

Le tissu circulant

1. Introduction

a) Définitions

Le sang est un tissu fluide formé de cellules appelées éléments **figurés du sang**, ces cellules sont en suspension dans une **MEC liquide : le plasma**.

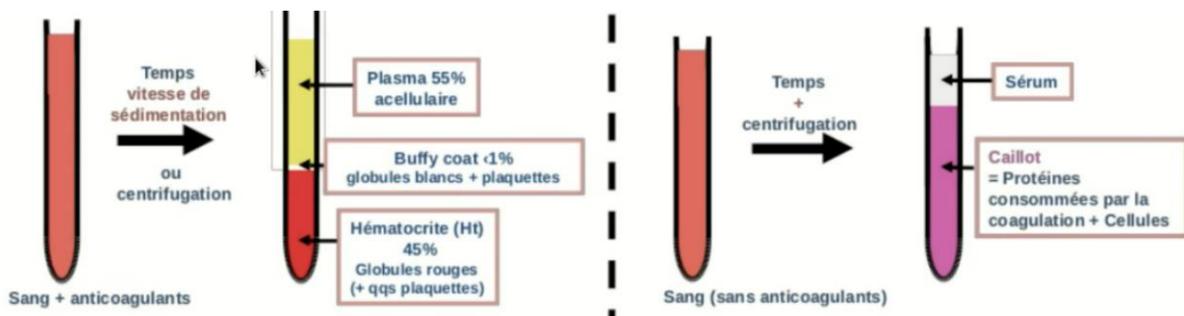
Le sang circule dans les cavités vasculaires et a un volume de 5 à 6 L chez l'adulte.

Lorsque l'on prélève le sang dans un tube avec des **anticoagulants** on retrouve :

- **Les hématies (=les globules rouges)** tombées au fond du tube, qui forment l'hématocrite (= pourcentage de volume sanguin composé d'hématies) (On pourra retrouver quelques leucocytes et plaquettes qui étaient là au fond du tube avant la centrifugation.)
- **Le buffy coat = leucocytes (globules blancs) + plaquettes**, au-dessus des hématies.
- **Le plasma acellulaire** : surnageant liquide au-dessus de toutes les cellules. Il contient de l'**eau**, du **glucose**, des **électrolytes** et de nombreuses **protéines**.

Si on prélève du sang dans un tube **sans anticoagulant** et qu'on le centrifuge, on obtiendra :

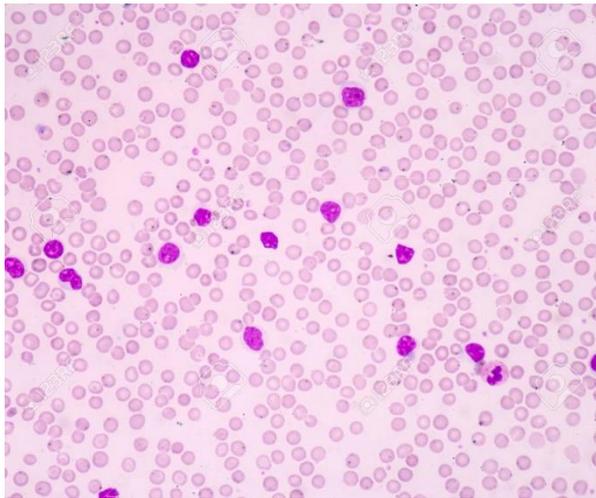
- **Un caillot** au fond du tube qui regroupe toutes les **cellules sanguines agrégées** ensemble par les **protéines** de la coagulation
- **Le surnageant = le sérum** au-dessus



b) Méthodes d'étude

Il existe deux types de méthode pour étudier les éléments figurés du sang :

- **Le frottis** : on étale une goutte de sang sur une lame de verre colorée en première intention au May Grunwald-Giemsa (**MGG**) puis on l'observe au microscope. Le frottis permet d'apprécier la **morphologie des cellules**.
- **La Numération de Formule Sanguine (NFS)** : comptage des différentes populations cellulaires contenues dans un échantillon de sang, cet examen est **automatisé**.



HEMOGRAMME (Beckman Coulter LH780)
(sur sang total EDTA)

Numération globale

HEMATIES	4.64	Millions/mm ³	(4.50 à 6.50)
Hémoglobine	14.6	g/dL	(13.0 à 17.0)
Hématocrite	40.7	%	(40.0 à 54.0)
VGM	87.8	fL	(80.0 à 100.0)
TCMH	31.4	pg	(27.0 à 32.0)
CCMH	35.7	g/dL	(32.0 à 36.0)
LEUCOCYTES	4.4	Mille/mm ³	(4.0 à 10.0)

Formule leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles	52.3	% soit	2 301 /mm ³ (1 700 à 7 500)
Polynucléaires éosinophiles	2.4	% soit	106 /mm ³ (< à 600)
Polynucléaires basophiles	0.6	% soit	26 /mm ³ (< à 200)
Lymphocytes	34.5	% soit	1 518 /mm ³ (1 200 à 4 500)
Monocytes	10.2	% soit	449 /mm ³ (< à 1 000)

PLAQUETTES (Technique Beckman Coulter LH 780)

	196	Mille/mm ³	(150 à 400)
--	-----	-----------------------	-------------

1. Vue d'un frottis sanguin en MO

2. Exemple de NFS

Image 2 : On retrouve en **vert** la numération proprement dite c'est-à-dire le **comptage des différentes population cellulaires** avec les paramètres quantitatifs associés à ces cellules et en **orange** la formule qui correspond au comptage des différents **leucocytes** et leur proportion respectives.

On analysera préférentiellement le nombre de cellules en VA plutôt que la proportion.

c) Hématopoïèse

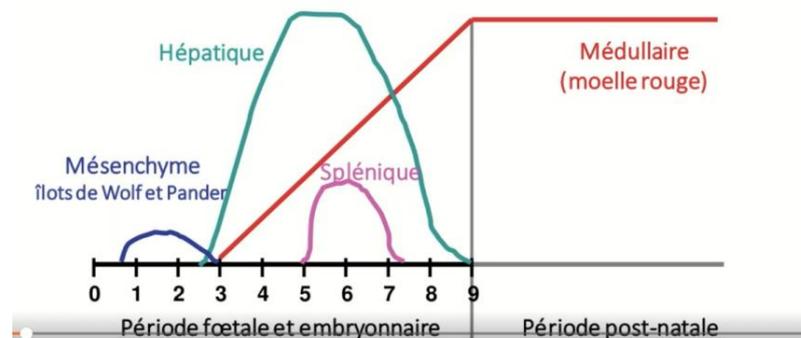
Les cellules présentes dans le sang sont soit des cellules **résidentes** soit des cellules en **transit** qui ont vocation à gagner d'autres tissus (TC, Tissus épithéliaux et tissus nerveux). Toutes ces cellules sont **produites par l'hématopoïèse** : Elle regroupe la **myélopoïèse** (= production de cellule d'origine myéloïde) et la **lymphopoïèse** (=production des lymphocytes et cellules apparentées).

Hématopoïèse = Myélopoïèse + lymphopoïèse

La localisation et la capacité de production sont variables selon le stade de développement.

