

Les tissus conjonctifs



Introduction <3

Les tissus conjonctifs sont des structures mésenchymateuses qui vont présenter, par opposition aux tissus épithéliaux, un faible degré d'organisation.

Il s'agit de tissus qui vont avoir une structure relativement lâche.

La première fonction des tissus conjonctifs est **d'assurer le lien entre les tissus et les organes.**

Ce sont des tissus importants : ils vont être le lieu de distribution et de cheminement des **vaisseaux** (artères, veines, lymphatiques) et des **nerfs**.

Ces TC sont constitués de plusieurs choses.

D'abord, d'une très abondante **Matrice Extra Cellulaire (MEC)**.

Elle a deux composantes :

- ✓ Une partie composée de **fibres** (élastiques + collagène)
- ✓ Baignant dans une autre partie : la **substance fondamentale amorphe en microscopie optique (MO) +++**

Dans cette MEC, on retrouve **2 grands types de cellules**. Elles sont libres, dispersées ou en amas et sont souvent dotées d'une capacité migratoire :

- Celles qui synthétisent la MEC et les différents constituants de ces tissus (fibroblastes et fibrocytes)
- Celles qui ne participent pas directement à la synthèse de la matrice :

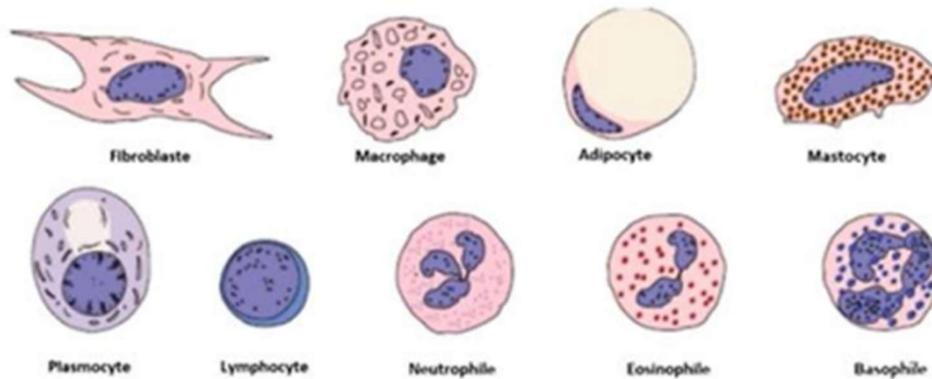
Certaines **résident** dans la matrice (adipocytes) et d'autres sont **transitoires** (cellules provenant de la moelle osseuse hématopoïétique = cellules sanguines).

Les TC ont un rôle **structural** dans les différents tissus et organes, mais interviennent dans la régulation du bon fonctionnement des tissus et cellules selon leurs propriétés et leurs compositions.

Il existe différents types de tissus conjonctifs qui vont présenter une certaine variabilité dans leur composition. On peut les classer en fonction de leur composition relative en **fibres, substance fondamentale et cellules**.

Meyose

Les différents types de cellules <3



On retrouve différents types de cellules au sein des tissus conjonctifs qui sont **NON JOINTIVES+++** et souvent **mobiles** (\neq des **tissus épithéliaux**).

On différencie les cellules résidentes comme les **fibroblastes** et les **adipocytes** et les cellules transitoires comme les **macrophages**, **lymphocytes**, **mastocytes** et autres cellules.

A. Cellules résidentes

Les Fibroblastes

C'est un type cellulaire présent dans **TOUS LES TC++**. Les fibroblastes dérivent de **cellules souches mésenchymateuses (CSM)**.

Ces cellules sont morphologiquement **fusiforme ou étoilée**, à courts prolongements (vidéo).

Ils présentent un **cytoplasme abondant**, mais qui sera peu visible en microscopie optique.

L'abondance de ce cytoplasme va varier en fonction de l'état d'activation de ces cellules.

Attention : +++

Fibroblaste = plus actifs

Fibrocyte = faible activité + petite taille + plus allongés

Meyose

Leur noyau sont bien visibles, ils sont **allongés, ovoïde** et vont présenter un ou deux nucléoles.

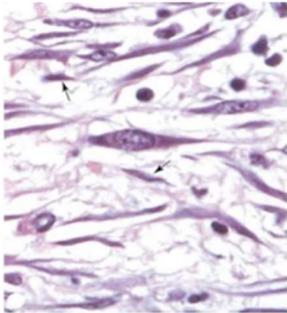
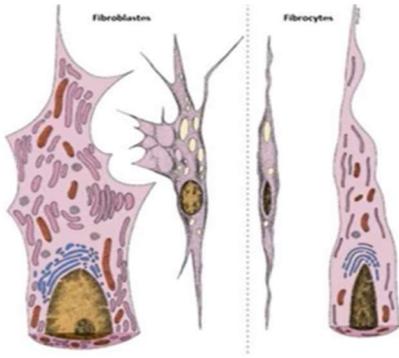
Les fibroblastes sont des cellules **peu mobiles** sauf lors **d'activité de synthèse protéique** : ils ont alors une possibilité de migration dans les TC.

Ils sont riches en organites impliqués dans la synthèse des protéines (REG, Golgi...)

Principale fonction : **synthèse** et **sécrétion** des **protéines de la MEC** (fibres, protéines de la substance fondamentale...)

Ils ont aussi d'autres rôles :

- Contribuent à la **dégradation des fibres** (collagénases, élastases)
- Jouent un rôle annexe dans le **métabolisme des lipoprotéines et du cholestérol**
- Agissent dans les **défenses anti-infectieuses** (sécrétion de facteurs chimiotactiques : réponse immunitaire)

<p>On voit des fibroblastes et des fibrocytes.</p> <p>Les fibrocytes sont les cellules qui sont plus petites pointées par la flèche. On distingue ici bien le cytoplasme et le noyau avec un nucléole.</p> <p>La cellule est fusiforme et allongée #rappel</p>	
<p>On visualise le grand fibroblaste et ses multiples prolongements, que l'on distingue mal sur les coupes en microscopie optique.</p> <p>Le fibrocyte est de plus petite taille++</p>	

Ces fibroblastes vont présenter de longs prolongements cytoplasmiques constitués d'un cytosquelette avec des filaments intermédiaires de vimentine (présentiel).

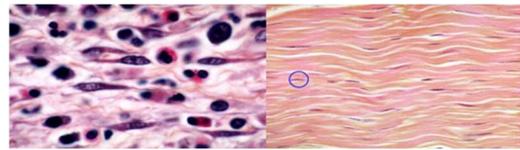
Meyose

Ces **prolongements** vont permettre de **mettre en contact les cellules les unes avec les autres**, de manière à établir un **réseau de cellules**. Même si ces cellules sont en réseau, elles sont capables de **migration** et donc capables de se déplacer au sein du tissu conjonctif.

Ces deux coupes sont réalisées en microscopie optique avec une coloration **standard** :

Sur ces illustrations de fibroblastes, on constate que l'on voit mal les limites des cellules. On a du mal à distinguer le début et la fin de la cellule.

Mais on distingue bien le **noyau**.

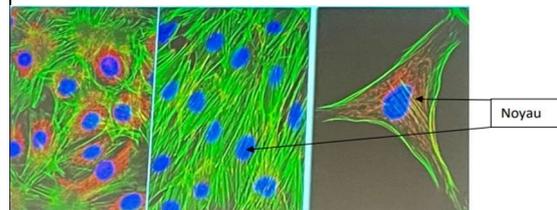


Ces trois coupes sont réalisées en microscopie optique par une technique que l'on appelle : **l'immunofluorescence**. Cela permet de révéler les composants nucléaires, cytoplasmiques et membranaires grâce à un marquage spécifique de différents éléments.

