

partie II:  
L'hématopoïèse



## INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'hématopoïèse (du grec *haima* = sang, *poiein* = produire) désigne l'ensemble des mécanismes biologiques responsables de la formation, du renouvellement et de la différenciation des cellules sanguines à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH).

- C'est un **processus continu, régulé et organisé**, permettant le maintien des concentrations cellulaires sanguines nécessaires à la survie de l'organisme:

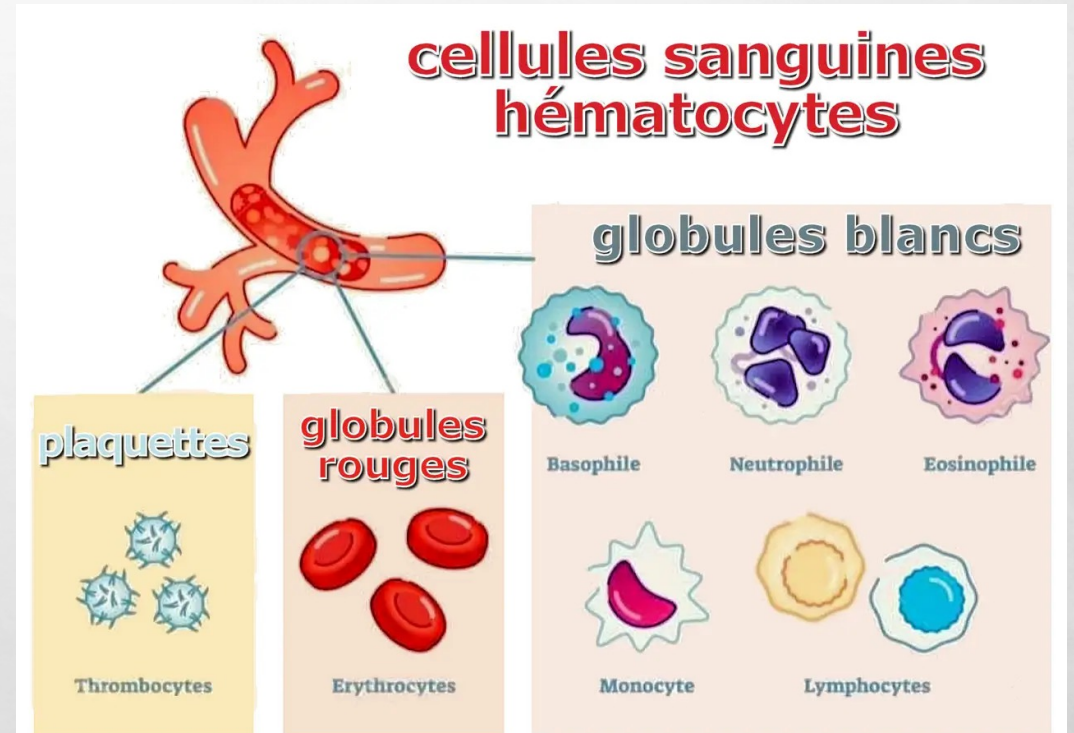


- **Maintenir un nombre constant de cellules sanguines,**
- **Remplacer les cellules détruites ou âgées,**
- **Adapter la production selon les besoins physiologiques (hypoxie, infection, hémorragie...).**

## Définition :

L'hématopoïèse est le processus par lequel les **cellules souches multipotentes** se différencient et se transforment en cellules matures :

- **Érythrocytes (GR)** → transport d'oxygène,
- **Leucocytes (GB)** → défense immunitaire,
- **Thrombocytes (plaquettes)** → hémostase.



# **Ontogénie de l'hématopoïèse**

Évolution de l'hématopoïèse au cours du développement embryonnaire et postnatal

L'hématopoïèse ne se déroule pas toujours dans le même organe tout au long de la vie.

Au cours du développement embryonnaire, **les sites de production des cellules sanguines changent successivement** pour s'adapter aux besoins de l'organisme en croissance.

## Etapes d' **Ontogénie de l'hématopoïèse**

Elle se déroule en **trois grandes phases successives** :

**1. Hématopoïèse mésoblastique (ou primitive)**

**2. Hématopoïèse hépatosplénique (fœtale)**

**3. Hématopoïèse médullaire (définitive)**

## Phase mésoblastique (ou vitelline)

**Période**

3<sup>e</sup> à 6<sup>e</sup> semaine du développement embryonnaire

**Siège**

**Sac vitellin** (mésoderme extra-embryonnaire)

Formation des **îlots sanguins de Wolff et Pander**: Ce sont de petites structures formées dans le **mésoderme du sac vitellin**. Ils contiennent : **au centre** : les **cellules hématopoïétiques primitives**, **à la périphérie** : des **cellules endothéliales** formant les premiers vaisseaux.

**Cellules produites**

Érythroblastes primitifs **nucléés**, contenant de l'**hémoglobine embryonnaire** (Hb Gower, Hb Portland)

**Particularités**

- Aucune production de leucocytes ou plaquettes.

## Phase hépatosplénique (ou fœtale)

<b>Période</b>	2 <sup>e</sup> au 6 <sup>e</sup> mois
<b>Siège principal</b>	<b>Foie fœtal</b> , puis <b>rate</b>
<b>Cellules produites</b>	Toutes les lignées : Érythroïdes (érythroblastes anucléés) Granulocytes, monocytes, mégacaryocytes
<b>Hémoglobine</b>	Hémoglobine fœtale ( <b>HbF</b> )  - Le <b>foie</b> devient le principal organe hématopoïétique.- La <b>rate</b>
<b>Particularités</b>	participe secondairement à la formation de lymphocytes.- Le <b>thymus</b> commence la différenciation des lymphocytes T.