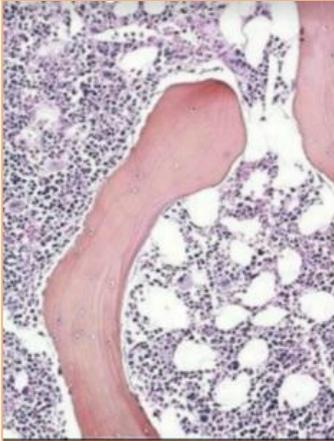
L'hématopoïèse apparait très tôt durant la vie embryonnaire :

- **Dans les îlots de Wolf et Pander** avant la fin du premier mois de grossesse
- **Dans le foie et la rate** : production hépatique et splénique durant le reste de la grossesse.
- Progressivement, elle va commencer à se localiser dans la **moelle rouge des os spongieux** dès le troisième mois puis elle va gagner en importance jusqu'à devenir **la seule localisation de l'hématopoïèse après la naissance**.



d) Organisation de la moelle osseuse

La moelle osseuse est le tissu où se localise l'hématopoïèse après la naissance. Elle peut être divisée en 2 parties : **le stroma** et **les éléments de l'hématopoïèse** à proprement parler.



Sur cette coupe de **moelle osseuse** en MO on retrouve :

- **Des cellules hématopoïétiques** (= les points noirs) dans différents stades de **maturation** : cellules souches, précurseurs, cellules matures
- **Le stroma** (en rose)

Instant focus sur le stroma :

*Il correspond à un **tissu conjonctif lâche réticulé** richement **vascularisé**

*Il contient de **nombreux capillaires sinusoides** (=capillaires dont les cellules endothéliales ne sont pas jointives entre elles, qui reposent sur une lame basale discontinue permettant de délimiter des fentes, très perméables). Ils permettent de **laisser passer** les éléments figurés du sang.

Pour votre compréhension : les éléments figurés du sang produits dans la moelle osseuse doivent passer de celle-ci, jusqu'à la circulation sanguine. Vos vaisseaux sanguins au niveau de la moelle doivent donc être perméables à vos cellules sanguines !

* On y retrouve de **nombreux types cellulaires** : des adipocytes, des ostéoclastes, des ostéoblastes, des fibroblastes.

* **Le stroma joue un rôle important dans le maintien et la régulation de l'hématopoïèse**

L'hématopoïèse suit globalement un schéma similaire pour toutes les cellules sanguines.

Dans la moelle osseuse, se trouvent des **cellules souches multipotentes (1)** :

- ➔ Elles ont la capacité de donner naissance à **TOUTES les populations cellulaires sanguines**
- ➔ Elles ont une capacité **d'auto-renouvellement** ce qui permet de ne pas épuiser notre capacité à produire des cellules sanguines matures.
- ➔ Elles sont sous l'influence de plusieurs **facteurs**
- ➔ **Elles peuvent donner naissance à deux types de cellules souches (2)** :
 - **myéloïdes**
 - **lymphoïdes**.

Ces cellules gardent leur capacité **d'auto-renouvellement** et elles peuvent donner naissance à **plusieurs** types cellulaires mais moins que les cellules souches multipotentes : on commence déjà à **avancer dans la maturation**.

(L'an dernier ces cellules étaient appelées cellules souches pluripotentes, or les cellules souches pluripotentes sont moins différenciées que les multipotentes cf. les cours de biocell... Je pense donc que la prof avait fait un lapsus, je reviens vers vous si le prof me répond.)

Les cellules souches myéloïdes ou lymphoïdes peuvent donner naissance à un certain nombre de progéniteurs (3) :

✓ Il peuvent aussi s'**autorenouveler**

✗ Ce ne sont plus des cellules souches car ils sont à ce stade **déjà engagés dans une voie de différenciation**

✓ Ils portent le nom de **CFU** suivi de l'initiale de la ou les lignées à laquelle ils peuvent donner naissance.

Sur le schéma, on trouve juste les initiales pour ne pas le complexifier d'avantage mais ce sigle de **CFU apparait bien au stade progéniteurs**. CFU signifie Cloning Forming Unit car en culture dans une boîte de pétri ces cellules se multiplient en formant un amas ou colonie.

Passage du stade de progéniteur au stade de précurseur (4) :

✓ Si les progéniteurs reçoivent des **signaux appropriés**, ceux-ci deviennent des **précurseurs**.

✗ Une fois arrivées au stade de précurseur, les cellules sont **engagées** dans un **processus de maturation irréversible** qui aboutira au stade de : **cellule sanguine mature (5)**. Petit mnémo : pensez au mot **propre** : **pro** en premier pour **progéniteur** pre comme pré pour **précurseur**, ça vous permettra de pas vous tromper sur l'ordre.

Ce processus de maturation leur permet d'acquérir progressivement leurs **capacités fonctionnelles**. Tout cela se passe dans **la moelle osseuse** pour toutes les populations de cellules sanguines, **à l'exception des lymphocytes T** dont les précurseurs vont maturer dans **le thymus**.

Récap :

Pour toutes les cellules sanguines on retrouvera ce schéma :

Cellules souches → progéniteurs → précurseurs → cellules matures

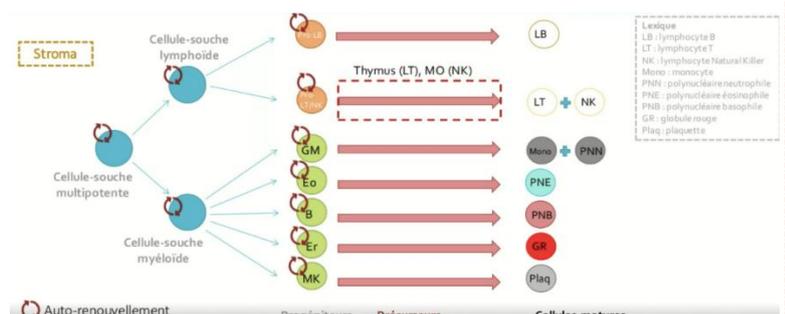
1) **Cellules souches multipotentes** → auto-renouvellement + donnent toutes les cellules

2) **Cellules souches myéloïdes ou lymphoïdes** → auto-renouvellement + donnent plusieurs types de cellules (moins que les multipotentes)

3) **Progéniteurs** → auto-renouvellement mais ce ne sont PAS des cellules souches car engagés dans voie de différenciation : CFU

4) **Précurseurs** → engagés dans une voie de maturation irréversible → 5) **cellule mature**

Petit schéma récapitulatif →



L'hématopoïèse ne se fait **pas au hasard** elle est sous le contrôle de **multiples facteurs de croissance** : des signaux vont contrôler la **multiplication et la différenciation des cellules souches et des progéniteurs**. Ces facteurs de croissance peuvent être secrétés :

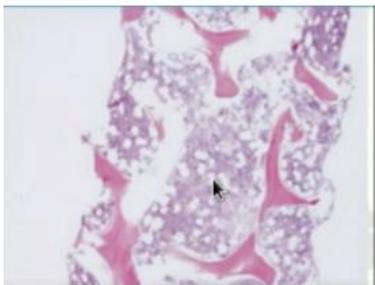
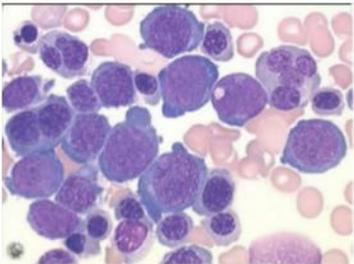
- par les **cellules du stroma** et avoir une action **paracrine**
- à **distance** par **d'autres organes** et avoir une **action endocrine**.

Certains de ces facteurs vont stimuler la production de **plusieurs lignées cellulaires** comme le **GM-CSF** pour le traitement des **leucopénies** ou encore l'**IL3**.

