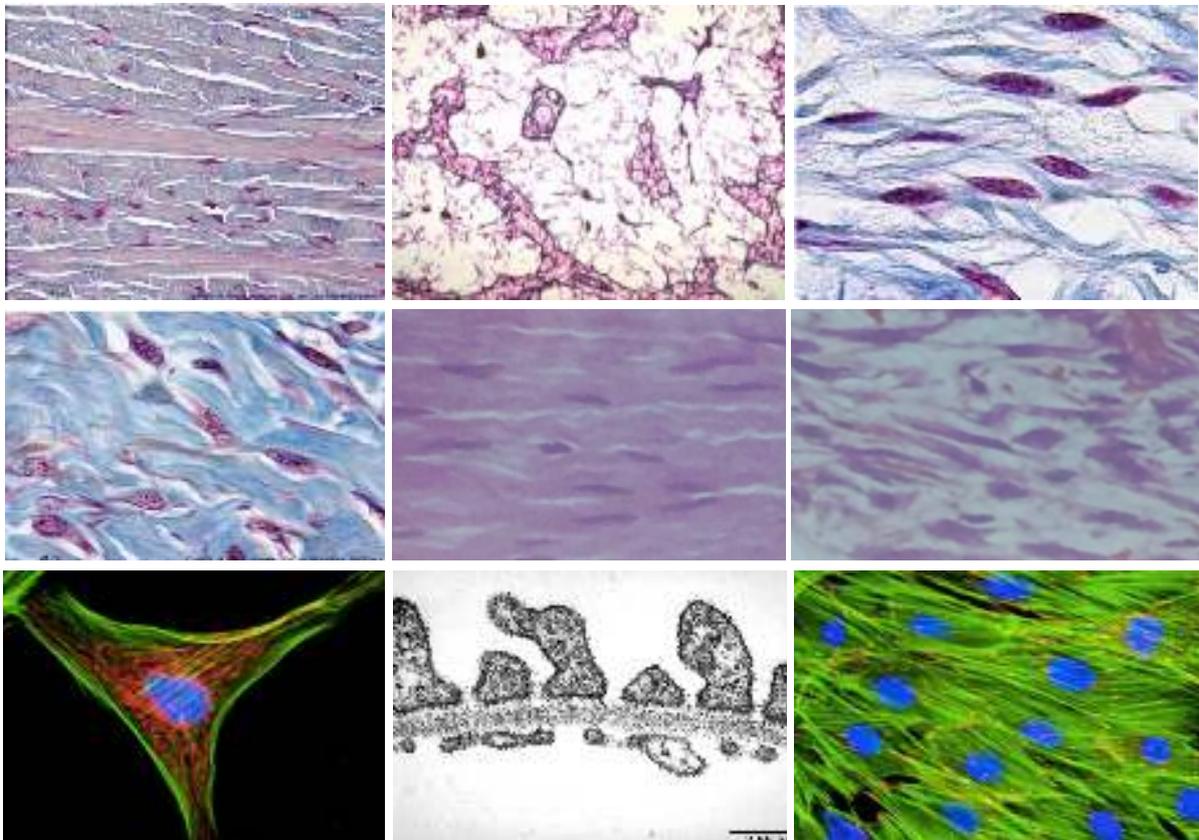


LES TISSUS CONJONCTIFS NON-SPÉCIALISÉS



I - Les tissus conjonctifs

Ce sont des structures **mésenchymateuse**, à texture **lâche**, avec un degré d'organisation **pauvre**

On y retrouve :

- des **cellules**, noyées dans la MEC, éparses ou en amas, libres, souvent capables de migrer
- une **MEC**, abondante, qui sépare les cellules

