

Le tissu circulant

I- Introduction

a) Définitions

Le sang est un tissu fluide formé de cellules qui portent le nom d'éléments figurés. Ces **cellules** sont en **suspension** dans une **matrice extra-cellulaire liquide ou plasma**. Le sang circule dans les cavités vasculaires et a un volume de **5 à 6 litres chez l'adulte**.

- Lorsque vous prélevez du sang dans un **tube qui contient des ANTICOAGULANTS** et que vous **centrifugez** ce tube. Les cellules vont tomber au fond du tube :

➤ Les **HEMATIES** ou **globules rouges** tout d'abord.

Ils forment ce qu'on appelle **l'hématocrite** (c'est-à-dire le pourcentage de volume sanguin qui est composé de ces hématies).

On pourra trouver parmi ces hématies, quelques **leucocytes** et **plaquettes** qui étaient déjà au fond du tube avant la centrifugation.

➤ Au-dessus des hématies, on retrouvera le **« BUFFY COAT »**, c'est-à-dire des **leucocytes** ou **globules blanc** et des **plaquettes**.

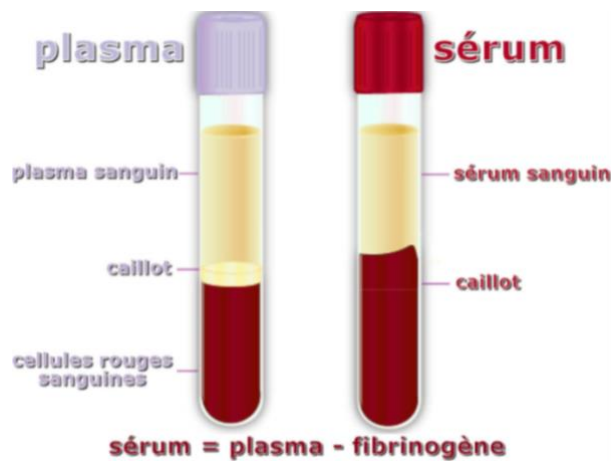
➤ Le **surageant** liquide, au-dessus de l'ensemble des cellules, porte le nom de **PLASMA**. Il contient majoritairement :

- De **l'eau**,
- Du **glucose**,
- Des **électrolytes**
- Et de nombreuses **protéines**.

- Maintenant, si vous prélevez du sang dans un **tube SANS ANTICOAGULANTS** et que vous le centrifugez, vous obtiendrez :

➤ Dans le fond du tube : un **caillot**, c'est-à-dire **toutes les cellules sanguines agrégées en sembles par les protéines de la coagulation**.

➤ Le **surageant** prendra alors le nom de **sérum**.



b) Méthodes d'étude du tissu sanguin circulant

Pour étudier les éléments figurés du sang, on utilise DEUX techniques majeures :

- **Les frottis** : c'est l'étalement d'une **goutte de sang sur une lame en verre** qui est **colorée** en première intention au **May Grunwald-Giemsa (MGG)** puis observée au **microscope**. Le frottis permet d'apprécier la **morphologie des cellules**.
- **La Numération Formule Sanguine** : cela correspond à un **comptage** des différentes populations cellulaires contenues dans un échantillon de sang. Cet examen est **automatisé**.

Vous voyez ici un exemple d'hémogramme ou de Numération Formule Sanguine.

HEMOGRAMME (Beckman Coulter LH750)
(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	% (36.0 à 54.0)
VGM	87.8	fL (86.0 à 100.0)
TCMH	31.4	fL (27.0 à 32.0)
CCMH	35.7	g/dL (32.0 à 36.0)
LEUCOCYTES	4.4	Mill/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 750)	190	Mill/mm ³ (150 à 400)

On retrouve ci-dessus :

- En **VERT** (les 2 encadrés en haut et en bas) on a la numération à proprement dite, c'est-à-dire :

- Le comptage des différentes populations cellulaires
- Les paramètres quantitatifs associés à ces cellules (revu un peu plus tard...)

- En **ORANGE** (encadré tout à droite), la formule (leucocytaire) qui correspond au comptage des différents sous-types de leucocytes et leurs proportions respectives. On analysera préférentiellement le nombre de ces cellules en valeur absolue, plutôt que leur 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** (tissu conjonctif, tissus épithéliaux et tissus nerveux).

Toutes ces cellules sont produites par **L'HÉMATOPOÏÈSE**.

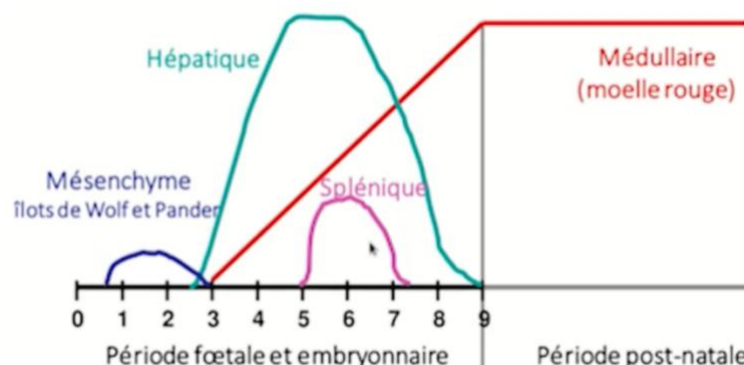
L'hématopoïèse regroupe :

- La **myélopoïèse**, c'est-à-dire la production de cellules d'origine myéloïde.
- La **lymphopoïèse**, c'est-à-dire la production de lymphocytes et cellules apparentées.

La **localisation** et la **capacité** de production de l'hématopoïèse sont **variables** selon le stade de développement.

L'hématopoïèse apparaît **TRÈS tôt** pendant la **vie embryonnaire** :

- **Avant la fin du premier mois** de grossesse : avec les **îlots de Wolf et Pander**.
- Elle devient ensuite **hépatique** (foie) et **splénique** (rate) 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**.



