

TISSU HEMATOPOIETIQUE

A. INTRODUCTION :

I. LES COMPARTIMENTS :

Compartiment sanguin = système **fermé** dans lequel circulent en permanence les \mathcal{C} du sang, mobilisées par la pompe cardiaque.

Compartiment tissulaire = ensemble des tissus de l'organisme, traversés par les capillaires sanguins, qui amènent l' O_2 et les éléments nutritifs, et évacuent les déchets et le CO_2 .

Compartiment lymphatique = grand réseau **fermé** composé par les organes lymphatiques : ganglions lymphatiques reliés entre eux par des vaisseaux lymphatiques = chaînes ganglionnaires.

Au niveau de chaque tissu va naître un *capillaire lymphatique* qui va gagner un 1er ganglion lymphatique = **ganglion satellite** = GS, qui correspond à un **territoire tissulaire**. On peut donc subdiviser le corps en territoires tissulaires avec chacun un capillaire lymphatique, qui va à son GS, qui est poursuivi par un vaisseau lymphatique qui va se relier aux autres vaisseaux, qui seront enfin drainés par le **canal thoracique**. Les **lymphocytes** circulants dans ce compartiment sont ré-injectés dans le sang au niveau du coeur (jonction canal thoracique / compartiment vasculaire au niveau de la veine sous-clavière).

Ce compartiment est le trait d'union entre les compartiments sanguin et tissulaire. Les 3 compartiments sont interdépendants et équilibrés entre eux. Si il y a déséquilibre, la **réponse inflammatoire** rétablira cet équilibre.

Constitution du tissu lymphatique :

\mathcal{C} fonctionnelles (= spécifiques du tissu) + \mathcal{C} du micro-environnement (permettant la fonctionnalité des \mathcal{C} fonctionnelles).

- \mathcal{C} fonctionnelles = **lymphocytes T ou B**.
- \mathcal{C} du micro-environnement / accessoires : définissent 2 types de tissus lymphatiques, aux fonctions \neq :
 - \mathcal{C} **réticulaires** (dérivant de la $\mathcal{C}S$ mésenchymateuse) \rightarrow **tissu lympho-réticulé** (lymphocytes + \mathcal{C} réticulaires) : ganglions, rate, follicules lymphoïdes.
 - \mathcal{C} **épithéliales** \rightarrow **tissu lympho-épithélial** : thymus, amygdales palatines et pharyngiennes.

II. SYSTÈME DE SURVEILLANCE :

Les 3 compartiments sont **reliés** entre eux par les **lymphocytes** = patrouilles de surveillance.

Les leucocytes sont les seules \mathcal{C} sanguines à quitter le compartiment vasculaire. Les leucocytes sont soit au pôle marginal, soit au pôle circulant. Les lymphocytes vont quitter **en permanence** le compartiment vasculaire (sans être nécessairement appelés dans les tissus), au niveau des veinules post-capillaires.

NB : les monocytes aussi quittent le sang en permanence, mais ils ne rejoignent pas le compartiment lymphatique : ils s'installent dans les tissus.

Le lymphocyte va quitter le sang, migrer au travers des tissus jusqu'à rencontrer un capillaire lymphatique. Depuis celui-ci il rejoindra le GS = **élément de surveillance** du compartiment tissulaire correspondant.

\rightarrow Si on a une anomalie d'un ganglion, on va chercher une anomalie au niveau de la zone tissulaire correspondante (que le ganglion draine).

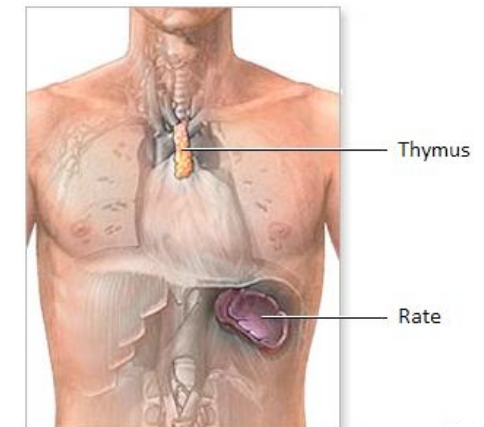
Si le lymphocyte n'est pas retenu au niveau du GS, il va ensuite traverser un vaisseau lymphatique, puis traverser successivement d'autres ganglions et vaisseaux lymphatiques jusqu'à arriver dans le canal thoracique.

III. THYMUS, GANGLION, RATE, MOELLE OSSEUSE :

= *tissus lymphopoïétiques*.

Le thymus :

- Situé dans le compartiment sanguin.
- **Rôle** : centre de formation des **lymphocytes T** = \mathcal{C} de l'immunité.
- Il reçoit les progéniteurs des lymphocytes (issus des \mathcal{C} souches de la moelle osseuse ou des annexes embryonnaires) ; ces progéniteurs prolifèrent dans le thymus et moins de **5%** des \mathcal{C} qui en découlent seront sélectionnées.
- Les \mathcal{C} sélectionnées (lymphocytes T) vont passer dans le sang et commencer leur surveillance.
- Après les premières années de vie, la réserve de lymphocytes T est constituée, et le thymus régresse et devient non fonctionnel.



Le ganglion :

- Situé dans le compartiment lymphatique.
- **Rôle** : filtration/épuration de la lymphe afin qu'elle soit stérile en rejoignant le sang.
- En cas de traumatisme/infection, la première réserve de lymphocytes apte à combattre le porteur de l'antigène est dans le ganglion.
- Ganglion = réserve de lymphocytes B et T et de monocytes.

La rate :

- Située dans le compartiment sanguin.
- **Rôle** : filtration/épuration du sang (comme le ganglion mais pour le sang) + rôle dans l'hématopoïèse lors de la période foetale.