A gauche : On voit des marqueurs localisés au niveau cytoplasmique

A droite : On utilise une technique d'immunohistochimie avec un marqueur cytoplasmique, ça permet de visualiser l'interaction et le contact entre les fibroblastes

Le **noyau** est ici marqué spécifiquement en **bleu**.



On peut donc non seulement appréhender la présence de ces molécules mais également appréhender leurs morphologies et leurs limites.

Grâce à des **anticorps**, on arrive également à **fixer** des protéines localisées dans le cytoplasme et puis d'autres protéines présentes au niveau membranaire.

Donc avec d'autres techniques, on arrive à identifier différemment les cellules.

Les Adipocytes

Ce sont des **cellules graisseuses** qui contiennent des **triglycérides** dans leur **cytoplasme**, sous forme de gouttelette de taille variable permettant la mise en réserve des lipides. Elles peuvent être dispersées, ou bien en amas dans les TC ou dans le tissu adipeux.

Meyose

Les adipocytes ont des récepteurs adrénérgiques au niveau de leur membrane, et sont **entourées par une lame basale**.

Ces adipocytes ont un **contact étroit avec les capillaires** leur permettant de **libérer** ou **capter les lipides** à partir du sang. Tout au long de nos vies, on peut former de nouveaux adipocytes notamment grâce à l'apport alimentaire.

Principale fonction : mise en réserve et libération des lipides à partir du sang

On distingue **deux types** d'adipocytes :

♥ Adipocytes blancs

Les cellules sont de morphologie **sphérique/polyédrique** et possèdent un **petit noyau**.

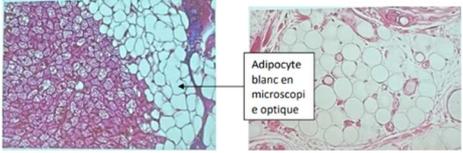
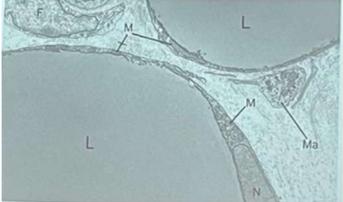
Les adipocytes blancs ont une **unique vacuole lipidique** et dans leur cytoplasme, composé de **95% de triglycérides**. Le noyau et les organites sont **refoulés en périphérie** par la vacuole.

Cela correspondent à un tissu adipeux **UNILOCULAIRE+++**

Ils constituent la forme de **stockage principale de graisse**.

Le tissu de soutien est **déformable** et les adipocytes blancs vont jouer un rôle **mécanique** : ils vont absorber les chocs par exemple.

Ils ont un métabolisme **très actif**, permettant la **mise en réserve** (liposynthèse = rôle de **l'insuline**) et la **libération des lipides** (lipolyse = rôle de **l'adrénaline**) et constituent le **réservoir d'énergie disponible** au sein de l'organisme. On les retrouve au niveau de **l'hypoderme** (le derme est constitué de trois couches, de la superficie vers la profondeur : épiderme, derme et hypoderme).

<p>Les adipocytes sont ces grandes cellules qui vont présenter une volumineuse vacuole lipidique (unique) cytoplasmique qui va refouler le noyau en périphérie.</p> <p>Ces graisses sont dissoutes par les procédés histologiques standards : en MO, on observe une vacuole optiquement vide.</p>	
<p>Coupe réalisée en ME, à cheval sur deux adipocytes blancs</p> <p>L = vacuole lipidique M = mitochondries (refoulée en périphérie) N = noyau (refoulé en périphérie)</p>	

Meyose

♥ Adipocytes bruns

Ce sont des cellules **polyédriques** contenant de **multiples petites vacuoles lipidiques**.

Cela correspond à un tissu adipeux **MULTILOCAIRE+++**

Les adipocytes bruns sont **plus petits** que les adipocytes blancs. Les adipocytes bruns ne sont jamais isolés, mais **toujours regroupés dans la graisse brune** (\neq des adipocytes blancs).

Les adipocytes bruns sont impliqués dans la **combustion de lipides** et la **production de chaleur** grâce aux mitochondries. Il est donc très important chez les nourrissons : il permet la thermogénèse sans frisson et l'hibernation chez certains animaux.

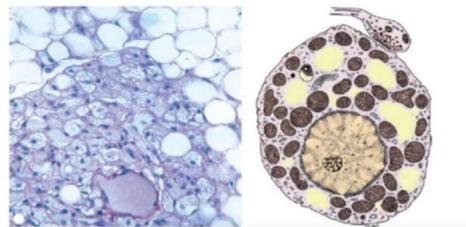
Il est cependant **quasi absent chez l'adulte**. On retrouve des vestiges à certains endroits de façon très minoritaire. Son activité est sous dépendance du système nerveux végétatif (=sympathique).

La couleur **brune** est dû au nombreuses **mitochondries** présentes dans les adipocytes.

On voit ici un adipocyte brun avec ses **vacuoles cytoplasmiques**.

Elles sont beaucoup **plus petites** que ce qu'on voyait sur les adipocytes blancs.

Sur la photo on peut voir à droite : les adipocytes blancs en haut et bruns en bas, on peut voir la **différence** de tissu adipeux.



B. Cellules Transitoires

Les Macrophages

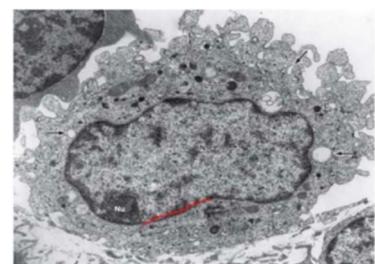
Les macrophages dérivent des **MONOCYTES sanguins ++**

Lorsque les **monocytes pénètrent** un tissu, ils prennent le nom de **macrophages**.

Attention : +++

Monocyte = dans le sang

Macrophage = dans les tissus



Lysosomes (L), noyau (N), et son nucléole(Nu).
Phagosomes (flèches)

Meyose

Les macrophages ont un **rôle de défense de l'organisme**.

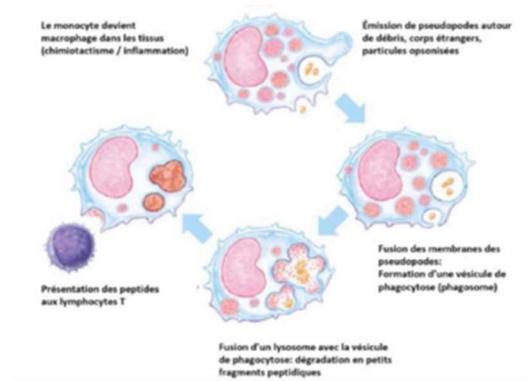
Ce sont des cellules **polymorphes**, selon leur activité et leur localisation. Le noyau possède des encoches et le cytoplasme est riche en inclusions. Ces inclusions contiennent des **LYSOSOMES +++** permettant la **dégradation des corps étrangers phagocytés**.

En effet, les macrophages peuvent **ingérer** des éléments du milieu extracellulaire grâce à des **prolongements cytoplasmiques** appelés **pseudopodes**.

Ces cellules sont **très mobiles**, elles possèdent un cytosquelette très développé, permettant la **défense de l'organisme** contre les agents étrangers.

3 fonctions principales :

- La **phagocytose** : **ingestion** de particules du milieu extracellulaire + élimination de fibres/de matériel usagé de la MEC (=renouvellement)
- **Substances toxiques**
- **Déclenchement de réaction immunitaire** (présentation d'antigènes phagocytés aux lymphocytes et sécrétion de cytokines)



Les Lymphocytes

Ce sont de **petites cellules** : elles ont un **petit noyau** et leur **cytoplasme est rare**. Ce sont des cellules fonctionnellement très différentes, elles sont impliquées dans la **réponse immunitaire**.

