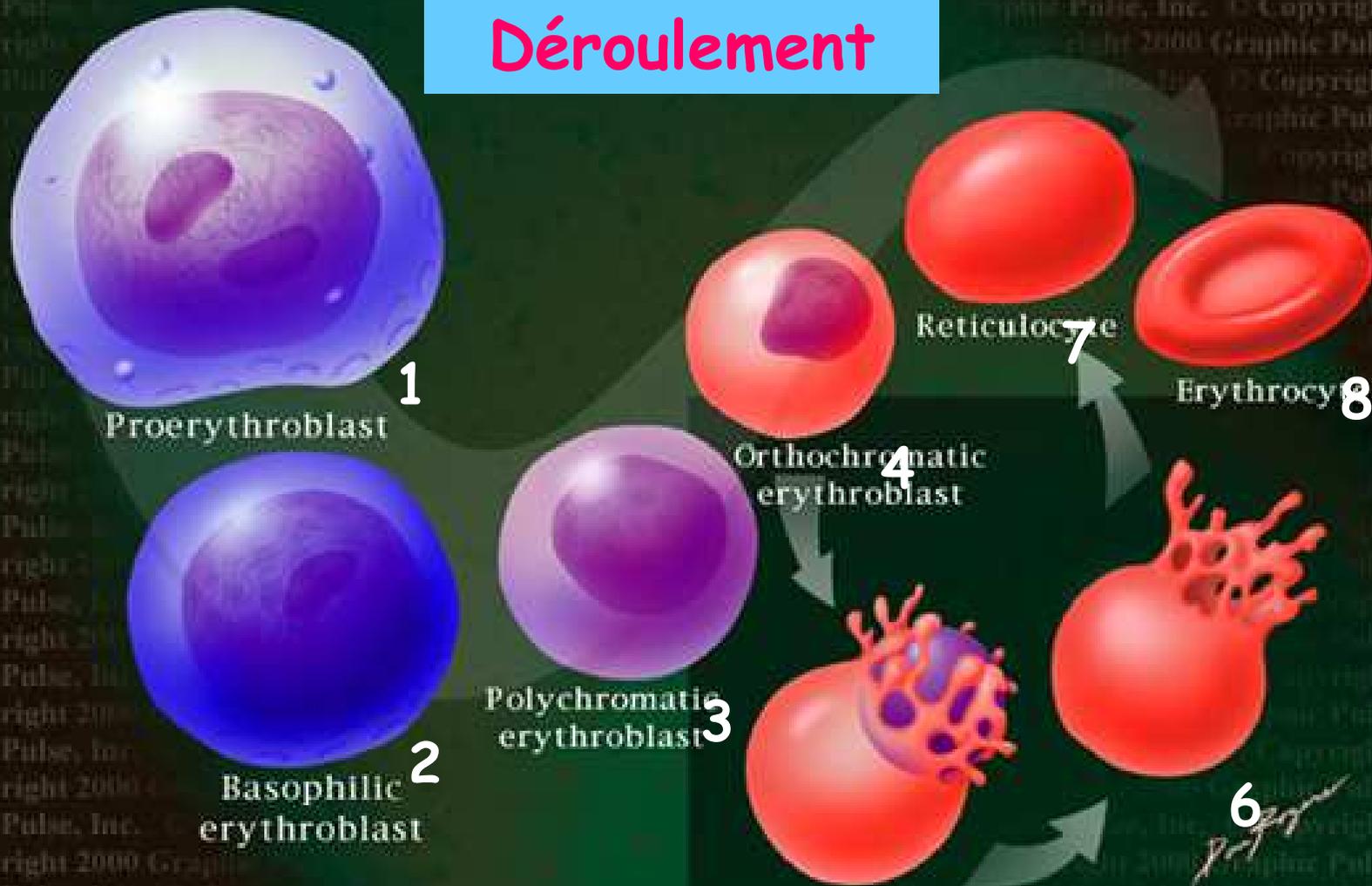
Monocytes-macrophages

Cellules