La moelle osseuse :

- Située dans le compartiment sanguin (contenue dans les alvéoles des os spongieux).
- **Rôle** : formation des C sanguines. Les CFU vont proliférer dans les alvéoles, et libérer les C différenciées (leucocytes, hématies, plaquettes) dans les capillaires sanguins les entourant.
- En général, le nombre de GB, GR et plaquettes est **maintenu constant au cours du temps** chez un individu (alors qu'il est variable de sujet en sujet), grâce à des systèmes de régulation. *Ex : si on passe de 8000 blancs à 4000 blancs, c'est pathologique, alors que si un patient est normalement à 4000 blancs, c'est que c'est sa **référence quantitative**, qui reste constante au cours du temps (sauf si anomalie).* Comme les constantes sont variables selon les individus, il faut se baser sur le patient lui-même avant de parler d'anomalie.
→ Notion de **personnalisation** par patient : il faut définir où commence l'anomalie par rapport aux constantes du patient.

Aparté sur la réponse inflammatoire

En cas d'altération, le monocyte sera activé le 1er dans les tissus → sécrétion de chémokines et de facteurs de \nearrow qui vont dans le sang et activent les CFU.
Monocyte = «caméra de vidéo-surveillance», qui informe l'organisme de toute intrusion/anomalie. Tant que l'infection n'est pas stoppée, le nombre de blancs va augmenter, ce qui va épuiser le patient car la réponse inflammatoire demande beaucoup d'énergie, au dépend des autres organes → risque de décompensation (rénale, pulmonaire), surtout chez le patient âgé/fragile.
D'où l'intérêt d'anticiper / de dépister rapidement l'infection, en surveillant les paramètres biologiques, puis de la prendre en charge efficacement (ex : antibiothérapie adaptée).

B. THYMUS :**I. ORGANOGÈSE :****1. Origines du tissu :**

Épithéliale : ébauche se développant à partir de l'endoderme de la 3^e poche branchiale.

Mésodermique : l'ébauche épithéliale va être envahie par des vaisseaux, qui amènent des C S mésenchymateuses, qui vont donner des lymphocytes (**NB** : on n'en est pas sûrs, il est possible que les LT viennent d'autres progéniteurs) ; les lymphocytes vont proliférer et constituer le tissu lympho-épithélial. → On dit donc que le thymus est le premier centre de lymphopoïèse de l'embryon.

2. Origine des lymphocytes :

On est certains que les lymphocytes B dérivent de la C S mésenchymateuse : C SM → CFU-S → Lymphocyte B.

Mais les lymphocyte T pourraient provenir de la C SM ou bien de progéniteurs T ne dérivant pas de la C SM.

Retenir : *Ebauche épithéliale → angiogenèse apportant des C souches → prolifération à l'intérieur de l'ébauche + différenciation en lymphocytes T.*

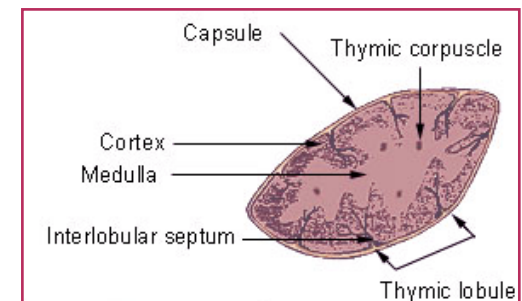
II. STRUCTURE DU THYMUS :**1. Matériaux et éléments constitutifs :**

Ossature en tissu conjonctif (= TC), remplie de C (épithéliales, lymphoïdes...).

Squelette conjonctif :

Fine capsule de TC entourant les 2 lobes du thymus. Sur la face interne de cette capsule se trouvent des **travées conjonctives**, qui pénètrent vers l'intérieur de la glande et la subdivisent en **lobules thymiques**. Ces travées ne vont pas jusqu'au centre du lobe.

Ex de l'opéra : le mur d'enceinte = la capsule/carapace extérieure, les loges sont les lobules thymiques, et le hall de l'opéra est le centre du thymus.



Cellules épithéliales :

Chargées du fonctionnement du thymus, où elles sont logées définitivement (\neq lymphocytes, qui circulent). Ces \mathcal{C} d'origine endodermique sont réunies par des desmosomes et présentent des granulations sécrétoires qui contiennent probablement des **hormones thymiques** (ou des précurseurs d'hormones).

Lymphocytes :

Pris en charge par les \mathcal{C} épithéliales. Les lymphocytes T, une fois différenciés et sélectionnés dans le thymus, passent dans la circulation sanguine et migrent vers les territoires T-dépendants.

2. Structure/architecture :

Les travées du thymus permettent de définir 2 zones :

- Une zone périphérique, subdivisée en lobules thymiques = **corticale thymique**.
- Une zone centrale, non cloisonnée = **médullaire thymique**.

Ces 2 zones n'ont pas les mêmes proportions de \mathcal{C} épithéliales et lymphoïdes.

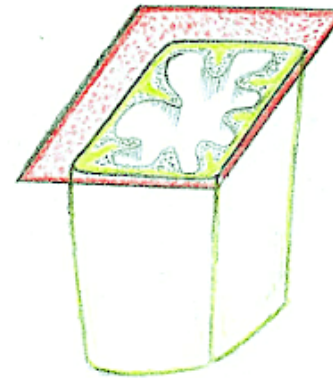
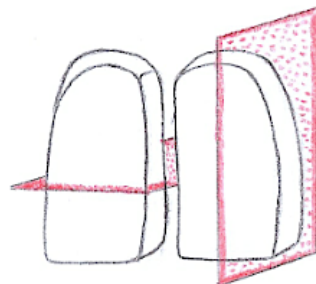
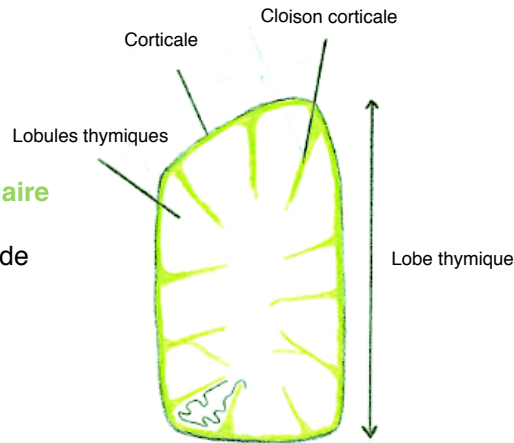
Corticale : en périphérie, contient de très nombreux lymphocytes, accolés les uns aux autres, avec quelques \mathcal{C} épithéliales au milieu.