Les lymphocytes sont présents dans **la plupart des TC** mais surtout dans les **TC de formation lymphoïde** (moelle osseuse, rate, ganglion). Leur circulation est **abondante ++** dans le **sang** et la **lympe** même si elles transitent aussi par les TC.

Leurs **rôles** sont hétérogènes et complexes dans les défenses immunitaires :

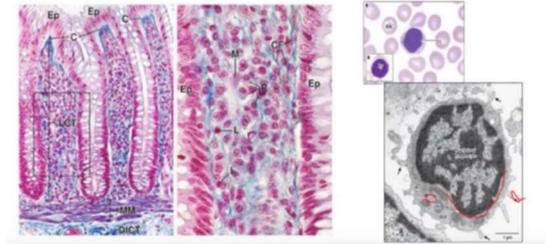
- **Régulation** de la réponse immunitaire
- **Cytotoxicité** (lymphocytes **T**)
- **Réponse anticorps** (lymphocytes **B** et plasmocytes)

Meyose

Mémo : ++

cyToToxicité = 3 T car elle concerne les lymphocytes T car ils tuent et détruisent les cellules infectées par un virus par exemple

Ici, on observe des coupes au niveau du tube digestif. Entre les cellules épithéliales (EP), on a du tissu conjonctif → on y trouve de nombreux lymphocytes.

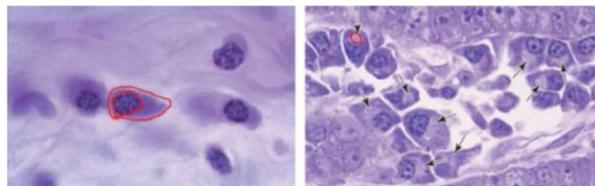


Les Plasmocytes

Ce sont des cellules qui proviennent de la **différenciation des lymphocytes B+++**

Ce sont des **larges cellules ovoïdes**, elles ont un noyau en « **rayon de roue** », un appareil de Golgi **bien développé** en position **supra-nucléaire** : cela reflète l'importante **activité de glycosylation des anticorps**.

Principale fonction : **synthèse** et la **sécrétion des immunoglobulines** (anticorps)



Les Mastocytes

Les mastocytes sont des cellules présentes dans les **TC de la peau**, des **voies respiratoires**, du **tube digestif**, et disposées le long des **vaisseaux sanguins** et des **nerfs**.

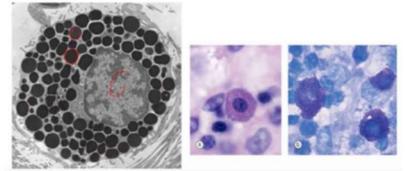
Ce sont de **petites cellules ovalaires mobiles**, leur cytoplasme est rempli de **petites granulations** (riches en **enzymes protéolytiques** et en **héparine**).

Le cytoplasme est riche en substances **vasoactives vasodilatatrices** (**histamine**, **prostaglandine** et en facteurs chimiotactiques pour les granulocytes éosinophiles).

Meyose

Leur membrane plasmique est riche en **récepteur au fragment Fc des immunoglobulines E**.

Ces mastocytes sont impliqués dans les **réactions allergiques, réactions d'hypersensibilité immédiate** (avec les **granulocytes basophiles**).



Cette **réaction d'hypersensibilité immédiate** se déroule en **3 temps** :

Etapes	Explication	Schéma
1	Un mastocyte a des récepteurs au fragment Fc des IgE. Ces IgE peuvent s'y fixer .	
2	Lorsque les IgE ont reconnu un AG (antigène), on observe la dégranulation des mastocytes, c'est-à-dire la libération du contenu des granules intracytoplasmiques.	
3	On observe notamment la libération d' histamine entraînant une vasodilatation locale importante . Cela permet l'influx de cellules sanguines dans les TC. On observe aussi la libération de facteurs chimiotactiques qui assurent l'afflux de polynucléaires.	

S'il y a **trop** de mastocytes ou trop de récepteurs aux IgE, cette réaction devient excessive : cela est à l'origine de **réactions pathologiques** (par exemple : allergies avec de l'eczéma, urticaire, une chute de la PA, un choc allergique/anaphylactique).

Autres Cellules

D'autres cellules sont aussi présentes dans les TC :

- Les **granulocytes** sanguins (éosinophiles, neutrophiles)
- Les cellules **pigmentaires** (mélanocytes)
- Les cellules spécialisées du système immunitaire (dendritiques)

La matrice extracellulaire (MEC) <3

La **matrice extracellulaire (MEC)** va être composée d'un ensemble des macromolécules sécrétées par les cellules des TC et qui composent l'espace **extracellulaire** des TC.

Les cellules du TC baignent dans un liquide riche en eau et en molécules diverses.

- Certaines macromolécules sont organisées en **fibres conjonctives** : visibles en microscopie optique (=photonique).
- D'autres sont trop fines pour être observées : c'est la phase optiquement vide de la matrice = **la substance fondamentale (SF)**.

Ainsi, la **MEC** est composée de :

- ♥ **Fibres** : collagène et **fibres élastiques visibles en MO+++**
- ♥ **Substance fondamentale** : glycosaminoglycanes (GAG) et protéoglycanes **non visibles en MO+++**
- ♥ **Protéines d'adhésion** (on va les voir après)

Il existe une variabilité qualitative et quantitative de ces matrices qui vont permettre d'influer sur la texture et les fonctions du tissu considéré. Il va exister un équilibre entre la synthèse et la dégradation de ces tissus.

C'est donc un équilibre dynamique avec un remodelage permanent de ces tissus.

A. Fibres de collagène

Les propriétés du Collagène

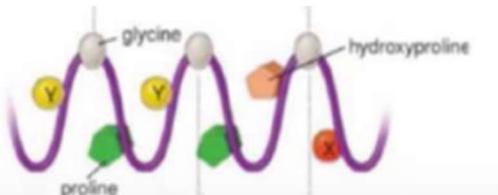
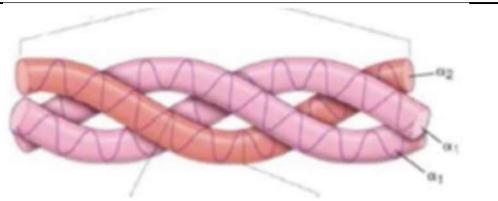
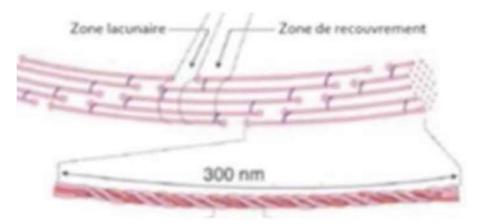
- La famille de protéines extracellulaires la plus **abondante** → 1/4 des protéines totales et 1/4 du poids sec des mammifères.
- Ce sont des **glycoprotéines** très résistantes aux substances chimiques.

Meyose

- Les fibres de collagène vont être dégradées par des enzymes appelées les **collagénases**.
- Elles sont essentiellement synthétisées par les **fibroblastes**. C'est une synthèse **intracellulaire** sous forme de **procollagène** : assemblage de **3 chaînes** polypeptidiques en triple hélice.
- Il existe plus de 10 types différents de collagène.
- Les polymères de collagène sont **solides** et **inextensibles+++**
- Dans certains tissus, il y a un assemblage en **réseau parallèle** pour former les **faisceaux** de collagène

Formation du collagène

Chaque polypeptide correspond à **338 triplets d'AA** → (Gly-X-Y).

