

# TISSU CIRCULANT

## SOMMAIRE

Coucou ! J'espère que vous allez bien !! Vous êtes déjà à la moitié du semestre alors bravo, le plus dur est derrière vous ! Continuez comme ça et ne lâchez rien votre objectif est à portée de main !!! Cette fiche est un peu plus longue que l'année dernière mais rassurez vous, le contenu n'a pas changé je l'ai juste aérée et j'ai agrandi les schémas (ils restent un peu flous donc n'hésitez pas si vous avez du mal à les lire). J'essaierai de vous faire un DM sur ce cours car il est pas facile avec beaucoup de détails. Bonne lecture mes champions ;)

## 1. Introduction

### Généralités

### A. DÉFINITIONS

Le sang est un tissu fluide composé de cellules en **suspension** aussi appelés **éléments figurés**, et d'une **MEC liquide** : le **plasma**.

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

Après centrifugation d'un prélèvement sanguin, il y a 2 cas de figure :



Tube **AVEC** anticoagulant :

Les **hématies (=globules rouges = érythrocytes)** vont tomber **au fond du tube**, ainsi que quelques leucocytes (=globules blancs) et plaquettes qui étaient déjà au fond du tube avant centrifugation.

Les hématies forment l'**hématocrite** qui est le **pourcentage de volume sanguin composé d'hématies**.

Au dessus se trouve le **buffy coat** composé de **leucocytes et de plaquettes**. Enfin, tout en haut il y a le surnageant liquide = **plasma acellulaire** qui contient de l'eau, du glucose, des électrolytes et de nombreuses protéines.

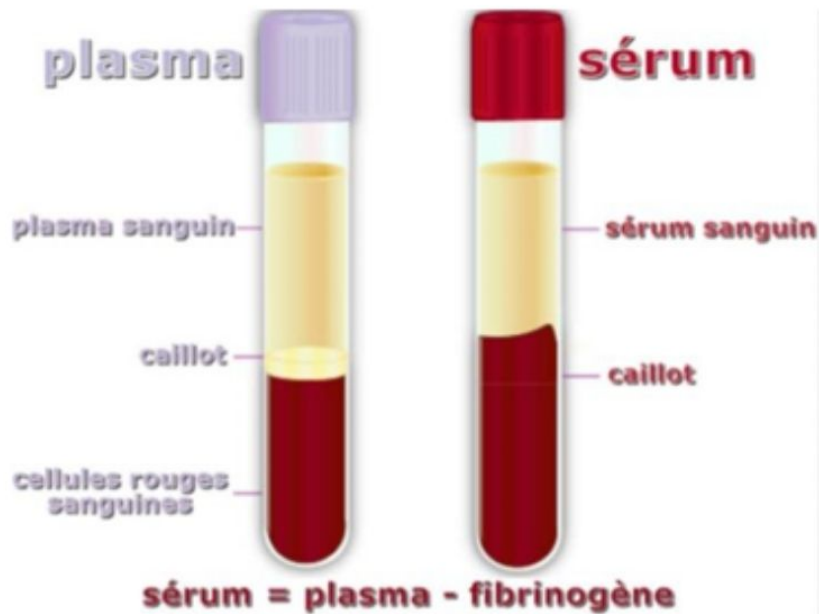


1) Le sang est un tissu ?



Tube **SANS** anticoagulant :

Au fond du tube un **caillot** regroupe toutes les cellules sanguines agrégées ensemble par les protéines de la coagulation et au dessus le surnageant liquide : le **sérum**.



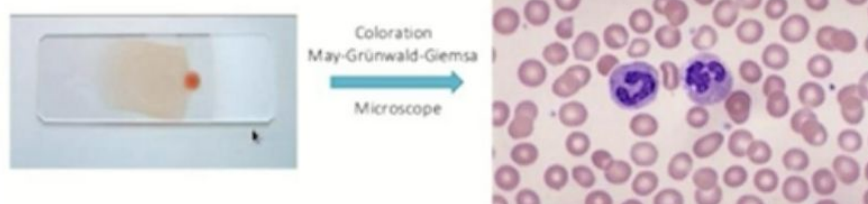
2) Le buffy coat contient des leucocytes ?

## B. MÉTHODES D'ÉTUDE DU TISSU SANGUIN CIRCULANT

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

Le **frottis** : c'est l'étalement d'une goutte de sang sur une lame en verre qui est colorée en première intention au **May Grünwald-Giemsa (MGG)** puis observée au microscope. Le frottis permet d'apprécier la **morphologie** des cellules.

La **Numération de Formule Sanguine (NFS)** : ça correspond à un **comptage** des différentes populations cellulaires contenues dans un échantillon de sang. Cet examen est automatisé.



On a un exemple d'hémogramme ou de NFS

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

**Numération globulaire**

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

**Formule leucocytaire**

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

**PLAQUETTES**  
(Technique Beckman Coulter LH 780)

	196 Mille/mm <sup>3</sup>	(150 à 400)
--	---------------------------	-------------

Exemple d'une prise de sang avec numération formule sanguine (NFS).

Dans les cadres rouges, 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...)

Dans le cadre vert, on a la formule 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.