musculaires lisses

# L'Érythropoïèse

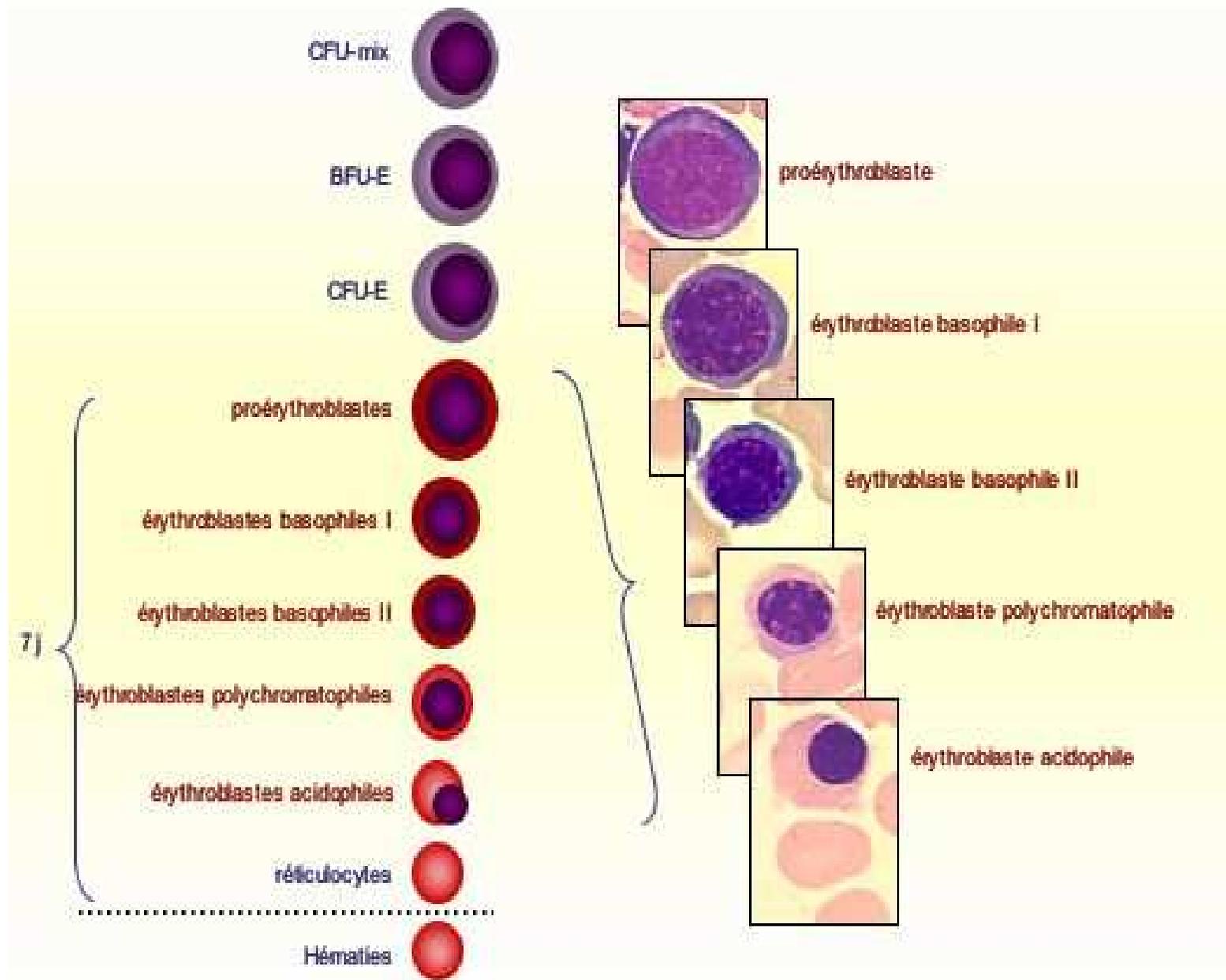