Explication	Schémas
<p>La sous unité alpha est le premier élément constitutif.</p> <p>Elle correspond à un polypeptide de 338 triplets d'acides aminés dont la répétition va permettre la spiralisation de cette sous unité (richesse en proline et hydroxyproline).</p> <p>Cela forme une chaîne alpha (en violet)</p>	
<p>3 chaînes polypeptidiques vont s'associer en triple hélice = procollagène</p> <p>SAUF à leur extrémité : on observe des télopeptides (= extrémités)</p>	
<p>Sécrétion du procollagène dans l'espace extracellulaire :</p> <p>Clivage des téllopeptides (extrémités) □ cela donne du tropocollagène</p>	

Meyose

Les molécules de tropocollagène vont **s'agréger** latéralement les unes aux autres avec un certain **chevauchement** : elles vont former des **liaisons covalentes** ce qui va permettre de former des **fibrilles de collagène**

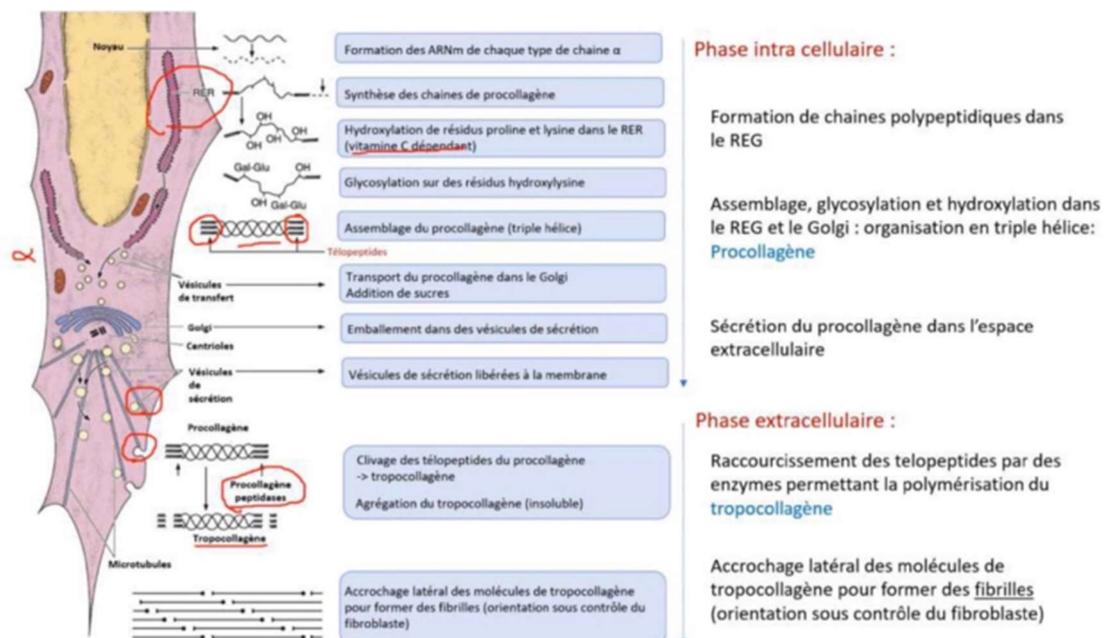
Ces fibrilles de collagène vont également s'assembler les unes aux autres pour former des **fibres de collagène**



Mémo : ++

Procollagène = synthèse **intracellulaire** car les filles sont des pro pour glow up avant de sortir (chez elles)

Tropocollagène : synthèse **extracellulaire** car elles sont trop belles pour sortir (dehors)



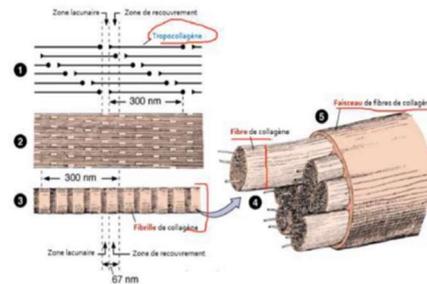
Il existe un chevauchement particulier au sein des **fibrilles**.

Les molécules de **tropocollagène** de deux fibrilles adjacentes vont être **décalées de 70 nm** de manière **régulière**.

Donc, la longueur des molécules de tropocollagène et le chevauchement sont **réguliers**. Cette **alternance** va conférer une **striation** aux fibres de collagènes. Les fibres de collagène sont également **liées** entre elles par des radicaux libres.

Ils permettent une interaction latérale entre ces molécules, cela assure une **cohésion** et de donner une **striation**.

Meyose



Récap : +++

Procollagène → clivage des télopeptides → **Tropocollagène** (de longueur constante) → assemblage de tropocollagène avec un décalage régulier d'environ **70nm** → formation des **fibrilles** avec un aspect strié, présentant des zones lacunaires (foncées) et des zones de recouvrement (claires) → **fibres** → **faisceaux**

Variétés de collagène

En fonction de leur composition, les différents types de collagène peuvent ou non former des fibrilles. On distingue donc les **collagènes** :

- **Fibrillaire**
- **Microfibrilles**
- **Indéterminés**

(Attention : +++ Les trois types de collagènes sont à bien différencier +++)

Ce tableau c'est ++ les gars

Morphologie	Type	Localisation
Fibrillaire	I	Tissus conjonctifs, ordinaires, denses, os, dentine
	II	Cartilage
	III	Réticuline (moelle osseuse, ganglions, rate, foie)
	V	Pericellulaire, placenta
Microfibrilles	IV	Lames basales
	VI	Associé aux fibres élastiques
	VII	Sous épidermique (peau)
Indéterminé	VIII, IX, X	Collagènes « mineurs » (extraction biochimique)

Non fibrillaires

Les fibres élastiques

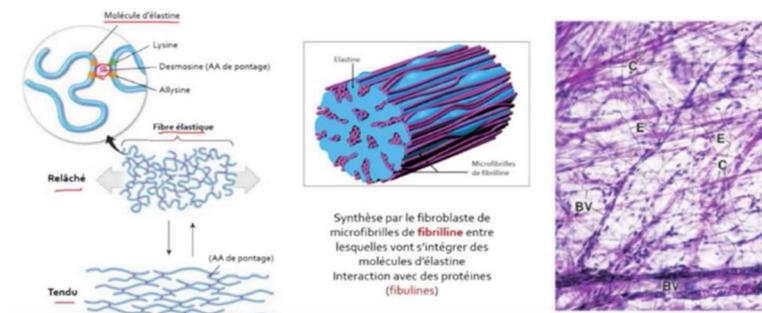
Elles sont présentes dans la **majeure partie des tissus conjonctifs** mais en **quantité variable**. Macroscopiquement ce tissu a un aspect jaunâtre et va conférer l'élasticité du tissu.

Leur principal constituant de ces fibres est **l'élastine** : c'est une protéine très résistante.

Elle forme des polymères de chaînes polypeptidiques **spirales** avec certaines régions qui sont **spirales, déformables et d'autres non**, leur conférant leur **caractère élastique**.

La **synthèse de l'élastine** se fait en **deux phases** : intracellulaire et extracellulaire avec une libération de précurseur appelé la **tropoélastine**.

Les fibres élastiques sont constituées de l'interaction entre **élastine** et **fibrilline**.



Des acides aminés (AA) font le **pont** entre les molécules d'élastine adjacentes et les relient entre elles. Certaines parties de la fibre élastique déformable et d'autres non, permet le passage d'un état relâché à un état tendu et vice versa.

Le **fibrocyte** sécrète de **l'élastine** mais aussi des **microfibrilles de fibrilline**.

L'élastine interagit avec la fibrilline par l'intermédiaire de protéines d'interaction : **les fibulines**.

