

Item n°0

Introduction générale à l'hématologie: rappels sur l'hématopoïèse et la lymphopoïèse

Connaître les grands mécanismes de l'hématopoïèse nécessaires à la compréhension de la physiopathologie des hémopathies bénignes et/ou malignes

Généralités - Hématopoïèse

Physiopathologie et définition

- Différenciation et renouvellement des 3 lignées matures du sang à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) multipotente.
- Schéma: CSH → progéniteurs → précurseurs → éléments figurés matures.
- Selon une différenciation pyramidale.
- Dans la vésicule vitelline puis dans la région para-aortique (3^e semaine au 2^e mois), puis dans le foie et la rate au cours de l'embryogénèse et de la vie fœtale.
- Dans la **moelle osseuse (MO)** chez l'adulte: évaluation par un myélogramme.
- Sous le contrôle de facteurs de croissance et de transcription.
- Scission rapide des progéniteurs CFU-GEMM (lignée « myéloïde ») et CFU-L (lignée « lymphoïde »).
- La taille diminue et le rapport nucléo-cytoplasmique augmente avec la maturation, la chromatine se condense.
- Deux micro-environnements clés:
 - La moelle osseuse (MO).
 - Les organes lymphoïdes secondaires (OLS: rate, ganglion, MALT).

Lignée myéloïde

■ Érythroïde

- Éléments de différenciation terminale: hématies, ou érythrocytes, ou « globules rouges ».
- Différenciation progressive de la CSH en CFU-GEMM, BFU/CFU-E (progéniteurs), puis en érythroblastes (précurseurs), en réticulocytes énucléés, et enfin en érythrocytes ou hématies matures.
- Facteur de différenciation terminale: érythropoïétine (EPO).
- Rôle: transport de l'oxygène des poumons vers les tissus via l'hémoglobine.