D'autres vont être spécifiques **d'une seule lignée comme l'EPO** pour le traitement des **anémies**, le **TPO** pour le traitement des **thrombopénies** ou le **G-CSF** pour le traitement des **neutropénies**.

Certains de ces facteurs de croissance peuvent être administrés en **thérapeutique** pour stimuler la production **d'une ou de plusieurs lignées sanguines** chez un patient ou de **manière illicite dans le cadre du dopage avec l'EPO**.

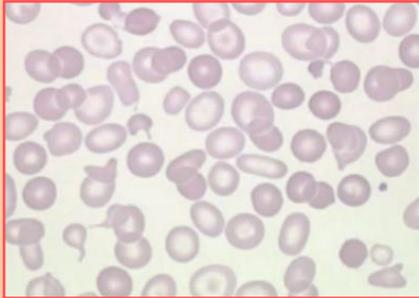
Pour étudier l'hématopoïèse, il faut un prélèvement de moelle osseuse :

Par myélogramme	Par biopsie ostéo-médullaire
<p>Aspiration d'un peu de moelle osseuse par ponction sternale ou au niveau de la crête iliaque.</p>	<p>Prélèvement d'une carotte osseuse dans la crête iliaque.</p>
<p>Avantage : pas de risque hémorragique.</p>	<p>Désavantage : à risque hémorragique Avantage : Elle conserve l'architecture de la moelle osseuse : on obtient un fragment de tissu solide ce qui permet d'étudier l'hématopoïèse dans son environnement.</p>
<p>Désavantage : la ponction liquide ne conserve pas l'architecture du tissu environnant.</p>	<p>Au microscope on trouvera le tissu osseux (en rose) et entre les travées : les cellules du stroma (adipocytes) et les cellules de l'hématopoïèse.</p>
<p>Sur ce myélogramme étalé sur une lame en verre et coloré on trouvera uniquement les cellules de l'hématopoïèse à différents stades de maturation mais on ne trouvera pas son environnement tel que les éléments du stroma, le tissu osseux.</p>	
	<p>Elle permettra d'étudier les aplasies, les myélofibroses, les lymphomes et suspicion de métastase médullaire.</p>
<p>Le myélogramme permettra d'étudier <u>les troubles hématologiques</u> : thrombopénie, anémies, cellules anormales au frottis et les infections.</p>	

2. La lignée érythrocytaire

a. Carte d'identité de la cellule érythrocytaire

**Les hématies = globules rouges
= érythrocytes**



Les **hématies** sont les cellules sanguines **les plus nombreuses** : de 4 à 6 millions par mm³ à l'état normal (SI : $4 \text{ à } 6 \times 10^{12}$ par Litre).

Leur durée de vie est de **120 jours**. Ils sont détruits dans le foie, la rate et la moelle osseuse.

Elles ont un aspect de **disque biconcave** de 1 à 2 μm d'épaisseur, 7 μm de diamètre et ont un **cytoplasme acidophile**.

L'érythrocyte **n'a ni noyau ni organelle**, il possède un important **cytosquelette sous membranaire** (spectrine, ankyrine, actine) qui lui confère des propriétés de **déformabilité** afin de passer dans les capillaires (de très petit diamètre).

La membrane érythrocytaire comporte de nombreuses **glycoprotéines** qui sont les **déterminants des groupes sanguins** : système ABO, Rhésus, Kell.

Elles assurent le **transport de l'O₂ et du CO₂** grâce à l'**hémoglobine** (Hb).

→ Un tiers de son volume correspond à l'Hb, elle est elle-même composée de deux structures :

* **Une protéique** : composée de **4 sous-unités de globine** : il existe 6 types de globine, le type le plus fréquent à l'âge adulte est le type **alpha et béta** mais le type de globine variera en fonction du stade de développement de l'individu.

* **L'hème** : cofacteur contenant un atome de **fer**, plus précisément un **cation ferreux Fe²⁺** qui **sert à fixer l'oxygène ou le CO₂**.

b. Constantes à connaître

La **numération sanguine** donne plusieurs constantes érythrocytaires en plus de leur nombre qui sont **importantes en clinique** :

✿ **L'hématocrite** (volume GR/ volume sanguin total)

Attention : pas sur volume de plasma !

✿ On a aussi la **concentration en hémoglobine**

✿ **Le volume corpusculaire moyen** (ou globulaire moyen) qui correspond au **volume moyen des GR** (HT/nombre de GR)

→ On parlera de **macrocytose** s'il est augmenté ou **microcytose** si il est diminué.

✿ **La teneur corpusculaire moyenne en HB (HB/HT)**

c. Les groupes sanguins

Le système ABO :

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps			Aucun	
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Pas d'antigène

Individu du groupe A	Individu du groupe AB	Individu du groupe O
Porte : → Des glycoprotéines A → Des Ac dirigés contre les glycoprotéines B → Il ne faut donc <u>pas</u> transfuser à cet individu des GR qui comportent des <u>glycoprotéines B</u> car ils réagiront avec les <u>Ac antiB</u> du patient → Même principe pour un individu du groupe B	→ Porte des glycoprotéines A et B → Ne porte ni Ac antiA ni antiB puisque ces protéines sont constitutives chez lui → Il est donc receveur universel .	→ N'aura sur sa membrane ni de glycoprotéines A ni B → Porte des Ac anti A et antiB puisqu' <u>aucune</u> de ces protéines n'est constitutive chez lui → Donneur universel → Ne peut être transfusé qu'avec un individu de groupe O .

Le système Rhésus :

Un **rhésus négatif** aura des **Ac antiRhésus**, on devra le transfuser qu'avec **un rhésus négatif**.

d. L'érythropoïèse

Elle suit le schéma général de l'hématopoïèse :

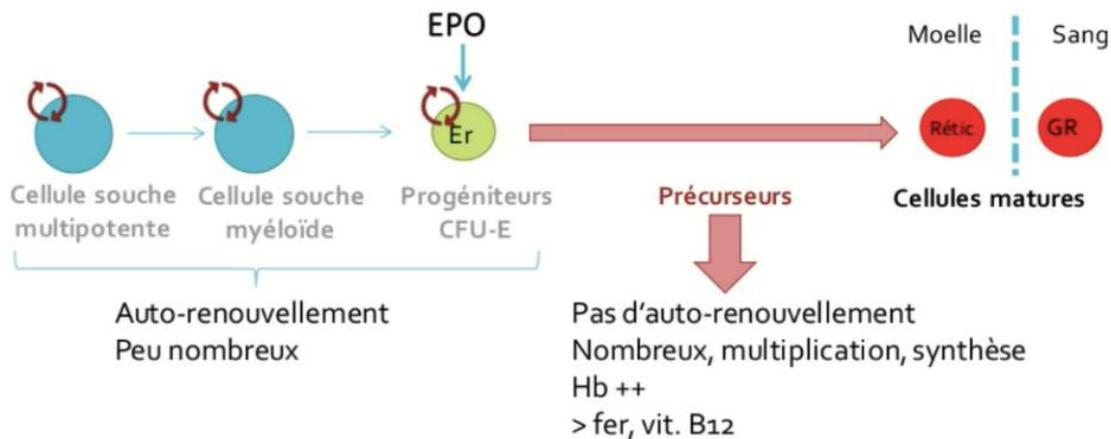
Les **cellules souches myéloïdes** se différencient en **progéniteur CFU-E** (E comme érythrocyte t'as vu).

→ Ces **progéniteurs** vont se **multiplier** sous l'influence de l'**EPO**.