## Déroulement

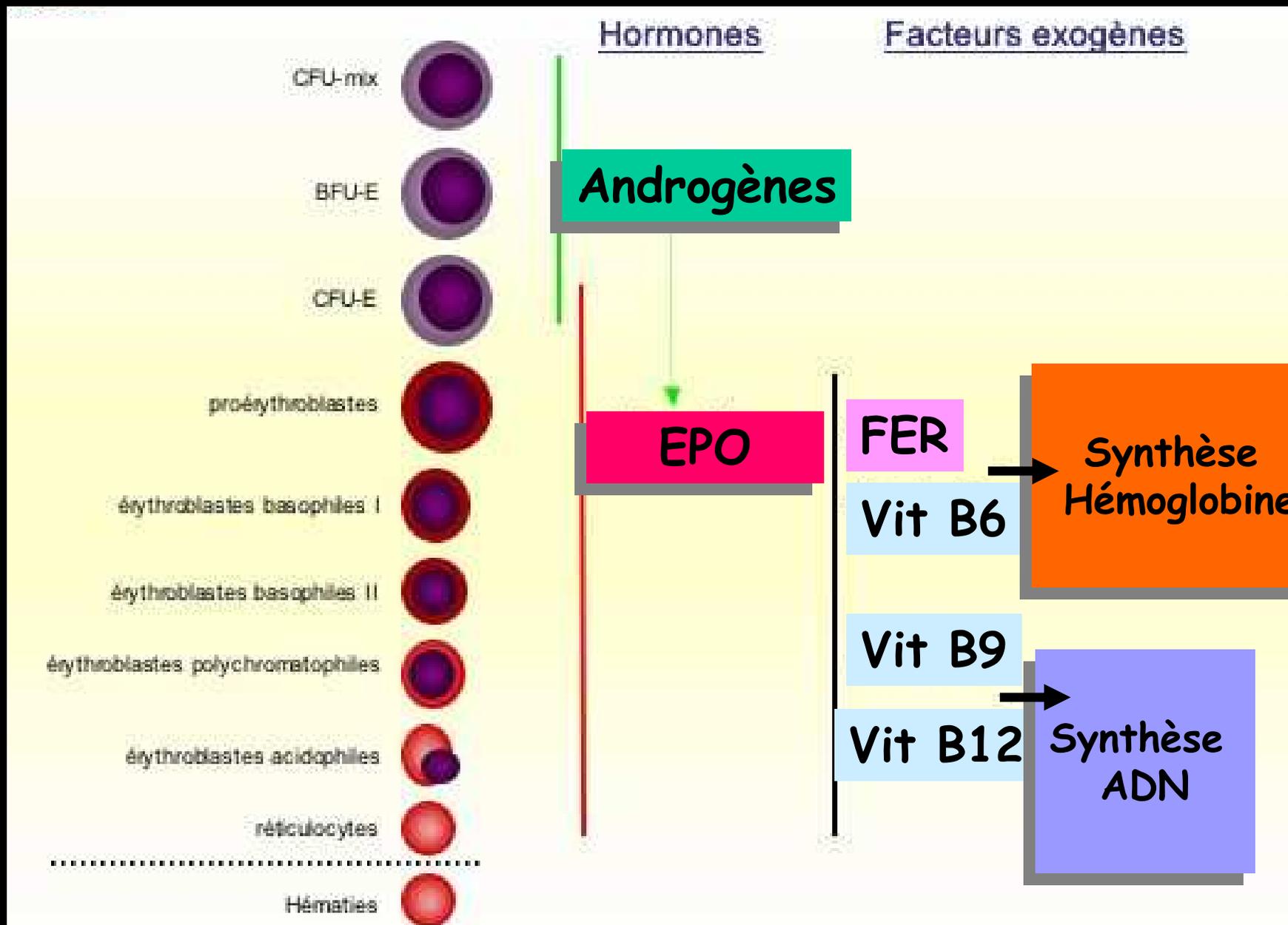


Caractérisée par :