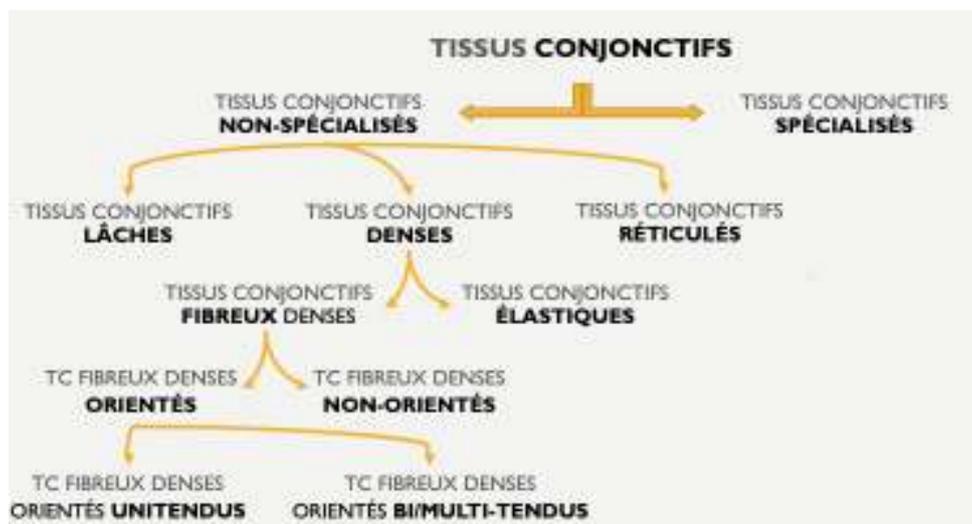
La MEC peut prendre différents aspects...

Aspect	Souple & fibreuse	Très cellulaire	Solide	Solide & minéralisée
Type de tissus	TC lâches, réticulaires, denses, élastiques	Tissus adipeux	Tissus cartilagineux	Tissus osseux

Les TC ont 3 rôles :

- ▷ **SOUTIEN** : TC mésenchymateux & squelettiques
- ▷ **PROTECTION** : Tissus squelettiques & adipeux
- ▷ **ISOLATION** : Tissus adipeux

II - Classification des tissus conjonctifs



II - 1. Les tissus conjonctifs lâches

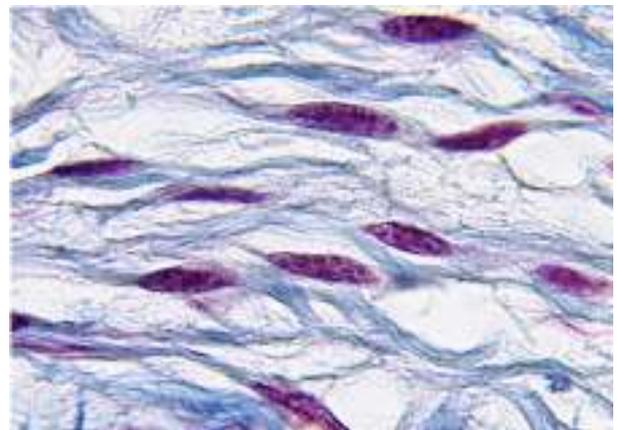
Aussi appelés tissus **conjonctivo-vasculaires**, ce sont les plus courants de l'organisme. Ils sont caractérisés par :

- une MEC **abondante**
- de nombreuses cellules **dispersées**, à capacité **migratoire**, appartenant ou non au système immunitaire

Dans la matrice, on retrouve :

- des fibres de **collagène** et des fibres **élastiques**
- une substance fondamentale **microscopiquement amorphe**

Coupe en MO d'un TC lâche coloré au HE



Ils sont localisés :

- ▷ en **sous-cutané**
- ▷ **entre les masses musculaires**
- ▷ au niveau du **chorion** et la **sous-muqueuse du tube digestif**
- ▷ dans le **chorion des voies respiratoires et uro-génitales**
- ▷ dans **l'adventice des vaisseaux**
- ▷ **sous l'épithélium des séreuses**
- ▷ **dans le stroma de nombreux organes pleins**

✎ Point vocabulaire à propos des organes pleins :

- le **parenchyme** : tissus propre d'un viscère plein
- le **stroma** : TC contenant les nerfs et vaisseaux destinés au parenchyme