→ Ils s'engagent ensuite dans la **voie de différenciation érythrocytaire** et forment des **précurseurs** (de maturité croissance) qui vont avoir une importante activité de **synthèse de l'Hb** nécessitant du **fer** et de la **vitamine B12**.

→ Ces précurseurs aboutissent au **réticulocyte : jeune GR qui n'a pas encore éliminé ces organites**. Ses organites apparaissent comme des **ponctuations bleues** sur un frottis coloré au **bleu de crésyl**. Si le frottis est coloré au **MGG**, ces ponctuations ne seront pas visibles.

→ Une fois ces **organites éliminées l'érythrocyte est mature**.



Si on observe un **grand nombre de réticulocytes circulants** (supérieur à 120 millions par litre) cela signifie que **l'érythropoïèse est intense** : cela doit être cependant interprété en fonction du **taux d'HB** c'est-à-dire s'il y a **présence ou pas d'une anémie**.

e. Instant patho : les anémies

C'est le **trouble hématologique le plus fréquent**.

Elle est définie comme **un taux de Hb inférieur à :**

♂ **13g/dL** chez l'**homme** ♂ / ♀ **12g/dL** chez la **femme** ♀

Face à une anémie, on regarde sur la **numération sanguine le taux de réticulocytes et leur nombre, on en définit alors 2 types :**

★ **L'anémie régénérative/périphérique :**

Si le nombre de **réticulocytes est élevé** cela témoigne d'une **érythropoïèse intense**, la **moelle est fonctionnelle** et produit des GR en grand nombre pour **compenser une perte périphérique extra médullaire de globules rouges :**

→ Par **hémorragie**

→ Par **hémolyse** (= destruction intra vasculaire des GR)

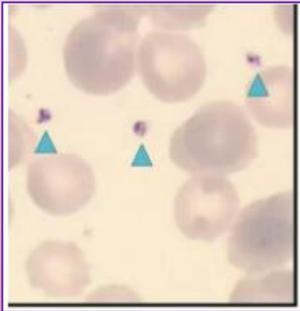
★ L'anémie arégénérative/centrale :

Si le taux de **réticulocytes est bas** c'est que l'organisme n'est **pas capable de répondre correctement à la baisse d'Hb** :

- Car il n'y a plus de progéniteurs
- Pas stimulés par l'EPO
- les précurseurs n'ont pas à leur disposition les éléments nécessaires pour synthétiser leurs composants : l'Hb par exemple

3. La lignée plaquettaire

a. Carte d'identité de la cellule plaquettaire



Les plaquettes = thrombocytes

Le nombre de plaquettes est d'environ 150 à 400 × 10³ par mm³. Diamètre : 1 à 3 μm.

Durée de vie : **10 à 15 jours**. Stockées dans la rate.

Ce sont des **fragments de cytoplasme** : elles sont **anucléées** !! Elles sont **discoïdes ou étoilées** selon leur état d'activation.

Elles contiennent des **lysosomes**, des **mitochondries**, des **granulations** (contenant des **facteurs de coagulation** et du **calcium**), des **myofilaments contractiles** et des **microtubules**.

L'ensemble de ce contenu cytoplasmique est dédié à **l'hémostase**.

(attention : piège avec hématox) et permet aux plaquettes **d'adhérer à une lésion de l'endothélium** de s'**agréger** entre elles + de favoriser la **vasoconstriction**.

b. La thrombopoïèse

Pour la thrombopoïèse, on va encore une fois retrouver l'organisation générale de l'hématopoïèse.

Les **cellules souches myéloïdes** se **différencient** en **progéniteurs CFU-MK**

→ Les **progéniteurs** se multiplient sous l'action du **TPO**.

→ La **première étape des précurseurs plaquettaires** porte le nom de **mégacaryoblaste**.

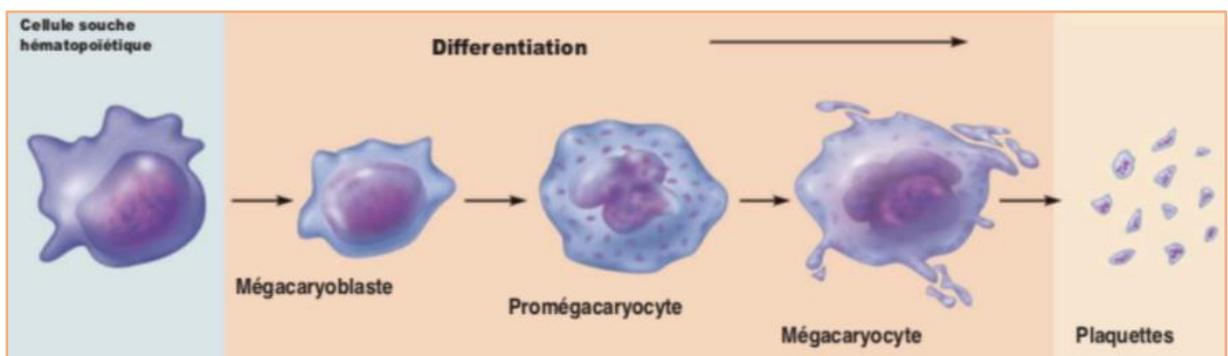
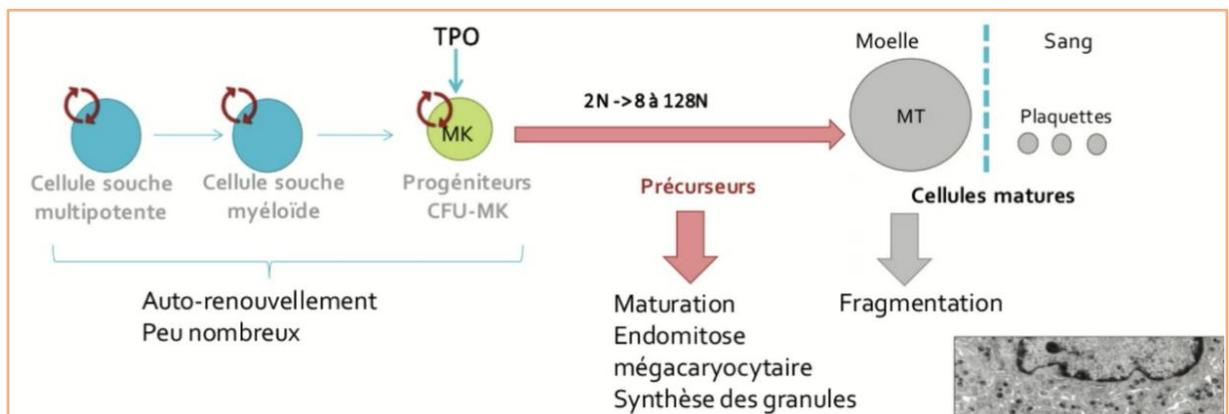
→ Les **mégacaryoblastes** vont avoir une évolution particulière lors de la **maturation** : ils vont réaliser une **endocytose mégacaryocytaire**. (C'est-à-dire ils vont entrer en **mitose**, dupliquer leur génome mais au lieu de terminer leur mitose en générant deux cellules filles, ils vont reprendre un cycle G1 S G2) .

→ A la **fin de la maturation** de ces cellules on obtient des **mégacaryocytes thrombocytaires** qui contiennent chacun **plusieurs copies de leur matériel génétique** et qui ont un **aspect de cellules géantes**.

→ Les **mégacaryocytes thrombocytaires** vont ensuite **fragmenter leur cytoplasme** pour donner les **plaquettes**.