**3) Le frottis permet d'étudier la morphologie ?**

## 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).

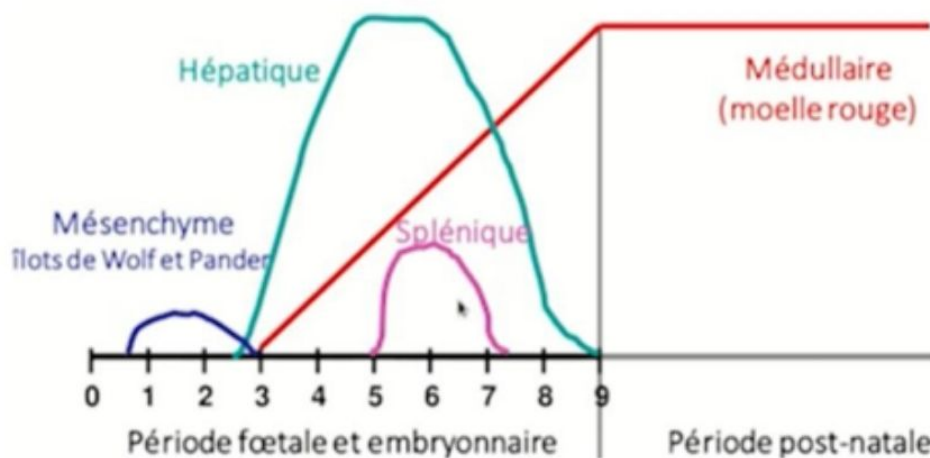
Toutes ces cellules sont produites par **L'HÉMATOPOÏÈSE**.

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**.

**DONC : HEMATOPOIESE = MYELOPOIESE + LYMPHOPOIESE**

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



L'hématopoïèse apparaît TRÈS tôt durant 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.



**4) L'hématopoïèse commence après la naissance ?**

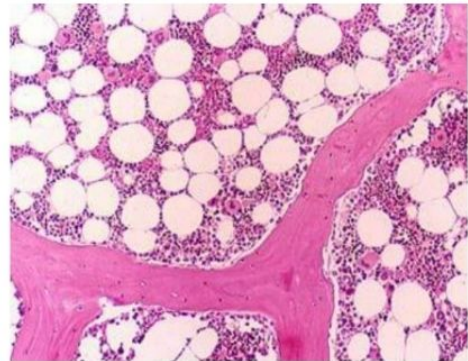
## D. ORGANISATION DE LA MOELLE ROUGE

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.

*Ici, les cellules hématopoïétiques (points noirs) sont à différents stades de maturations (cellules souches, précurseurs et matures).*



On va retrouver le **stroma** : il correspond à un **tissu conjonctif lâche réticulé richement vascularisé** par les capillaires **sinusoïdes**.

Les capillaires sinusoïdes sont des capillaires dont les **cellules endothéliales ne sont pas jointives entre elles** et qui reposent sur une **lame basale discontinue** permettant de délimiter des fentes. Ils sont **très perméables** et peuvent laisser passer des éléments figurés du sang.

Dans le stroma, on retrouvera de nombreux types cellulaires : des adipocytes, des ostéoclastes, des ostéoblastes, des fibroblastes...

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. **Dans la moelle osseuse** se trouve:

- cellules souches **multipotentes**: elles ont la capacité de **donner naissance à toutes les populations cellulaires sanguines** et une capacité d'**auto renouvellement** ce qui permet de ne pas épuiser notre capacité à produire des cellules sanguines matures.

Elles sont sous l'influence de plusieurs facteurs, elles peuvent donner naissance à deux types de cellules **pluripotentes** : soit **myéloïdes** soit **lymphoïdes**. Ce sont toujours des cellules souches car elles gardent leur capacité d'**auto-renouvellement** et elles peuvent donner naissance à plusieurs types cellulaires mais **moins que les cellules souches multipotentes**

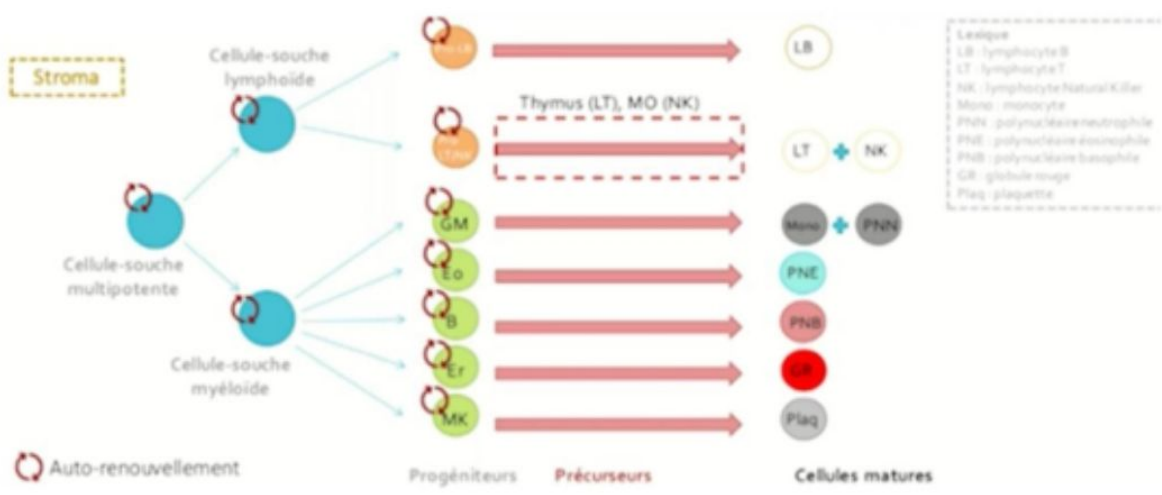
Les cellules **souches myéloïdes ou lymphoïdes** peuvent donner naissance à un certain nombre de **progéniteurs**, elles peuvent aussi s'**auto-renouveler** mais ce ne sont plus des cellules souches car elles sont à ce stade déjà engagées dans une voie de différenciation.

