



## SEED N°30 HEMATOLOGIE : La cellule blastique – un poids lourd dans le diagnostic

### Causes et manifestations cytologiques

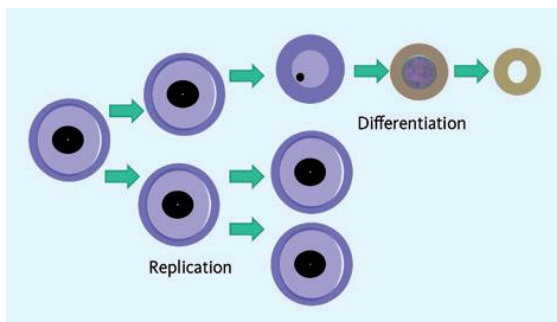
Les cellules blastiques sont décrites comme des cellules précurseurs ayant la capacité de se préserver en se divisant et en se différenciant davantage. Dans des conditions pathologiques, les blastes peuvent être mobilisées de la moelle osseuse vers la circulation sanguine périphérique. Chez les adultes, cela représente une constatation alarmante pouvant indiquer à la fois des maladies réactionnelle et malignes telles que la leucémie. Par conséquent, la détection de cellules blastiques dans le sang périphérique est considérée comme extrêmement importante et une grande responsabilité est placée sur le laboratoire d'investigation.

En plus des informations sur la physiologie, cet article décrit les causes possibles de la libération de blastes dans le sang, les caractéristiques par lesquels ils peuvent être identifiés et comment le diagnostic est effectué.

### Développement, maturation et régulation

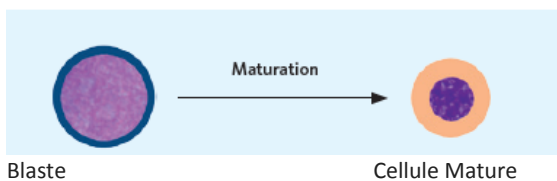
Les cellules précurseurs hématopoïétiques se développent à partir des cellules souches embryonnaires pluri-potentes par de nombreuses étapes de développement. Dans la moelle osseuse, ces cellules sont appelées blastocytes («blastós» est le mot grec pour désigner germe, bourgeon ou

pousse). Pour leur développement ultérieur, ils sont engagés dans une ligne spécifique (érythropoïèse, granulopoïèse, monopoïèse, thrombopoïèse et lymphopoïèse). La réplication asymétrique, comme le montre la figure 1, permet aux cellules blastiques de former à la fois des cellules filles identiques (réplication) et de se différencier pour former des cellules sanguines matures.



**Fig.1 :** Réplication asymétrique

Une cellule mature se développe après plusieurs étapes de différenciation, impliquant une condensation progressive de la chromatine nucléaire. Alors que les cellules blastiques ont une chromatine homogène, le noyau des cellules matures montre des agrégats de chromatine. La relation noyau-plasma diminue également dans ces dernières (voir Fig. 2).



**Fig.2 :** Illustration schématique : Blaste/ Cellule Mature

## Barrière de moelle osseuse

Les blastes et autres cellules immatures de l'hématopoïèse sont capturés dans la moelle osseuse en raison de leur taille et de leur propriété d'adhérence, et n'entrent pas dans la circulation sanguine.

Ce mécanisme est appelé « barrière de la moelle osseuse ». Une perturbation de cette barrière de la moelle osseuse est associée à un leuco-érythroblastose sanguine, qui montre une déviation à gauche de la granulopoïèse vers les promyélocytes et les myéloblastes et la présence de globules rouges nucléés.

## Blastes physiologiques

Ce sont des cellules moyennes à grandes (14 - 18  $\mu\text{m}$  \*) avec des caractéristiques spécifiques du noyau et du cytoplasme décrites dans le tableau 1 :

**Tab.1 :** Caractéristiques physiologiques des blastes

Noyau	Cytoplasme
Forme: rond / ovale	Étroit (5-30% de la cellule)
Relation plasma-noyau: 70- 95 %	Basophile
Nucléole : un à plusieurs (pourrait ne pas être visible)	Pas de granulations **
Chromatine finement distribuée, pas d'aggrégats	

\* : Exception : Mégacaryoblaste 150  $\mu\text{m}$

\*\* : les blastes dans les leucémies peuvent être granulés

Avec la leucémie, les cellules blastiques peuvent avoir un changement important d'apparence. Ce que toutes les cellules blastiques ont en commun est la chromatine nucléaire légère finement et uniformément répartie.