Il est d'autant plus présent qu'il existe des contraintes de déformation régulière par exemple :

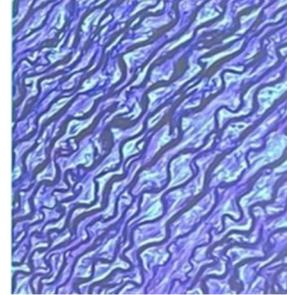
- **Au niveau des parois du poumon** : à chaque effort d'inspiration et d'expiration la paroi bouge
- **Au niveau des vaisseaux** : en fonction de la pulsation, les contraintes sont plus ou moins importantes
- **Au niveau de la peau** : elle est soumise à des forces mécaniques qui vont induire une déformation qui peut être encaissée grâce à ses fibres élastiques.

Meyose

Ces fibres élastiques, de diamètre d'environ $2\mu\text{m}$ (repère : un globule rouge= $6\mu\text{m}$), peuvent être visualisées en **microscopie optique**. Ces fibres allongées sont **anastomosées** (=relier) les unes aux autres.

Les fibres élastiques ont un aspect ondulé qui est assez caractéristique, et traverse l'image d'en haut à droite, à en bas à gauche.

En microscopie électronique, on visualise un **assemblage** de microfibrille, avec des structures qui sont bifurquées et autour un constituant **amorphe**.



Les fibres élastiques vont expliquer la **modification de l'aspect des tissus lors du vieillissement**.

Les fibres élastiques perdent leurs caractéristiques au cours du vieillissement, elles perdent leur propriété d'élasticité.

En effet, la capacité de synthèse de l'élastine chez l'homme est **maximale à la fin de la vie foetale** et elles **disparaissent progressivement au cours de l'âge adulte** et sont remplacées par du collagène (sclérose).

C'est ce qui explique par exemple la **modification d'aspect du revêtement cutané** entre un individu jeune et un individu âgé mais aussi l'apparition de pathologie vasculaire chez les personnes âgées. Les fibres présentes dans la paroi des vaisseaux sont altérés et jouent moins bien leur rôle.

La substance fondamentale

La substance fondamentale a un **aspect amorphe en MO+++**

Elle forme un **gel compressible** permettant la circulation d'eau, de molécules diverses ainsi que la circulation des cellules au sein du TC.

En **ME** → on observe un réseau de **glycosaminoglycanes (polysaccharides)** imbibés d'eau.

Les propriétés physiques des **GAGs** :

- Chargés **négativement** = **hydrophiles** (ils attirent l'eau)
- Retiennent les **ions positifs** comme le **sodium** et l'eau

Meyose

→ Permet la consistance de gel compressible et le maintien d'une certaine architecture tissulaire, empêchant la déformation des tissus.

Certains GAGs (sulfatés) peuvent former des **liaisons covalentes** avec des **protéines** pour donner de plus grosses structures : les **protéoglycanes**

- La majorité des GAGs peuvent faire ces liaisons **sauf un** : **l'acide hyaluronique**

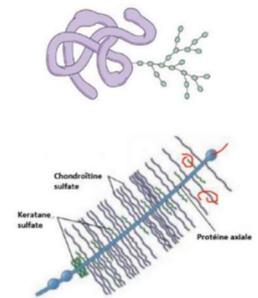
Acide hyaluronique = c'est un **glycosaminoglycane (GAG) NON sulfaté**

- C'est un très long polymère sécrété par les **fibroblastes** : il a une très forte capacité à retenir l'eau.
- Il est synthétisé à la face interne de la membrane plasmique.
- Il n'est **PAS associé** à d'autres protéines de la matrice contrairement aux autres GAGs (sulfatés).

Ces GAGs peuvent s'associer à des protéines de la MEC pour former des grosses structures qu'on appelle les **protéoglycanes**.

Les protéoglycanes sont formés d'un **axe protéique**. Sur cet axe, vont pouvoir se greffer plusieurs autres chaînes de GAGs sulfatés : chondroïtine sulfate, héparane sulfate, kératane sulfate.

Ces GAGs sulfatés sont synthétisés par les **fibroblastes** via le biais du REG et de l'appareil de Golgi.



Glycosaminoglycane	Sulfatation	Protéine de liaison	Distribution
Acide hyaluronique	NON	NON	Cartilage, liquide synovial, peau, tissu de soutien
Chondroïtine sulfate Dermatane sulfate	OUI	OUI	Cartilage, os, peau, tissu de soutien Peau, vaisseaux sanguins, cœur
Héparane sulfate Hépariné	OUI	OUI	Lame basale, artère pulmonaire Poumon, foie, peau, granules de mastocytes
Kératane sulfate	OUI	OUI	Cartilage, cornée, disque vertébral

Les protéines d'adhésion

Ces protéines sont des **glycoprotéines** faisant le **lien entre les cellules** au contact des **TC** et de la **MEC**. Ce lien cellulaire se fait par le biais des **intégrines++** : ce sont des protéines cellulaires **transmembranaires** (=qui traversent la membrane plasmique).

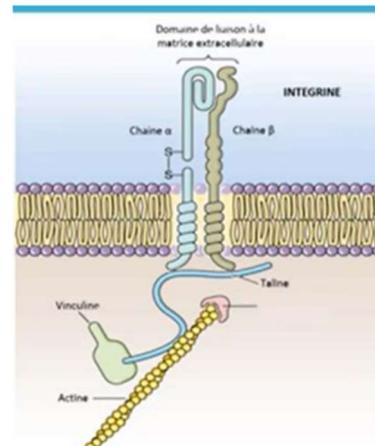
Meyose

Elles sont amarrées à des protéines **intracytoplasmiques** (**DANS** la cellule) mais aussi à la **MEC** (grâce à nos fameuses protéines d'adhésion) et sont très nombreuses.

♥ Les intégrines

Ce sont des **protéines transmembranaires** qui sont associées à des **protéines intracellulaires** (dans le cytoplasme) mais aussi à des **protéines extracellulaires** (de la MEC).

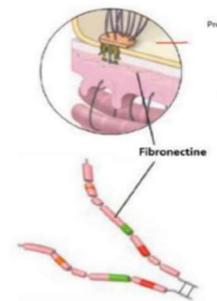
Elles établissent le lien, la **jonction** entre des constituants intra et extra cellulaire et elles sont enchâssées dans la membrane.



♥ La fibronectine

C'est une **glycoprotéine** formée de **deux chaînes identiques++**

Le principe est très simple : une extrémité de la fibronectine est reliée aux intégrines à la surface des cellules et une autre extrémité est reliée aux protéines de la MEC (collagène, fibrine ou GAG). La fibronectine est **synthétisée** et **secrétée** par les **fibroblastes**.



Elle peut se lier à différents ligands et a de multiples rôles :

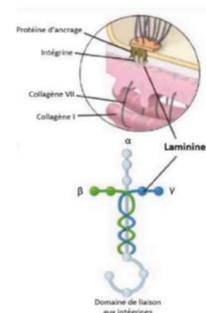
- Se lie à la fibrine sérique impliquée dans le phénomène de thrombose
- Se lie aux intégrines impliquée dans l'adhésion cellulaire

♥ La laminine

C'est une **glycoprotéine multifonctionnelle** présente dans les **lames basales+++**

La laminine permet de faire le lien entre **TC** et **lame basale**.

Le principe est le même : la laminine a un domaine de liaison aux intégrines cellulaires et les autres parties de la laminine peuvent **se lier** à des protéines de la MEC (fibronectine).