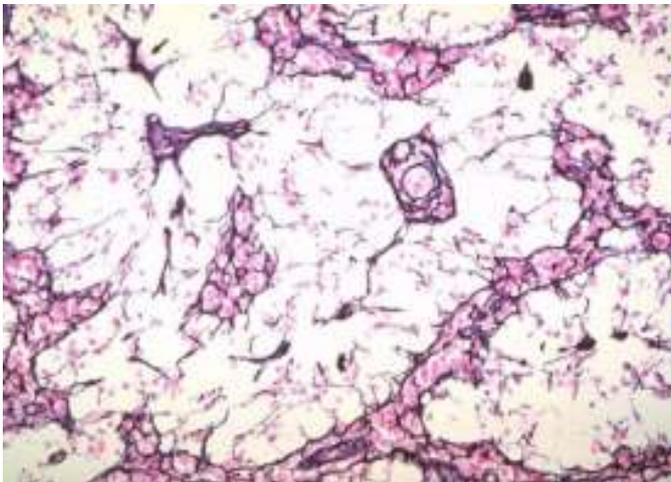
Les tissus conjonctifs lâches jouent divers rôles importants et complexes :

- ▷ **Soutien & emballage** : pour les tissus et les organes soumis à des contraintes mécaniques
- ▷ **Nutritif & d'interface** : souvent bien irrigués, ils représentent le lieu de transit des métabolites entre le sang et les tissus
- ▷ **Immunitaire & inflammatoire** : ils sont le siège des cellules libres du système immunitaire (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires, macrophages, ...); c'est leur rôle majeur
- ▷ **Cicatrisation & réparation tissulaire** : grâce aux fibroblastes, capables de proliférer et de produire des macromolécules constituant la MEC

II - 2. Les tissus réticulés

Ils constituent **le stroma des organes hématopoïétiques et lymphoïdes** (ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse), **du foie et du rein**

Ils sont constitués d'une **charpente de collagène de type 3 / réticuline**



En **MO** : les fibres de réticuline sont fines et noires après coloration argentique

En **ME** : on voit des microfilaments apériodiques et dispersés dans une matrice riche en protéoglycane

Coupe en MO d'un TC réticulé coloré au HE

II - 3. Les tissus conjonctifs denses

Ils possèdent tous :

- une **MEC riche en fibres et pauvre en cellules**
- une **substance fondamentale peu abondante**
- une fonction essentiellement **mécanique**

II - 3.A) Les tissus fibreux denses

Ils contiennent surtout des **fibres de collagène**.

Ils sont divisés en 2 groupes : les Fibreux **orientés** VS les Fibreux **non-orientés**.

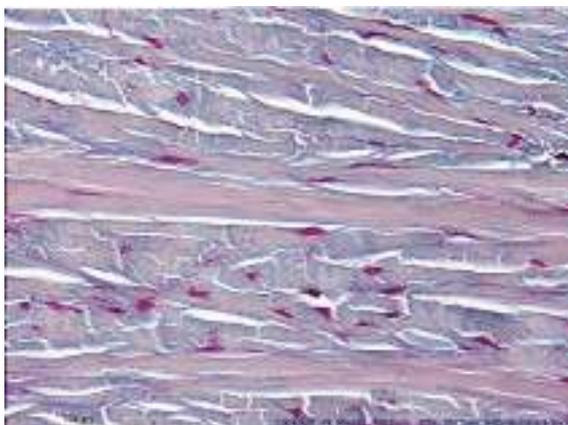
- **Les fibreux denses orientés :**

Oientés Unitendus	Orientés Bi ou Multi-tendus
<ul style="list-style-type: none"> ▷ Ligaments et tendons <p>- surtout composés de fibres de collagène de type I, agencées parallèlement les unes autres autres</p> <p>- contiennent des cellules synthétisant le collagène</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▷ Aponévrose et stroma de la cornée <p>- composés de feuillelet superposés de fibres</p> <p>- les fibres dans les feuillets sont orientées différemment d'une couche à l'autre</p>

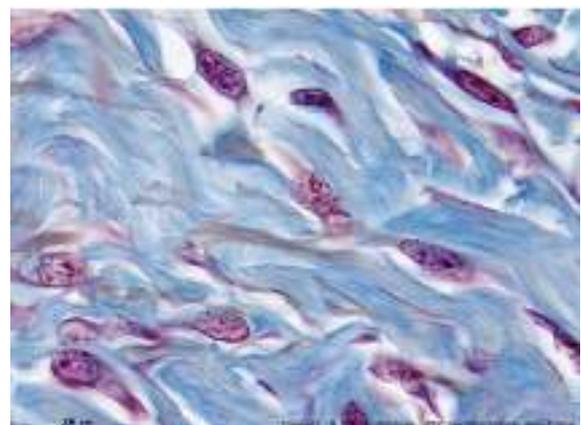
- **Les fibreux denses non orientés :**

On les retrouve au niveau :