Perte du noyau  
Synthèse d'hémoglobine



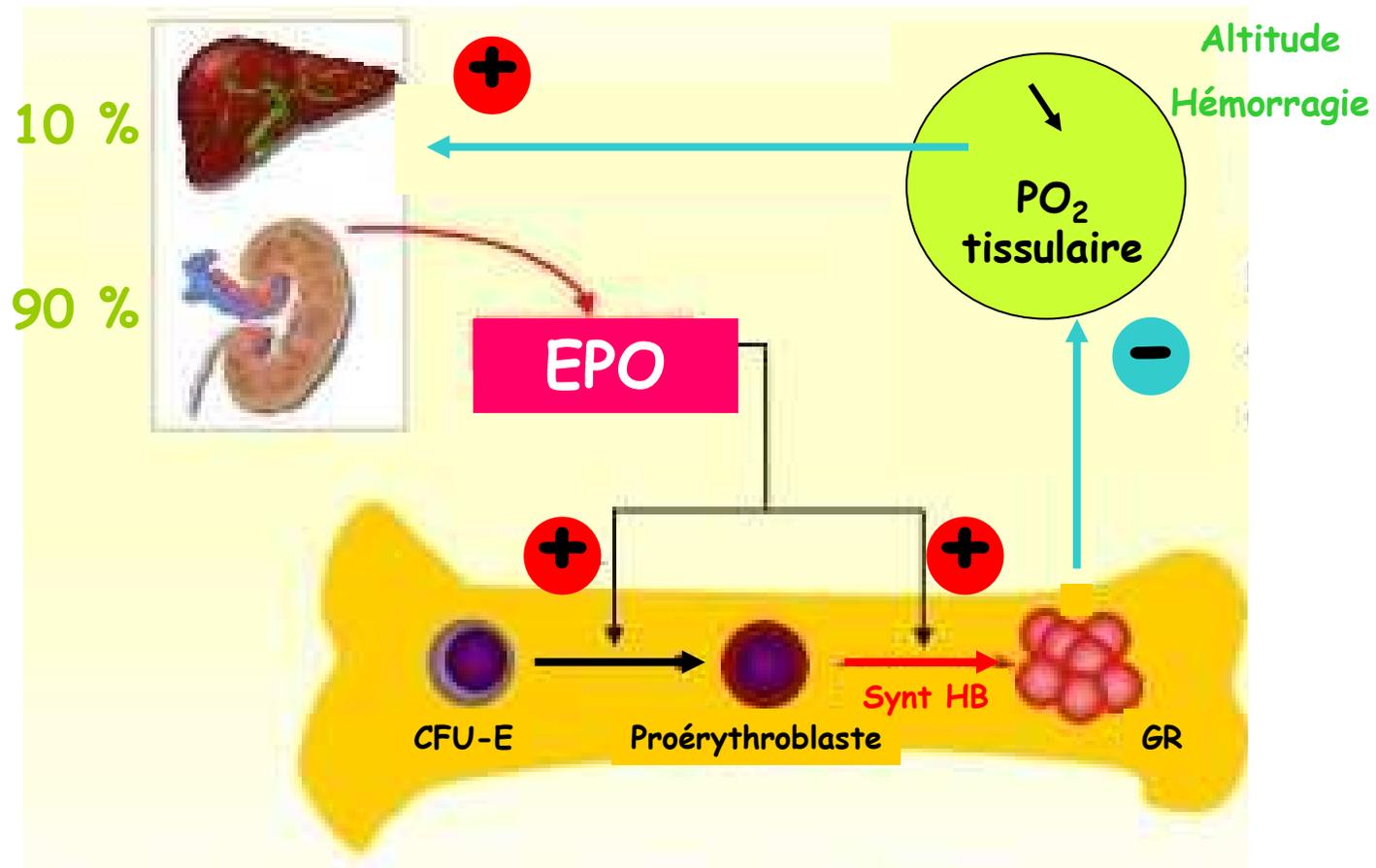
# Les Étapes de l'Erythropoiese