## Hématopoïèse médullaire (définitive)

<b>Période</b>	À partir du 5 <sup>e</sup> mois jusqu'à la vie adulte
<b>Siège</b>	<b>Moelle osseuse</b>
<b>Cellules produites</b>	Toutes les lignées cellulaires (érythroïdes, myéloïdes, lymphoïdes, mégacaryocytaires)
<b>Hémoglobine</b>	Hémoglobine adulte ( <b>HbA</b> )  - La moelle devient le <b>site exclusif après la naissance.</b> - Les cellules
<b>Particularités</b>	souches hématopoïétiques (CSH) migrent vers la <b>moelle rouge.</b> -  L'hématopoïèse se poursuit toute la vie.

# Les compartiments cellulaires de l'hématopoïèse

On distingue **quatre grands compartiments cellulaires** selon le degré de différenciation et de spécialisation.

**1 Compartiment des cellules souches hématopoïétiques (CSH)**

2. Le compartiment des progéniteurs

**3. Le compartiment des précurseurs**

4. Le compartiment des cellules matures

# Le compartiment des cellules souches hématopoïétiques (CSH)

## Définition

Les **cellules souches hématopoïétiques** constituent la **population fondatrice** de tout le système sanguin.

Elles sont **rares** (environ 0,01 % des cellules médullaires) mais indispensables.

## Caractéristiques

- **Auto-renouvellement** : capacité à se multiplier sans perdre leur potentiel.
- **Multipotence** : aptitude à générer toutes les lignées sanguines (érythroïdes, myéloïdes, lymphoïdes, mégacaryocytaires).
- **Quiescence** : elles restent souvent au repos et ne s'activent que selon les besoins physiologiques.

## Localisation

Elles résident dans la **niche hématopoïétique** de la **moelle osseuse**, en contact étroit avec :

- les **cellules stromales** (fibroblastes, ostéoblastes, macrophages)
- les **sinusoïdes médullaires**
- la **matrice extracellulaire**.

## 2. Compartiment des progéniteurs

Le compartiment des progéniteurs représente **une étape intermédiaire** entre les cellules souches hématopoïétiques (CSH) et les précurseurs spécifiques.

Il regroupe des cellules déjà engagées dans la différenciation, mais qui conservent encore **un potentiel multipotent** ou restreint.

Ces progéniteurs constituent le principal compartiment prolifératif de l'hématopoïèse et assurent la production continue des cellules sanguines selon les besoins physiologiques de l'organisme.

## Caractéristiques générales des progéniteurs

<b>Origine</b>	Issues des CSH par division asymétrique
<b>Potentiel</b>	Multipotent ou restreint (selon le stade)
<b>Capacité d'auto-renouvellement</b>	Limitée (à court terme)
<b>Activité mitotique</b>	Élevée : prolifération rapide pour alimenter les lignées
<b>Morphologie</b>	Cellules indifférenciées, de taille moyenne, à noyau volumineux et chromatine fine
<b>Localisation</b>	Moelle osseuse rouge, au sein du microenvironnement stromal
<b>Sensibilité</b>	Très réactive aux <b>facteurs de croissance hématopoïétiques</b> (IL-3, GM-CSF, EPO, TPO...)

# Classification fonctionnelle des progéniteurs

Les progéniteurs se divisent en **deux grands types**, selon leur potentiel différenciatif :

**1. Progéniteurs multipotents**

**2. Progéniteurs restreints (ou unipotents)**

# Classification fonctionnelle des progéniteurs

Les progéniteurs se divisent en **deux grands types** Selon la lignée d'appartenance

- **Progéniteur myéloïde** ( lignée érythroïde, mégacaryocytaire, granulocytaire, monocytaire)
- **Progéniteur lymphoïde** ( lymphocytes B, T, NK)

Niveau de classification	Types de progéniteurs	Exemples
<b>Selon le potentiel</b>	Multipotent / Unipotent	CFU-GEMM (multipotent) / CFU-E (unipotent)
<b>Selon la lignée</b>	Myéloïde / Lymphoïde	CFU-GEMM (myéloïde), CFU-Ly (lymphoïde)

## Caractéristiques

### 1. Grande capacité de prolifération

→ Chaque progéniteur peut générer des milliers de cellules précurseurs.

### 2. Perte progressive du potentiel multipotent

→ Spécialisation croissante au fil des divisions cellulaires.

### 3. Réponse aux facteurs de croissance spécifiques

1. **EPO (érythropoïétine)** → stimule CFU-E (érythroïde)
2. **TPO (thrombopoïétine)** → stimule CFU-Meg (plaquettes)
3. **GM-CSF / G-CSF / M-CSF** → stimulent lignées myéloïdes
4. **IL-7** → stimule la lignée lymphoïde (CFU-Ly)

### 4. Courte durée de vie

→ Quelques jours à semaines seulement avant différenciation.

## 1. **Progéniteurs multipotents**

Ce sont les premiers descendants des CSH, encore capables de donner **plusieurs lignées cellulaires**.