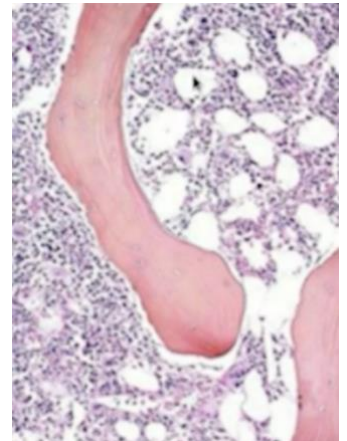
D) Organisation de la moelle rouge

La **moelle osseuse** est le tissu où se localise **l'hématopoïèse** **APRÈS** la naissance.

Composition de la moelle osseuse :

- Le **stroma**
- les **éléments de l'hématopoïèse** à proprement parler.

Les cellules hématopoïétiques sont tous ces petits points noirs que vous pouvez voir sur cette image.



Les différents stades de maturation des cellules hématopoïétiques :

- > Cellules souches
- > Précurseurs
- > Cellules matures

Et le stroma ?

Il est formé d'un **tissu conjonctif lâche, réticulé, richement vascularisé par les capillaires sinusoides**. (Ce sont des capillaires dont les **cellules endothéliales** ne sont **pas jointives** entre elles et qui reposent sur une **membrane basale discontinue** permettant de délimiter des fentes. Ces capillaires, **très perméables**, peuvent laisser passer des éléments figurés du sang).

Dans le stroma, on retrouvera par ailleurs de nombreux types cellulaires :

- Des fibroblastes
- Des adipocytes
- Des ostéoblastes
- Des ostéoclastes, ...

Le **stroma** a une grande importance dans le **maintien et la régulation de l'hématopoïèse**.

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

Les cellules de la moelle osseuse :

- Cellules souches **MULTIPOTENTES** :

- Elles ont la capacité de **donner naissance à toutes les populations cellulaires sanguines**.
- Elles ont aussi une capacité **d'auto-renouvellement**, ce qui permet de ne pas épuiser notre capacité à produire des cellules sanguines matures.

- Sous l'influence de facteurs extérieurs, cette cellule souche multipotente peut donner naissance à deux types de cellules souches **PLURIPOTENTES** :

1. Soit des **cellules souches myéloïdes**,
2. Soit des **cellules souches lymphoïdes**.

> Ce sont toujours des **cellules souches** car elles peuvent s'auto-renouveler et donner naissance à plusieurs types cellulaires mais **moins de types cellulaires que la cellule souche multipotente**. On commence donc à avancer dans la maturation dans l'hématopoïèse.

- Les cellules souches myéloïdes ou lymphoïdes peuvent donner naissance à un certain nombre de **PROGÉNITEURS**.

> Ces progéniteurs peuvent, eux aussi, s'**auto-renouveler**, mais ce **ne sont plus des cellules souches** car elles sont à ce stade, **déjà engagées dans une voie de différenciation**.

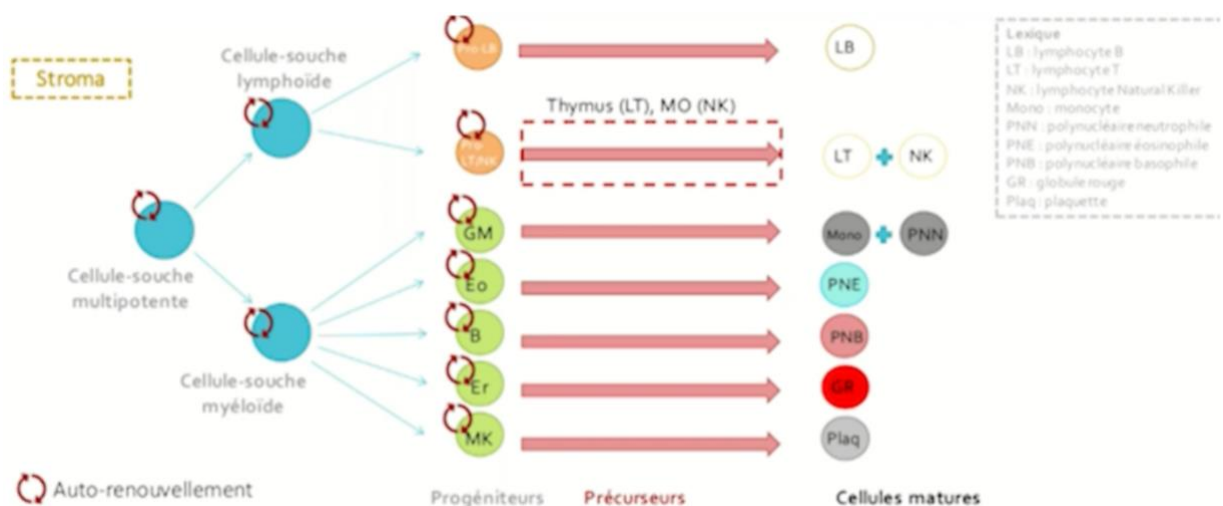
> Ils portent le nom de **CFU**, suivi de l'**initiale de la(les) lignée(s) cellulaire(s) à(aux)quelle(s) ils peuvent donner naissance**. (Ex : CFU-E pour érythrocyte = globule rouge).

CFU signifie « **colony forming unit** » car en culture, dans une boîte de Pétri, ces cellules se **multiplient en formant un amas ou colonie**.

- Si ces progéniteurs reçoivent les signaux appropriés ils vont devenir des **PRÉCURSEURS**.

> Ces précurseurs sont **engagés dans un processus de maturation irréversible** qui aboutira aux **cellules sanguines MATURES**. Ce processus de maturation leur permet d'acquérir progressivement leurs **capacités fonctionnelles**.

++ Ce processus s'effectue dans la moelle osseuse pour toutes les populations sanguines, à l'exception des lymphocytes T dont les précurseurs vont maturer dans le thymus. ++



La prof conseille de s'arrêter un peu pour bien étudier le schéma !