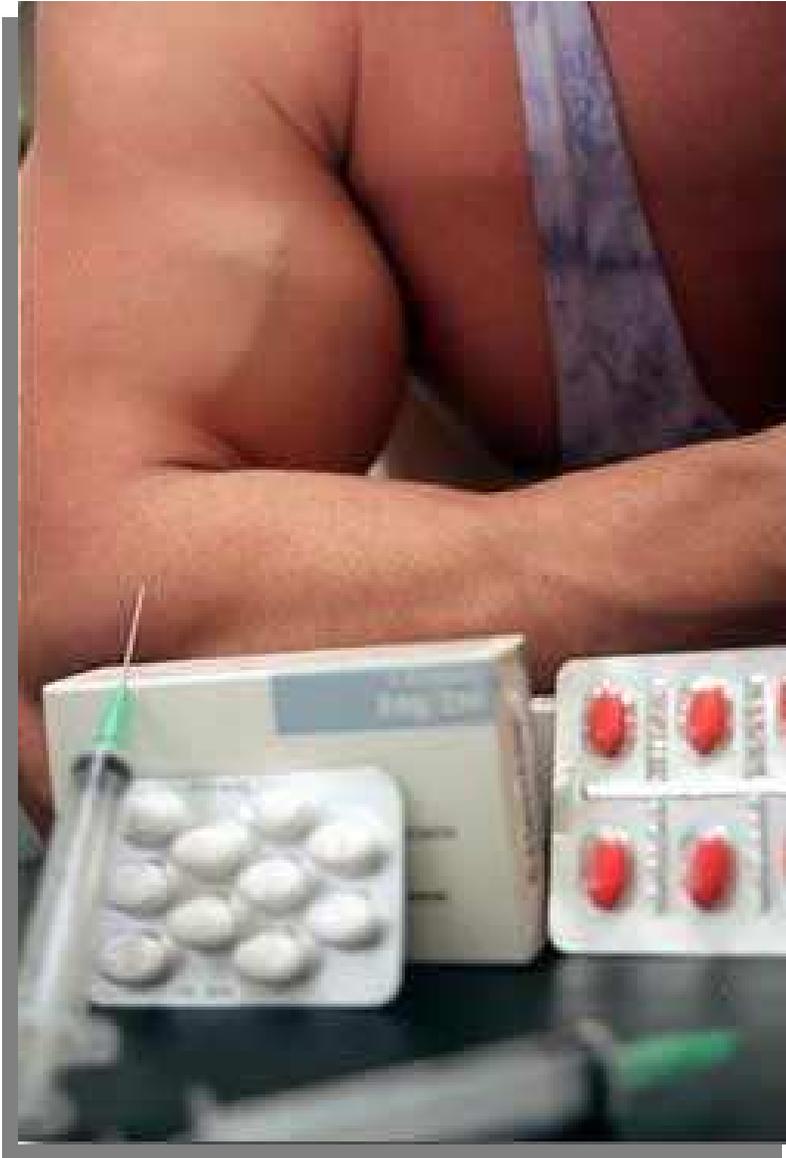


# Régulation de l'érythropoïèse

# Régulation de l'érythropoïèse par L'EPO

## Hormone glycoprotéique





# DOPAGE

EPO