Ces structures se trouvent :

- Entre **TC** et **épithéliums**
- Entre **TC** et **cellules adipeuses**
- Entre **cellules musculaires** et **cellules de Schwann**

Meyose

Elle permet de réguler certains processus biologiques :

- **L'adhérence**
- **La migration**
- **La croissance**
- **La différenciation cellulaire**

C'est une molécule **hétérotrimérique** :

- Composée de **trois sous unités** (chaines) différentes : alpha, beta et gamma
- Les sous unités sont reliées entre elles par des **ponts disulfures**
- Elles ont une forme caractéristique en T

Elle a un domaine de liaison aux **intégrines** et un domaine de liaison aux **protéines** de la MEC.

Mais la lame basale, qu'est-ce que c'est ??

La **lame basale** présente 3 types de macromolécules :

- ♥ Des **collagènes** : **collagène de type IV++++** organisé en **réseau** (surtout dans la lamina **densa** ce qui la rend dense aux électrons)
- ♥ Des **protéoglycanes**
- ♥ Des **glycoprotéines (d'adhésion)** : notamment la laminine en **réseau** (dans la lamina **lucida**)

Elle se constitue de **3 couches successives et superposées** :

- LAMINA LUCIDA (ou lamina rara) :

Elle est **accolée** à la surface membranaire cellulaire.

La lamina lucida est **claire** aux électrons ((on peut dire de quelqu'un qui a les idées claires, qu'il est lucide ;))

Elle est traversée par la partie extracellulaire des **intégrines** reliant les cellules sus-jacentes à un réseau de **laminine** qui les connecte à la lamina **densa**.

- LAMINA DENSA :

C'est la couche **intermédiaire dense** (opaque) aux électrons, partie la plus épaisse.

Elle envoie des **prolongements** dans la lamina **fibroreticularis**.

La lamina densa contient du **collagène de type IV** relié au réseau de **laminine** sus-jacent.

Meyose

Elle est également reliée à la lamina **fibroreticularis** (partie la **plus profonde**) par des **fibrilles d'ancrage de collagène VII** et par des **filaments de fibrillines**.

- **LAMINA FIBRORETICULARIS** ou (**lamina reticularis**) :

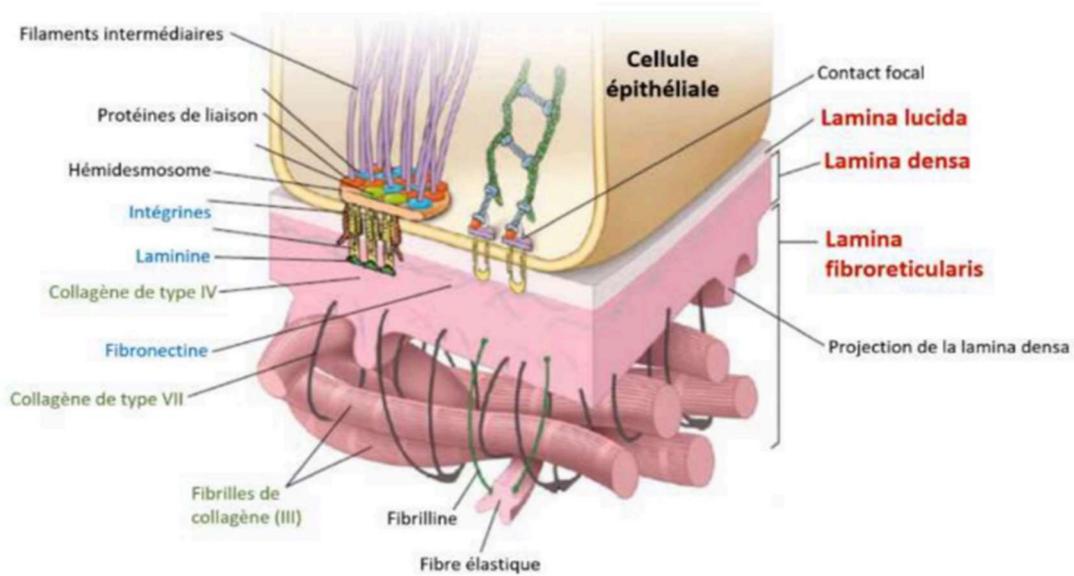
C'est la partie la **plus profonde**, à l'interface avec le stroma sous-jacent.

Le tissu conjonctif est d'épaisseur **variable** où les **fibrilles de collagène de type III** et les **fibres élastiques** sont reliées à la lamina densa par des **fibrilles de collagène VII** et des **filaments de fibrillines**.

Je vous mets le récap ronéo sous forme de tableau

Lamina lucida	Traversée par les intégrines = vont connecter les cellules épithéliales sus jacentes au réseau de collagène IV dans la lamina densa	La connexion entre les intégrines et le collagène IV se fait par le biais des laminines+++
Lamina densa	Connectée à la lamina fibroreticularis par : <ul style="list-style-type: none">- Des fibrilles d'ancrage de collagène VII- Des filaments de fibrilline	Connexion entre : Fibrilles d'ancrage de collagène VII : relie la lamina densa aux fibres de collagène de type III Filaments de fibrilline : relie la lamina densa aux fibres élastiques de la lamina fibroreticularis
Lamina fibroreticularis	Reliée à la lamina densa	La connexion entre les fibrilles de collagène III et les fibres élastiques se fait par le biais des fibrilles de collagène VII et des filaments de fibrilline

Meyose



Elles peuvent avoir **différentes localisations** :

Entre les **TC** et les **épithéliums** : à la base des structures épithéliales

Entre les **TC** et certains **types cellulaires** :

- Les cellules de Schwann
- Les adipocytes
- Les cellules musculaires

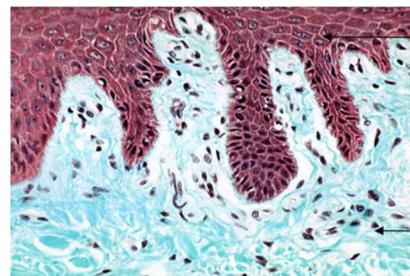
Entre les **cellules musculaires** et les **cellules de Schwann**

Entre **deux couches cellulaires** :

- Au niveau des alvéoles pulmonaires
- Au niveau des glomérules rénaux

Ici, la lame basale est localisée entre le tissu conjonctif (en bas) et l'épithélium (en haut)

C'est un tissu cutané, à l'interface entre l'épiderme (en haut) et le derme (en bas)



Entre l'épiderme et le derme se trouve la **lame basale** qui va permettre d'assurer la **cohésion** entre les deux.

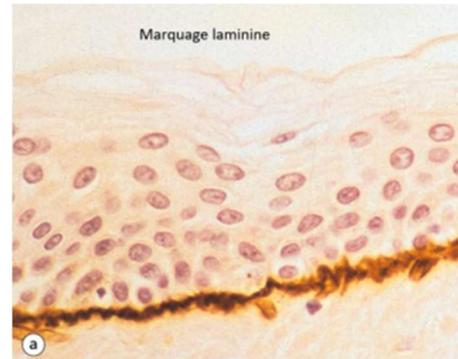
Il existe des pathologies qui vont cibler des molécules présentes dans cette lame basale.

Meyose

Dans ce cas-là, il y'a des bulles qui apparaissent entraînant la perte de la cohésion, un décollement entre l'épiderme et le derme. Elle a donc une importance fonctionnelle.

Coupe réalisée en immunohistochimie ciblée sur la laminine présente au niveau des lames basales.

On voit donc très nettement la lame basale, à l'interface entre l'épiderme (en haut), et le derme (en bas).



Coupe d'une lame basale en microscopie électronique.

Ce sont des globules rouges dans un capillaire.

La lame basale se situe à l'interface d'une cellule et de la cellule endothéliale.