+++ On a toujours le chemin cellule souche multipotente => cellule souche pluripotente (myéloïde ou lymphoïde) => progéniteur (CFU-initiales) => précurseur +++

L'hématopoïèse ne se fait pas au hasard elle est sous le **contrôle de multiples facteurs de croissance** :

> Des signaux qui vont contrôler la **prolifération** et la **différenciation** des cellules souches et des progéniteurs.

Comment sont sécrétés ces facteurs de croissance :

- 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 (=> traitement des leucopénie)
- l'IL3.

D'autres vont être spécifiques d'une ligné, comme :

- l'EPO (=> traitement des anémies)
- le TPO (=> traitement des thrombopénies)
- le G-CSF (=> 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** comme l'EPO dans le cadre du **dopage**.

Comment étudier l'hématopoïèse ?

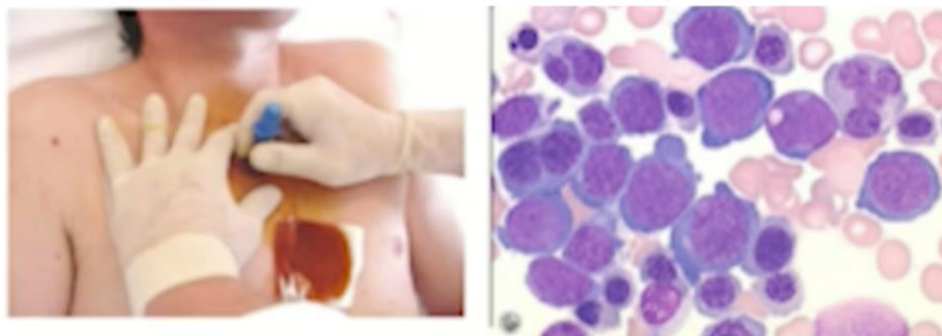
1. Soit on fait un prélèvement de moelle osseuse par un MYELOGRAMME

Il consiste à **aspirer** un peu de moelle osseuse par **ponction sternale** ou à partir de la **crête iliaque**.

Avantage : cet examen n'est **pas à risque hémorragique**.

Inconvénient : c'est un examen qui permet d'obtenir une **ponction liquide**, qui ne **conserve pas l'architecture du tissu environnant**.

Vous pouvez le voir ici, sur ce myélogramme étalé sur une lame en verre et coloré. On ne trouvera que les cellules de l'hématopoïèse à différents stades de maturation mais on ne trouvera pas son environnement (le stroma, le tissu osseux).



Pour quelles raisons faisons-nous un myélogramme ?

§ Les **troubles hématologiques**

- Thrombopénies
- Anémies
- Cellules anormales au frottis sanguin...

§ Les **infections**.

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

2. Soit on fait une **BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE**.

Elle consiste à prélever une **carotte d'os, au niveau de la crête iliaque**.

Avantage : Contrairement au myélogramme, on obtient ici un **fragment de tissu solide, ce qui permet l'hématopoïèse dans son environnement**.

Inconvénient : Cet examen est à **risque hémorragique**.

Au microscope, on voit cette biopsie ostéo-médullaire, on y retrouve du **tissu osseux** (en gris un peu plus foncé) et entre ces **travées osseuses**, vous allez trouver les cellules du stroma (des adipocytes) et les cellules de l'hématopoïèse.

Elle conserve l'architecture du tissu osseux avec la moelle osseuse à l'intérieur.



Pour quelles raisons faisons-nous une biopsie ostéo-médullaire ?

- § Les **aplasies**
- § Les **myélofibroses**
- § Les **lymphomes** et suspicions de **métastases médullaires** (cancers).

II- La lignée érythrocytaire

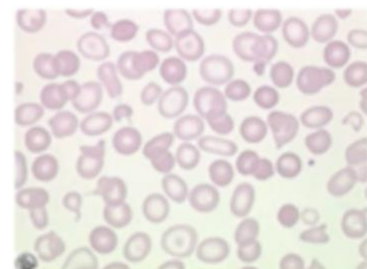
a) L'hématie

Les hématies sont les cellules sanguines les plus nombreuses : de 4 à 6 millions par mm³ (4 à 6 x 10¹² par Litre) à l'état normal.

Pour toutes les cellules, on vous met leur nombre en unité internationale mais aussi en unité usuelle, car vous entendrez plus souvent parler de ces dernières. En revanche, les résultats écrits de biologistes sont plus souvent sous la forme des unités internationales. Donc, entraînez-vous à bien vous souvenir des 2 types d'unités.

Description de l'hématie :

- aspect de **disque biconcave**
- **1 à 2 µm d'épaisseur**
- **7 µm de diamètre**
- À **cytoplasme acidophile**.



Vous voyez ici, sur ce frottis sanguin, des hématies d'aspect normal.

Le rôle des hématies :

> Transporter l'O₂ et d'éliminer le CO₂ grâce à l'hémoglobine (Hb) qu'ils contiennent.

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

- L'hématocrite (= volume de GR / volume sanguin total)
- La concentration en Hb
- Le volume corpusculaire moyen (ou globulaire moyen), qui correspond au volume moyen des globules rouges. Il est calculé en faisant le rapport entre l'hématocrite (HT) et le nombre de globules rouges. => $VGM = HT / nb\ GR$ (=80 à 100 μm^3)
 - > On parlera de microcytose si ce volume est diminué
 - > De macrocytose, s'il est augmenté.
- La teneur corpusculaire moyenne en Hb, qui correspond au taux d'Hb divisé par l'hématocrite (= Hb/HT)

b) Structure et composition de l'érythrocyte

L'érythrocyte n'a ni noyau, ni organite, il possède un important cytosquelette sous-membranaire composé de :

- Spectrine
- D'ankyrine
- D'actine

Qui lui confère des **propriétés de déformabilité**. Cela lui permet de passer dans des capillaires de très petits diamètres.

1/3 environ de cet érythrocyte correspond à l'hémoglobine.