Type	Nom scientifique	Lignées dérivées
<b>CFU-GEMM (Colony Forming Unit – Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte, Mégacaryocyte)</b>	<b>Progéniteur myéloïde commun</b>	<b>Donne naissance aux lignées érythroïdes, granulocytaires, monocytoïdes et mégacaryocytaires</b>
<b>CFU-Lymphoid (Colony Forming Unit-Lymphoid)</b>	<b>Progéniteur lymphoïde commun</b>	<b>Donne les lignées lymphocytaires (B, T, NK)</b>

## 2. Progéniteurs restreints (ou unipotents)

Ces cellules sont engagées dans **une seule lignée** spécifique. Elles ont perdu toute multipotence mais conservent une activité proliférative intense.

Progéniteur	Lignée dérivée	Cellules obtenues
<b>CFU-E (Erythroïde)</b>	Lignée érythroïde	Érythroblastes → érythrocytes
<b>CFU-GM</b>	Lignée granulomonocytaire	Granulocytes et monocytes
<b>CFU-G</b>	Lignée granulocytaire	Neutrophiles
<b>CFU-M</b>	Lignée monocytaire	Monocytes → macrophages
<b>CFU-Meg</b>	Lignée mégacaryocytaire	Plaquettes
<b>CFU-Eo</b>	Lignée éosinophile	Éosinophiles
<b>CFU-Baso</b>	Lignée basophile	Basophiles
<b>CFU-LyB / LyT / NK</b>	Lignées lymphocytaires	Lymphocytes B, T, et cellules NK

# Le compartiment des précurseurs

## 1. Définition

Les **cellules précurseurs** sont des **cellules engagées dans une lignée spécifique** (érythroïde, granuleuse, lymphoïde, mégacaryocytaire, etc.).

Elles **ne possèdent plus la capacité d'auto-renouvellement**, mais peuvent **se diviser encore quelques fois** avant de se différencier en cellules matures.

Elles constituent le dernier stade prolifératif avant la maturation finale.

## Rôle

- **Assurer la multiplication** des cellules spécifiques à chaque lignée.
- **Acquérir progressivement les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles** des cellules sanguines.
- **Préparer la sortie médullaire** vers le sang périphérique.

## Caractéristiques générales des cellules précurseurs

### Description

**Capacité de prolifération**

Oui, mais limitée (3 à 5 divisions).

**Capacité d'auto-renouvellement**

Non.

**Morphologie**

Taille moyenne à grande, noyau volumineux, chromatine fine, cytoplasme basophile.

**Spécificité de lignée**

(érythroïde, granulocytaire, lymphocytaire...).

**Localisation**

Strictement médullaire.

**Récepteurs membranaires**

Cytokines et facteurs de croissance (EPO, GM-CSF, IL-3...).

# Les principaux types de précurseurs selon la lignée

## A. Lignée érythroïde (globules rouges)

### 1. Proérythroblaste

1. Grande cellule (15–20  $\mu\text{m}$ ), noyau central, cytoplasme très basophile.
2. Début de la synthèse d'hémoglobine.

### 2. Érythroblaste basophile → polychromatophile → orthochromatique

1. Noyau devient petit et dense.
2. Cytoplasme devient progressivement rose (acidophile).

### 3. Réticulocyte

1. Noyau expulsé, encore un peu d'ARN résiduel.
2. Se transforme en **érythrocyte mature** dans le sang.

Facteur clé : **Erythropoïétine (EPO)**, produite par le rein, stimule la différenciation érythroïde

## B. Lignée granulocytaire (neutrophiles, éosinophiles, basophiles)

1. **Myéloblaste** → grand noyau, chromatine fine, cytoplasme basophile.

2. **Promyélocyte** → apparition des **granulations azurophiles (primaires)**.

3. **Myélocyte** → granules spécifiques (neutrophiles, éosinophiles ou basophiles).

4. **Métamyélocyte** → noyau réniforme.

5. **Granulocyte mature** → noyau plurilobé.

➤ Facteurs : **G-CSF** et **GM-CSF** stimulent cette lignée.

## **C. Lignée monocyttaire**

**1.Monoblaste** → noyau rond, cytoplasme basophile.

**2.Promonocyte** → noyau réniforme.

**3.Monocyte (sang)** → deviendra **macrophage** dans les tissus.

<b>Facteur</b>	<b>Nom complet</b>	<b>Rôle principal</b>	<b>Source principale</b>
<b>M-CSF</b>	<i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> (ou <b>CSF-1</b> )	Principal facteur spécifique de la <b>lignée monocyttaire</b> : stimule la prolifération, la différenciation et la survie des monocytes et macrophages.	Cellules stromales de la moelle, fibroblastes, endothélium, macrophages.
<b>GM-CSF</b>	<i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>	Favorise la production à la fois de <b>granulocytes et de monocytes</b> à partir du progéniteur myéloïde commun (CFU-GM).	Cellules T activées, macrophages, endothélium.
<b>IL-3</b>	<i>Interleukine-3</i>	Facteur multipotent précoce qui agit sur les <b>progéniteurs myéloïdes</b> , favorisant la formation de monoblastes.	Lymphocytes T activés.
<b>IL-6</b>	<i>Interleukine-6</i>	Stimule la maturation et l'activation fonctionnelle des <b>monocytes/macrophages</b> .	Macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes.