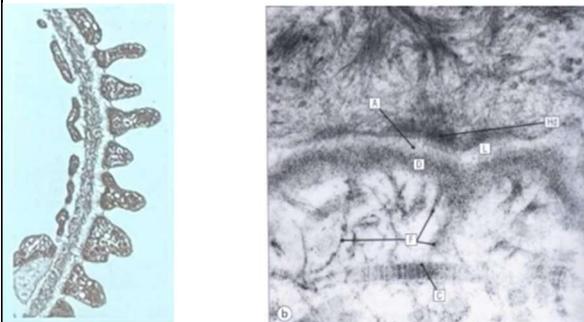
Sur la photo de gauche, on a d'un côté le vaisseau et de l'autre côté une cellule avec ses prolongements.

Entre les deux on a la lame basale, avec ses trois couches. On voit la lamina densa plus foncée au milieu.

D : lamina densa

L : lamina lucida

En dessous de la lamina densa : lamina reticularis ou fibroreticularis



Fonctions principales :

- **Barrière sélective** : constitue un tamis moléculaire, et empêche la circulation libre des molécules

Cette **sélectivité** se fait notamment en fonction de la taille des molécules. Le maillage de la lame basale est un frein au passage des molécules de grandes tailles.

Meyose

Les lames basales étant constituées de **protéoglycanes** chargés **négativement**, elles vont repousser les **molécules** également chargées négativement.

Par exemple lors d'un processus infectieux, les macrophages et les lymphocytes arrivant par les capillaires peuvent traverser la lame basale pour aller nettoyer, réparer le tissu.

De la même manière, les cellules tumorales pourront aussi les franchir.

- **Adhésion et cohésion** entre les épithéliums et le TC sous-jacent
- **Contrôle le fonctionnement cellulaire**

Elles induisent par exemple les **différenciations phénotypiques** des cellules qui sont en contact, qui permet d'établir la **polarité**. Il peut exister une polarité avec un pôle apical et un pôle basal. C'est la lame basale qui envoie les signaux pour que la différenciation se fasse.

Elles régulent la **prolifération** : les épithéliums vont se renouveler par la prolifération qui se déroule dans la partie profonde des revêtements, aux contacts de la lame basale.

Les lames basales envoient des **signaux** entre la matrice et l'épithélium.

- **Transmission** des signaux entre la MEC et les épithéliums
- **Lieu de stockage** de facteurs de croissance : ils sont présents à l'état latent pouvant être activés si besoin pour générer la croissance du tissu

Classification des tissus conjonctifs <3

Il existe différents types de tissus conjonctifs qui vont présenter une certaine **variabilité** dans leur composition. On peut les classer en fonction de la composition relative en **fibres, substance fondamentale et cellules**.

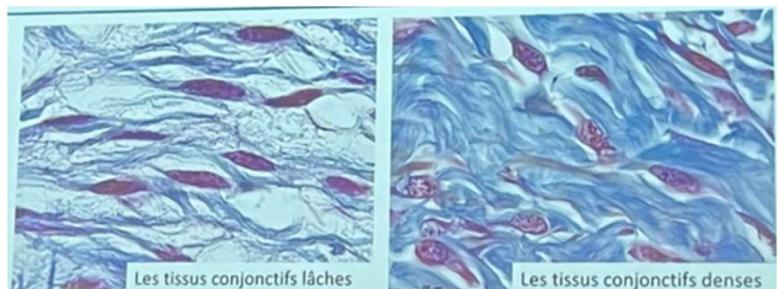
On distingue 2 grands types de TC : les **TC lâches** et les **TC denses**

♥ Les TC **lâches**

Les **TC lâches** sont **pauvres en fibres** et **riches en cellules** et en **substance fondamentale**.

On voit sur ces coupes qu'il existe une différence d'aspect entre le tissu conjonctif **lâche** à gauche et le tissu conjonctif **dense** à droite.

On retrouve facilement ce caractère lâche.



Meyose

Au sein de ces TC lâches, il va exister une matrice qui va comporter :

- Des **fibres de collagène non orientées**
- Des **fibres élastiques**
- Une **substance fondamentale amorphe** microscopiquement
- De **nombreuses cellules dispersées** qui vont pouvoir migrer d'autant plus que ce tissu est lâche

Ces cellules pourront appartenir au système immunitaire : parmi celle-ci, des macrophages, des lymphocytes, et des mastocytes.

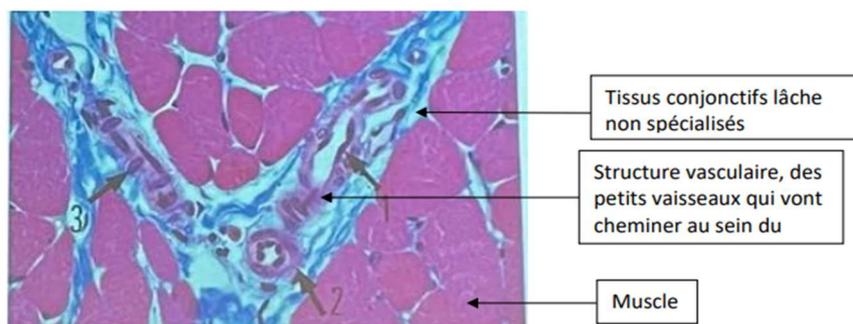
On peut retrouver aussi des fibroblastes, (que l'on peut voir sur la coupe), facilement reconnaissable avec leur noyau allongé. Il existe différents tissus conjonctifs lâches.

Les TC lâches non spécialisés

Ce sont les tissus les plus abondants, les plus **répandus** chez l'homme. Ils servent de soutien aux épithéliums (chorion des muqueuses, derme, charpente et d'enveloppe des organes). Ils présentent des fibres qui vont être **dispersées et sans orientation spécifique++**

Ils ont différentes **fonctions** :

- Rôle dans des phénomènes **d'échange**, de **transit cellulaire**
- Lieu de passage de la **microcirculation** (des petits vaisseaux)
- Lieu des **réponses immunitaires**
- Lieu des **réparations tissulaires** et des **processus de cicatrisation**
- Servent à l'**emballage** des autres tissus et des organes
- Permettre de conférer une certaine **résistance** aux contraintes mécaniques



On les retrouve dans de nombreux territoires :

- **Sous cutané**
- Entre les **masses musculaires** (comme sur la coupe)
- Dans le **chorion** et la **sous-muqueuse du tube digestif** : vascularisation importante et cellules qui transitent de manière importante

Meyose

- Dans le **chorion des voies respiratoires**, des voies **génitales** et des voies **urinaires**
- Au niveau de l'**adventice des vaisseaux** (donc en périphérie des vaisseaux)
- **Sous les séreuses**

Le tissu réticulé

Il est constitué d'une **charpente de collagène** fait uniquement de **réticuline++ (collagène III)**, qui entoure de nombreuses cellules.

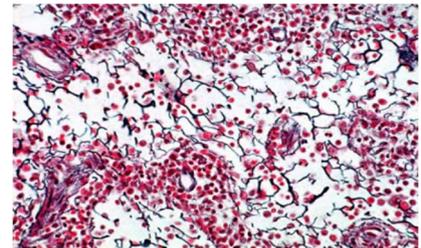
Cette charpente de collagène peut être visualisée en **microscopie optique** après une coloration argentique colorant en noire le **réseau de fibres de réticuline**.

Il peut également être visualisé en copie électronique sous forme de fins microfilaments apériodiques.

On retrouve ces tissus réticulés :

- Au sein des organes **hématopoïétiques**
- Au sein des organes **lymphoïdes**
- Dans le **tissu hépatique**

On a ici une coloration argentique qui permet de souligner en noir les fibres de réticuline, ici au sein d'un tissu hématopoïétique, avec un réseau important, que l'on verrait beaucoup moins avec une coloration plus conventionnelle.