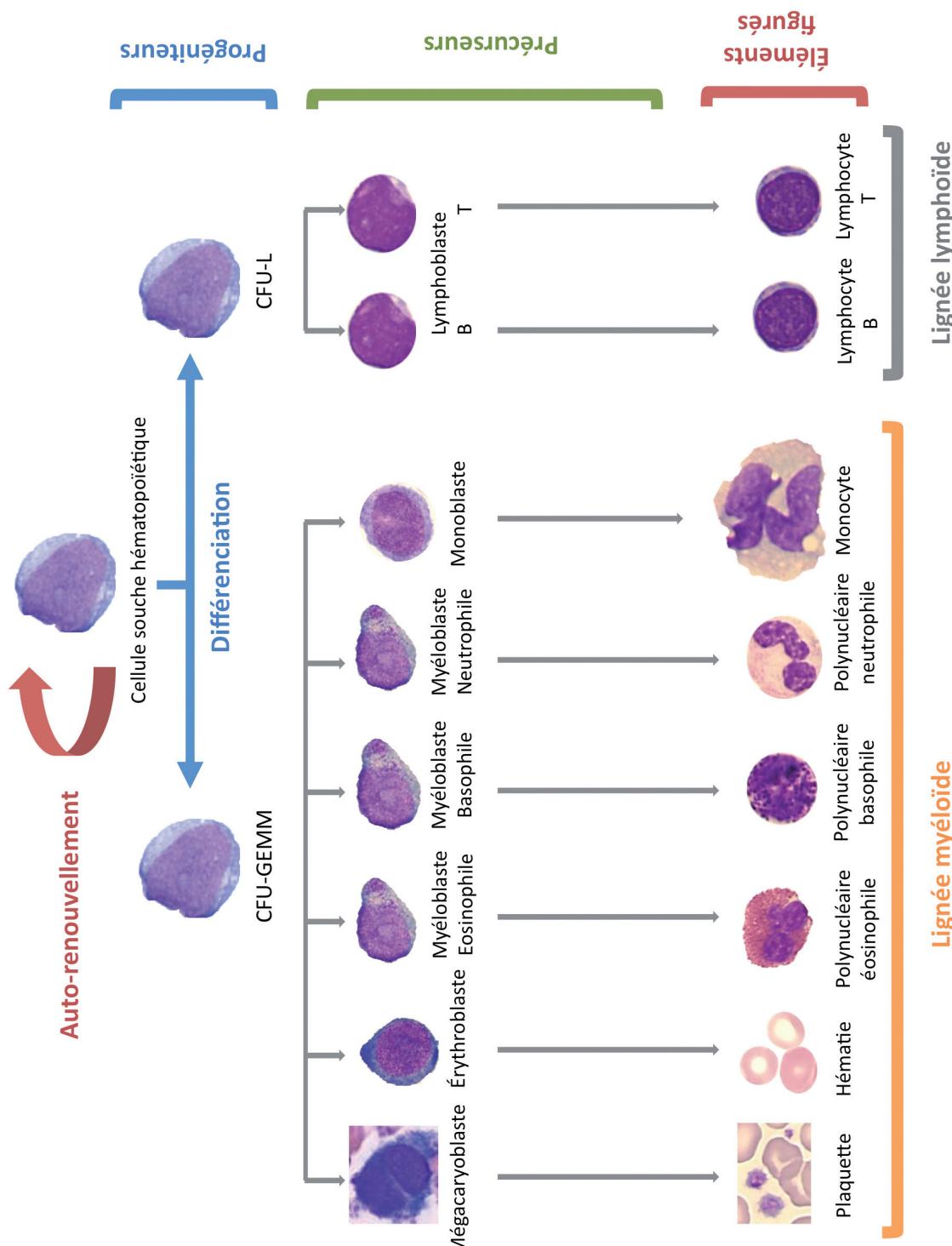


Figure 1: Schéma simplifié de l'hématopoïèse

■ Mégacaryocytaire

- Éléments de différenciation terminale: plaquettes ou thrombocytes.
- Différenciation progressive de la CSH en CFU-GEMM, CFU-Mk (progéniteurs), puis en mégacaryoblastes, mégacaryocytes (précurseurs), et enfin en plaquettes.
- Le mégacaryocyte est une cellule géante qui se fragmente (endomitoses) pour donner les plaquettes (plus petits éléments figurés du sang).
- Facteur de différenciation terminale: thrombopoïétine (TPO).
- Rôle: hémostase primaire (clou plaquettaire), inflammation.

■ Granulo-monocytaire

- Progéniteur commun aux deux lignées: CFU-GM.
- Éléments de différenciation terminale granuleuse: polynucléaires.
 - Neutrophiles (PNN).
 - Éosinophiles (PNE).
 - Basophiles (PNB).
- Différenciation progressive de la CSH en CFU-GEMM, CFU-Eo/B/GM (progéniteurs), puis en myéloblastes, myélo- et métamyélocytes (précurseurs), et enfin en polynucléaires.
- Éléments de différenciation terminale monocytaire: monocytes.
- Différenciation progressive de la CSH en CFU-GEMM, CFU-GM (progéniteurs), puis monoblastes, promonocytes (précurseurs) et enfin monocytes matures.
- Facteurs de différenciation terminale: GM-CSF (commun), G-CSF (granuleuse), M-CSF (monocytaire).
- Rôles: défense contre pathogènes ++, allergie (PNE, PNB)...

Lignée lymphoïde

- Éléments de différenciation terminale: lymphocytes B, T (CD4+ ou CD8+), NK.
- Différenciation progressive à partir d'un progéniteur lymphoïde commun (MO) soit en précurseurs B qui donneront les LB naïfs; soit en précurseurs T (thymus) qui donneront les LT naïfs; soit en précurseurs des lymphocytes NK.
- Nombreux facteurs de prolifération et de différenciation décrits.
- Rôle: immunité cellulaire (LT), immunité humorale (LB), présentation d'antigènes (LB), régulation des réponses immunitaires, immunité anti-tumorale (NK, LT).