## Blastes dans le sang périphérique, causes et apparence cytologique

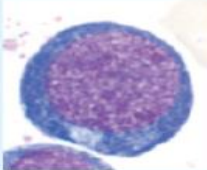
Un passage des blastes dans le sang périphérique se produit physiologiquement seulement chez les nouveau-nés. La raison en est l'hématopoïèse extra-médullaire qui existe encore au moment de la naissance. Chez l'adulte, la présence de blastes dans le sang périphérique est une découverte sérieuse. Il est important de différencier essentiellement entre un aspect réactionnel et un aspect leucémique des cellules blastiques. Des exemples sont présentés dans le tableau 2.

**Tab.2 :** Raisons diagnostiques de la présence des blastes dans le sang périphérique


Réactionnel	Malin
Infections bactériennes sévères, septicémie	Leucémie Aigue (LAM, LLA, AUL)
Traitement avec facteurs de croissance (G-CSF)	Néoplasie myéloproliférative (CML, PMF)
Regénération après chimiothérapie	Syndromes Myélodysplasiques (RAEB 1 et 2)
Infection virale (mononucléose)	Syndrome chevauchant MSD/MPN (CMML 1 et 2)
Carcinome de la moelle osseuse	Lymphome agressive des lignées cellulaires B et T

**Fig.3 :** Types de blastes physiologiques

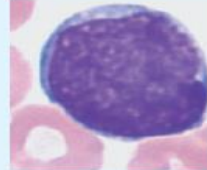
**Blast cells using May-Gruenwald stain [7]**



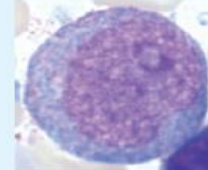
**Image 1**  
Proerythroblast;  
size 14 – 18 µm, nucleus-plasma relation 70%, deeply basophilic cytoplasm, Golgi zone



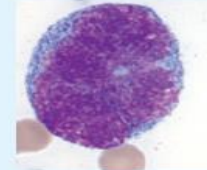
**Image 2**  
Myeloblast;  
size 14 – 16 µm, nucleus-plasma relation 80%, light basophilic cytoplasm



**Image 3**  
Lymphoblast;  
size 14 – 16 µm, nucleus-plasma relation 90%, narrow cytoplasm medium basophilic



**Image 4**  
Monoblast;  
size 14 – 18 µm, nucleus-plasma relation 70%, nucleic lobulation +/-, basophilic cytoplasm

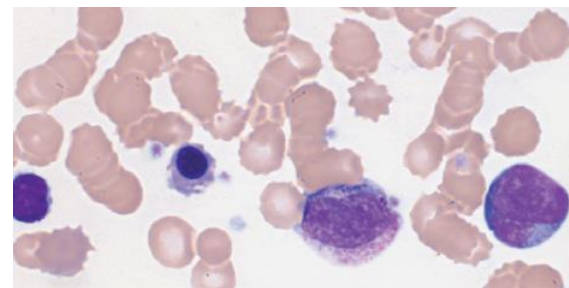


**Image 5**  
Megakaryoblast;  
size up to 150 µm, nucleus-plasma relation 80%, deeply basophilic cytoplasm, vacuoles +/-

L'étendue de L'afflux de blastes peut être utilisé pour différencier entre une situation réactive et maligne, de même que la composition des autres populations cellulaires. Les valeurs de numération sanguine et les données cliniques sont également utiles.

### Aspect réactionnel

La proportion de blastes détectés dans le sang périphérique dans le cas d'une situation réactive est relativement faible (<5%) et il y a tendance à une déviation gauche continue jusqu'au stade myéloblastique ou leuco-érythroblastose sanguine comme indiqué sur la Fig. 4.



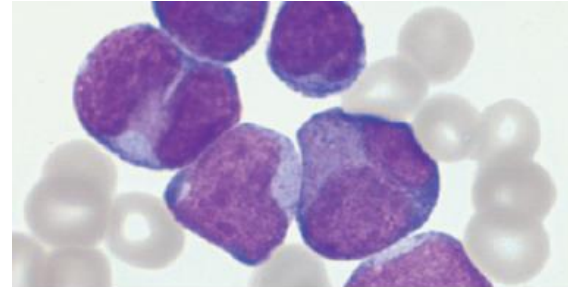
**Fig.4 :** Leuco-érythroblastes dans sepsis pneumologique

Il y a aussi souvent des changements réactionnels dans les neutrophiles, tels que les granulations toxiques et la vacuolisation. Dans le cas des infections virales (par exemple, la mononucléose), les blastes peuvent être libérés dans le sang périphérique. Ce sont des lymphoblastes, correspondant à la lignée cellulaire T, plus spécifiquement des immunoblastes T en immunophénotypage. Ils font partie d'un aspect lymphocytaire généralement réactionnel.