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**. ++



**DONC: cellules souches multipotente → cellule souche pluripotente (myéloïde ou lymphoïde) → progéniteurs (CFU-initiales) → précurseurs → cellules matures**

Tableau récap :

Cellules souches <b>multipotentes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Donnent tous types de cellules</li><li>- Auto renouvellement</li><li>- Cellules souches</li></ul>
Cellules souches <b>pluripotentes</b> myéloïdes ou lymphoïdes	<ul style="list-style-type: none"><li>- Donnent plusieurs types de cellules</li><li>- Auto renouvellement</li><li>- Cellules souches</li></ul>
<b>Progéniteurs</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- CFU : engagé dans la différenciation</li><li>- Auto renouvellement</li><li>- PLUS des cellules souches</li></ul>
<b>Précurseurs</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Engagés dans un processus irréversible</li><li>- Donnent les cellules matures</li></ul>

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

Ces facteurs de croissance peuvent être **sécrétés** par:

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

Certains de ces facteurs vont **stimuler la production** de plusieurs lignées cellulaires, comme :

- le **GM-CSF** pour le traitement des leucopénie (*diminution des globules blancs*)
- l'**IL3**

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

- l'**EPO** pour le traitement des anémies (*diminution de l'hémoglobine*)
- le **TPO** pour le traitement des thrombopénies (*diminution des plaquettes*)
- le **G-CSF** pour le traitement des neutropénies (*diminution des neutrophiles*)

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

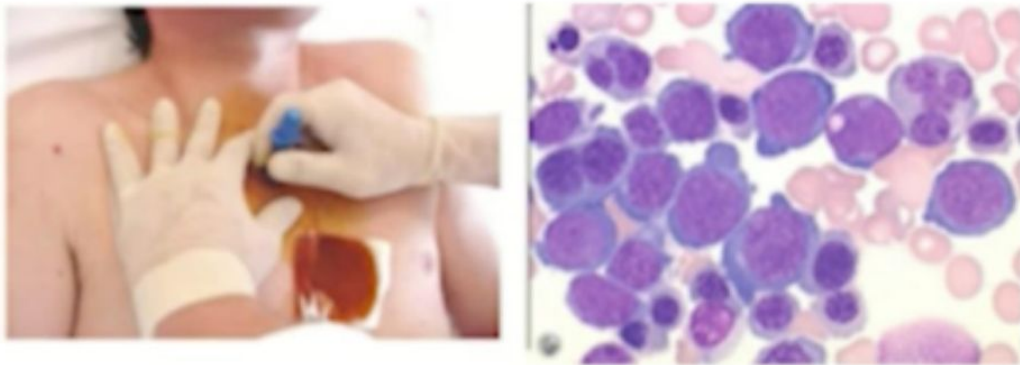


### Comment étudier l'hématopoïèse ?

- 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**

- 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).



**b) Le myélogramme conserve l'architecture ?**

## *II. La lignée érythrocytaire*

### **A. LES HÉMATIES**

Les hématies sont les **cellules sanguines les plus nombreuses de 4 à 6 millions par mm<sup>3</sup> à l'état normal (SI : 4 à 6 × 10<sup>12</sup> par litre).**

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

Elles assurent le **transport de l'O<sub>2</sub>** et d'**éliminer le CO<sub>2</sub>** grâce à l'hémoglobine (Hb).

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)** ATTENTION pas sur volume de plasma
- 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  $\mu\text{m}^3$ )  
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'ÉRYTHOCYTE

L'**érythrocyte n'a ni noyau ni organite**, il possède un important **cytosquelette** sous membranaire (spectrine, ankirine, actine) qui lui confère des propriétés de **déformabilité** et donc de passer dans des capillaires de très petits diamètres.

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

**Composition** de l'hémoglobine :

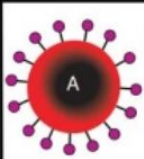
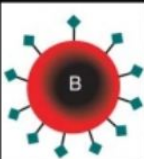
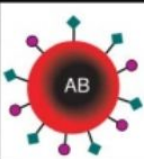
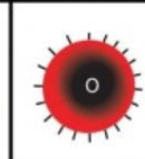






- Une **structure protéique**, qui est composée de **4 sous-unités de globines** (sous-unités identiques 2 à 2 dans l'Hb)

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 Fe<sup>2+</sup>** qui sert à **fixer l'oxygène ou le CO<sub>2</sub>**.