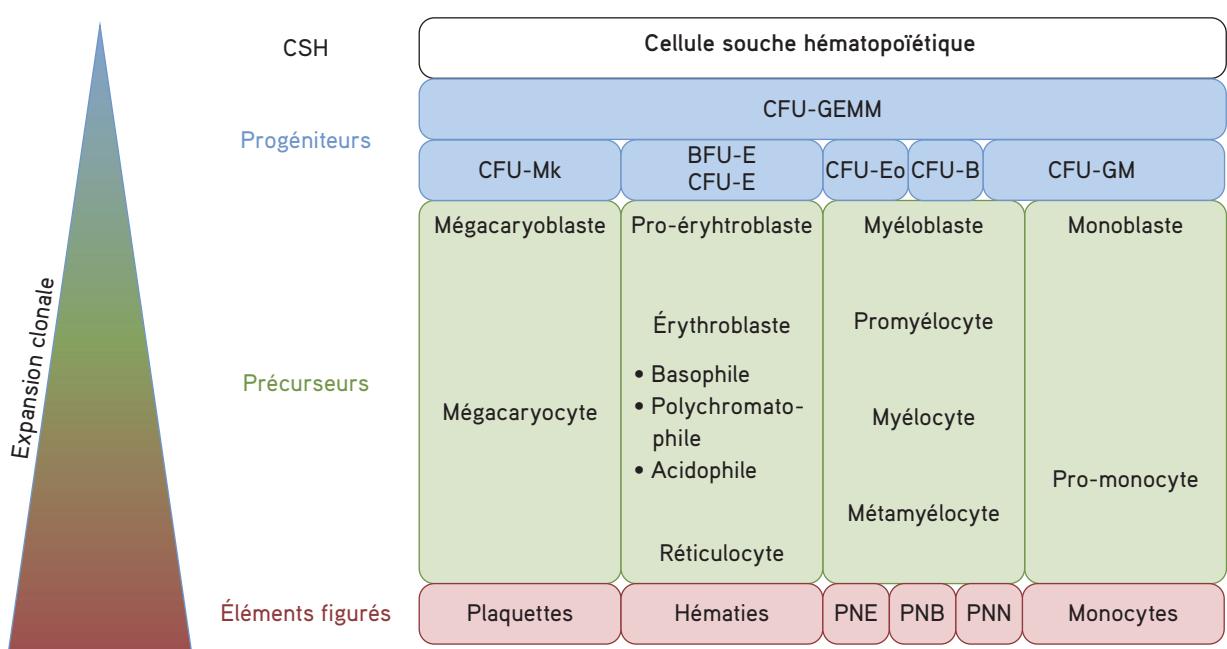


Figure 2: Principaux stades de différenciation des cellules hématopoïétiques.
Différenciation pyramidale

Pathologies de l'hématopoïèse

- L'hématopoïèse évolue selon l'âge de la vie: altération **physiologique** quantitative et qualitative par **vieillissement de la cellule souche hématopoïétique**. Ex: lymphopénie du sujet âgé.
- À tout âge, l'hématopoïèse peut néanmoins subir des **altérations pathologiques** à n'importe quel stade de maturation, aboutissant à des défauts de production des éléments matures: « insuffisance médullaire ».
- Ces altérations résultent souvent de l'acquisition d'**anomalies chromosomiques** ou **génétiques** (exceptionnellement congénitales), entraînant une dérégulation des différentes voies de contrôle de l'hématopoïèse.
- Toutes les hémopathies chroniques peuvent évoluer en forme aiguë!