### Néoplasie hématologique

Un grand nombre de néoplasies hématologiques sont associées à l'apparition de blastes dans le sang périphérique. Les atteintes au niveau des cellules souches clonales peuvent entraîner une absence de maturation des cellules, avec un afflux subséquent de cellules blastiques. La proportion des blastes peuvent varier considérablement, de même que le nombre de globules blancs, se manifestant par une leucopénie ou une leucocytose. La plus forte proportion de cellules blastiques est retrouvée dans la leucémie aiguë. La proportion de cellules blastiques dans le sang et / ou la moelle osseuse définie pour la leucémie aiguë est de 20% selon la classification de l'OMS 2008 [8]. Bien qu'une augmentation des cellules blastiques et un faible nombre de globules blancs matures soit encore présents, les formes intermédiaires sont souvent absentes chez les patients atteints de leucémie aiguë (hiatus leucémique). Des détails morphologiques, tels que les corps d'Auer, prouvent l'origine des populations de la lignée cellulaire myéloïde. Un exemple de cellules blastiques provenant

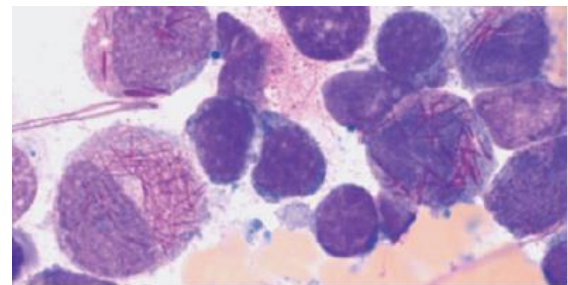
d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) est représenté sur la figure 5.



*Fig.5 : Blastes dans le sang périphérique dans LAM*

La Leucémie aiguë promyélocytaire avec la présence de cellules faggot (type FAB M3 / M3V), comme le montre la figure 6, est d'une importance clinique particulière. Dans ce type spécifique, associé à translocation chromosomique t (15; 17), un diagnostic rapide est d'une importance clé en raison de complications de la coagulation et du besoin d'une thérapie spéciale.

Si la morphologie cellulaire indique une néoplasie hématologique, une analyse diagnostique hématologique définie étape par étape est réalisée pour plus de différenciation.



*Fig.6 : Cellules faggot dans LAM M3, moelle osseuse*



## Différenciation des cellules blastiques par approche diagnostique pas à pas

La **cytologie** du sang et de la moelle osseuse avec la quantification des cellules blastiques est le point de départ pour une approche diagnostique hématologique pas à pas. Les caractéristiques myéloïdes par lesquelles les cellules blastiques sont différenciées, tels que les bâtonnets ou corps d'Auer, sont utilisés pour distinguer entre une forme myéloïde et lymphatique de la leucémie.

**Des colorants cytochimiques**, tels que la peroxydase (POX), sont utilisés pour une classification plus poussée des cellules myéloïdes et de l'alpha-naphtyle acétate estérase (NAE) est utilisé pour détecter les monocytes et leurs cellules précurseurs.

**L'immunophénotypage** est un élément clé de l'approche diagnostique par étape. Cela permet de détecter les antigènes sur la surface cellulaire ou dans le cytoplasme cellulaire.

**Tab.3** : Marqueurs Souches

Marqueurs Souches	Cellules exprimant Antigènes
CD34	Cellules précurseurs hématologiques, cellules endothéliales capillaires
HLA-DR	Cellules Souches de toutes les lignées, spécialement myéloblastes
CD117	Cellules précurseurs hématologiques
CD10	Cellules précurseurs B et T, cellules stromales de la moelle osseuse
TdT	Marqueur de cellules souches lymphatiques, spécialement lignée cellulaire T

Les marqueurs souches (Tableau 3) sont d'une importance capitale pour la détection des blastes, qui sont exprimés en

tant que cellules précurseurs à un moment donné. A maturation, les antigènes sont perdus et remplacés par d'autres marqueurs. En combinaison avec des marqueurs spécifiques de la lignée, qui sont exprimés uniquement par une lignée cellulaire spécifique (par exemple CD19 pour Cellules B), les cellules blastiques peuvent être classés avec précision en fonction de leur maturité et des lignées cellulaires.