## **D. Lignée mégacaryocytaire (plaquettes)**

**1. Mégacaryoblaste** → grande cellule, noyau unique.

**2. Mégacaryocyte** → polyploïde, cytoplasme granuleux.

**3. Plaquettes** → fragments cytoplasmiques libérés dans les sinusoides médullaires.

**Facteur : Thrombopoïétine (TPO).**

## **E. Lignée lymphoïde**

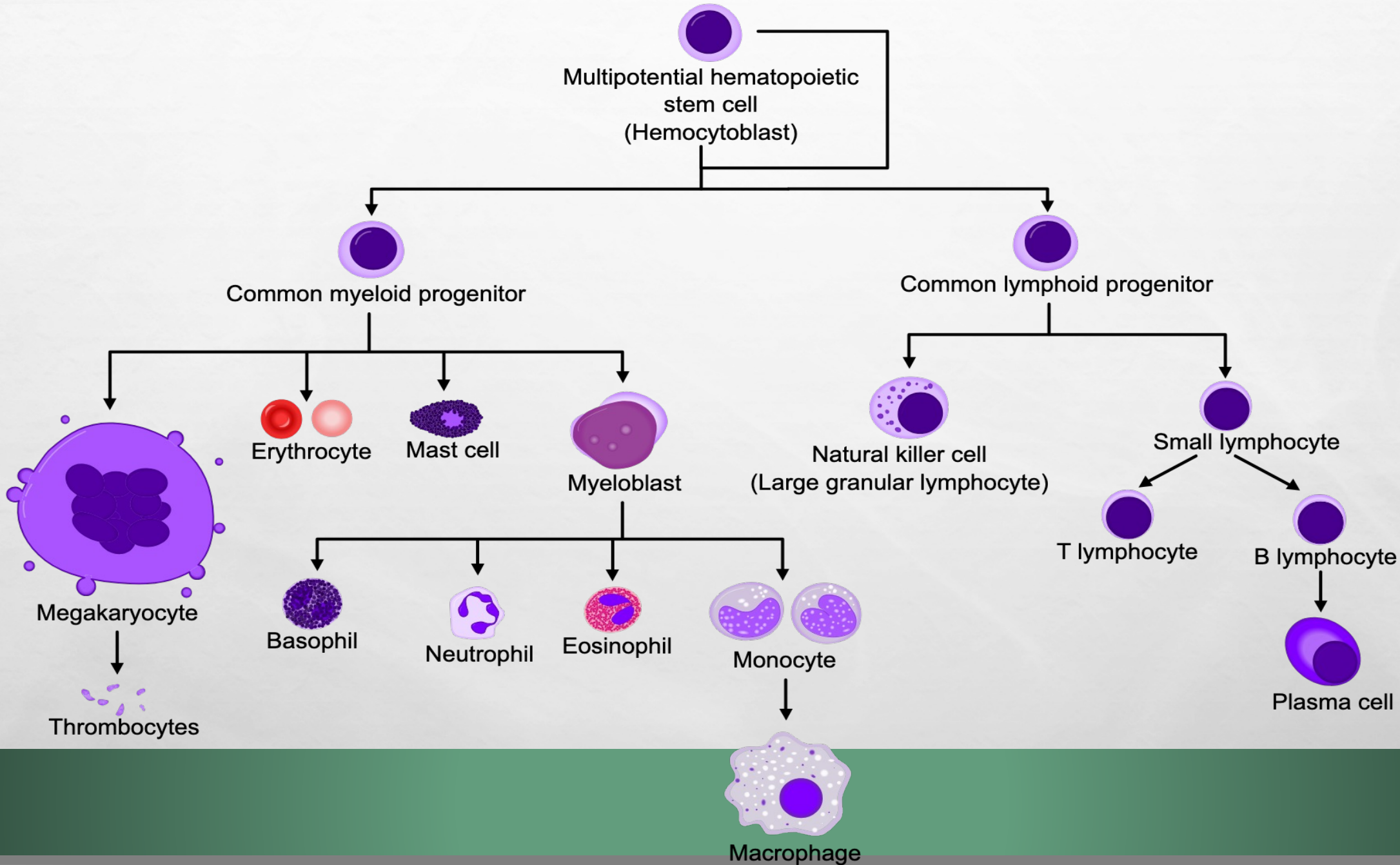
- 1.Lymphoblaste** → noyau volumineux, chromatine fine.
- 2.Prolymphocyte** → chromatine plus dense.
- 3.Lymphocyte naïf** → quitte la moelle pour le thymus (LT) ou reste dans la moelle (LB).

Facteur	Nom complet	Rôle principal	Cellules cibles / effets	Source principale
<b>IL-7</b>	<i>Interleukine-7</i>	Facteur essentiel de survie, prolifération et différenciation des précurseurs lymphoïdes.	Agit sur les <b>précurseurs B et T</b> , favorise la survie des lymphocytes naïfs.	Cellules stromales de la moelle osseuse et du thymus.
<b>IL-2</b>	<i>Interleukine-2</i>	Stimule la <b>prolifération des lymphocytes T activés</b> et la survie des <b>T régulateurs (Treg)</b> .	LT activés, Treg.	LT activés.
<b>IL-4</b>	<i>Interleukine-4</i>	Induit la <b>différenciation des LB en plasmocytes</b> et favorise le <b>profil Th2</b> des LT CD4 <sup>+</sup> .	LB, LT CD4 <sup>+</sup> Th2.	LT Th2, mastocytes.
<b>IL-15</b>	<i>Interleukine-15</i>	Essentielle pour le <b>développement et la survie des cellules NK</b> et des <b>LT mémoire CD8<sup>+</sup></b> .	Cellules NK, LT CD8 <sup>+</sup> .	Cellules dendritiques, macrophages.
<b>IL-21</b>	<i>Interleukine-21</i>	Stimule la <b>différenciation des LB</b> et la <b>coopération T–B</b> dans les centres germinatifs.	LB, LT folliculaires (Tfh).	LT Tfh (folliculaires).
<b>FLT3-L</b>	<i>Fms-like tyrosine kinase 3 ligand</i>	Favorise l'expansion des <b>progéniteurs lymphoïdes et dendritiques</b> .	CLP, précurseurs DC.	Cellules stromales médullaires.