Médullaire : centrale, avec une majorité de \mathcal{C} épithéliales (90%) et 10% de lymphocytes. Elle contient les **corpuscules de Hassal** (structure en pelure d'oignon = enroulement centrifuge de \mathcal{C} épithéliales autour d'un centre fibro-kystique). Ils ont un rôle important dans la sécrétion des **hormones thymiques** qui permettent la **prolifération des LT** dans l'organisme. Avec le temps, le thymus va dégénérer, mais les corpuscules de Hassal vont augmenter. *On peut donc estimer l'âge du sujet à partir d'une coupe de son thymus (en fonction de la concentration en corpuscules).*

Interface médullaire/corticale : la médullaire est semblable à une paume de main, dont les doigts (constitués de \mathcal{C} épithéliales) pénètrent à l'intérieur des lobules thymiques. Les lymphocytes vont être situés sur la face interne de chaque cloison conjonctive et sur la face externe du «doigt» de \mathcal{C} épithéliales.

Illustrations :

Coupes longitudinale et transversale :

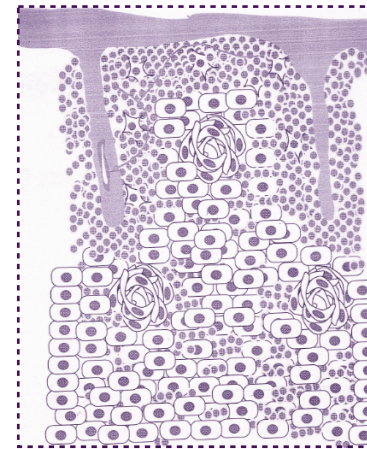
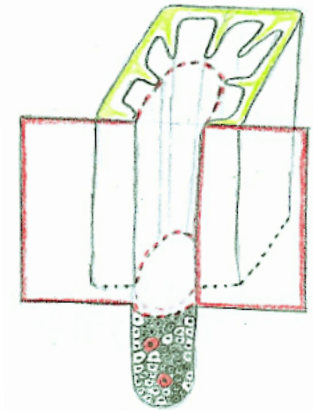


A gauche : coupe longitudinale.

On voit les cloisons qui divisent la périphérie en lobules thymiques. Le centre est constitué des \mathcal{C} épithéliales.

A droite : coupe transversale.

On voit la structure corticale en vert, la structure médullaire en bas. Les \mathcal{C} épithéliales sont en blanc ; les lymphocytes, en gris, et les corpuscules de Hassal en rouge.



Ci-contre : agrandissement d'un lobule thymique périphérique.

On voit des cloisons ; sur leur face interne, il y a une concentration en lymphocytes. Puis vers le centre, on voit de + en + de corpuscules de Hassal apparaître dans la médullaire.

Au niveau de l'interface médullaire/corticale, on voit bien que les lymphocytes sont apposés sur la face interne des cloisons conjonctives et sur la face externe des «doigts» de \mathcal{C} épithéliales (= grosses \mathcal{C} claires).

Pourquoi ces colorations (HE) ?

Lymphocytes = petites \mathcal{C} (8 à 10 μm), à noyaux remplis de chromatine condensée (car elles ne prolifèrent pas) occupant toute la \mathcal{C} . Donc coloration foncée (bleue).

\mathcal{C} épithéliales = grandes \mathcal{C} , à noyaux à chromatine peu condensée n'occupant qu'une partie de la \mathcal{C} \rightarrow grand cytoplasme \rightarrow couleur claire à la coupe.

III. LYMPHOPOÏÈSE :**1. Prolifération :**

Les lobules thymiques sont la zone de prolifération des \mathcal{C} souches, progéniteurs, précurseurs. On va avoir un **gradient cellulaire** depuis l'intérieur des lobules vers leur périphérie (donc vers la médullaire) : les \mathcal{C} les + «jeunes» sont sur la face

interne de la capsule conjonctive, et les \mathcal{C} sont de + en + différenciées à mesure qu'on va vers la médullaire (on a beaucoup de LT à la périphérie des lobules).

Des **vaisseaux sanguins** vont pénétrer les cloisons des lobules, apporter des \mathcal{C} S, et emporter les LT qui y ont été fabriqués. Ceux-ci vont migrer dans le sang puis dans les tissus, pour se concentrer dans les zones T-dépendantes (\neq zones B-dépendantes).

2. Sélection :

Notion d'histo-compatibilité :

Les LT ont besoin de **partager les mêmes Ag d'histo-compatibilité** que les LB et les monocytes pour pouvoir **coopérer avec eux**.

Sinon, ils ne seront pas reconnus comme des \mathcal{C} du « moi », et seront détruits par d'autres \mathcal{C} .

Les \mathcal{C} S qui arrivent dans le thymus peuvent produire (via des progéniteurs puis des précurseurs) des LT portant une multitude d'**Ag d'histo-compatibilité** (= AgHC) **différents**. On doit donc sélectionner les LT qui portent les **mêmes AgHC que le reste de l'organisme** (pour qu'ils soient reconnus comme non-étrangers à celui-ci).

Donc le thymus a un double rôle :

- **Lymphopoïèse** : prolifération des précurseurs T (à partir des progéniteurs) pour créer des milliards de **LT** (qui se différencieront ensuite en LT4 et en LT8).
- **Sélection** : choisir, parmi tous les LT, ceux qui portent les bons AgHC. Les autres mourront par **apoptose** dans le thymus.

Classes d'Ag d'histo-compatibilité (= classes HLA) :

Il y a 2 grandes classes :

> AgHC de classe 2 :

Portés par 5 types de \mathcal{C} : **LB**, \mathcal{C} épithéliales, \mathcal{C} endothéliales, spermatozoïdes et **monocytes/macrophages**.

> AgHC de classe 1 :

Portés par toutes les \mathcal{C} de l'organisme (y compris les 5 types de \mathcal{C} ci-dessus).

Dans le thymus il y a des \mathcal{C} épithéliales portant des HLA 1 et 2.