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

Par exemple, sur ce tableau du système ABO :

	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

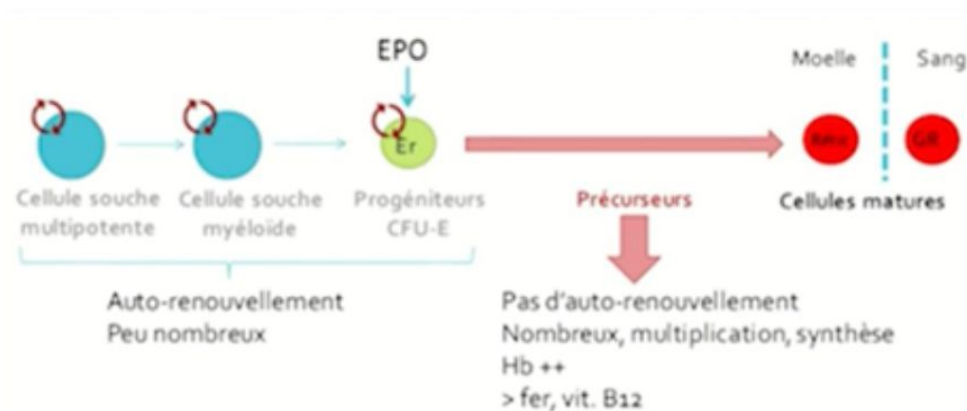
- Un individu du **GROUPE A** portera des **glycoprotéines A** sur ses érythrocytes. Il aura donc des **anticorps dirigés contre les glycoprotéines B** puisqu'elles ne seront pas constitutives. Il ne faut donc **pas transfuser** à cet individu des **érythrocytes qui portent la glycoprotéine B**, car 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 constitutives 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**.



7) Un Rh- peut recevoir du Rh+?

## 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**.

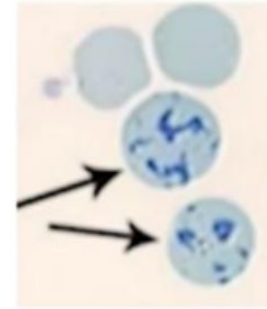
Ces progéniteurs s'engagent ensuite dans la voie de différenciation érythrocytaires et forment des **précurseurs de maturité croissante** qui vont avoir une importante activité de **synthèse de l'hémoglobine nécessitant du fer et de la vitamine B12**.

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



8) Le réticulocyte est immature ?

Ces organites apparaissent comme des **punctuations bleues** sur un frottis sanguin, si et seulement si ce prélèvement est **coloré au bleu de crésyl**. Vous pouvez le voir *ici*.



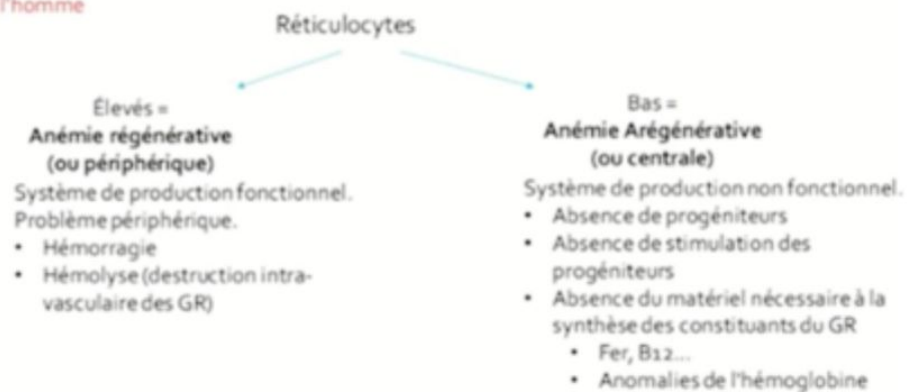
Sur un frottis **coloré au MGG**, ces punctuations ne seront **pas visibles**.

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 ANEMIES

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



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

Elle est définie comme un **taux de Hb inférieur à 13g/dL chez l'homme et 12g/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)**.



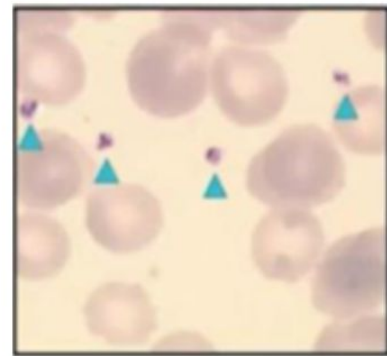
**9) Une anémie régénérative a beaucoup de réticulocytes ?**

### III. La lignée plaquettaire

#### A. LES PLAQUETTES

Le nombre de plaquette est d'environ **150 à 400  $\times 10^3$  /mm<sup>3</sup>**.

Ce sont des **fragments de cytoplasme** et elles sont donc **anuclées**. Elles sont **discoïdes** ou **étoilées** selon leur état d'activation et leur **diamètre est de 1 à 3  $\mu\text{m}$** .



*Vous pouvez voir ici, sur ce frottis sanguin, quelques plaquettes pointées par les flèches bleues.*

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

L'ensemble de ce contenu cytoplasmique est dédié à **L'HÉMOSTASE** et permet aux **plaquettes d'adhérer à une lésion de l'endothélium**, de s'agréger entre elles et de **favoriser la vasoconstriction**.