Les tissus mucoïdes

Le tissu mucoïde est **très lâche**. Il est constitué de substances fondamentales abondantes, de **rare fibres fines**. Il est **typique** du **tissu mésenchymateux embryonnaire** et on le retrouve dans le cordon ombilical et la pulpe dentaire.

Les tissus adipeux

Le tissu adipeux concerne aussi bien la **graisse brune** que la **graisse blanche**. Les cellules adipeuses sont séparées par une mince couche de matrice extra cellulaire (MEC) constituée de **réticuline (collagène de type III)+++** et de vaisseaux.

Meyose

♥ Les TC **denses** :

Les TC denses ont une matrice **riche en fibres** et **pauvre en cellules** et en **substance fondamentale**. Ils ont un rôle **mécanique** important.

On distingue 2 types de tissus conjonctifs denses :

Les TC denses orientés

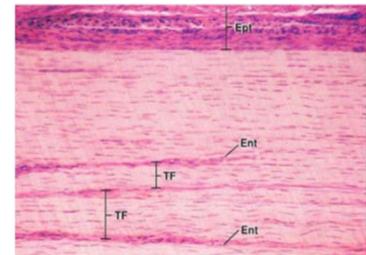
On y observe des **fibres parallèles**, des **rangées parallèles de fibrocytes** (dans les tendons et ligaments).

Dans le **stroma cornéen**, les **fibres de collagène I et IV** sont rangées en lamelles parallèles et superposées régulièrement, assurant la **transparence** de ce milieu (si les lamelles avaient été disposées de manière non parallèle ça aurait impacté la transparence de ce milieu).

On a des feuillets qui vont contenir des fibres parallèles mais d'une couche à l'autre on perd ce parallélisme.

Ici, on observe une coupe histologique de tendon.

C'est un **tissu conjonctif dense fibreux**, les cellules sont très **peu nombreuses**. C'est un tissu orienté, avec une disposition très régulière et parallèle des fibres de collagène.



Les TC denses **NON** orientés

les fibres de collagènes vont être **orientées dans différents sens**, différents axes. C'est ce que l'on retrouve au niveau **du derme réticulaire**, de la **capsule fibreuse des organes**, du **périoste**, des **capsules articulaires** et de la **dure-mère**.

Le caractère **non orienté** va conférer d'autres propriétés mécanique.

♥ Les TC **élastiques** :

Ils ont une **prédominance en fibres élastiques**, avec de **rars fibroblastes** : ils vont élaborer les fibres élastiques et participent à l'organisation du tissu.

Meyose

Les TC élastiques sont composés de **cellules musculaires lisses** (comme c'est le cas au niveau de la média des artères de gros calibre) : participe à la fonctionnalité du tissu.

Implication en médecine <3

Pathologie du collagène : syndrome d'Ehlers Danlos

Il y a **plusieurs** formes de maladies d'Ehlers Danlos.

Certaines sont en rapport avec un **déficit de procollagène peptidase**, enzyme **responsable de l'élimination des extrémités non hélicoïdales** du **procollagène**.

Le dysfonctionnement de cette enzyme empêche la découpe des extrémités (télopeptides #gros rappel), formant des **fibrilles de collagène anormales**.



Une autre cause de ce syndrome est une **mutation du gène codant** pour la **lysyl hydroxylase**, impliquée dans la **modification post traductionnelle** de la lysine en hydroxylysine : Elle est primordiale pour la formation d'une molécule de collagène. Cette mutation induit une **diminution de la solidité du collagène**.

Ces deux anomalies se traduisent, comme dans le reste des maladies d'Ehlers Danlos, par une **molécule de collagène anormalement fragile** : induisant cliniquement des **luxations récidivantes** des grosses articulations (comme la hanche), une **hyperélasticité cutanée** ou encore une **hyperlaxité articulaire**.



Le scorbut

C'est une maladie qui **n'existe presque plus aujourd'hui**.

Elle est due à une **carence en vitamine C** (acide ascorbique).

L'homme malade **ne synthétise pas** et **ne peut pas stocker la vitamine C**, hors c'est un **co-facteur indispensable** à **l'hydroxylation des prolines et des lysines du procollagène**.



Meyose

Cette carence va retentir sur la synthèse d'un collagène de qualité. Le TC de mauvaise qualité va se traduire par des **troubles de la cicatrisation** et par une **atteinte dentaire importante** avec une **purulence des gencives** et un **déchaussement des dents**.

Ostéogénèse imparfaite

Il existe des **mutation du gène codant** pour le **collagène de type I**.

Il s'agit du **collagène fibrillaire** qui constitue la **majeure** partie de la structure fibrillaire de la matrice extracellulaire osseuse.

Ces mutations se traduisent par un certain nombre d'anomalies osseuses : une **grande fragilité osseuse**, des **fractures à répétitions**, un **développement osseux anomal**, des **déformations osseuses**, un **os de qualité anormale**.

Il y'a d'autres signes assez typiques de ces maladies : la **sclérotique de l'œil bleue**, des **atteintes de l'oreille** avec une possible **surdité**.



Pathologie des tissus élastiques : syndrome de Marfan

C'est une maladie **autosomique dominante**, et une mutation du **gène de la fibrilline 1**.

Elle **s'associe à l'élastine** pour former des **fibres élastiques**. Cette fibrilline anormale va donner des **pathologies** de tissus qui sont riches en tissu élastique.

Le spectre clinique est **large** :

- Les sujets ont des **bras et des jambes très longs et fins** = **dolichosténomélie**
- Avec des **doigts très allongés** = **arachnodactylie**
- La cage thoracique en entonnoir = **pectus excavatum**
- Une **scoliose**
- Une atteinte du **cristallin** (il a tendance à se luxer)
- Une atteinte du **système cardiovasculaire**, des pathologies de **l'aorte** : risques de **dilatation de l'aorte** ou d'**atteinte des valves cardiaques** (la valve mitrale)



Meyose

Je sais que ce cours peut paraître horrible et insurmontable au début ptdrr

Il y a énormément de détails, mais avec de la répétition et de la motivation vous allez le connaître sur le bout des doigts !! Ayez confiance en vous et en vos capacités, ne lâchez rien <3

Hésitez pas à poser vos questions sur le forum, sur discord ou bien parler en pv bisouuus

Dédi au tutorat niçois, à nos chefs tuteurs et à tous mes gigas potes tuteurs

Dédi à moi car je le mérite, et que je suis tutrice de la meilleure des matières

Dédi à mes cotuts d'amour, Nahélé et Lou Eva cœur sur vous

Dédi à tous les p1 qui veulent kiné car c'est la meilleure filière (elle est juste sous cotée)

Dédi à Ramm qui essaie de faire de la mauvaise propagande alors qu'il est tut de bioch retraité

Dédi à Marlène, t'es une super belle rencontre hâte de te revoir au prochain EB

Dédi à mes vieux Charlotte, Victoire et Othmane <33

Dédi à Lison et Elise je suis tellement fière de vous

Dédi à Lisa et à ses merveilleux avocado toast

Dédi à Yasmine ma super copine, je reprends le flambeau du tut youpi

Dédi à MM elle se reconnaîtra, que j'ai rencontré à la bu et maintenant on se quitte plus

Dédi à Kilian votre tut chimie, il lâche des big remis mais on l'aime quand même

Dédi à Sarah sans qui j'aurai jamais pu tenir la las2, road to k2 bb

Dédi à Flofi, merci d'avoir supporté mon aigreur, mes doutes et de toujours m'avoir poussé vers le haut <3

Enfin dédi à ma meilleure amie Louise, qui a été présente pendant ces deux années. Merci d'être la personne que tu es, je t'aime fort grr