**La cytogénétique / génétique moléculaire** représente un autre outil de diagnostic important. En combinant diverses méthodes, les aberrations chromosomiques qui sont pertinentes pour des raisons thérapeutiques et pronostiques peuvent être détectées à un niveau cytogénétique ou de biologie moléculaire. Dans le cadre d'une enquête approfondie afin d'enregistrer tous les changements (aberrations) dans le génome, le caryotype est produit, séparant tous les chromosomes pairs. L'hybridation fluorescente in situ (FISH) et la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) sont utilisés pour détecter sélectivement des mutations spécifiques.

À la fin de ces investigations diagnostiques réalisée étape par étape, une évaluation finale devra être faite en tenant compte toutes les méthodes, pour fournir un résultat définitif.

## Conclusion et Remarques

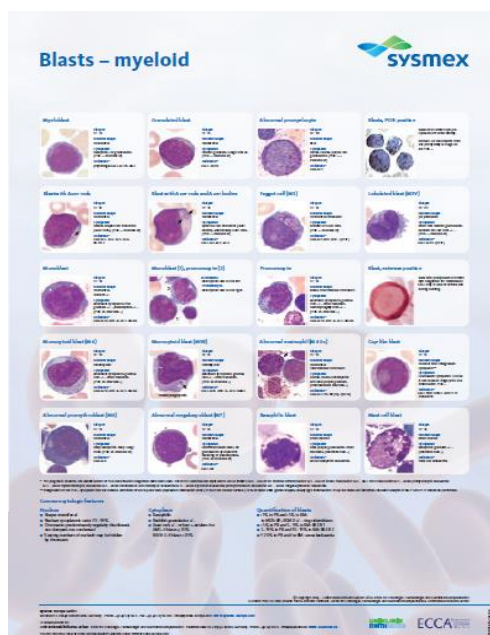
Les développements méthodologiques dans le diagnostic hématologique

permettent de nos jours de diagnostiquer avec plus de précision les types de maladies et de mieux les classer qu'auparavant selon la classification FAB.

Toutefois, cela ne réduit en rien l'importance de la morphologie, car cela reste la méthode initiale, avec une fonction de filtrage rapide et fiable pour la suite des étapes. Les frottis sanguins anormaux sont sélectionnés par le personnel du laboratoire central ou spécialisé en hématologie, et les résultats pathologiques sont transmis. Ajouté à cela la nécessité d'un résultat final intégrant toutes les données en tenant compte de méthodes de diagnostic appliquées.

### Blastes en image et dans le texte

Un aperçu de l'apparition physiopathologique des blastes est montré sur l'affiche Sysmex Blast Cell qui a été développée en coopération avec la clinique d'oncologie / hématologie et Transplantation cellulaire à l'hôpital universitaire d'Aachen (Allemagne) (Fig. 7).



**Fig.7 :** Poster Sysmex -Variations physiopathologiques des blastes

### Références

[1] Bennett JM et al. (1976): Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 33 : 451 – 458.

[2] Fuchs R et al. (2013): Manual Hämatologie. Nora-Verlag. (book in German)

[3] Fuchs R et al. (2002): Akute myeloische Leukämie. UNI-MED Verlag AG, Bremen. (book in German)

[4] Haferlach T et al. (2011): Labordiagnostik in der Hämatologie – Vom Symptom zur Diagnose. Deutscher Ärzte-Verlag, Cologne. (publication in German)

[5] Jaffe ES et al. (2011): Tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. IARC Press, Lyon.

[6] Murphy K et al. (2009): Janeway Immunologie, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg. (book in German)

[7] Binder T et al. (2012): Pappenheim-Färbung: Beschreibung einer hämatologischen Standardfärbung – Geschichte, Chemie, Durchführung, Artefakte und Problemlösungen. J Lab Med 36(5) : 293 – 309. (abstract in English, publication in German)

[8] Swerdlow SH et al. (ed.) (2008): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, fourth edition. IARC Press, Lyon.

### Auteurs



Prof. Dr. med. Roland Fuchs  
University Hospital RWTH Aachen  
Clinic for Oncology/Haematology and Stem Cell Transplantation



Reinhild Herwartz  
Biomedical specialist analyst for haematology  
University Hospital RWTH Aachen  
Clinic for Oncology/Haematology and Stem Cell Transplantation