Composition de l'hémoglobine :

- Une **structure protéique**, qui est composée de **4 sous-unités de globines (sous-unités identiques 2 à 2 dans l'Hb)**

Il existe 6 types de globines dans notre espèce, nommées avec des lettres grecques. Les types les plus fréquents à l'âge adulte sont les **types alpha et beta** mais le type de globine rencontré dans les hématies **variera en fonction du stade de développement de l'individu**.

- Le deuxième élément de l'Hb est **l'hème**, cofacteur contenant un atome de **fer**, plus exactement un **cation ferreux Fe²⁺**, qui sert à **fixer l'oxygène ou le CO₂**.

Composition de la membrane érythrocytaire :

> On retrouve de **nombreuses glycoprotéines** qui sont les **déterminants des groupes sanguins** : systèmes **ABO**, **rhésus**, **khell**.

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



Par exemple, dans ce tableau représentant le système ABO...

- Un individu du **GROUPE A** portera des **glycoprotéines A sur ses érythrocytes**. Il aura donc des **anticorps dirigés contre les glycoprotéines B** puisqu'elles ne seront pas constitutives.

Il ne faut donc pas transfuser à cet individu des érythrocytes qui portent la glycoprotéine B, car ils réagiront avec les anticorps anti-B du patient.

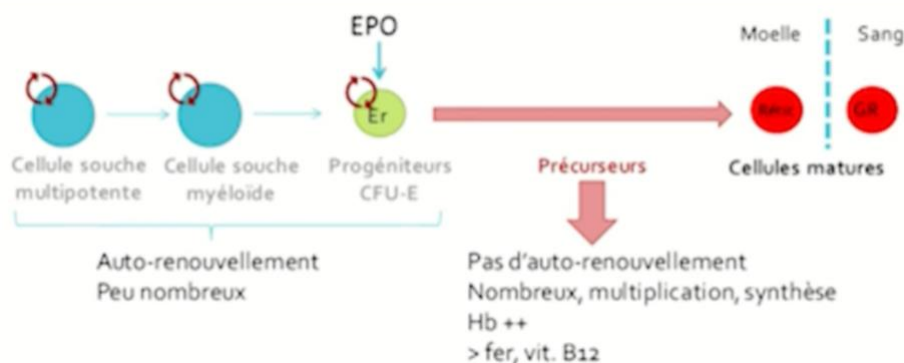
- Ce raisonnement vaut aussi pour un individu de **GROUPE B**.

- Un individu du **GROUPE AB** aura à la fois la **glycoprotéine A et la glycoprotéine B** sur la membrane de ses érythrocytes. Par conséquent, il n'aura **ni anticorps anti-A, ni anticorps anti-B** puisque ces protéines sont constitutives chez lui. Il sera donc **RECEVEUR UNIVERSEL**.

- Un sujet du **GROUPE O** ne porte **ni glycoprotéine A, ni glycoprotéine B** sur la membrane de ses érythrocytes. Donc, il est **DONNEUR UNIVERSEL**. En revanche, un individu O aura des **anticorps anti-A et anti-B** puisqu'aucune de ces glycoprotéines n'est constitutive chez lui. Il ne peut être transfusé qu'avec un donneur du groupe O.

Le même raisonnement s'applique pour le **rhésus**. Un sujet rhésus négatif aura des anticorps anti-rhésus. Il ne faut donc pas le transfuser avec le sang d'un donneur rhésus positif.

c) L'érythropoïèse



L'érythropoïèse suit le schéma général détaillé en introduction.

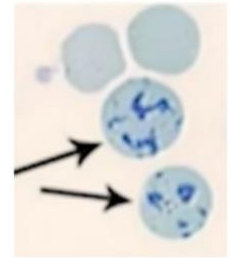
Les **érythrocytes** sont issus des **cellules souches myéloïdes** qui se différencient en **progéniteur CFU-E**. Ces progéniteurs vont se **multiplier** sous l'action de l'**EPO**.

Ces progéniteurs s'engagent ensuite dans la voie de différenciation érythrocytaires et forment des **précurseurs de maturité croissante** qui vont avoir une importante activité de **synthèse de l'hémoglobine nécessitant du fer et de la vitamine B12**.

Ces précurseurs aboutissent au **réticulocyte** : jeune érythrocyte qui n'a pas encore éliminé ses organites.

Ces **organites** apparaissent comme des **punctuations bleues** sur un frotti sanguin, si et seulement si ce prélèvement est coloré au **bleu de crésyl**.

Vous pouvez le voir ici.



Sur un frotti coloré au MGG, ces punctuations ne seront pas visibles.

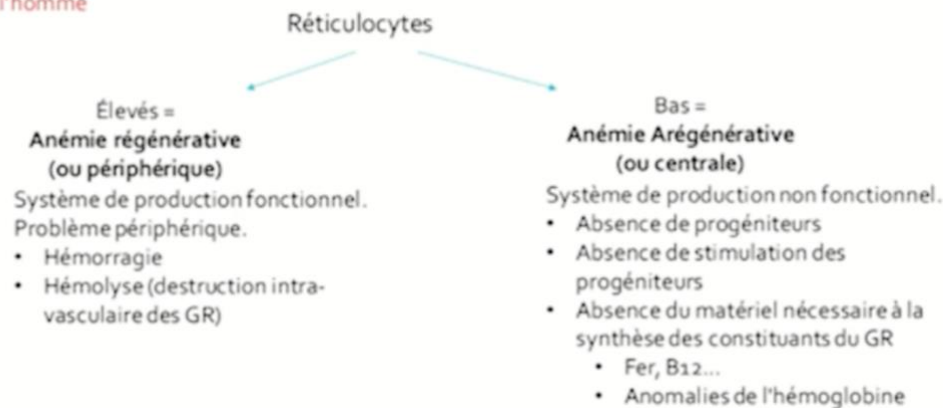
Une fois ses **organites éliminés, l'érythrocyte est mature**.

Si l'on observe un **grand nombre de réticulocytes circulants (plus de 120 millions/ L)**, cela signifie que **l'érythropoïèse est intense**. Néanmoins, cela doit être interprété en fonction du taux d'Hb, c'est-à-dire s'il y a **présence ou non d'anémie**.