Mécanismes de sélection :

Un précurseur LT va se diviser et donner soit un LT4 différencié, soit un LT8 différencié. **Le LT4 est le récepteur aux AgHC de classe 2, le LT8 est le récepteur aux AgHC de classe 1.**

Sélection des LT8 :

Si on a affaire à un LT8 (donc un récepteur de classe 1), il va s'accrocher aux HLA de classe 1 portés par les \mathcal{C} épithéliales du thymus. L'interaction Rc/ligand (= Ag de classe 1) active le LT8, et permet sa sélection ; ensuite le LT8 peut passer dans le compartiment sanguin.

Si le LT8 n'est pas adapté à notre organisme, il ne reconnaîtra pas l'Ag de classe 1, et ne sera pas activé par l'interaction Rc/ligand \rightarrow **apoptose**.

Sélection des LT4 :

Le LT4 va rencontrer son ligand (Ag de classe 2) sur la \mathcal{C} épithéliale du thymus, va s'accrocher, ce qui l'active \rightarrow inhibition de l'apoptose \rightarrow passage dans le sang.

Si le LT4 ne peut reconnaître les Ag de classe 2, il ne sera pas activé \rightarrow **apoptose**.

Donc le thymus va permettre la sélection d'environ **5%** des lymphocytes issus de la prolifération, suite à la rencontre \mathcal{C} épithéliales/lymphocytes. Cela représente des milliards de \mathcal{C} , capables de reconnaître des milliards d'Ag \neq .

On a sélectionné des T4 (capables de coopérer avec le monocyte via les Ag de classe 2), et des T8 (capables de coopérer avec le monocyte et de reconnaître les \mathcal{C} de l'organisme via les Ag de classe 1).

Maintien de l'intégrité des Ag de classe 1

\Rightarrow Si on nous **greffe** un coeur d'une personne ne portant pas les mêmes Ag d'histo-compatibilité, dès que notre sang va pénétrer dans le coeur néo-greffé, les 1ères \mathcal{C} rencontrées (par nos \mathcal{C} sanguines) vont être des \mathcal{C} endothéliales **étrangères**.

Le monocyte va identifier des Ag de classe 1 ne correspondant pas aux siens, ce qui va l'activer \rightarrow si on ne respecte pas les groupes HLA 1 et 2, on assistera à des **rejets suraigus** dans les 30 min.

\Rightarrow **Pathologies auto-immunes** : des virus modifient certains Ag de classe 1 ; les **lymphocytes NK** (= Natural Killer = \mathcal{C} cyto-toxiques) ne vont pas reconnaître l'Ag et détruire nos propres \mathcal{C} .

Prolifération des LT différenciés :

Comme on n'a sélectionné que 5% des LT, il va falloir qu'ils **prolifèrent** pour avoir des tissus lymphatiques fonctionnels. Les **hormones thymiques** vont stimuler la prolifération des LT différenciés dans les zones T-dép du ganglion, de la rate, et des follicules.

Expérience : on enlève le thymus d'un souriceau à la naissance ; au bout de quelques semaines, on constate que les ganglions sont anormalement petits, et que le nombre de lymphocytes T4 et T8 dans le sang circulant est trop petit = **lymphopénie**. Pour rétablir leur nombre, on va donner au souriceau des **extraits thymiques** (contenant donc des hormones thymiques) \rightarrow ré-induction de la prolifération des lymphocytes T.

IV. CLINIQUE : IMPORTANT !!!

Les stades de vie à risque en cas d'anomalies thymiques sont les phases embryonnaires/foetale et la petite enfance. Plus tard, le stock de lymphocytes est déjà composé, on peut donc retirer le thymus sans aucune conséquences.

⇒ **Bébés qui font des infections à répétition** : raisons possibles :

✓ **Retards de la maturation immunitaire** : concerne de + en + d'enfants, surtout ceux mis très rapidement en crèche (concentration et diversité en germes +++). Le bébé n'est pas prêt au contact avec des millions de germes simultanément (qui nécessiterait des millions de réactions immunitaires parallèles). Donc il est trop agressé → **paralyse immunitaire**. L'enfant doit être gardé dans un lieu plus protégé (chez une nounou) pendant quelques mois ; ensuite il ne risquera plus rien. C'est pour cette raison aussi que les vaccinations doivent être espacées chez les bébés.

✓ **Infections dramatiques violentes** : rarement d'origine thymique

- **Déficit immunitaire T** = immunodépression par absence de LT dans le sang circulant : problème **quantitatif**.

Si ce déficit est détecté tôt, on leur fait une greffe de moelle osseuse immédiate. Mais le diagnostic peut être retardé par l'allaitement, car la mère va transmettre ses Ac au bébé via le lait maternel ; le bébé est donc relativement en bonne santé, et on découvre la maladie à 3 ou 4 mois : trop tard pour une greffe...

Il faut donc dépister le déficit très tôt, par une NFS spéciale = **immuno-phénotypage** : numération des sous-spécialisations cellulaires en T4 et T8 grâce à une cytométrie de flux.

Ce déficit peut être du à un manque d'hormones thymiques (on a des LT fonctionnels mais très peu), mais c'est très rare.

- **Déficit fonctionnel T** = problème **qualitatif**.

Après l'immuno-phénotypage, on constate que l'enfant a un profil immunitaire normal (nombre de LT normal) ; c'est donc qu'il y a un problème de non reconnaissance de l'Ag, ou de non coopération LT/LB, LT/monocytes...

On fait des tests in vitro pour confirmer le diagnostic.

Cependant, un autre cas de figure est possible : on sait que la réaction inflammatoire spécifique (RIS) est précédée par la réaction inflammatoire non spécifique (RINS), où interviennent les polynucléaires neutrophiles (=PNN). Si on a des infections à répétition, il est possible que ça vienne d'un **problème dans la RINS** → déficit de PNN, anomalies des PNN (ex : déficit dans la migration du PNN, dysfonctionnement de la phagocytose...).

Tests d'efficacité de la phagocytose : PNN à 37 °C avec des billes de latex. Au bout de 20 min, si le PNN est efficace, on voit des billes dans la \mathcal{C} . Sinon, c'est qu'il y a

un déficit de la phagocytose, et donc pas d'activation du PNN, pas de stress oxydatif.

On peut aussi détecter le contenu enzymatique des PNN, grâce à des Ac anti-élastase, anti-péroxydase, etc (pour voir si certaines sont déficitaires)...