#### B. LA THROMBOPOÏÈSE

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

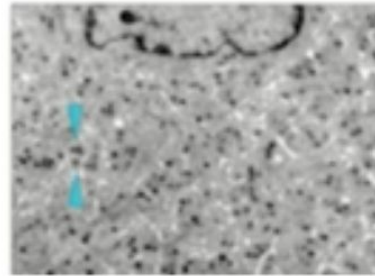
Les **plaquettes** sont issues des **cellules souches myéloïdes** qui se différencient en **progéniteurs CFU-MK**, qui se multiplient **sous l'action du TPO**.

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 thrombocytoènes** qui contiennent chacun **plusieurs copies de leur matériel génétique et qui ont un aspect de cellules géantes**.

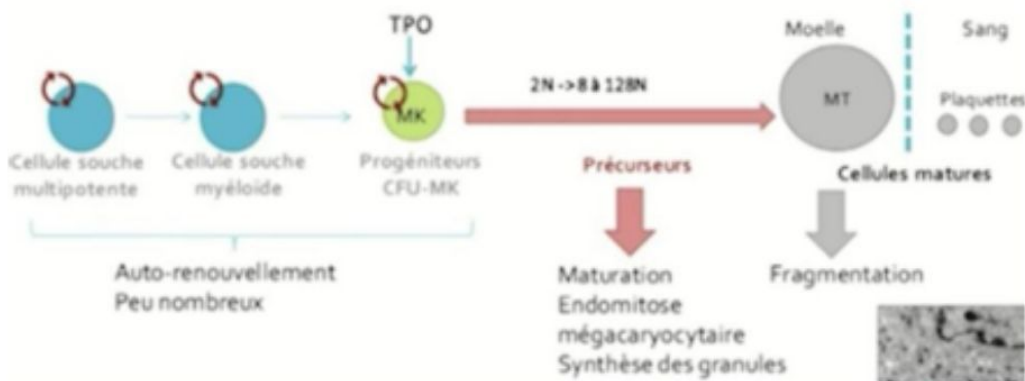
Ces mégacaryocytes thrombocytoènes vont ensuite **fragmenter leur cytoplasme** pour donner **les plaquettes**.

*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 **envoyés dans la circulation sanguine**.

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



### 10) Les plaquettes sont anucléées ?

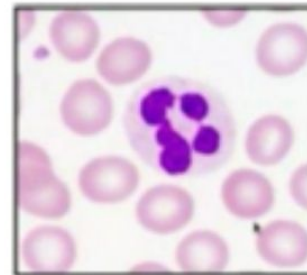
## IV. La lignée granuleuse

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 10<sup>3</sup> /mm<sup>3</sup> : 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 ?

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

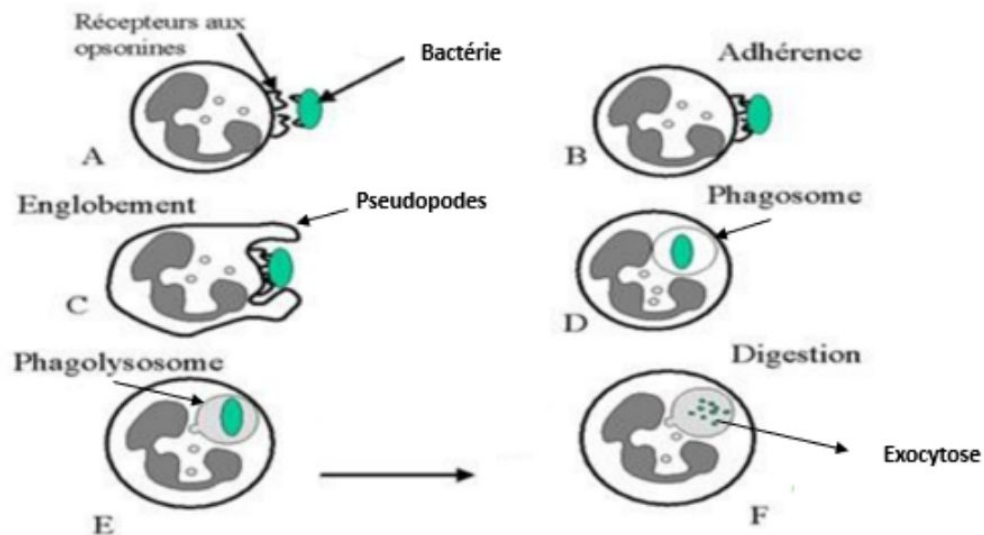
Il existe **deux populations de PNN** : une **circulante** et une **marginée**, c'est-à-dire dans le **flux sanguin** mais accrochée aux cellules endothéliales et mobilisable si besoin.

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

## A.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**.

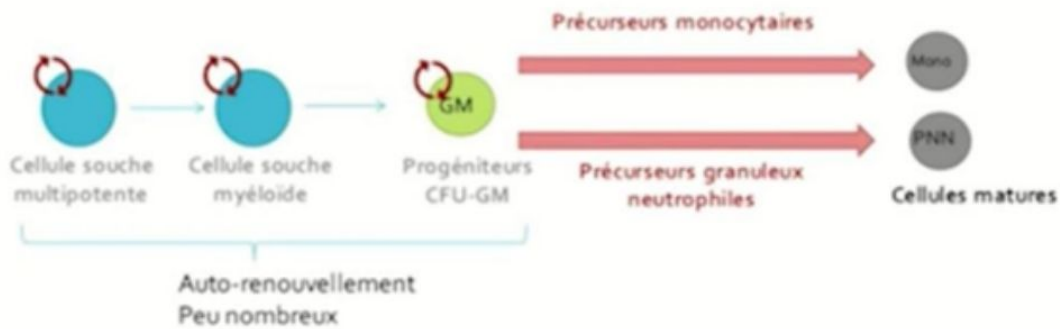


Une fois la bactérie lysée, les **débris vont être éjectés hors de la cellule** par **exocytose** et formera ce qu'on appelle le **pus**.