Un érythrocyte vit environ 120 jours. Il est détruit dans le foie, la rate ou la moelle.

d) Les anémies

= taux Hb < 13g/dL chez l'homme
(12g/dL chez la femme)



Nous allons nous arrêter brièvement sur les **anémies** car c'est le **trouble hématologique le plus fréquent**.

Comment l'anémie est-elle définie ?

- Hb inférieure à **13 g/dL** chez l'homme
- Hb inférieure à **12 g/dL** chez la femme

Face à une anémie, on regarde sur la **numération sanguine le taux de réticulocytes et leur nombre.**

- **Si ce nombre 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 GR:

- > Soit une **hémorragie**
- > Soit une **hémolyse** (destruction intravasculaire des GR)

On parle d'**anémie RÉGÉNÉRATIVE** (ou **périphérique**).

- **Si, au contraire, ce nombre est bas :**

C'est que **l'organisme n'est pas capable de répondre correctement à la baisse d'Hb dans l'organisme.**

- > Soit parce qu'il n'y a **plus de progéniteurs**
- > Soit parce qu'ils ne sont **pas stimulés par l'EPO**
- > Soit parce que les **précurseurs n'ont pas à leur disposition les éléments nécessaires pour synthétiser leur composant : l'Hb par exemple.**

On parle d'**anémie ARÉGÉNÉRATIVE** (ou **centrale**).

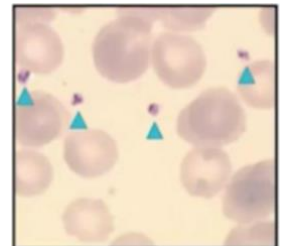
III- La lignée plaquettaire

a) Les plaquettes

Le **nombre de plaquette** est d'environ **150 à 400 x10³ /mm³**.

Description des plaquettes :

- Ce sont des **fragments de cytoplasme**
- Elles sont **anucléées**
- Elles sont **discoïdes** ou **étoilées** selon leur état d'activation
- Elles ont un **diamètre est de 1 à 3 µm**.



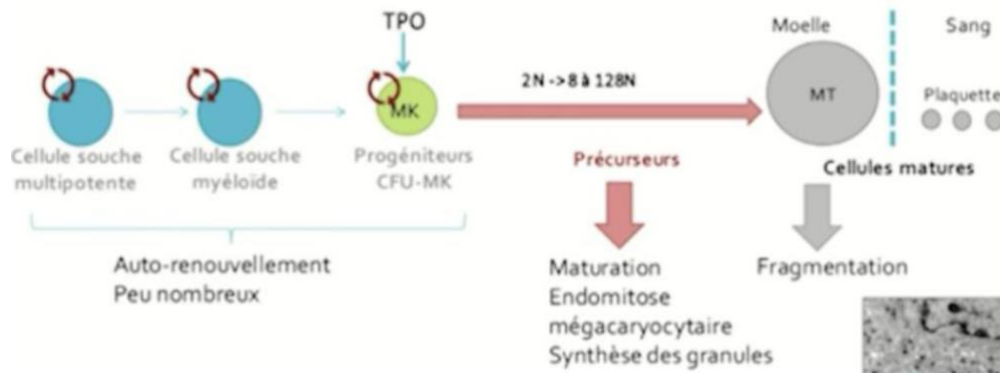
Vous pouvez voir ici, sur ce frotti sanguin, quelques plaquettes.

Composition des plaquettes :

- De **nombreux 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** et permet aux plaquettes d'adhérer à une lésion de l'endothélium, de s'agréger entre elles et de favoriser la vasoconstriction.

a) La thrombopoïèse



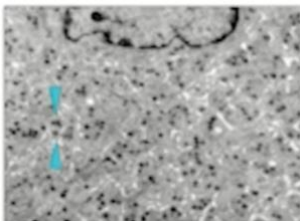
Pour la **thrombopoïèse**, nous allons, là encore, retrouver l'**organisation générale de l'hématopoïèse**.

Les **plaquettes** sont issues des **cellules souches myéloïdes** qui se **différencient en progéniteurs CFU-MK**, qui se multiplient sous l'action du **TPO**.

La première étape des **précurseurs plaquettaire**, le premier stade, porte le nom de **mégacaryoblaste**. Ces mégacaryoblastes vont avoir une évolution particulière lors de la maturation.

Ils vont réaliser une **endomitose mégacaryocytaire**. C'est-à-dire qu'ils vont entrer en mitose, dupliquer leur génome mais au lieu de terminer leur mitose en générant 2 cellules filles, ils vont reprendre un cycle G1, S, G2. Si bien qu'à la fin de la maturation de ces cellules, on obtient des **mégacaryocytes thrombocytogènes** qui contiennent chacun **plusieurs copies de leur matériel génétique et qui ont un aspect de cellules géantes**.

Ces mégacaryocytes thrombocytogènes vont ensuite **fragmenter leur cytoplasme** pour donner les **plaquettes**.



Vous pouvez voir ici une vue rapprochée du cytoplasme d'un mégacaryocyte. Vous distinguez le noyau (le cercle noir en haut).

Ce cytoplasme va se fragmenter en ce qui va donner les plaquettes.

Ces fragments de cytoplasmes (ou plaquettes) vont être **envoyé dans la circulation sanguine**.

Les plaquettes ont une durée de vie de 10 à 15 jours et sont stockées dans la rate.

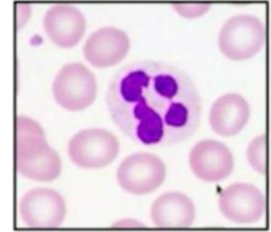
IV- La lignée granuleuse

La lignée granuleuse compte les **polynucléaires basophiles, neutrophiles, éosinophiles et les mastocytes.**

Ils forment avec les **lymphocytes**, la population des **leucocytes** (les globules blancs).

a) Les polynucléaires neutrophiles

Ce sont **les plus nombreux polynucléaires** (2,5 à 7,5 x 10³ /mm³ : 25 à 75% des leucocytes).
Ils ont un **aspect de cellule avec un noyau polylobé** (comme vous pouvez le voir ici).