# Le compartiment des cellules matures

Le compartiment des cellules matures représente **le stade final de l'hématopoïèse**, c'est-à-dire les **cellules entièrement différenciées et fonctionnelles** qui circulent dans le sang ou résident dans les tissus.

Elles proviennent de la différenciation progressive des **cellules souches hématopoïétiques (CSH)**, via les **progéniteurs multipotents et unipotents**.



**Elles dérivent de deux lignées principales :**

- **Lignée myéloïde**
- **Lignée lymphoïde**

## II. Rôle général du compartiment des cellules matures

Les cellules matures assurent toutes les **fonctions physiologiques du sang et du système immunitaire** :

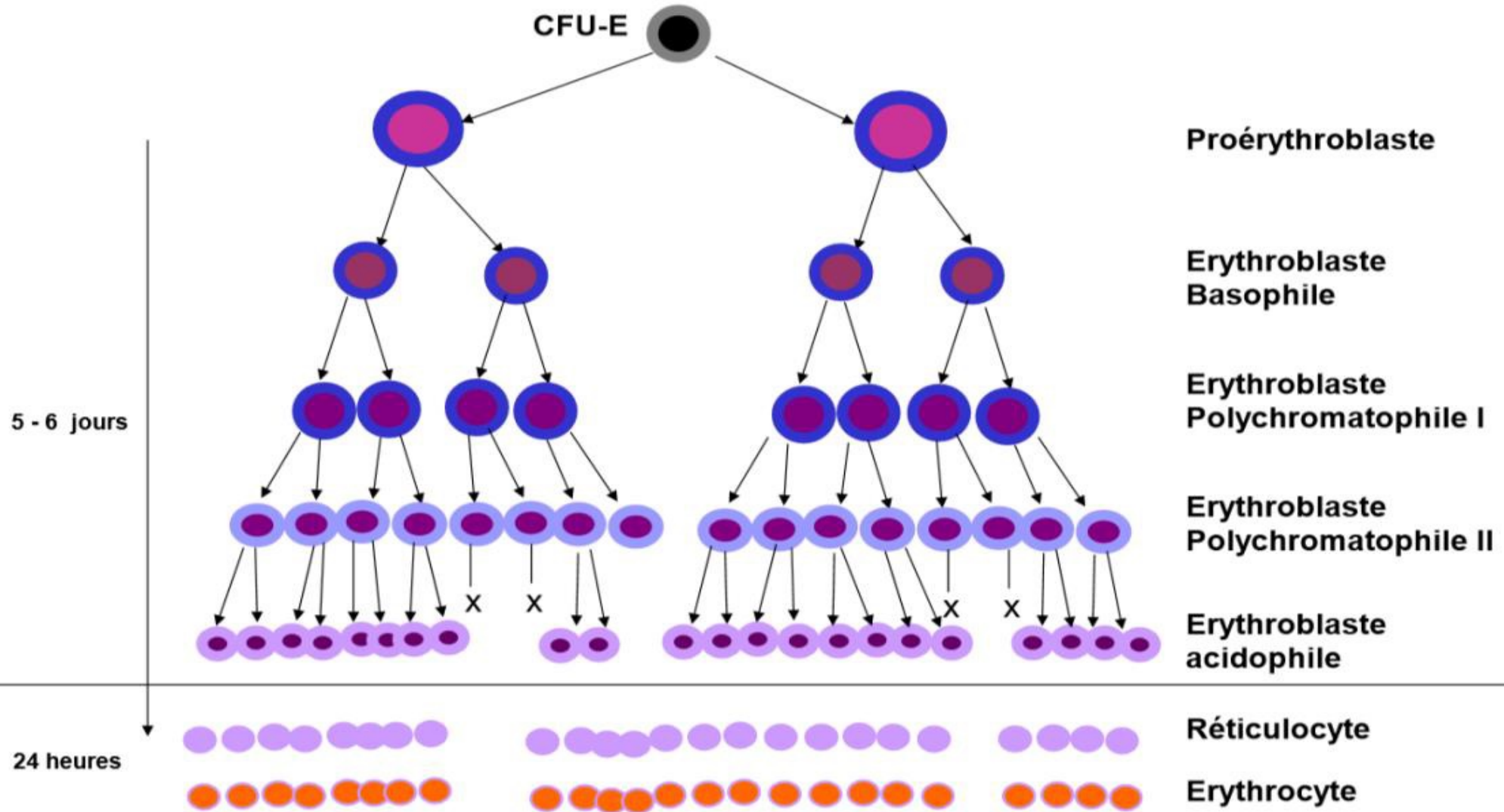
- Transport des gaz respiratoires
- Défense immunitaire (innée et adaptative)
- Hémostase et cicatrisation
- Élimination des débris cellulaires et agents pathogènes