- ▷ du **derme**
- ▷ du **périoste**
- ▷ des **capsules articulaires**
- ▷ de la **dure-mère**
- ▷ des **capsules de différents organes** (foie, rate, reins)



Coupe en MO d'un TC fibreux dense orienté



Coupe en MO d'un TC fibreux dense non-orienté

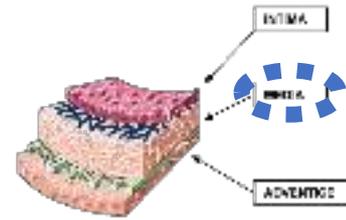


II - 3.B) Les tissus conjonctifs élastiques

Ce sont des tissus dans lesquels on retrouve une **prédominance de fibres élastiques**, de **rare fibroblastes** et des **cellules musculaires lisses**

Ces derniers sont surtout localisés :

▷ dans la **média des grosses artères**



II - 4. Les tissus conjonctifs spécialisés

Vous les verrez plus tard avec le reste de la Dream Team d'Histo

Ex : le tissu adipeux, osseux, cartilagineux...

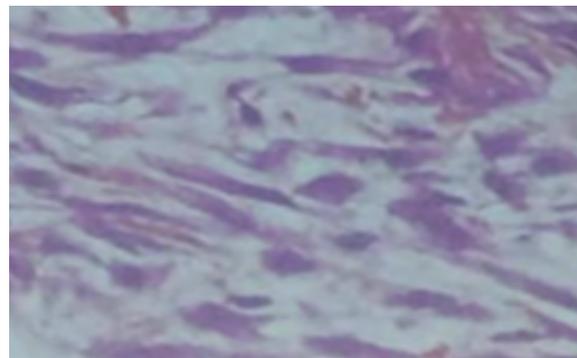
III - Les cellules résidentes des tissus conjonctifs

* Les cellules souches mésenchymateuses

- elles sont **CD34+** (expriment le marqueur CD34 à leur surface)
- elles sont **multipotentes** & précurseurs spécifiques d'autres lignées cellulaires (adipoblastes, chondroblastes, ostéoblastes, myoblastes)

* Les fibroblastes et fibrocytes

- elles se distinguent par leur état d'activation :



Coupes en MO, coloration à l'HE

les **fibroblastes** sont plutôt étoilés,
et d'avantage actifs

les **fibrocytes** sont plus allongés/fusifformes,
et au repos

Fibroblastes ou fibrocytes, ils possèdent des caractéristiques communes :

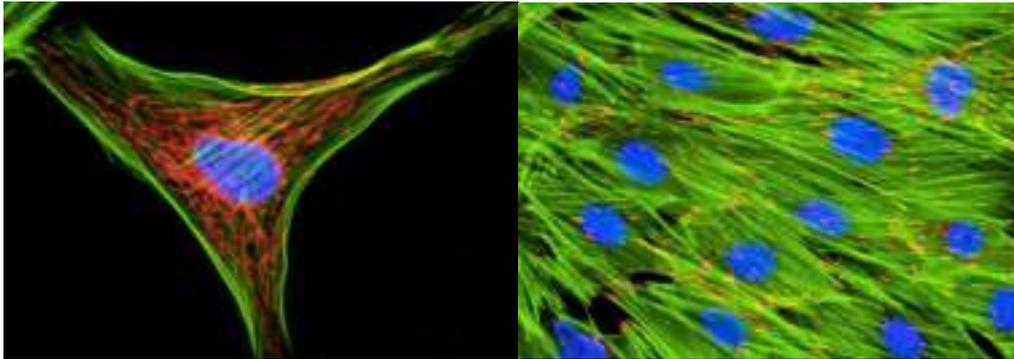
- de longs prolongements cytoplasmiques en contact les uns avec les autres, formant un **réseau**
- un cytosquelette constitué de filaments intermédiaires de **vimentine**
- un **pouvoir migratoire**

En **MO** :

- le cytoplasme est peu visible, plus ou moins abondant selon la différenciation
- le noyau est unique, bien visible, allongé ou ovoïde, avec 1 ou 2 nucléole(s)

En **ME** :