Quels sont les deux types de granulation ?

- o **Azurophile** : Qui **contiennent des enzymes** (comme la myélopéroxydase ou la collagénase)
- o **Neutrophiles** : **Majoritaires**, qui **contiennent des substances antibactériennes.**

Quelles sont les deux types de populations PNN ?

- Une **circulante**
- Une **marginée**, c'est-à-dire **dans le flux sanguin mais accrochée aux cellules endothéliales et mobilisables si besoin.**

Les polynucléaires neutrophiles ont un rôle important dans la défense antibactérienne.

1. La Défense bactérienne : phagocytose

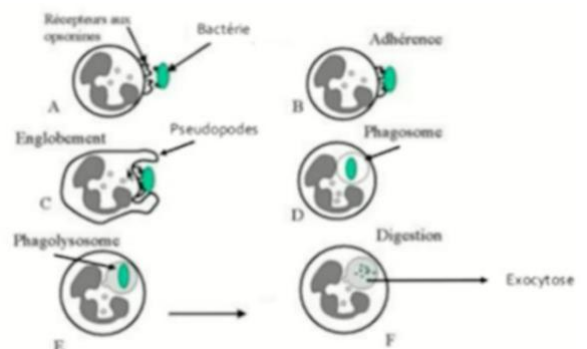
En effet, les **PNN** ont des **récepteurs** capables de se **fixer aux bactéries qu'ils croisent.** Ils vont **adhérer aux bactéries.**

Puis, leur **membrane** va former des **pseudopodes** pour **englober ces bactéries dans une vésicule** qui va porter le nom de **phagosome.**

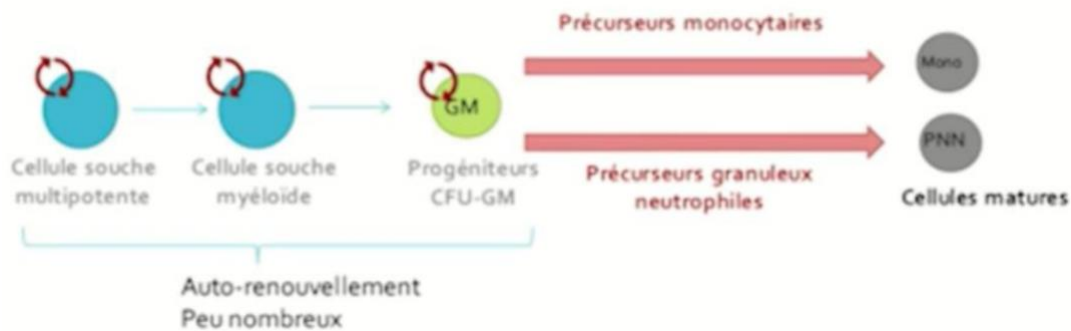
Ce phagosome va **fusionner** avec les **lysosomes** présents dans le **cytoplasme du PNN** et former un **phagolysosome.**

Les **enzymes du lysosomes** 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.**



2. La granulopoïèse neutrophile



Concernant la **granulopoïèse neutrophile**, nous allons 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 :

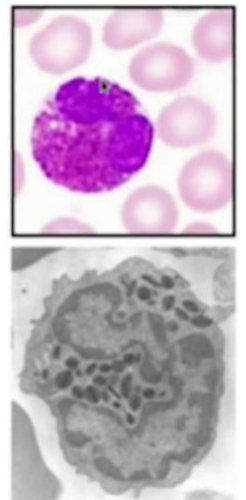
- Vers les **précurseurs monocytaires** qui donneront les **monocytes**
- Vers les **précurseurs granuleux neutrophiles** qui donneront les **PNN**.

b) Les polynucléaires éosinophiles

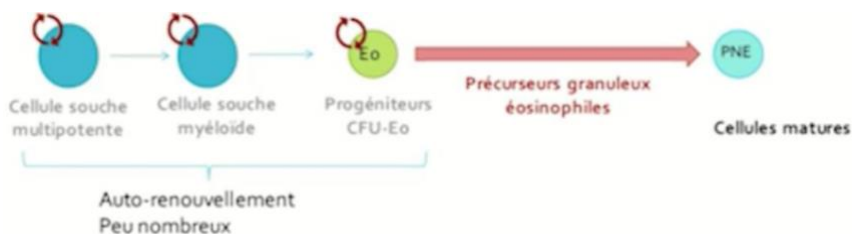
Ils représentent **1 à 3% des leucocytes (100 à 300 par mm³)**, ils possèdent un **noyau unique bilobé** et contiennent un **grand nombre de granulations éosinophiles** qui contiennent des peroxydases, des cytokines, des RNase, etc.

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

Après reconnaissance du **pathogène** ou stimulation par d'autres cellules immunitaires, le PNE va **libérer ces granules au contact de la cible** et participer également 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**.



La granulopoïèse éosinophile



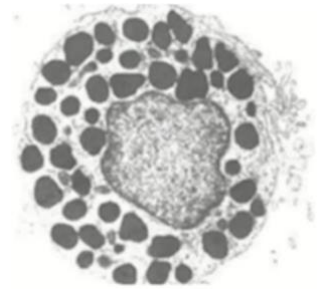
Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

Ils sont issus des **cellules souches myéloïdes** qui se différencient en progéniteur **CFU-EO**, qui donneront ensuite des **précurseurs granuleux éosinophiles** qui après maturation donneront les **PNE**.

c) 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 ont un **rôle important** dans **l'allergie et l'inflammation**. Certaines cytokines ou la fixation de IgE-Ag sur les récepteurs de surface des PNB va entraîner leur dégranulation et la **synthèse de facteurs pro inflammatoires**.