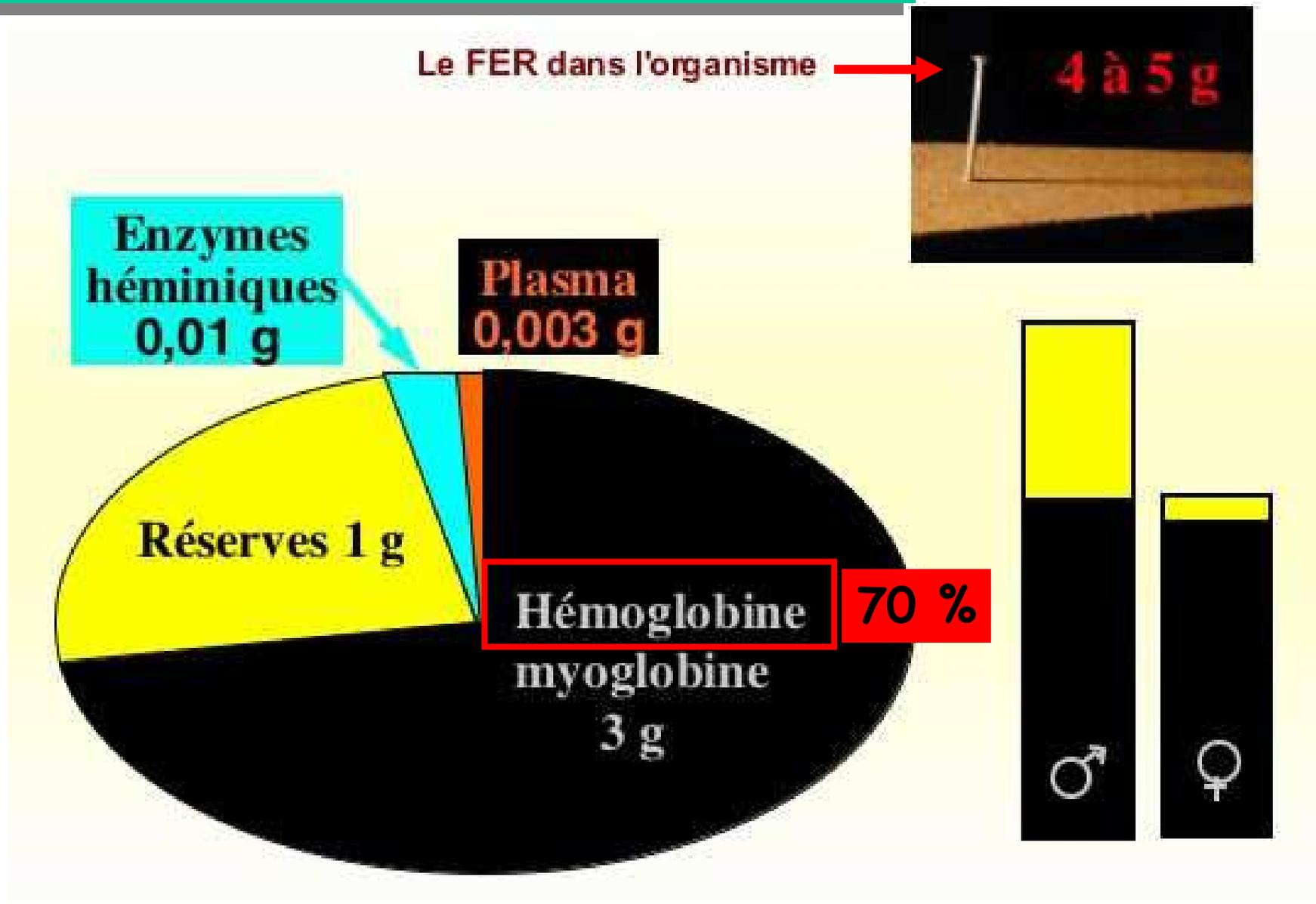


45% → 65%  
de  
Globules rouges  
(hématocrite)

Risques de  
thromboses !!!