## A.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**.



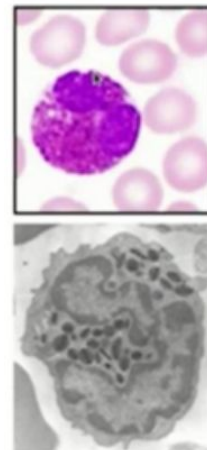
Ces progéniteurs peuvent s'engager dans **deux voies de différenciation** :

- 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 mm<sup>3</sup>)**, 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**.

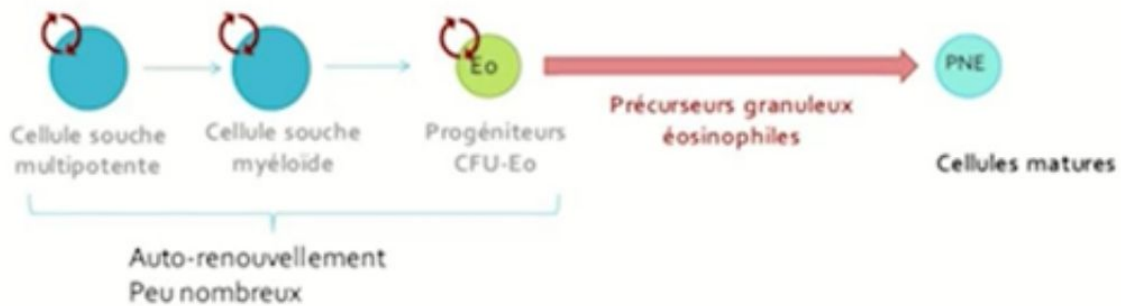


Après reconnaissance du pathogène ou stimulation par d'autres cellules immunitaires, le PNE **va libérer ces granules au contact de la cible** et participer également à la régulation de l'activité des PNB et des mastocytes.

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

### La granulopoïèse éosinophile

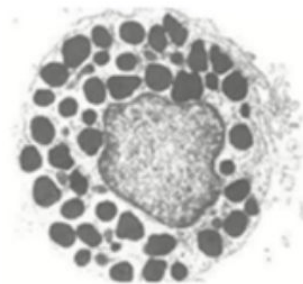
Ils sont issus des **cellules souches myéloïdes** qui se différencient **en progéniteur CFU-Eo**, qui donneront ensuite des **précurseurs PNE** qui après maturation donneront les PNE.



### C. LES POLYNUCLÉAIRES BASOPHILES

Ce sont les **moins nombreux des leucocytes** (< 1% des leucocytes soit < 100 par mm<sup>3</sup>)

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**.

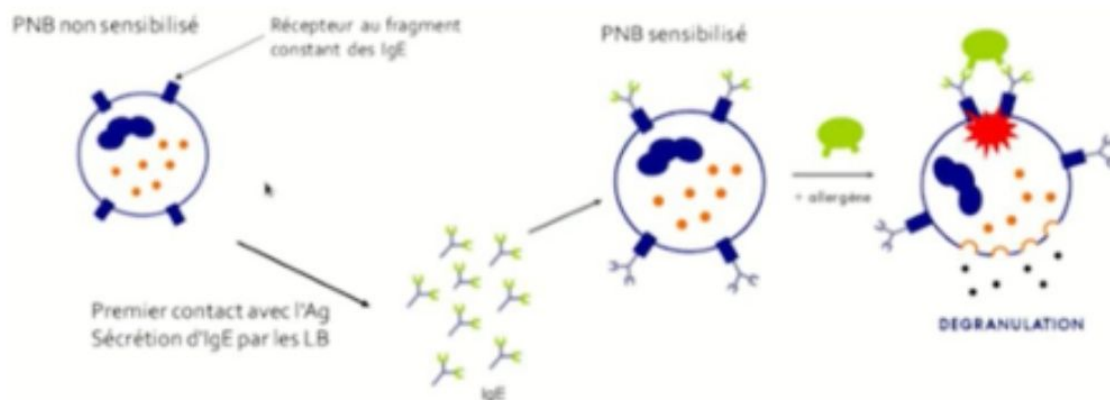
## C.1 SENSIBILISATION ET ALLERGIE

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**.