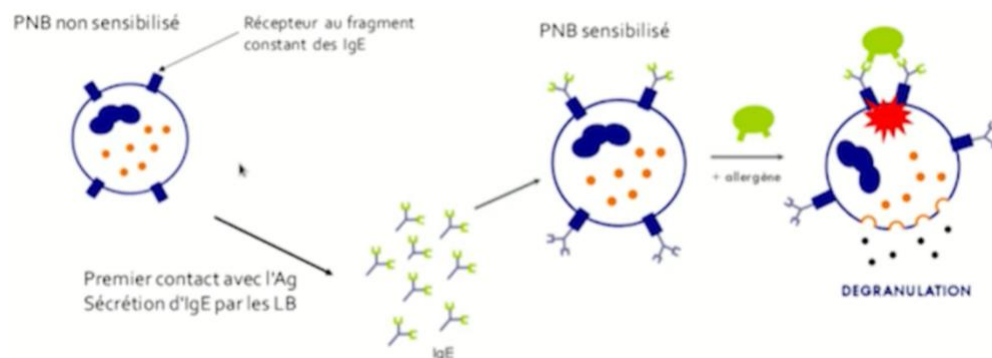
1. Sensibilisation et allergie

Un **PNB** que l'on dit **non sensibilisé** va avoir sur sa membrane des **récepteurs aux fragments constants des IgE**.

Lors d'un premier contact avec un antigène (Ag), certains **lymphocytes** (les LB) vont être **activés** et **secréter** des **IgE** dirigé contre l'Ag.

Ces IgE vont se **fixer sur les récepteurs membranaires du PNB** : il sera alors **sensibilisé à l'Ag** (ou aux Ags) dont il porte désormais les IgE spécifiques sur ses récepteurs membranaires.

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**.

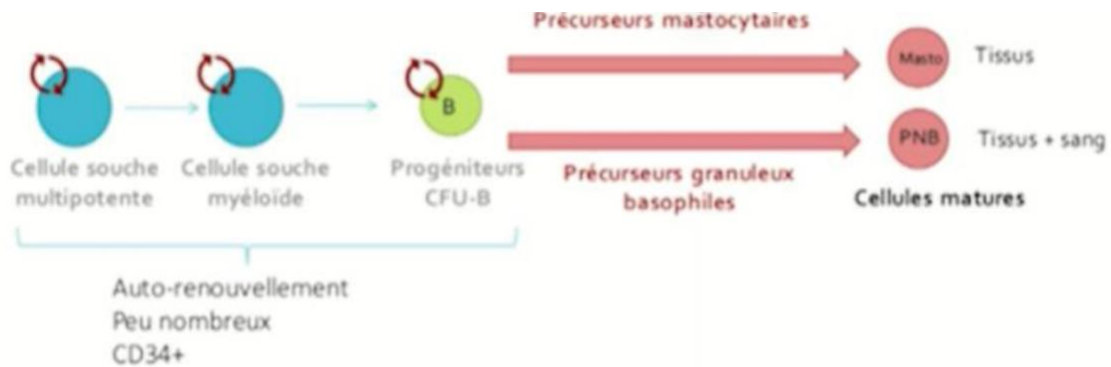


2. Granulopoïèse basophile

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

Ces progéniteurs peuvent s'engager dans deux voies de différenciation :

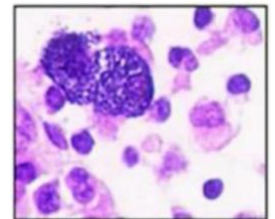
- Vers les **précurseurs mastocytaires** pour donner les **mastocytes**
- vers les **précurseurs basophiles** qui donneront les **PNB**



d) 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** (contenant des histamines, des héparines et des peroxydases) **basophiles et métachromatiques**.



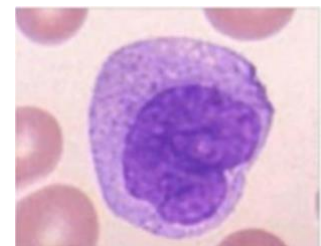
Ils ont un **rôle similaire aux PNB : allergie et inflammation**.

e) 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 (=histiocytes).

Point commun avec les PNB : les **macrophages** sont des cellules capables de **phagocyter** les **pathogènes** de façon **aspécifique**.

Différences avec les PNN :

- **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 débris du pathogène sous la forme de pus**, tandis que les **macrophages positionnent les débris sur des récepteurs** qu'ils portent sur sa membrane afin d'activer un LT qui reconnaîtrait ce débris particulier : cet antigène. **Les macrophages sont donc des cellules présentatrices d'Ag capacité que n'ont pas les PNN.**

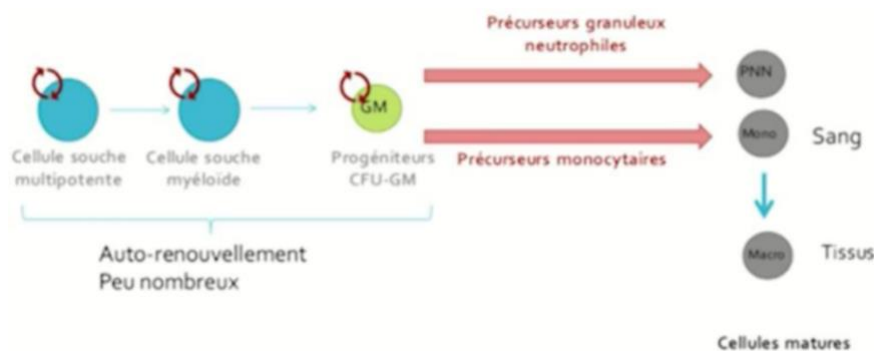
Production de monocytes

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.)