Petit récap : En gros on est parti d'un progéniteur (CFU-MK) qui s'est multiplié pour donner des précurseurs (= les mégacaryoblastes). Les mégacaryoblastes réalisent une endocytose : une division répétée du noyau sans division cellulaire, la cellule grossit de plus en plus jusqu'à donner cette cellule géante : le mégacaryocyte. Celui-ci est ensuite « découpé » en plein de petites plaquettes.

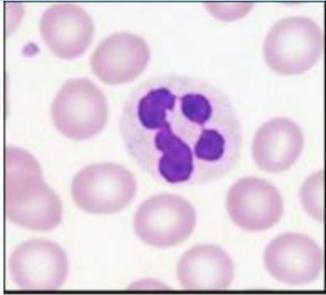
→ **Ces fragments** vont ensuite être envoyés dans **la circulation sanguine**.



Ce schéma était donné en PACES je vous le laisse si ça peut vous aider à mieux visualiser ce qui se passe..

4. La lignée granuleuse

a. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)



Les polynucléaires neutrophiles

Ce sont **les plus nombreux** ($2,5$ à $7,5 \times 10^3$ par mm^3 : **25 à 75% des leucocytes**).

Ils possèdent avec un **noyau polylobé** et comportent **deux types de granulations** :

- **Azurophiles** qui contiennent des **enzymes** comme la **myélopéroxydase** ou la **collagénase**.
- **Neutrophiles majoritaires** qui contiennent des **substances antibactériennes**.

Il existe deux populations de PNN : une circulante et une marginée.

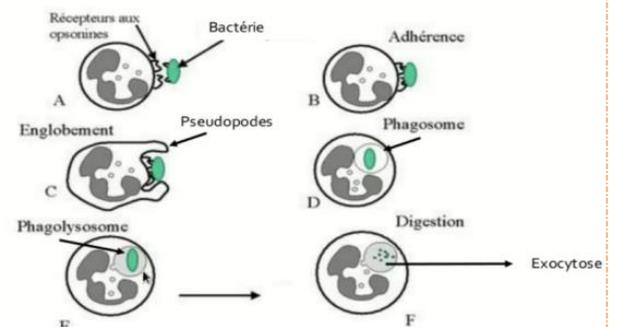
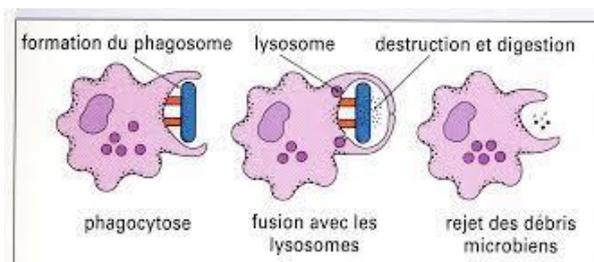
(Marginée = dans le flux sanguin mais accrochée aux cellules endothéliales et **mobilisable si besoin**.)

Ils jouent un rôle important dans la **défense anti-bactérienne**.

b. Défense antibactérienne : la phagocytose

Normalement si vous avez assisté à la Tut' rentrée vous devez avoir visualisé cette partie avec ma super performance... j'ai phagocyté mes co-tut rien que pour vous alors interdit d'oublier !!!!

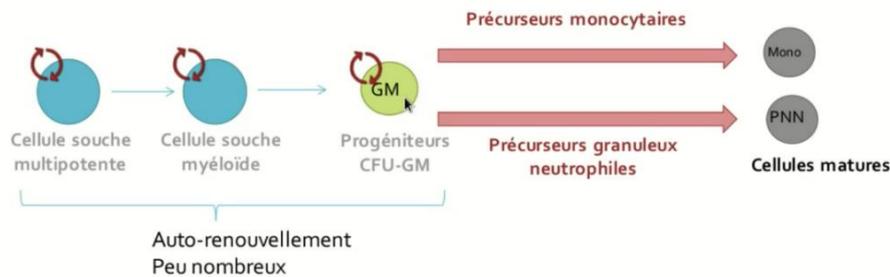
Les **PNN** ont des **récepteurs capables de se fixer aux bactéries** qu'ils croisent, ils **adhèrent** à celles-ci et leur **membrane va former des pseudopodes** pour englober ces bactéries dans une **vésicule** qui va porter le nom de **phagosome**. Ce **phagosome** va fusionner avec les **lysosomes** présents dans le **cytoplasme** du PNN et former un **phagolysosome** puis les **enzymes du lysosome libérées** dans ce phagolysosome vont permettre de **lyser la bactérie**. Une fois la bactérie lysée, les **débris** vont être **éjectés** hors de la cellule par **exocytose** et formera ce qu'on appelle le **pus**.



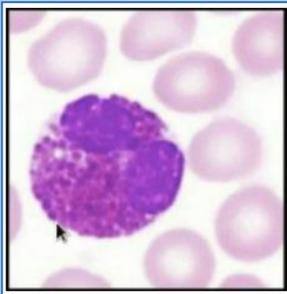
c. La granulopoïèse neutrophile

On va retrouver encore une fois la même organisation que l'hématopoïèse.

- Ils sont issus des **cellules souches myéloïdes** qui se différencient en **progéniteurs CFU-GM**.
- Ces **progéniteurs** peuvent s'engager dans **deux voies de différenciation** :
 - * Vers les **précurseurs monocytaires** qui donneront les **monocytes**
 - * Vers les **précurseurs** qui donneront les **PNN**.



d. Les polynucléaires éosinophiles (PNE)



Les polynucléaires éosinophiles

Ils représentent **1 à 3% des leucocytes** (100 à 300 par mm^3).

Ils possèdent un **noyau unique bilobé** et contiennent un **grand nombre de granulations éosinophiles** qui contiennent des **péroxydases, des cytokines, des RNase**.

Ils jouent un rôle important dans la **défense antiparasitaire et antitumorale**.

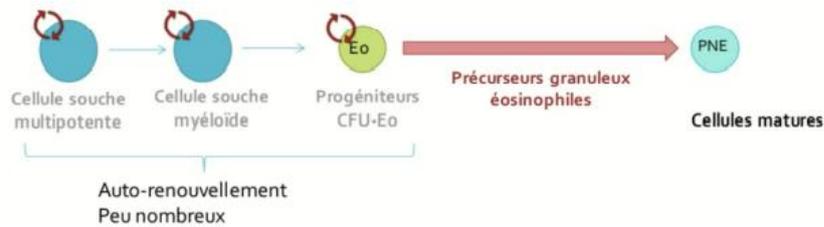
Après reconnaissance du pathogène ou stimulation par d'autres cellules immunitaires, le PNE va **libérer ses granules** au contact de la cible et participer à la **régulation de l'activité des PNB et des mastocytes**.

Les PNE sont des cellules en transit dans le sang et se localisent essentiellement au niveau du **chorion des muqueuses**.

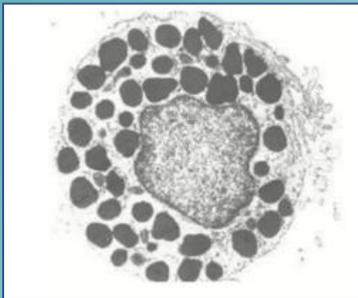
e. La granulopoïèse éosinophile

Ils proviennent des **cellules souches myéloïdes** qui se différencient en **progéniteurs**.