C. GANGLION LYMPHATIQUE :

I. STRUCTURE :

Rappel : le ganglion est un tissu **lympho-réticulé**, tout comme la rate et la moelle. La composition cellulaire qualitative de ces tissus est la même ; mais la disposition et la densité des \mathcal{C} varie selon les rôles de chaque organe.

Le ganglion est entouré par une structure conjonctive collagénique, d'origine fibroblastique → solidité.

Il contient des \mathcal{C} réticulaires étoilées, reliées par des fibres de réticuline. Ces \mathcal{C} vont former entre elles un «filet», à mailles + ou - larges, qui va permettre un passage + ou - rapide et abondant des lymphocytes au travers du ganglion.

Les molécules d'adhésion sur les \mathcal{C} permettent un ralentissement cellulaire, et ainsi un partage d'Ag qui facilite l'induction de la réponse immunitaire.

Quand le filet est à mailles larges, les interactions et communications cellulaires sont diminuées.

⇒ Fonction du tissu réticulaire = gestion des flux lymphocytaire (quantité/vitesse).

Follicule = amas de \mathcal{C} réticulaires à mailles fermées, contenant des LB (majoritaires) et des LT. Il est entouré de faisceaux de réticuline qui le rattachent à la trame réticulaire du ganglion. C'est une «usine à lymphocyte».

II. RÔLE :

Rôle du ganglion : filtrer et épurer la lymphe + rôle dans la lymphopoïèse.

Il y a plusieurs flux lymphocytaires dans le ganglion :

- les lymphocytes traversant simplement le ganglion, responsables de l'auto-surveillance.
- les lymphocytes qui stagnent in situ dans le ganglion.
- les lymphocytes qui naissent dans le ganglion.

Ces lymphocytes sont à distinguer des lymphocytes circulants (= dans la circulation sanguine).

Ganglion satellite/sentinelle = 1er ganglion de la chaîne ganglionnaire, où se drainent en premier les lymphocytes tissulaires. **Important** en clinique, car il permet de **localiser l'origine de l'atteinte tissulaire en cas d'adénopathie**.

Le ganglion ∈ au compartiment lymphatique mais aussi au compartiment tissulaire : il est donc **vascularisé**. Donc le ganglion draine des lymphocytes venant du tissu proximal, mais aussi ceux venant directement de la circulation générale, via sa vascularisation nourricière.

En cas d'**adénite** (= inflammation du ganglion), on a besoin de lymphocytes qui peuvent reconnaître les Ag dans le ganglion (responsables de l'adénite). Il faudrait beaucoup de temps pour que les lymphocytes issus du drainage tissulaire correspondent à l'Ag (faible probabilité de concordance). **Les lymphocytes arrivant par voie sanguine au ganglion sont plus rapide**, ce qui permet **d'augmenter la probabilité de correspondance Lymphocytes / Antigènes**.

Les lymphocytes qui sont dans la circulation systémique sont capables de revenir à leur ganglion d'origine : c'est le Homing (mécanisme de reconnaissance de territoire).

NB : Toute destruction d'origine bactérienne, virale, ou tissulaire entraîne le recrutement de monocytes/macrophages. Ces derniers vont recruter les PNN et activer les lymphocytes.

III. ARCHITECTURE :

Le ganglion est entouré d'une paroi conjonctive périphérique = **capsule**. De la capsule partent des **travées réticulaires**, qui fusionnent à un pôle du ganglion = **hile** (lieu d'arrivée des vaisseaux et nerfs). Le ganglion est rempli de Φ réticulaires, en densité + ou - importante.

3 parties :

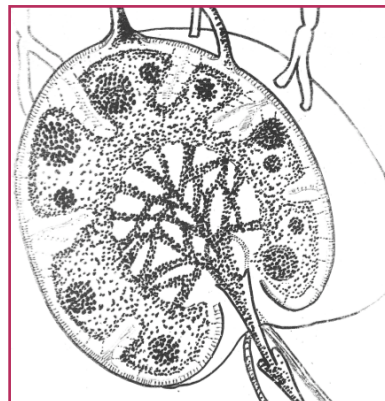
La **capsule collagénique**

La **corticale**, qui comprend :

- Le sinus sous-capsulaire = réseau de Φ réticulaires à mailles étroites.
- Le réseau de Φ réticulaires à mailles larges dans lequel le follicule est suspendu.
- La para-corticale, zone de concentration des lymphocytes (transition corticale/médullaire).

La **médullaire**, qui comprend :

- Les espaces médullaires.
- Les cordons médullaires (canaux d'évacuation des lymphocytes).



Le lymphocyte arrive dans le ganglion par un vaisseau lymphatique afférent et en sort par un vaisseau efférent. Le lymphocyte peut passer rapidement au travers du ganglion via la corticale, où le maillage est *large*. La médullaire est au contraire un lieu de **ralentissement** des lymphocytes → ↗ des interactions et communications Φ /Ag.

Trajet du lymphocyte :

Arrivée par un vaisseau lymphatique afférent, puis il atteint les sinus sous-capsulaires (maillage étroit), puis le centre de la corticale où les lymphocytes peuvent accélérer, en raison du maillage large.

*Les LB et LT vont se répartir différemment, du fait de leurs différentes architectures : les LT présentent une coque d'actine très développée sous leur membrane → capacité de **distension, mobilité et vitesse +++**. Alors que la couche d'actine des LB est plus mince, ils sont donc moins rapides, et pénètrent plus difficilement dans la corticale. Les lymphocytes ne sont donc pas égaux face au maillage.*

Puis les **cordons médullaires** vont servir de «voies d'évacuation» des lymphocytes : ce sont des «routes» dans la médullaire, délimitées par les **espaces médullaires** (= amas de Φ réticulaires à mailles serrées). Les LB, LT et les monocytes/macrophages vont y circuler.

Répartition des lymphocytes :

La composition cellulaire = répartition des Φ (monocytes/macrophages - LT - LB) dans les follicules, **est la même dans les cordons médullaires que dans les follicules**.

Où trouve-t-on les T ? A 90% dans la paracorticale (qui est donc T-dépendante).