V- Lymphocytes et lymphopoïèse

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 le type de récepteur membranaire à l'antigène :

- Les **LT** qui ont un récepteur tissulaire (TCR : T Cell Receptor) > Majoritaire (70 à 80%)
- Les **LB** qui ont un "B Cell Receptor" (BCR) (10 à 20%)
- Les lymphocytes **Natural Killer** (NK) 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** ou **acquise** pour les **LB** ou **LT** en permettant la reconnaissance d'Ag spécifique et en organisant la réponse immunitaire.

a) Structure des lymphocytes B et T

Ces **lymphocytes** ont un rôle important dans **l'immunité acquise**. Ils ont la capacité de **reconnaître un Ag spécifique** grâce à leurs **récepteurs de surface** (contrairement aux NK, aux PNN ou aux macrophages qui vont être activés par des substances ou des protéines d'un pathogène non spécifique d'un pathogène particulier).

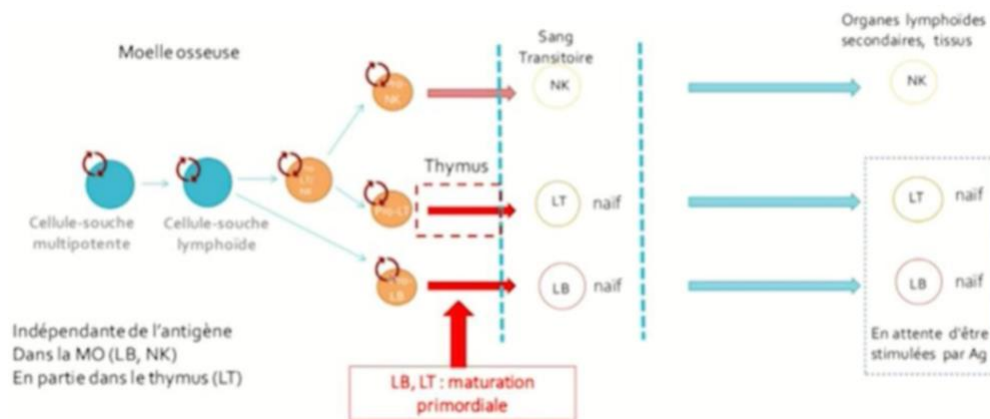
Ce récepteur soit **BCR** soit **TCR** va avoir une **partie constante**, identique pour tous les LB et les LT et une **partie variable** qui va être spécifique d'un antigène.

b) La lymphopoïèse

Quels sont les deux stades de la lymphopoïèse ?

1. La **lymphopoïèse primaire** qui se rapproche de **l'hématopoïèse** et qui va **concerner les trois types de lymphocytes**
2. La **lymphopoïèse secondaire** qui concerne **uniquement les LB et les LT**.

1. La lymphopoïèse primaire



La lymphopoïèse primaire est indépendante d'une stimulation par un antigène. Elle **début**e dans la **moelle osseuse** lorsqu'une **cellule souche multipotente** devient une **cellule souche lymphoïde**.

Quels sont les TROIS devenir possibles de cette cellule souche lymphoïde?

- **Progéniteur NK**
- **Progéniteur LB**
- **Progéniteur LT**

Les progéniteurs **NK** et **LB** vont poursuivre leur **maturation dans la moelle** tandis que les progéniteurs **LT** vont poursuivre leur **maturation dans le thymus**.

L'étape de maturation est primordiale pour les LB et les LT.

Les LB, LT ou NK matures sont relargués dans le sang pour aller **ensuite** se localiser dans leurs **organes de destinations** : **organes lymphoïdes secondaires ou tissus**.

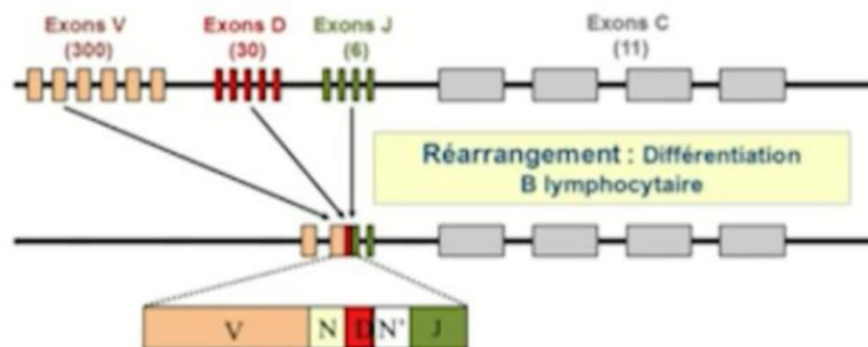
- Les **LB** et les **LT** sont en attente d'être **stimulés** pour la première fois par leur **Ag spécifique**, on dit qu'ils sont **naïfs**.

- Les NK, dès qu'ils ont gagné leur **tissu de destination** sont pleinement **fonctionnelles** et ne connaîtront **pas d'autre étapes de maturation**.

Détaillons la phase de maturation des précurseurs des LB et LT :

La maturation des précurseurs des LB et LT 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** c'est-à-dire une protéine présente à l'état normal dans l'organisme.



Le schéma représente les étapes de 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**.

- Pour les **LT**, 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** et 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.

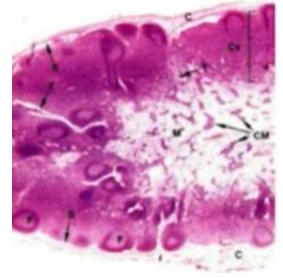
2. La lymphopoïèse secondaire des LB

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**.

Un **follicule primaire** est un **amas de lymphocytes naïfs** apparaissant comme une **zone ovale sombre à la périphérie des ganglions**.

La **lymphe** va pénétrer dans les **ganglions** et va amener les **Ag** dans ce ganglion jusqu'au follicule primaire, si un des **Ag** se fixe sur le **BCR**, on observera la **REPONSE 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** que l'on verra dans le ganglion sous l'aspect d'une **zone ovale avec une couronne sombre de lymphocytes en prolifération clonale à la périphérie et 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 la **fraction constante de cette Ig**.

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 **REPONSE 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 de la lymphopoïèse primaire ayant pour but de **générer un Ig plus spécifique encore de l'antigène**.

➤ **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**.

VI- 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**

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

La **production** de ces cellules (hématopoïèse et lymphopoïèse) **début**e 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.**