FIG. 21

# Régulation de l'érythropoïèse par le Fer



# Régulation de l'érythropoïèse par les Vit B9 et B12

**Vitamine B9**  
(Acide Folique)

**Vitamine B12**  
(Cobalamine)

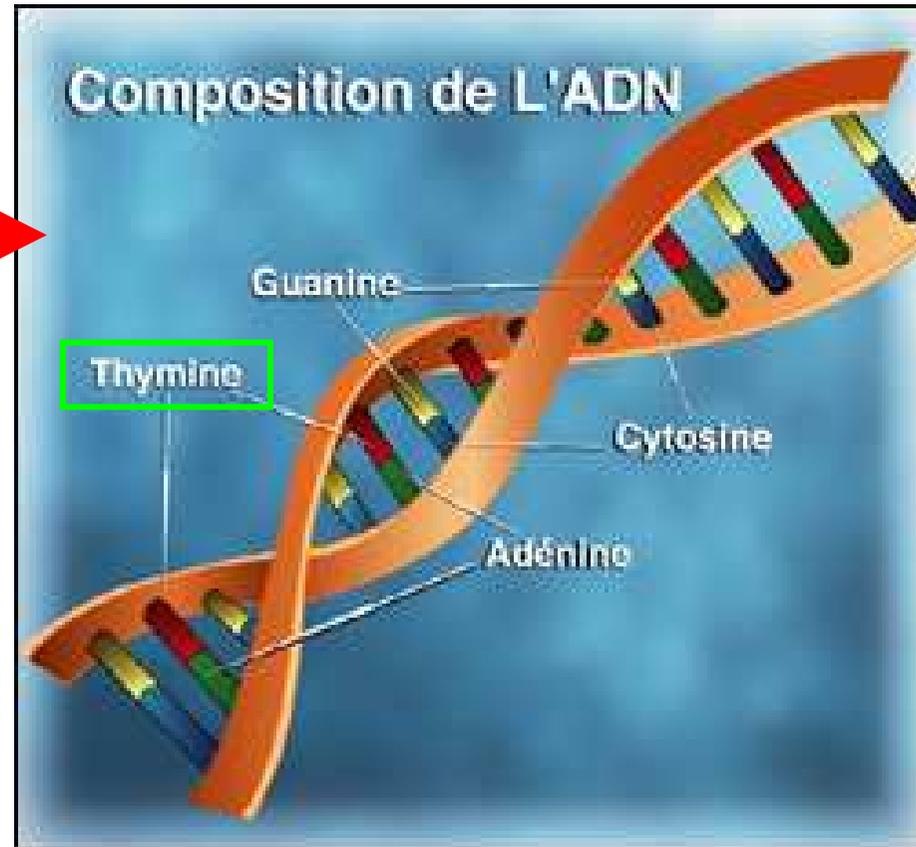
**Rôle** →

Synthèse des acides nucléiques

**Carence**

Hématopoïèse inefficace

Effets plus marqués sur  
érythropoïèse : **anémie  
mégaloblastique**



→ **Vitamines « anti-mégaloblastiques »**

## Acide folique (Vitamine B9)

### Rôle :

Indispensable à la synthèse d'acide thymidilique donc à la synthèse de l'ADN (mitoses)  
Synthèse de méthionine

### Apport :

Alimentaire (besoins 300µg/j) mais besoins accrus pendant grossesse

### Stockage :

Foie (réserves faibles de 3 à 4 mois)

### Carence :

Fréquente

Apports alimentaires insuffisants  
Mauvaise utilisation (alcool, médicaments)  
Mauvaise absorption  
Grossesse



Inhibition des mitoses, particulièrement dans la moelle osseuse d'où :

Anémie (mégalo-blastique) + Thrombopénie + Neutropénie

# Cobalamine (Vitamine B12)

## Rôle :

Indispensable à la synthèse d'acide thymidilique donc à la synthèse de l'ADN (mitoses)  
Synthèse de méthionine (myéline)

## Apport :

Aliments d'origine animale (besoins 2 à 3  $\mu\text{g}/\text{j}$ )

## Stockage :

Foie ( réserves de 4 ans ! )

## Transport:

Digestif : Facteur intrinsèque (estomac)  
Sanguin : Transcobalamines

## Carence :

Rare

Rarement d'apport alimentaire  
Carence d'absorption ( facteur intrinsèque, atrophie gastrique, absence récepteurs iléon...)



Inhibition des mitoses, particulièrement dans la moelle osseuse d'ou :

Anémie (mégaloblastique) + Thrombopénie + Neutropénie

## Résumé-Conclusion

La majorité des cellules sanguines matures sont destinées à **vivre** seulement de **quelques heures (PN)** à **quelques semaines (GR)** avant d'être détruites.

Afin de compenser cette destruction rapide, le système hématopoïétique doit **produire environ  $10^{13}$  cellules par jour**

Cette intense production journalière a lieu normalement dans la **moelle osseuse** chez l'homme et est régulée par un système complexe de **facteurs de croissance et d'inhibiteurs**, le tout dans un écosystème très adapté: le micro-environnement ou **stroma** médullaire.