Excès de prolifération

- **Leucémies aiguës**
 - Blocage de maturation à un stade précoce « **blastique** » avec prolifération en excès du clone médullaire transformé.
 - Anomalies: translocations équilibrées (t(15;17), t(8;21)...), inversions (chr 16, chr 3), mutations (FLT3, NPM1...), duplications (FLT3), hyper-expressions (WT1)...
- **Syndromes myéloprolifératifs (SMP) = néoplasies myéloprolifératives (NMP)**
 - Hyperplasie d'au moins une lignée myéloïde **sans blocage de maturation**, du progéniteur à l'élément mature.
 - Mutation de JAK2: polyglobulie de Vaquez (PV), thrombocytémie essentielle (TE), myélofibrose primitive (MFP). Mutation de calréticuline: TE, MFP.
 - Chromosome de Philadelphie: t(9 ;22) avec fusion Bcr-Abl: Leucémie myéloïde chronique (LMC).
- **Lymphomes**
 - Au sein des OLS, possible envahissement médullaire et extra-ganglionnaire.
 - Prolifération tumorale de lymphocytes bloqués à un stade de différenciation variable, quelle que soit la lignée atteinte (B, T, NK).
 - Résultat de mutations ou de translocations (ex: lymphome du manteau, t(11 ;14)).
 - Évolution agressive ou indolente selon le type de lymphome.