### III. Les cellules de la lignée myéloïde

#### 1. Les érythrocytes (globules rouges)

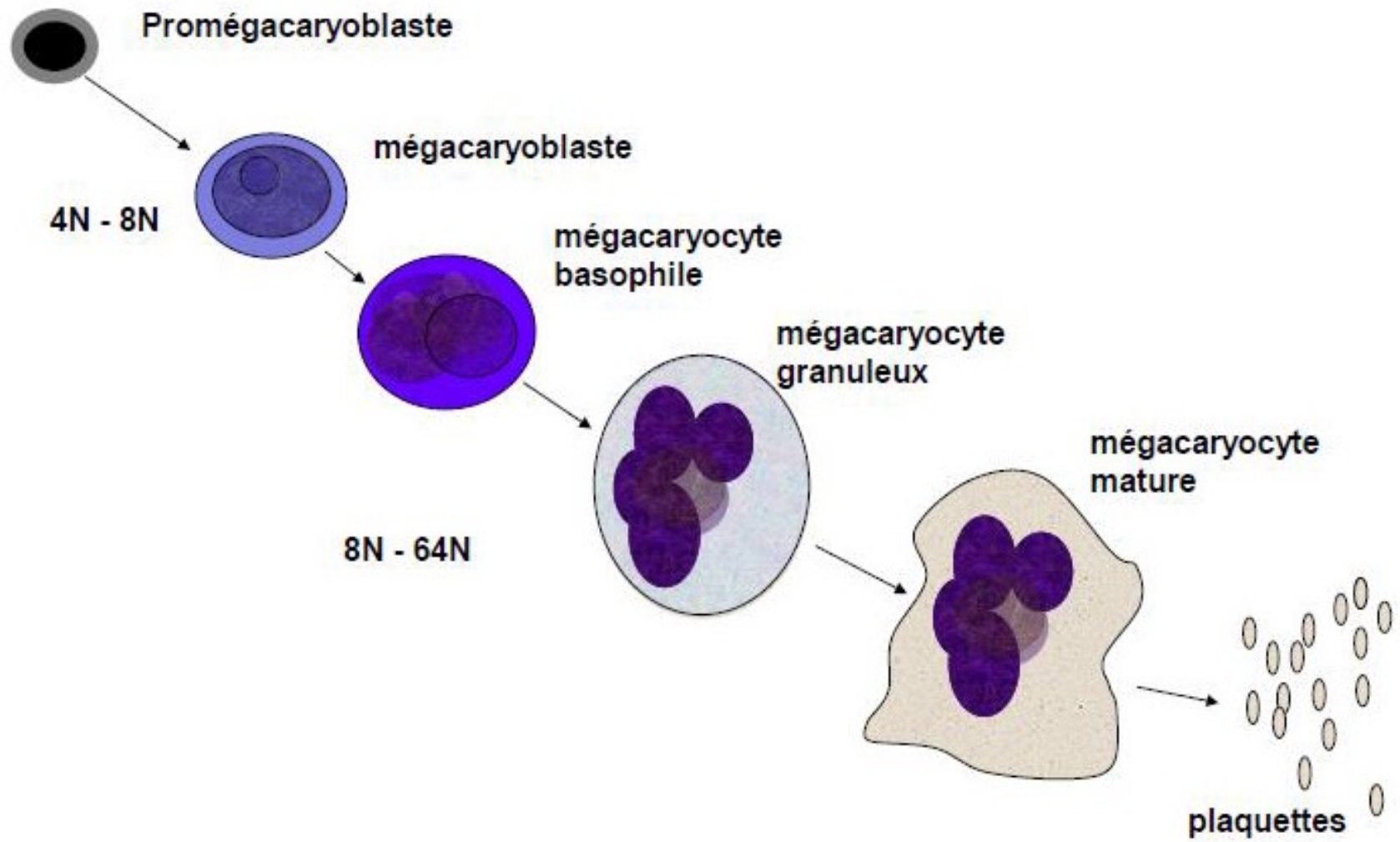
- **Origine** : lignée érythroblastique.
- **Fonction** : transport de l'oxygène ( $O_2$ ) et du dioxyde de carbone ( $CO_2$ ).
- **Structure** : cellule anucléée, biconcave, contenant l'hémoglobine.
- **Durée de vie** : 120 jours.
- **Élimination** : rate et foie.

# Erythropoïèse



## 2. Les plaquettes (thrombocytes)

- **Origine** : fragments cytoplasmiques des mégacaryocytes.
- **Fonction** : assurent l'hémostase primaire (formation du clou plaquettaire).
- **Durée de vie** : 7 à 10 jours.