- les constituants cellulaires sont extrêmement bien visualisables
- les contours des cellules sont facilement appréhendés
- les organites participant à la synthèse des protéines sont visibles



Coupes en ME, immunofluorescence

Les fonctions des fibroblastes :

▷ **Cicatrisation / Réparation tissulaire**

▷ **Entretien des réactions inflammatoires** : sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance

▷ **Veille au maintient de la MEC**

- Synthèse d'éléments fibreux et de substance fondamentale
- Dégradation enzymatique de la MEC par les protéases MMPs

✳ **Les myofibroblastes**

Ils naissent de la transformation de fibroblastes en myofibroblastes lors de la cicatrisation. Ils :

- ont des **propriétés contractiles** par la présence d'actine et de myosine
- produisent des molécules matricielles
- constituent un réseau

Par leur **contraction** et leur **adhérence à la matrice**, les myofibroblastes vont entraîner la **rétractation** de la MEC : les berges se rapprochent, la cicatrice se referme.

✳ **Les adipocytes, chondrocytes, ostéocytes** sont aussi des cellules résidentes des TC



IV - La matrice extracellulaire

Elle est constituée de **molécules fibreuses** et de **substance fondamentale** (elle-même composée de protéoglycanes) : les cellules vont ainsi pouvoir adhérer à ce réseau de protéines structurales

Ses constituants varient en qualité et en quantité, ce qui détermine la **texture** et les **fonctions biologiques** du tissu

On assiste à un **équilibre dynamique**, une balance entre synthèse et dégradation, en faveur du renouvellement, permettant un **remodelage constant** de la matrice :

- Synthèse par les fibroblastes
- Dégradation par les MMPs (matrix métalloprotéinases) et régulation par les TIMPs (tissue inhibitor of MMPs)

IV - 1. Le matériel fibreux matriciel

A) Le collagène

Appartenant à la famille des **glycoprotéines**, comptant une **vingtaine de membres**, il est extrêmement important sur le plan quantitatif, constituant **près de 5% de la masse pondérale** de l'organisme

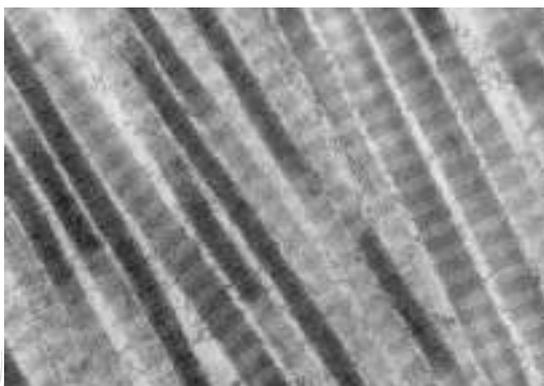
Il va présenter des agencements supramoléculaires variés :

- Agencement **FIBRILLAIRE** : types **I + II + III + V**
- Agencement **LAMELLAIRE** : types **IV + VIII + X**

Dénaturé, il prend une forme gélatineuse

Il est composé de **3 chaînes de polypeptides alpha**, organisées en **triple hélice** grâce à une répétition tripeptidique de type **Gly-X-Y** avec :