Follicules = Cordons médullaires :

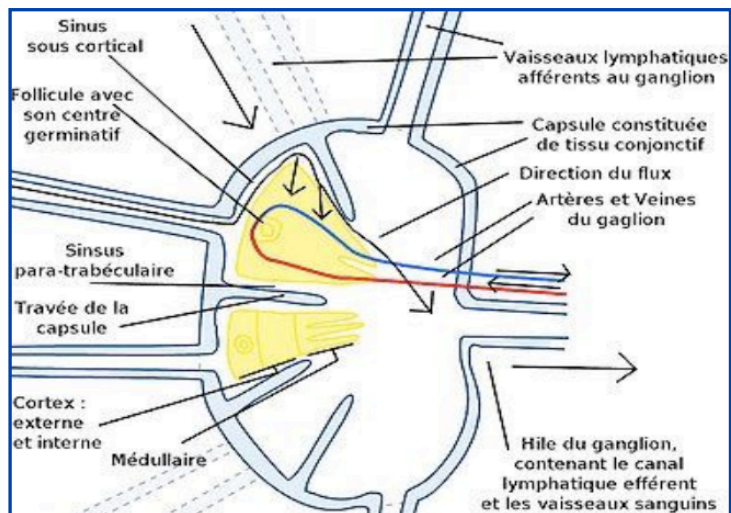
- 60% de LB.
- 30% de LT.
- 10% de Monocytes/Macrophages.

La probabilité la + forte d'avoir une réponse humorale (LB) se trouve donc dans les follicules et les cordons médullaires (zones B-dépendantes).

En cas d'agression, il faut privilégier les réponses immunitaires les + rapides pour dépenser peu d'énergie. Donc on privilégie la voie des lymphocytes ayant déjà rencontré un Ag, plutôt que d'en reformer un nouveau (formation d'un LT face à un Ag jamais rencontré = 5-7 jours ; et d'un LB = 10 jours ; alors que la formation d'un clone LT pour un Ag déjà rencontré ne prend que 3 jours).

La réponse immunitaire primaire n'est pas toujours totalement efficace seule ; elle précède la RI secondaire. C'est pourquoi l'interrogatoire clinique doit être **rigoureux** pour déterminer la date de l'agression (ex : plaie → germe) et ainsi la nature de la RI à laquelle on fait face.

Les LB vont produire les Ac dans la lymphe (réponse humorale) ; ceux-ci rejoignent le sang via le canal thoracique. Les Ac ne peuvent sortir du milieu sanguin que si il y a vasodilatation.



IV. CLINIQUE :

Cas clinique n° 1 :

Patiente avec ADP axillaire apparue 10 jours après le début d'un séjour en Afrique. Elle s'est faite vacciner avant son départ. Que demander à l'interrogatoire ?
Date de la piqûre de vaccin et localisation ? Car les données (date coïncidant avec le temps de formation d'un clone LB) nous orientent plutôt vers une ADP due à cette injection, plutôt que due à une contamination parasitaire / bactérienne.

Pour déterminer le type de RI mis en jeu, on va faire une biopsie ganglionnaire. Si il y a des PNN → réponse primaire non spécifique.

Aparté histologie des biopsies de ganglion

Après coloration histochimique, la corticale est la + foncée, car elle contient le plus de lymphocytes.

2 types de follicules :

- A centre clair / germinatif
- A centre homogène.

Pendant la mitose, la chromatine est + lâche, et le cytoplasme + abondant. Donc comme les colorations colorent la chromatine, **une C en mitose sera plus claire qu'une C hors cycle cellulaire**. Un lymphocyte en train de se diviser pour produire des clones sera donc plus clair. Les lymphocytes prolifèrent au centre du follicule et se différencient à la périphérie. Les follicules à centre clair sont donc actifs = marqueurs d'une bonne RI.

Cas clinique n° 2 :

Jeune étudiante en lycée agricole (+ parents possèdent une ferme dans le Var) avec adénopathie axillaire depuis quelques jours.

Il faut analyser le territoire correspondant au GS avec l'adénopathie. On remarque une cicatrice («vieille croûte») sur le bras. De quand date t-elle ? Où et avec qui et quoi est-elle arrivée ? Donc si on a une ADP, toujours chercher une plaie, puis si on en trouve, relier son histoire à celle du ganglion pour voir si elles correspondent.

3 hypothèses :

- Réaction locale, avec germe dans le ganglion → PNN.
- Réaction à une infection avec porte d'entrée 10 jours avant.
- Aucune relation ni cohérence plaie/ganglion → on inspecte le reste du corps.

Caractéristiques du ganglion :

Il peut être **souple**, ou **dur** (souvent signe de cancer : les fibroblastes prolifèrent pour former une coque solide pour tenter d'éviter une dissémination des C tumorales.) ; **chaud** (signe d'activité cellulaire intense = RI) ou **froid** ; **douloureux** ou **non** ; **mobile** ou **adhérent**.

Un ganglion qui persiste pendant 1-2 mois doit être investigué. Au-delà de 2 mois on le retire.

Cas clinique n° 3 :

Enfant de 4 ans avec ADP sous-maxillaires et inguinales asymétriques.

Est-ce une piqûre d'insecte ? Où sont apparus les premiers ganglions ? (en sous-maxillaire). Depuis quand ? (il y a 8 jours).

On pense à une diffusion par le sang, l'infection est en train d'envahir les ganglions. On pense aussi à la voie buccale comme porte d'entrée : l'enfant est en maternelle et prête son chewing-gum à ses copains → info clé !

La **cytologie** permettra de déterminer la nature de l'infection (virale, bactérienne...).

Cas clinique n° 4 :

Femme enceinte de 3 mois avec ADP, en lycée agricole, s'est coupée.

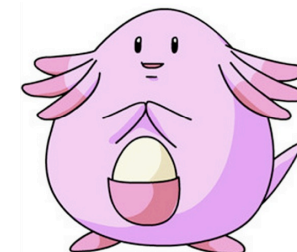
Gros risque à ce stade de la grossesse, car possibilité de contracter la **rubéole** ou la **toxoplasmose**. Si elle a un chat : s'en débarrasser !