### 3. Les granulocytes

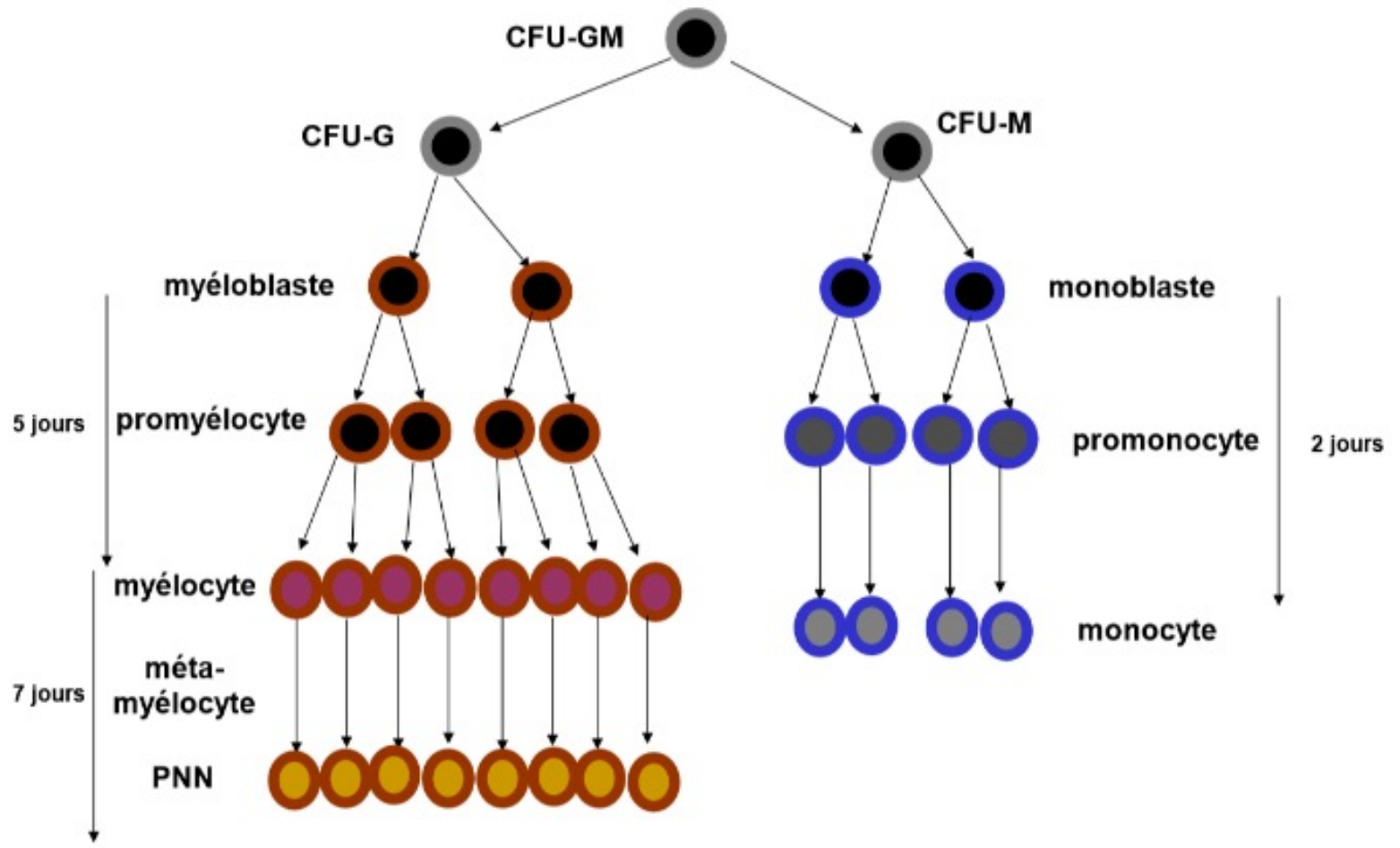
Trois types selon la coloration de leurs granules :

Type	Fonctions principales	Particularités
Neutrophiles	Phagocytose des bactéries, défense aiguë	Majoritaires (60%)
Éosinophiles	Lutte antiparasitaire, modulation allergique	Actifs dans les parasitoses
Basophiles	Libération d'histamine, hypersensibilité immédiate	Rares, proches des mastocytes

## 4. Les monocytes et macrophages

- **Monocytes** : circulent dans le sang (3–8 % des leucocytes).
- **Macrophages** : cellules différenciées résidant dans les tissus.
- **Rôle** : phagocytose, présentation d'antigènes, sécrétion de cytokines (IL-1, TNF- $\alpha$ ).

# Lignées granuleuse et monocyttaire



## IV. Les cellules de la lignée lymphoïde

Cette lignée est à l'origine des lymphocytes, cellules centrales du système immunitaire adaptatif.