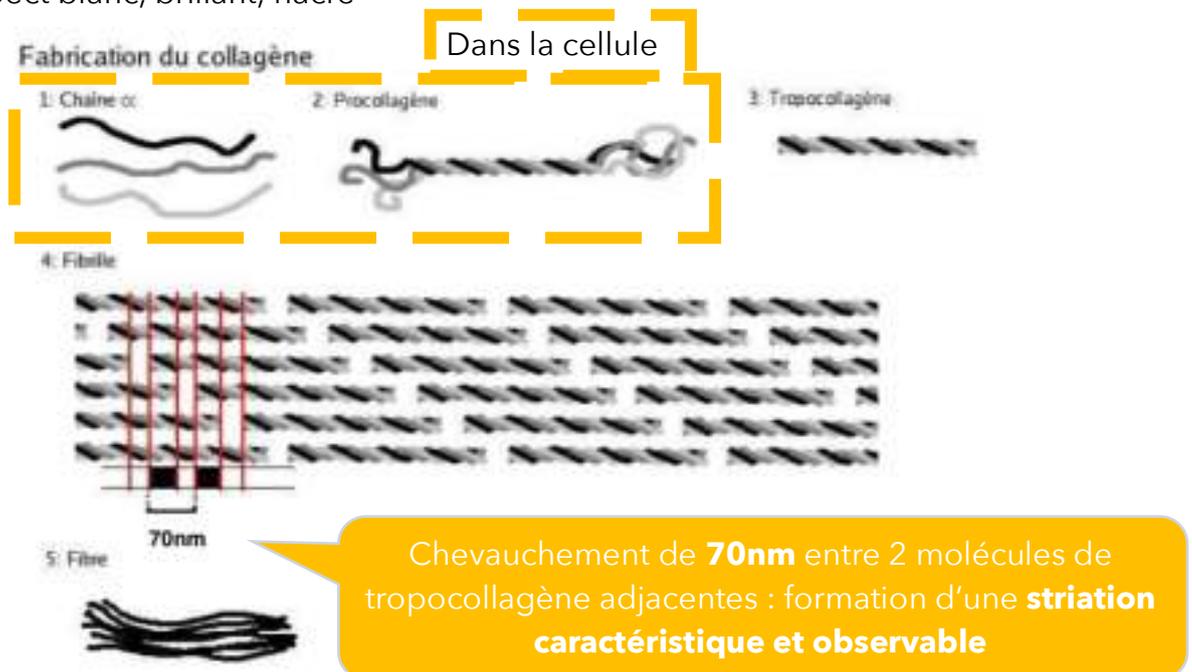
- une Glycine tous les trois résidus
- une Proline ou Proline hydroxylée en position X, permettant la **stabilisation de l'hélice** (caractéristique du collagène)



Coupe en ME de fibrilles de collagène

A) 1) La formation du collagène fibrillaire

1. Les fibroblastes synthétisent les **sous-unités alpha** (ou chaînes alpha)
2. Les chaînes alpha s'associent par 3, en triple hélice, et forme le **procollagène**
3. Le procollagène est sécrété en dehors de la cellule, il subit des excisions enzymatiques (processing), et devient le **tropocollagène**
4. Les tropocollagènes se mettent bout à bout, avec un espace de 70nm, formant des **fibrilles**
5. Les fibrilles s'associent parallèlement les unes aux autres, formant des **fibres**
6. Les fibres se regroupent en **faisceaux**, visibles macroscopiquement, ayant un aspect blanc, brillant, nacré



POINT PATHO : Le Scorbut

Cette pathologie est liée à une **carence en vitamine C** (d'origine alimentaire seulement), primordiale dans le processus d'hydroxylation des prolines.

Son absence entraîne un défaut de stabilisation de l'hélice : les chaînes alpha sont sécrétées hors de la cellule sans passer par l'étape du procollagène, et donc immédiatement dégradées.

Le collagène de l'organisme est **dégradé et non remplacé** : déséquilibre de la balance synthèse/dégradation

Ce défaut de collagène entraîne :

- des **fragilisations** (parois vasculaires, tendons, gencives)

- une **difficulté de cicatrisation**

→ pouvant amener à des **hémorragies** et au **décès** du malade

NB: ça touchait surtout les prisonniers et les marins qui n'avaient pas accès aux fruits / légumes / NBB: cette maladie est toujours d'actualité / NBBB: buvez du jus

A) 2) La classification des collagènes fibrillaires

*** Collagène de type I :**

C'est le plus abondant de l'organisme

▷ il est présent dans de nombreux tissus : **os / dentine / peau / tendons**

C'est le support d'adhérence pour un grand nombre de types cellulaires différents.

En ME, on retrouvera les striations transversales caractéristiques des fibrilles; communes aux types **II, III et V**. Cet agencement permet **une résistance au stress mécanique** et notamment aux forces de **traction**.

La disposition est en corrélation avec la **fonction** du tissu et les **forces** qui s'y exercent :

- Parallèle ▷ **Tendons**
- Entrelacée, maillage ▷ **Peau**
- Perpendiculaire ▷ **Os**

*** Collagène de type II :**

▷ il est présent dans le **corps vitré de l'œil** et le **cartilage hyalin**

Ses fibrilles sont orientées au hasard, dans une matrice riche en protéoglycane, il renforce le **tissu cartilagineux**, lui conférant une résistance aux forces de **compression** et de **déformation**.