→ Les **progéniteurs CFU-E0** donneront des **précurseurs PNE** qui après maturation donneront les **PNE**



f. Les polynucléaires basophiles (PNB)



Les polynucléaires basophiles

Ce sont les **moins nombreux des leucocytes** (< 1% des leucocytes soit < 100 par mm³).

Ils ont un **noyau unique en forme de S** et présentent des **granulations abondantes basophiles** et **métachromatiques** contenant **de l'histamine, des peroxydases, de l'héparine**.

Ils jouent un rôle important dans **l'allergie et l'inflammation**.

Certaines **cytokines** ou la **fixation de complexe IgE-Ag** sur les récepteurs de surface des PNB va entraîner leur **dégranulation** et la **synthèse de facteurs pro inflammatoires**.

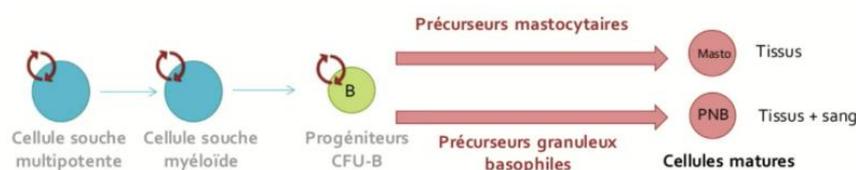
g. La granulopoïèse basophile

Les **PNB** sont issus des **cellules souches myéloïdes** qui vont se différencier en **progéniteur CFU-B**.

→ Ils peuvent s'engager dans **deux voies de différenciation** :

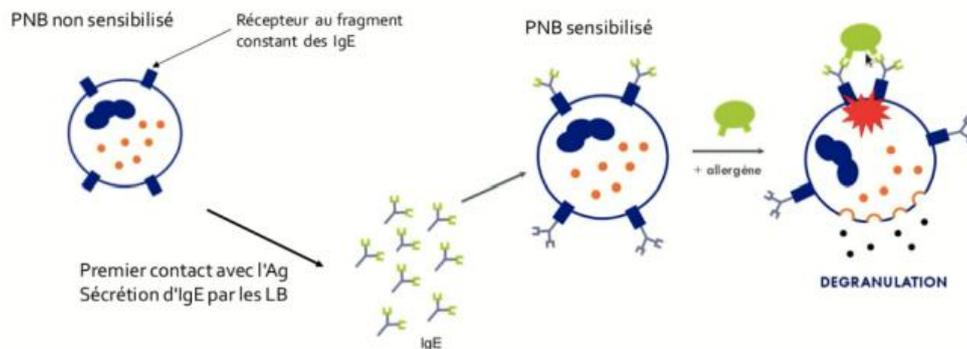
*Les **précurseurs mastocytaires** pour donner les **mastocytes**.

*Vers **les précurseurs basophiles** qui donneront les **PNB**.

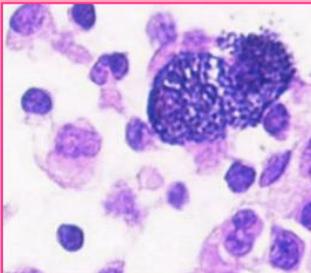


h. Sensibilisation et allergie

1. Un PNB que l'on dit **non sensibilisé** va avoir sur sa membrane des **récepteurs aux fragments constants des IgE**.
2. Lors d'un **premier contact** avec un Ag, certains **lymphocytes B** vont **être activés** et **secréter des IgE** dirigés contre cet Ag.
3. Ces **IgE** vont se fixer sur **les Rc membranaires du PNB** : il sera alors **sensibilisé à l'Ag** (ou aux Ags) dont il **porte désormais les IgE spécifiques** sur ses Rc membranaires.
4. Lorsque le PNB sera **de nouveau** mis en contact avec cet Ag, il **libérera le contenu de ces granules** dans la circulation sanguine et **déclenchera ainsi une allergie ou une inflammation**.



i. Les mastocytes



Les mastocytes

Ils ne sont **pas ou peu visibles dans le sang** car ils ont une **localisation tissulaire**.

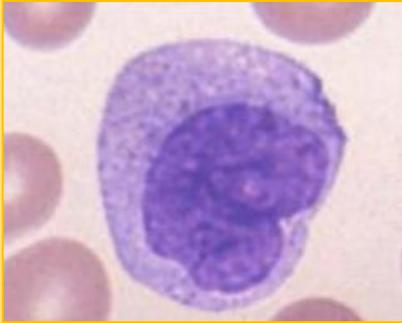
Ils possèdent un **noyau unique** ovalaire recouvert de nombreuses **granulations basophiles et métachromatiques** (contenant des histamines, des héparines et des peroxydases).

Ils jouent un **rôle similaire aux PNB** : **allergie et inflammation**.

Instant récap :

- **PNN** : Défense antibactérienne
- **PNE** : Défense antiparasitaire et antitumorale
- **PNB** : Allergie et inflammation

j. Les monocytes ça commence à faire bcp de lettres jpp



Les monocytes

On trouve **moins de 1000 monocytes par mm³**.

On les reconnaît à leur **noyau irrégulier encoché**.

Ce sont des **cellules immatures** en transit dans la circulation sanguine qui **termineront leur maturation dans les tissus**.

Ils **peuvent donner plusieurs types de cellules** selon leur **localisation** tissulaire : ostéoclastes, cellules présentatrice d'Ag et surtout **macrophages (=histiocyte)**.

Comme le PNN, **les macrophages** sont des cellules **capables de phagocyter** les pathogènes de façon aspécifique, ils se différencient des PNN sur plusieurs points :

≠ **Morphologiquement**, ce sont des cellules **plus grandes** avec un **noyau en fer à cheval**

≠ Ils ont une **durée de vie plus longue** allant jusqu'à quelque mois

≠ Enfin, **après la phagocytose** les **PNN rejettent** les **déchets** du pathogène sous la forme de **pus** tandis que les **macrophages** positionnent les **déchets sur des Rc** qu'ils portent sur sa **membrane** afin **d'activer un LT** qui reconnaîtrait ce débris particulier : cet AG.

→ Les macrophages sont donc **des cellules présentatrices d'Ag capacité que n'ont pas les PNN**

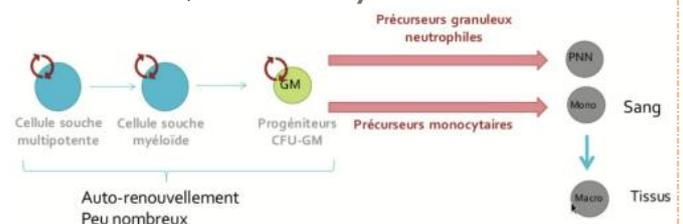
Attention : il faut comprendre que monocyte et macrophage correspondent à la même cellule, la différence entre monocyte et macrophage est la suivante :

- Le monocyte est immature, il se situe dans le SANG.
- Le macrophage provient de monocyte, il est mature et se situe dans les TISSUS.

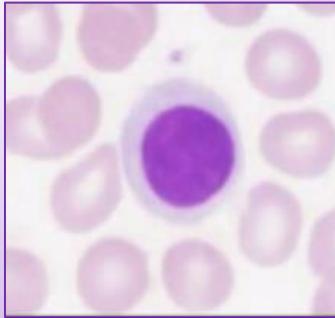
j. Production des monocytes

Les **monocytes** sont issus des **progéniteurs CFU-GM** (qui donnent également les PNN). Les **précurseurs monocytaires** vont **maturer dans la moelle**, les **monocytes** vont être relargués dans la **circulation** et **terminer leur maturation** dans leur **tissu** de destination.