### 1. Les lymphocytes B

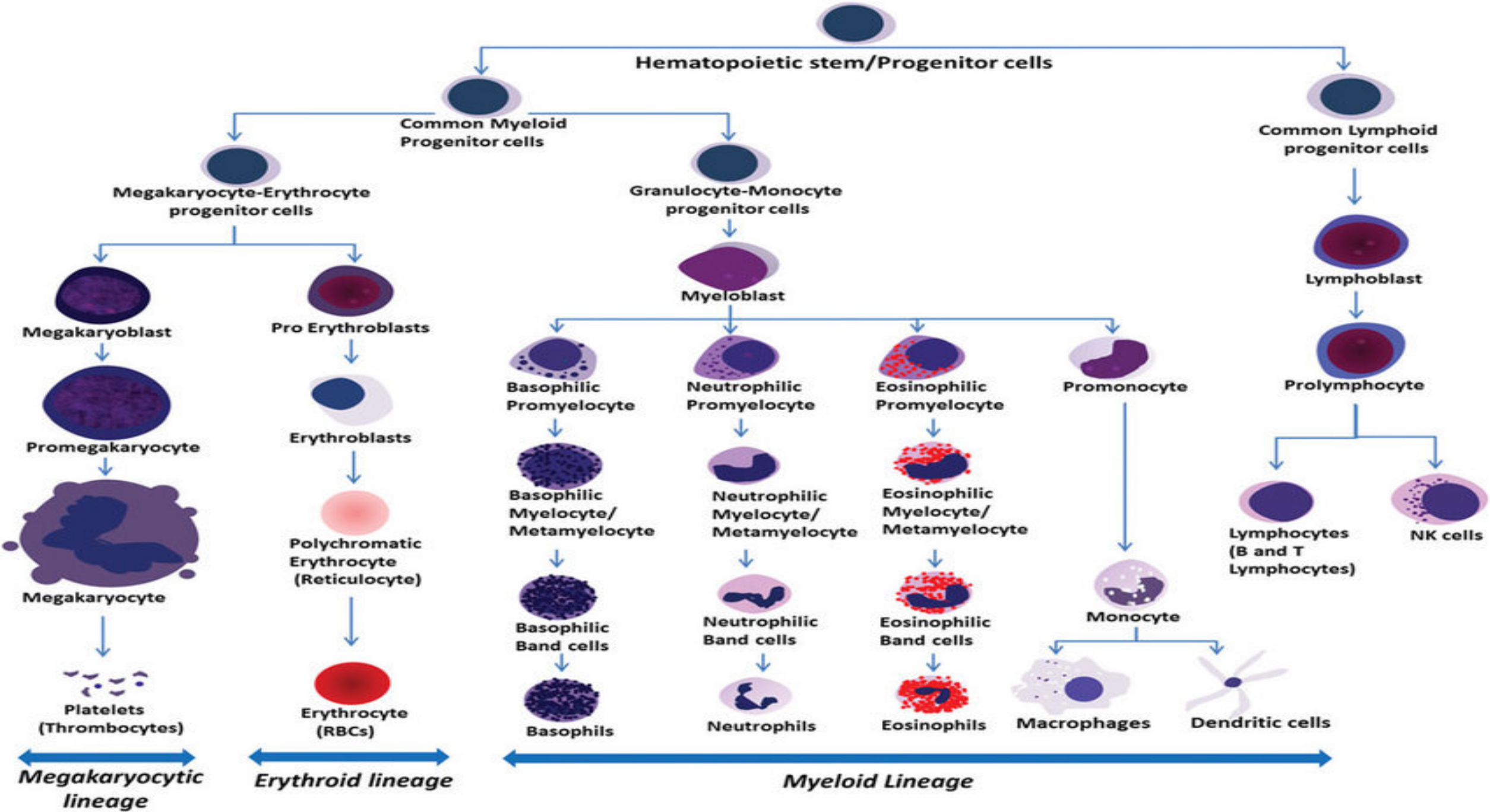
- Maturation : dans la moelle osseuse.
- Fonction : production d'anticorps (immunoglobulines).
- Différenciation :
  - Plasmocytes : sécréteurs d'anticorps.
  - Lymphocytes B mémoire : assurent la mémoire immunitaire.
- Type d'immunité : humorale.

## 2. Les lymphocytes T

- Maturation : dans le thymus.
- Sous-populations :
  - T CD4<sup>+</sup> (auxiliaires / helpers) : sécrètent des cytokines, activent B et macrophages.
  - T CD8<sup>+</sup> (cytotoxiques) : détruisent les cellules infectées ou tumorales.
- Type d'immunité : cellulaire.

### 3. Les lymphocytes NK (Natural Killer)

- **Origine** : lignée lymphoïde, sans réarrangement des gènes du TCR.
- **Fonction** : éliminent les cellules infectées ou cancéreuses.
- **Mécanisme** : libération de perforines et granzymes → apoptose.



## V. Régulation du compartiment des cellules matures

La production et la survie de ces cellules sont contrôlées par :

- Les facteurs de croissance hématopoïétiques :
  - EPO (érythropoïétine) → érythrocytes
  - TPO (thrombopoïétine) → plaquettes
  - G-CSF, M-CSF → granulocytes et monocytes
  - IL-2, IL-7 → lymphocytes
- Les interactions stromales (moelle osseuse) : rôle de soutien et de signalisation.
- Les mécanismes de rétrocontrôle : ajustement entre production et destruction.

## VI. Pathologies associées

Type d'anomalie

Exemples

Conséquences

**Quantitative**

Anémie, leucopénie,  
thrombopénie

Diminution du nombre de cellules

**Qualitative**

Drépanocytose, leucémies

Dysfonctionnement cellulaire

**Proliférative**

Leucémies, lymphomes

Accumulation anormale de cellules  
matures



neutrophile



éosinophile



basophile



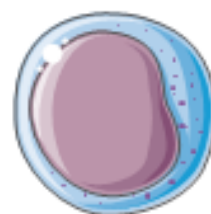
mastocyte



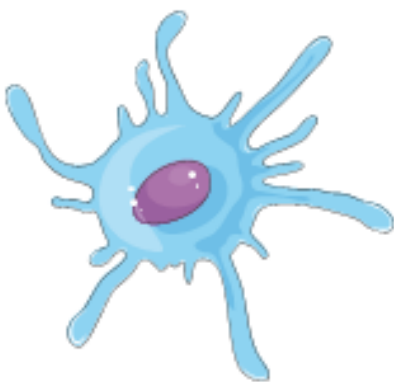
monocyte



macrophage



cellule NK



cellule  
dendritique



lymphocyte T



lymphocyte B



plaquette



hématie