*** Collagène de type III :**

▷ il constitue la charpente de certains **organes hématopoïétiques et lymphoïdes, du foie, et du rein**

Il forme les fibres de **réticuline** de petit diamètre (0,2 à 2µm), il est mis en évidence par une coloration argentique en MO.

*** Collagène de type V :**

▷ il est largement distribué dans différents tissus, en quantité moindre par rapport aux autres = **qualitativement majoritaire & quantitativement minoritaire**

POINT PATHO : Syndrome d'Ehlers Danlos

Ce syndrome regroupe **différentes maladies héréditaires du TC** avec des signes cliniques différents.

On y retrouve :

- une fragilité & une hyper-élasticité de la peau → **difficulté à cicatriser**
- hyper mobilité articulaire → **luxations**
- fragilité vasculaire → **hémorragies / hématomes**
- avec des complications plus ou moins graves au niveau **vasculaire / digestif / utérin**

Ce sont fréquemment des **anomalies de production des collagènes I, III, V**
La transmission est **souvent autosomique dominante**.

A) 3) La classification des collagènes non fibreux / lamellaires

Les collagènes de type IV, VIII et X forment des **réseaux** à la place structures fibreuses, grâce à la **rupture des séquences tripeptidiques**, entraînant une plus grande flexibilité des molécules.

* Collagène de type IV :

- ▷ il est le constituant majeur des **lames basales**
- Il s'agence en couches superposées rigides assurant la **stabilité** de la lame basale.

* Collagène de type VIII :

- ▷ il est distribué au niveau des **parois vasculaires**
- Produit par les cellules endothéliales, il emballe **l'intima** du vaisseau.

* Collagène de type X :

- ▷ il est distribué au niveau du **cartilage en cours de minéralisation**
- Il est produit par les chondrocytes hypertrophiés.

A) 4) La classification des autres collagènes

* Collagène de type IX :

- ▷ placé à la surface des fibrilles de collagène de type **II**, à intervalle régulier, et donc distribué comme le collagène II (**corps vitré de l'œil, cartilage hyalin**)

* **Collagène de type VI et XII :**

▷ il est associé au collagène de type **I**, distribué aux mêmes endroits (**os, peau, dentine, tendon**).

Le type **VI** a une structure atypique avec 3 régions disposées en triple hélice et délimitées par des régions globulaires. Il intervient dans la formation des fibres de collagène **I** de **grand diamètre**.

* **Collagène de type VII :**

Il a un rôle d'ancrage des structures épithéliales au stroma sous-jacent, ce qui les stabilise.

* **Collagène de type XVII :**

C'est une molécule de localisation non-matricielle mais **transmembranaire**, formant des hémidesmosomes.

B) Les fibres élastiques

Elles ont un **aspect macroscopique jaunâtre** et confèrent aux tissus leur élasticité.

On les retrouve dans des localisations soumises à des forces mécaniques qui entraînent des déformations régulières (**peau / parois pulmonaires / parois vasculaires**).

En **MO** : les fibres élastiques sont fines, allongées et anastomosées de 2µm de diamètre environ.

En **ME** : on remarque un assemblage de microfibrilles formant une structure bifurquée qui entoure un constituant amorphe.

Elles s'altèrent lors du vieillissement ce qui causera une **perte d'élasticité** (notamment de la peau).

IV - 2. Les constituants de la substance fondamentale

A) Les composés polysaccharidiques

* **Les Glycosaminoglycans (GAGs)**

Ce sont de **longues** chaînes de polysaccharides **non ramifiées** (avec des unités disaccharidiques répétées plusieurs fois). Une unité est formée par un **hexosamine** (N-acétyl-glucosamine ou N-acétyl-galactosamine) plus ou moins sulfaté associé à un **acide uronique**

Si associé à des chaînes polypeptidiques : **formation de protéoglycanes.**

La charge électrique est **négative** de par :

- les groupements carboxyliques sur chaque unité
- les ions sulfates sur l'hexosamine
- et les substances acides attirant les cations

Ils diffèrent par :

- la **nature** de l'hexosamine
- la **quantité d'unité** répétée
- les **types de liaisons**
- le **nombre et les sites de sulfatation** des hexosamines

Les GAGs sont présents dans la matrice soit sous forme de **produit de sécrétion** (héparine), soit sous forme **d'élément constitutif des protéoglycanes.**

Ex : l'acide hyaluronique : Il ne réalise pas de liaisons covalentes avec les chaînes polypeptidiques formant ainsi une **molécule linéaire** qui s'enroulera aléatoirement.