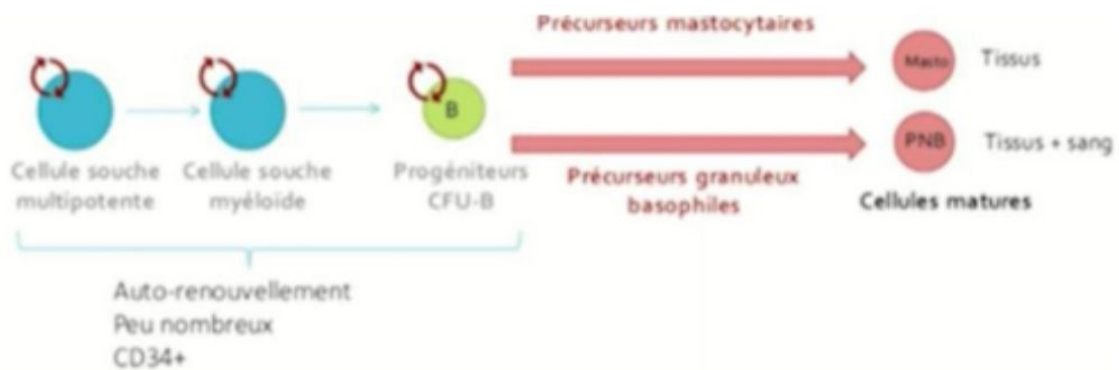
### 11) Les basophiles interviennent dans l'allergie ?

## C.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**



Récap des polynucléaires :

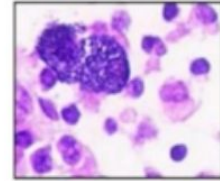
PNN	Défense antibactérienne
PNE	Défense <u>anti-parasitaire</u> et <u>anti-tumorale</u>
PNB	Allergie et inflammation

## 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**.

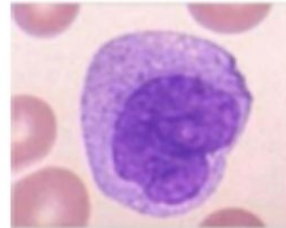
Ils ont un **rôle similaire aux PNB** : **allergie et inflammation**.



## E. LES MONOCYTES

On trouve **moins de 1000 monocytes par mm<sup>3</sup>**.

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 présentatrices d'Ag et surtout macrophages (=histiocytes).

### Point commun avec les PNN :

Les **macrophages** sont des cellules capables de **phagocyter les pathogènes de façon aspécifique**.

### Différences avec les PNN :

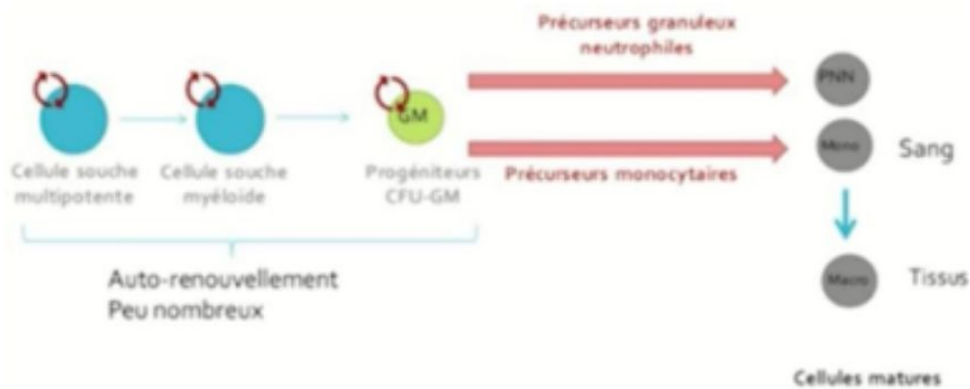
- **Morphologiquement**, ce sont des **cellules plus grandes avec un noyau en fer à cheval**
- Ils ont une **durée de vie plus longue allant jusqu'à quelque mois**
- Enfin, après la phagocytose, les **PNN rejettent les débris du pathogène sous la forme de pus**, tandis que les **macrophages positionnent 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.)

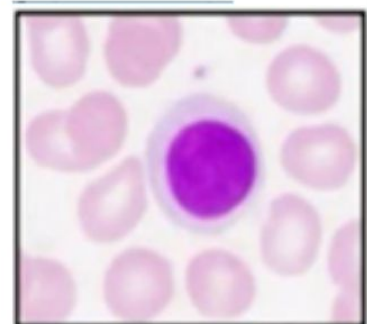


## V. Lymphocytes et lymphopoïèse

On retrouve **2000 à 4000 par mm<sup>3</sup> 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'Ag.

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

Les lymphocytes jouent un rôle primordial dans l'**immunité innée** pour les **NK** ou **acquise** pour les **LB** ou **LT** en permettant la reconnaissance d'Ag spécifique et en organisant la réponse immunitaire.

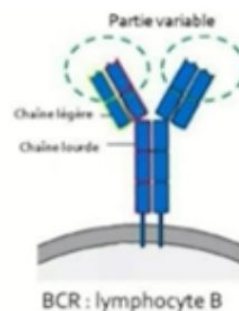
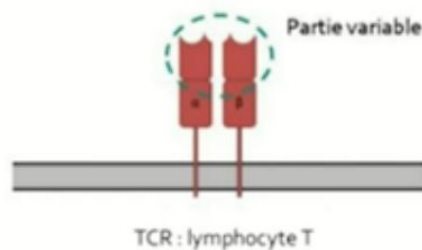




## A. STRUCTURE DES LYMPHOCYTES B ET T

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.

Organisation de la réponse immunitaire



## B. LA LYMPHOPOÏÈSE

Elle est caractérisée par deux stades : la **lymphopoïèse primaire** qui se rapproche de l'hématopoïèse, **qui va concerner les trois types de lymphocytes** et la **lymphopoïèse secondaire** qui concerne **uniquement les LB et les LT**.