Mes conseils :

Attention à **bien aborder l'interrogatoire**, élargir les questions à la famille, au métier, mode de vie (toxiques), aux suspicions de pathologies à risque....

Bien examiner les ganglions (dur, mou, controlatéral...).

Classez les hypothèses !



D. RATE :

I. RÔLES :

- **Filtration et épuration** du sang (par ralentissement du flux de Φ , comme dans le ganglion).
- **Élimination des GR qui ont atteint l'âge de 120 jours.** Leur sélection se fait grâce à leur cytosquelette plus rigide, qui \searrow *la capacité de déformation et donc la vitesse des GR dans les capillaires étroits*, ce qui favorise leur **phagocytose** par les monocytes/macrophages (dans les capillaires sinusoides de la rate / du foie / de la moelle).
- **Hématopoïèse foetale** : on y retrouve les progéniteurs **CFU-S** (S = spleen) de lignée sanguine, dérivés de la Φ SM. Après transfusion on remarque qu'on retrouve les Φ S surtout dans les lieux où le micro-environnement leur est propice = rate, foie, moelle = tissu à activité hématopoïétique foetale. Donc en cas de troubles de différenciation Φ r dans la moelle osseuse, **la rate et le foie prennent le relais \rightarrow hépatomégalie, splénomégalie.**
- **Contraction et dilatation** de la rate (grâce aux fibres élastiques de sa capsule conjonctive) pour s'adapter au flux sanguin. Ex : si HT portale : dilatation réactionnelle de la rate.

Causes possibles de splénomégalie :

- **Cirrhose hépatique** (entraînant une HTP et donc une dilatation splénique).
- **Lymphome**, où la rate est en hyperplasie (car elle a un rôle dans l'hématopoïèse), ce qui provoque son hypertrophie.
- **Thrombose de la VP.**
- **Thalassémie** (= anémie avec défaut de la synthèse de l'Hb) + **drépanocytose** \rightarrow GR anormaux \rightarrow il faut les éliminer \rightarrow splénomégalie.
- **Cancer du pancréas** comprimant la VP.
- **Grossesse.**
- **Thrombopénie immune** : les complexes Ac/plaquettes s'éliminent au niveau de la rate.

NB : rupture de rate (en cas de traumatisme abdominal) \rightarrow **hémorragie cataclysmique, urgence chirurgicale !!!**

La fonction de contraction de la rate peut être un **piège** en cas de **diagnostic d'hémorragie**, car si la volémie diminue, la rate compense transitoirement en se comprimant. Donc la NFS «normale» en cas de traumatisme abdominal peut être trompeuse, car une splénoconstriction peut remonter la NFS et faire passer à côté du diagnostic d'hémorragie \rightarrow TOUT traumatisme abdominal est à surveiller de très près, et doit TOUJOURS faire penser à des lésions internes.

II. STRUCTURE :

Constituée d'une **capsule conjonctive** (collagène) entourant une masse de Φ **réticulaires** reliées par de la **réticuline** (entre lesquelles circule le sang, qui vient des circulations ouverte et fermée). Le péritoine enveloppe la capsule conjonctive. \rightarrow On constate donc des signes sémiologiques péritonéaux (ex : contracture) en cas d'hémorragie splénique (par ex).

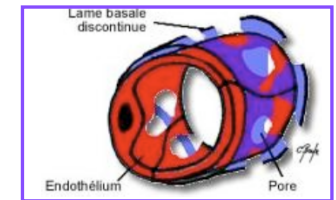
La capsule émet des **travées fibreuses** qui segmentent la rate en **lobules spléniques**, et se réunissent pour former un noyau fibreux (au niveau du hile de la rate).

Les travées contiennent du collagène, mais aussi des **fibres élastiques** et **musculaires lisses** (\rightarrow contraction / extension de la rate).

Des monocytes/macrophages adhèrent à la réticuline du maillage réticulaire.

Circulation fermée : l'artère splénique passe dans une cloison conjonctive, son calibre \searrow ; elle forme un réseau capillaire qui est repris par les veinules, toujours dans les cloisons \rightarrow le sang n'est pas entré en contact avec les Φ réticulaires.

Circulation ouverte : constituée de capillaires sinusoides poreux \rightarrow échanges avec les Φ réticulaires. Des petits sphincters en amont des artères régulent l'apport sanguin.



L'**artère splénique** va aussi fournir les **artères centrales**, hors des travées conjonctives. Elles sont entourées de gaines lymphoïdes = pulpe blanche (constituées de LT). Puis le diamètre diminue jusqu'à 40 et 50 microns et la gaine lymphoïde disparaît : les vaisseaux deviennent des **artères pénicillées**. Et enfin celles-ci donnent des **capillaires sinusoides**, à membrane basale fenêtrée / discontinue \rightarrow les Φ sanguines peuvent passer par les trous. Après filtration par la rate (grâce au réseau réticulaire à maille large), le sang est de nouveau récupéré par les capillaires et passe dans les **veinules post-capillaires** puis les **veines**.

Résumé : Artère, artères centrales, artères pénicillée, capillaires sinusoides, veinules post capillaires, veines.

Pulpe blanche :

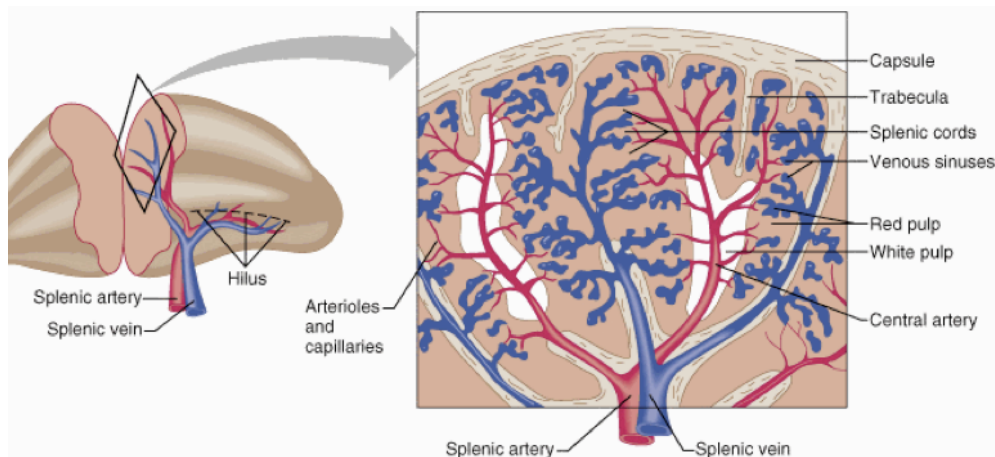
- Gaine lymphoïde péri-artérielle, composée de LT (T-dépendante). Cette gaine s'arrête au niveau des artères pénicillées.
- Follicule lymphoïde (B-dépendant), contenant des vaisseaux sanguins.