(Ici, le monocyte devient un macrophage à titre d'exemple mais il peut donner d'autres types de cellules matures.)



5. Les lymphocytes et la lymphopoïèse



Lymphocytes

On retrouve **2000 à 4000 par mm³ de sang** (soit 20 à 40% des leucocytes).

On les reconnaît à leur **noyau central, unique, dense et leur cytoplasme peu abondant**.

Il en existe **trois types** selon leur **type de récepteur membranaire à l'Ag**.

- * Les **LT** qui ont un Rc **tissulaire (TCR)** → **Majoritaire (70 à 80%)**
- * Les **LB** qui ont un « **BC récepteur** » (**BCR**) (10 à 20%)
- * Les **Lymphocytes Neutral Killer** qui n'ont **pas de récepteur spécifique** à l'Ag (10 à 15%)

Les lymphocytes jouent un rôle primordial dans l'immunité :

- **Innée** pour les **NK**
- **Acquis** pour les **LB ou LT** en permettant la **reconnaissance d'Ag spécifique** et **en organisant la réponse immunitaire**.

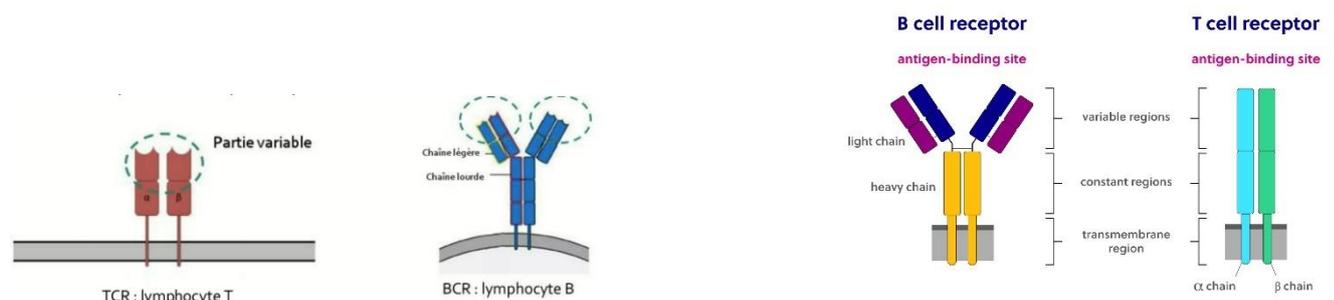
Structure des LB et LT

Les LB et LT jouent un rôle important dans l'immunité acquise : ils ont la capacité de **reconnaître spécifiquement un Ag en particulier** grâce à leurs récepteurs de surface ≠ contrairement aux **NK**, aux **PNN** ou **aux macrophages** qui vont être **activés par des substances ou des protéines non spécifiques** d'un pathogène particulier.

Ce récepteur (soit BCR soit TCR) va avoir :

- une **partie constante**, identique pour **tous les LB ou LT**
- une partie **variable** qui va être **spécifique d'un Ag**.

Structure of T cell and B cell receptors



La lymphopoïèse

Elle est caractérisée par deux stades :

- **La lymphopoïèse primaire** qui se rapproche de l'**hématopoïèse**. Elle concerne **tous** les types de lymphocytes.
- **La lymphopoïèse secondaire** : concerne uniquement les **LB et les LT**.

1. La lymphopoïèse primaire

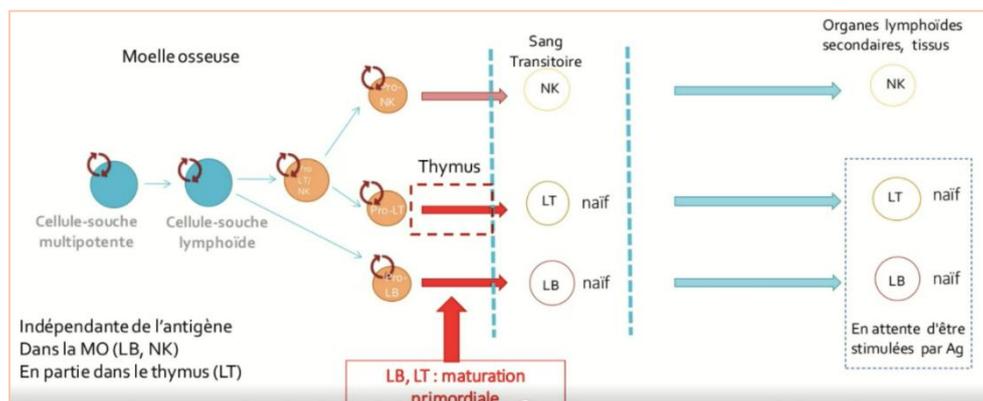
Elle est **indépendante d'une stimulation par un Ag**, elle débute dans la **moelle osseuse** lorsqu'une **cellule souche multipotente** devient une **cellule souche lymphoïde**.

Cette **cellule souche lymphoïde** va avoir trois devenir possibles :

- **Progéniteur NK**
 - **Progéniteur LB**
- } Vont poursuivre leur maturation dans la moelle osseuse
- **Progéniteur LT** : Poursuivent leur maturation dans le thymus

Après l'étape de maturation (dans la moelle ou le thymus), les **LB, LT ou NK matures** seront **relargués dans le sang** pour se rendre ensuite dans leurs organes de destination : **organes lymphoïdes secondaires ou tissus**.

- **Les LB et LT sont naïfs** : ils attendent d'être **en contact** pour la première fois avec leur **Ag spécifique**.
- Les **NK**, dès qu'ils ont **gagné leur tissu de destination** sont pleinement **fonctionnels** et ne connaîtront **pas d'autre étapes de maturation**.



Petit instant rappel pour pas vous perdre :

Ag = Antigène = substance étrangère à l'organisme susceptible de déclencher une réponse immunitaire (le plus souvent une protéine, par ex à la surface d'un pathogène)

Ac = Ig = Anticorps = Protéine sécrétée par l'organisme pour se défendre contre le pathogène

Mais dis-moi Jammy... C'est quoi cette histoire de maturation ? Minute papillon, bois un café et reviens chaud, je vais t'expliquer tout ça !

La maturation des précurseurs

Elle a deux objectifs majeurs :

👑 **Générer une grande diversité de récepteurs aux Ag**, en effet chaque cellule mature aura la capacité **de reconnaître un AG qui lui est propre**.

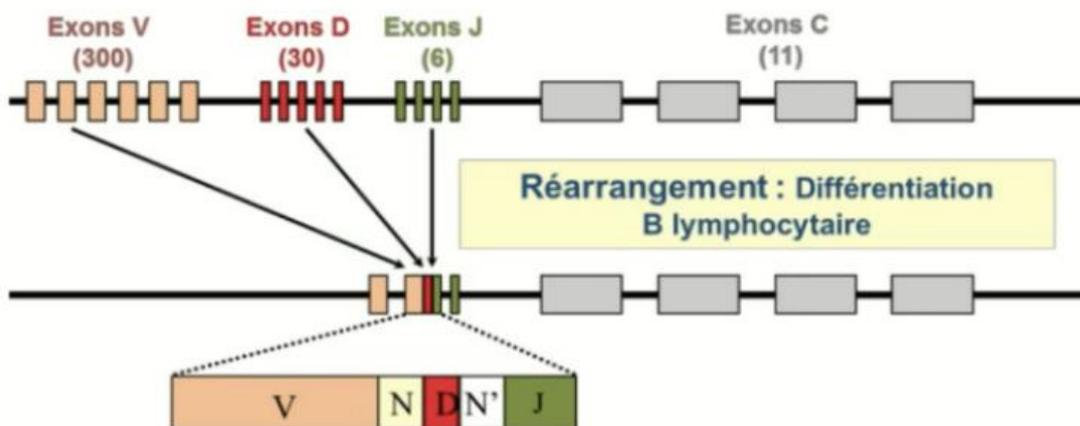
👑 **Supprimer les cellules qui reconnaîtraient le soi** = une protéine **présente à l'état normal dans l'organisme**.