### B.1 LA LYMPHOPOÏÈSE PRIMAIRE

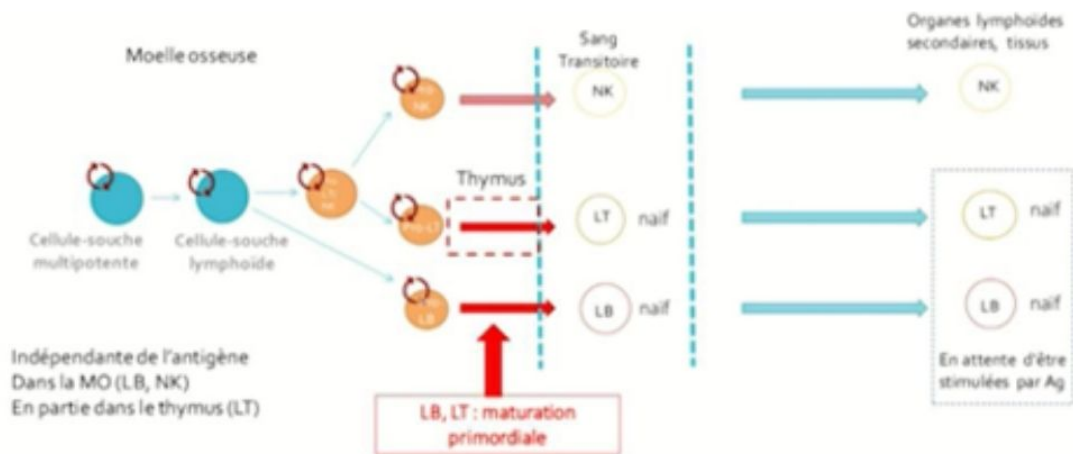
Elle est **indépendante d'une stimulation par un Ag**, elle débute dans la **moelle osseuse** lorsqu'une **cellule souche multipotente devient une cellule souche lymphoïde**. Cette cellule souche lymphoïde va avoir trois devenir possibles : **progéniteur NK, progéniteur LB, progéniteur LT**.

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

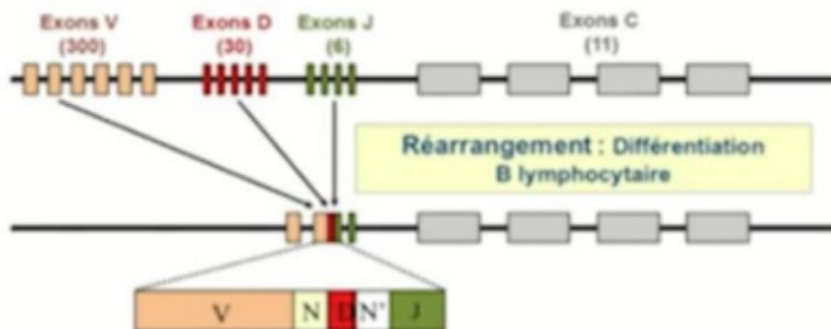
Les **LB et les LT** sont en attente d'être stimulés pour la première fois par leur **Ag spécifique**, on dit qu'ils sont **naïfs**. Les **NK, dès qu'ils ont gagné leur tissu de destination sont pleinement fonctionnelles** et ne connaîtront pas d'autres étapes de maturation.



### 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**.

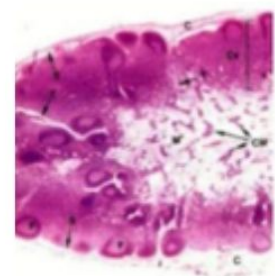


13) Les LT mûrent dans la moelle ?

## B.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 ovaire** 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 sécréter 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) **débute dès la vie embryonnaire et se poursuit tout au long de la vie de l'individu**. L'hématopoïèse est un processus complexe et finement régulé afin de s'adapter aux besoins de l'organisme.



Réponses aux questions:

- 1) Le sang est un tissu ? → **Oui**
- 2) Le buffy coat contient des leucocytes ? → **Oui**
- 3) Le frottis permet d'étudier la morphologie ? → **Oui**
- 4) L'hématopoïèse commence après la naissance ? → **Non**
- 5) L'EPO stimule les globules rouges ? → **Oui**
- 6) Le myélogramme conserve l'architecture ? → **Non**
- 7) Un Rh<sup>-</sup> peut recevoir du Rh<sup>+</sup> ? → **Non**
- 8) Le réticulocyte est immature ? → **Oui**
- 9) Une anémie régénérative a beaucoup de réticulocytes ? → **Oui**
- 10) Les plaquettes sont anucléées ? → **Oui**
- 11) Les basophiles interviennent-ils dans l'allergie ? → **Oui**
- 12) Les NK ont un récepteur spécifique ? → **Non**
- 13) Les LT mûrent dans la moelle ? → **Non**

- ★ Dédi à toi Meleville et à ta grande passion à la néphrologie
- ★ Dédi au yoga et au volley
- ★ Dédi à toi ma Janna et à nos futures aventures
- ★ Dédi à toi qui a finit cette fiche !! Je suis fière de toi, n'abandonne jamais !!