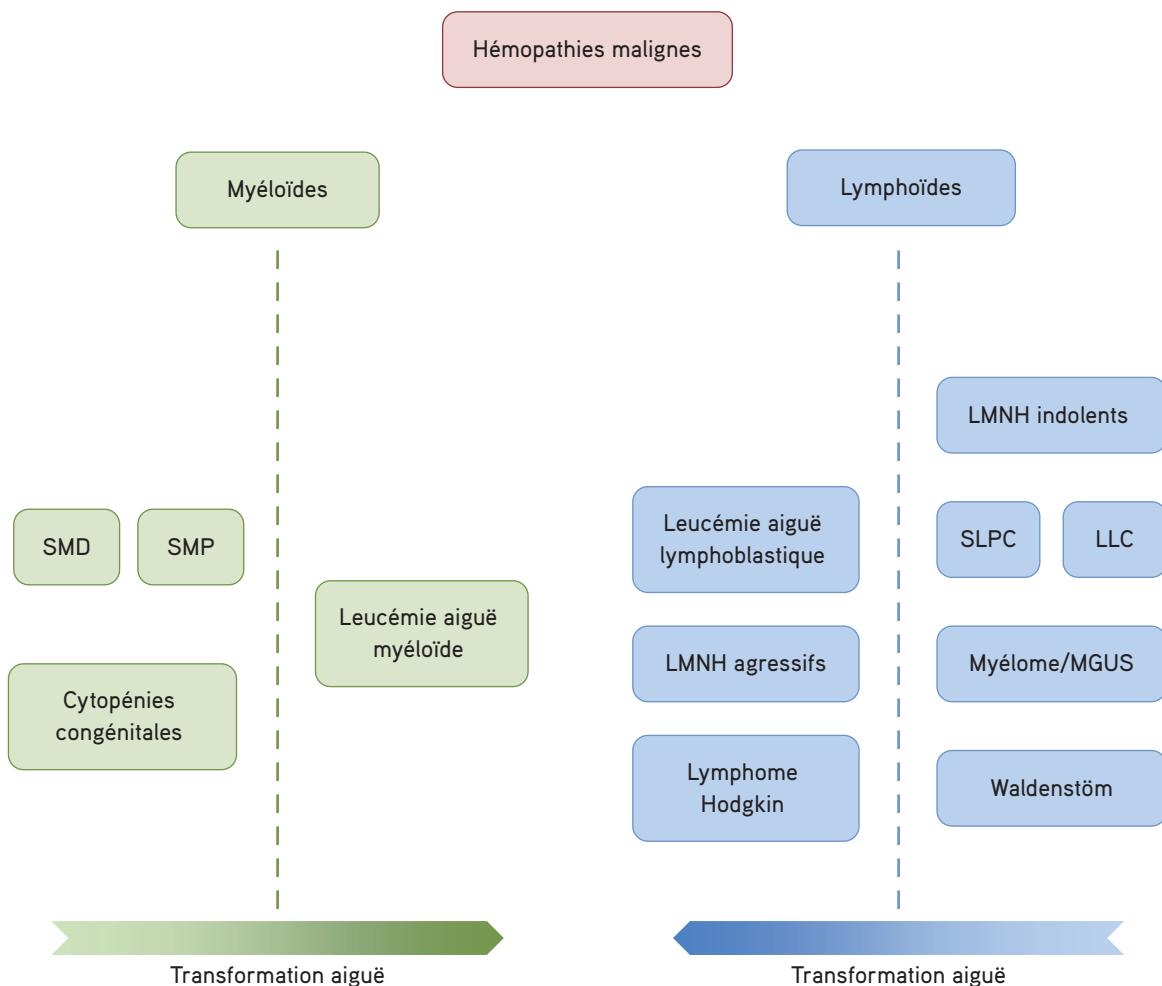


Figure 3: Répartition schématique des grandes classes de pathologies de l'hématopoïèse

Défaut de prolifération

- **Aplasie médullaire idiopathique**
 - Pancytopenie périphérique par insuffisance médullaire.
 - Parfois associée à un clone HPN: hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- **Cytopénies congénitales...**
 - Neutropénie de Kostmann, amégacaryocytose congénitale, anémie de Blackfan Diamond.
- **... ou acquises**
 - Érythroblastopénie auto-immune, agranulocytose médicamenteuse, carence folates/B12.

Anomalies qualitatives et quantitatives

- **Syndromes myélodysplasiques**
 - Cytopénies, mais moelle riche en précurseurs.
 - Liés à une atteinte de la cellule souche hématopoïétique.
 - Anomalies moléculaires/chromosomiques récurrentes.
 - Anomalies morphologiques: dégranulation, vacuolisation, micromégacaryocyte.
- **Formes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératives**
 - Hyperplasie d'une ou plusieurs lignées médullaires.
 - Associée à des anomalies de maturation de lignées.
 - Ex: Leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC).

CLASSIFICATION OMS 2008 des hémopathies malignes

1. Néoplasies myéloprolifératives
2. Hémopathies myéloïdes ou lymphoïdes avec hyperéosinophilie et anomalies moléculaires des gènes de récepteurs aux facteurs de croissance
3. Syndromes frontières myéloprolifératifs/myélodysplasiques: SMP/SMD
4. Syndromes myélodysplasiques
5. Leucémies aiguës myéloïdes
6. Leucémies aiguës lymphoblastiques B/T
7. Autres leucémies aiguës inclassables, dont leucémies à phénotype mixte.
8. Hémopathies lymphoïdes B, aiguës ou chroniques
9. Hémopathies lymphoïdes T, aiguës ou chroniques
10. Lymphome de Hodgkin
11. Tumeurs histiocytaires et des cellules dendritiques
12. Hémopathies lymphoprolifératives post-transplantation d'organe

Caractères généraux		
	Richesse	Normale
Mégacaryocytes		Nombre normal
Etude quantitative		
Blastes	1	%
Myéloblastes	2	%
Promyélocytes	1	%
Myélocytes neutrophiles	11	%
Métamyélocytes neutrophiles	14	%
Polynucléaires neutrophiles	26	%
Myélocytes éosinophiles	3	%
Polynucléaires éosinophiles	1	%
Proérythroblastes	2	%
Erythroblastes basophiles	1	%
Erythroblastes polychromatophiles	11	%
Erythroblastes acidophiles	14	%
Lymphocytes	9	%
Plasmocytes	1	%
Série monocytaire	3	%

50-75 %

8-30 %

3-20 %

Commentaires:

Moelle de richesse normale, polymorphe, sans excès de blastes.

Figure 4: Exemple de myélogramme normal chez l'adulte,
avec répartition attendue des différentes lignées