Artère centrale + Follicule lymphoïde + Gaine = Corpuscule de Malpighi.

La gaine entoure l'artère ET le follicule.

Pulpe rouge = tous les éléments contenus entre les Φ réticulaires.

- Entre les capillaires on a les \mathcal{C} réticulaires qui forment un cordon de Billroth (= portion de \mathcal{C} réticulaires entre 2 vaisseaux, qui les imbibent de sang).
- Eléments vasculaires : artères pénicillées, capillaires, veinules.



NB 1 : les monocytes/macrophages se trouvent au contact des \mathcal{C} réticulaires, et sur la face ext. des capillaires sinusoides, surtout dans les zones de ralentissement.

NB 2 : différenciation artère/veine sur coupe histologique : le réseau veineux a une densité beaucoup plus importante de GR, car au moment de la coupe, à cause de la pression artérielle tous les GR sont expulsés des artères \neq veines où la pression est plus basse \rightarrow stagnation des GR.

Différences histologiques ganglion/rate :

Eléments en commun	Eléments différents
Nappe de tissu lymphoïdes	Follicules dans la corticale pour le ganglion, et partout dans la rate.
Follicules	Les ganglions ont des follicules à centre clair.
	La rate est plus richement vascularisés, ses vaisseaux sont plus gros. Le follicule du ganglion est traversé par un réseau capillaire (invisible) \neq celui de la rate qui est accolé à une artère centrale, très bien visible en microscopie.

E. MOELLE OSSEUSE :

I. RÔLES :

Elle participe à l'hématopoïèse.

Trois étapes de l'hématopoïèse : l'érythropoïèse **mésoblastique** ; **hépatosplénique** ; et **médullaire**. Parallèlement on va avoir une **lymphopoïèse B** dans la rate et dans le foie.

Les 2 lignées qui vont être prédominantes à la naissance sont les GR et les lymphocytes.

Les étapes de l'hématopoïèse :

1. Érythropoïèse mésoblastique :

- 3ème semaine \rightarrow 3ème mois.
- Dans le mésoblaste extra embryonnaire, dans la paroi du sac vitellin (îlots cellulaires de Wolff et Pander).
- Il y a des \mathcal{C} endothéliales (et leur précurseurs) en périphérie de ces îlots (= \mathcal{C} bordantes) ; et à l'intérieur on trouve des progéniteurs et précurseurs érythroblastiques.
- Ces îlots vont se développer, se ramifier et former le réseau vasculaire.

2. Érythropoïèse hépato-splénique :

- 2ème mois \rightarrow 4-5ème mois, \simeq jusqu'à la naissance.
- Surtout hépatique.
- Les \mathcal{C} sont formées en dehors des vaisseaux.
- Très peu de granuleux et de mégacaryocyte.

3. Érythropoïèse médullaire :

- A partir du 4-5ème mois, quand les vaisseaux pénètrent dans les ébauches cartilagineuses avec le processus d'ossification endochondrale.
- Au 6ème mois elle devient plus importante.
- Production des progéniteurs granuleux et plaquettaires.

A la naissance :

- \simeq 30% d'érythroblastes
 - \simeq 70% de lymphocytes
 - \simeq Quelques % de polynucléaires
 - \simeq CS multipotentes dans le cordon, on récupère le sang placentaire = concentration de CS.
- \rightarrow GR = première lignée qui se met en route. Ensuite ce sont les lymphocytes, au hépato-splénique. Puis les neutro et granuleux, essentiellement dans la moelle osseuse.

Au bout de 10 jours :

70% de polynucléaires, il y eu une maturation : le passage dans un environnement pathogène + les facteurs de \rightarrow stimulent la prolifération des CFU et la différenciation en monocytes et polynucléaires.

II. HISTOLOGIE :

A l'intérieur de la corticale de l'os, on trouve de l'**os spongieux**, avec des **travées conjonctives** d'où est issue la **charpente réticulaire**. Entre les mailles réticulaires on trouve les **îlots hématopoïétiques**. Le réseau vasculaire est développé entre les îlots hématopoïétiques et les \emptyset réticulaires.

De l'extérieur vers l'intérieur : périoste, os cortical, \emptyset de l'endoste, os trabéculaire, réseau vasculaire, îlots hématopoïétiques (qui vont être transformés en tissu adipeux au cours de la vie, c'est une métaplasie = réversible).
Les CFU-S se différencient de manière centrifuge dans les îlots.

III. PATHOLOGIE :

❶ Si lors d'un processus tumoral un progéniteur est muté, sa lignée se développe majoritairement par rapport aux autres → perturbation de l'homéostasie médullaire, certaines lignes sont inhibées → on peut observer des **anémies**, **leucopénies**, **thrombopénies** en cas de leucémie lymphoïde.

❷ Attention à ne pas confondre **leucémie** (= leucose = K des \emptyset de la moelle osseuse) et **lymphome** (= K du système lymphatique où il y a des proliférations cellulaires malignes dans les organes lymphoïdes secondaires ; anomalies au niveau des lymphocytes).

❸ En cas de leucémie myéloïde chronique on peut observer une **splénomégalie** (jusqu'à 30 kg !) : les progéniteurs CFU-GM prolifèrent dans la rate et on a hyperplasie + hypertrophie.

Dans l'os on peut avoir hyperplasie sans hypertrophie → douleurs.

Le Pr Philip compte nous interroger sur un cas clinique donc concentrez-vous sur les exemples de sémiologie du cours. Il est important de comprendre le cours (pas de bête par ❤️, mais apprenez vos définitions aussi !