Maturation des récepteurs membranaires des lymphocytes B :

Les parties **variables du BCR** sont codées par des **gènes** ici simplifiés en **VDJ** comportant de **nombreuses copies** légèrement **différentes** les unes des autres qui vont se **recombinaison entre elles** de façon **aléatoire** (un peu comme un puzzle), c'est ce qu'on appelle le **réarrangement ou recombinaison VDJ**.

Ces **exons réarrangés** vont s'**associer** aux **gènes** qui codent pour les parties constantes **du BCR** pour former **un récepteur unique**.

Ce réarrangement peut donner près de **2 millions de récepteurs différents**.



Maturation des récepteurs membranaires des lymphocytes T :

Le mécanisme est **quasiment identique** : à l'exception des **gènes D qui sont absents dans la conception des TCR**, ce sera donc un **réarrangement uniquement V et J**.

➔ Ces récepteurs BCR ou TCR sont ensuite « testés » :

* par les **cellules du stroma** pour les LB

* les **cellules dendritiques du thymus** pour les LT

Qui vont **présenter des protéines du soi** afin d'identifier les **lymphocytes qui reconnaîtraient** ces protéines et ensuite **les éliminer**.

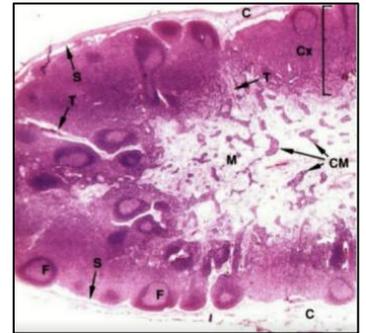
2. La lymphopoïèse secondaire B

Cette étape survient lorsqu'un **LB a rencontré l'Ag spécifique de son BCR.**

Les LB matures naïfs sont localisés dans les **ganglions lymphatiques** dans un **follicule primaire**.

Follicule primaire = **amas de lymphocytes naïfs** apparaissant comme **une zone ovale sombre** à la **périphérie** des **ganglions**. La **lymphe** va pénétrer dans les ganglions pour y **amener les Ag** jusqu'au **follicule primaire**.

✓ Si un des **Ag se fixe sur le BCR**, on observera la **réponse primaire de la lymphopoïèse secondaire.**



→ Réponse primaire de la lymphopoïèse secondaire :

Le LB qui a été stimulé par la fixation de l'Ag sur son BCR va commencer à se **diviser** : c'est la **prolifération clonale** pour générer un **follicule secondaire**.

Follicule secondaire = zone ovale composée d'amas de **lymphocytes en prolifération clonale** apparaissant comme **une couronne sombre à la périphérie** et d'un centre **plus clair** où vont aller se **fixer les lymphocytes stimulés matures**.

→ Ces lymphocytes vont alors **secréter une IgM dans le sang.**

Le type d'Ig est défini par sa **fraction constante**.

Cette fraction constante va **influencer sur la conformation de l'Ig** et les cellules auxquelles elle va pouvoir se **lier** et **stimuler**.

→ Si l'agression persiste on observera alors : la réponse secondaire lymphopoïèse secondaire :

Les lymphocytes vont subir une **autre étape de maturation** au cours de laquelle on observe **deux mécanismes conjoints** :

✓ **L'hypermutation somatique** : des **mutations de l'ADN** vont survenir de manière **aléatoire** dans les séquences **VDJ** réarrangées lors lymphopoïèse primaire ayant pour but de **générer un Ig plus spécifique encore de l'Ag**

✓ **La commutation isotopique** : Les lymphocytes vont **changer la fraction constante de l'Ig qu'ils sécrètent** afin que cet Ig entraîne une **réponse cellulaire plus adaptée** aux pathogènes.

→ Ces lymphocytes vont **migrer** vers la **rate**, la **moelle osseuse** devenir des **plasmocytes** et **produire des Ac une vingtaine de jours.**

Certains de ces lymphocytes vont devenir des **lymphocytes mémoires** qui resteront **quiescents** dans les ganglions et qui seront **prêts à se multiplier** de nouveau lorsqu'ils seront **de nouveau stimulés** par leur Ag spécifique, ils ont une **durée de vie de 20 ans.**

Gros récap qui régale :

* **La lymphopoïèse primaire** concerne **tous les lymphocytes** (NK, LB, LT) : semblable à l'hématopoïèse :

→ Etape de **maturation** pour LT (Thymus), LB (moelle) : **réarrangement** des séquences codant pour la **partie variable** (VDJ pour LB/ VJ pour LT) + **élimination des lymphocytes qui reconnaissent le soi**

* **La lymphopoïèse secondaire** ne concerne **que les LB et LT** (détaillée au-dessus pour les LB) :

LB naïfs dans le ganglion → **Follicule primaire**

Lymphocyte apporte les Ag → **Ag se fixe au BCR** : Réponse Primaire

Réponse Primaire :

Prolifération clonale = LB stimulé va se diviser → Follicule secondaire

+ **sécrétion IgM**

Si l'agression persiste → Réponse secondaire :

Hypermutation Somatique : mutations aléatoires dans les séquences **VDJ**

→ Ig plus spécifique

Commutation Isotypique : Changement de la **fraction constante** de l'Ig sécrétée

→ Réponse cellulaire plus adaptée au pathogène

☁ **Migration** des lymphocytes vers la **rate** et la **moelle** → **Plasmocytes secrètent des Ac**

☁ Certains deviennent des **lymphocytes mémoires** : **quiescents** dans les ganglions (pendant 20 ans)

6. Conclusion

Le tissu circulant assure plusieurs fonctions primordiales dans l'organisme :

◇ **Oxygénation des tissus, élimination du CO₂**

◇ **Coagulation**

◇ **Circulation des acteurs du système immunitaire**

◇ **Diffusion des éléments vitaux pour les cellules des autres tissus et élimination des métabolites (peu abordés dans ce cours)**

La plupart de ces fonctions sont assurées par des **cellules hautement spécialisées** telles que les **hématies et les plaquettes**.

La production de ces cellules (hématopoïèse et lymphopoïèse) débute dès la vie embryonnaire et se poursuit tout au long de la vie de l'individu. L'hématopoïèse est un processus complexe et **finement régulé** afin de **s'adapter aux besoins de l'organisme**.

Une petite dédicace pour la fin...

- *Déjà énorme dédicace à vous qui venez de terminer cette fiche, j'en voyais plus la fin omg alors vous avez de quoi être fiers ! (J'ai tout donné pour que ce cours ne soit pas atroce j'espère avoir un peu réussi à vous faire kiffer)*
- *Dédicace à mes cotut d'amour et au tutorat cette belle famille*
- *Dédicace à mes fillottes Juliette et Léa pétez moi cette année en 2*
- *Croyez en vous les loulous faites vous confiance, foncez... promis ça vaut 1000x le coup*

Des gros bisous de Clochonou <3