* **Les Protéoglycanes**

Ce sont des chaînes polypeptidiques sur lesquelles se branchent les GAGs (sur des **Sérines** ou des **Thréonines**)

Elles possèdent un **aspect hérissé** due à la charge négative qui se repoussent les uns des autres, formant une structure **supramoléculaire** ayant un large volume dans l'impossibilité de se replier. Toujours à cause de cette charge négative, elles attirent les cations matriciels créant un **appel d'eau**, causant une **turgescence tissulaire** (augmentation du volume).

Dans les tissus conjonctifs, on retrouve beaucoup de ces protéoglycanes, ce qui aura comme effet :

- ▷ **Régulation de la taille** du milieu intercellulaire
→ migration favorisée
- ▷ **Hydratation des tissus**
→ diffusion à travers la matrice
- ▷ **Turgescence**
→ résistance à des forces de pression

A) Les protéines structurales d'adhérence

Dans la substance fondamentale, elles établissent des liaisons, formant un **réseau maillé** sur lequel les cellules adhèrent.

Place prépondérante de la **Fibronectine** et de la **Laminine** (aussi du Nidogène)
Elles ont de multiples isoformes dont l'expression et la distribution varient au cours du développement et selon l'état physiologique de l'organisme .

* La Fibronectine :

C'est une **glycoprotéine dimérique** soluble dans le plasma et insoluble au niveau des tissus. Elle est insoluble, et forme des oligomères de haut poids moléculaire constituant des matrices fibrillaires.

Elle possède de nombreux sites de liaison pour différents ligands.

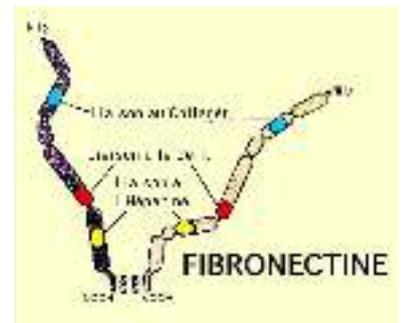
La fibronectine possède de multiples rôles :

- liaison à la **fibrine sérique** → phénomène de thrombose
- liaison au **collagène et à l'héparine** → organisation de la matrice
- liaison à **l'intégrine** → adhésion cellulaire

La fibronectine joue le **rôle d'intermédiaire entre les cellules et le collagène**. La liaison à l'intégrine se fait par reconnaissance d'un motif **RGD (Arginine / Glycine / Acide aspartique)**.

Cette liaison permettra de réguler la :

différenciation / prolifération / migration (DPM).



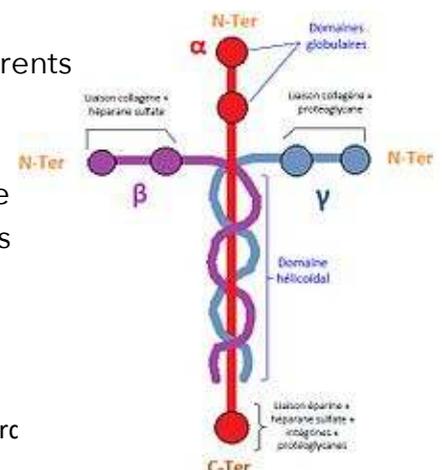
* La Laminine

C'est une **glycoprotéine multifonctionnelle** présente au sein des lames basales. Elle régule les phénomènes de : **adhérence / croissance / différenciation / migration (ACDM).**

Cette **molécule hétérotrimérique** est composée de trois chaînes alpha, bêta et gamma, reliées entre elles par des **ponts disulfures**. Elle a une forme de **T** caractéristique.

Il existe une **quinzaine** de molécules de laminine (dû aux différents isoformes permettant de multiples combinaisons).

La laminine interagit avec d'autres molécules de la lame basale (**collagène de type IV / nidogène**) mais aussi avec des molécules membranaires (**intégrines**).



Il existe un auto-assemblage de ces molécules de manière à former un réseau qui sera bien plus labile que celui du collagène IV.

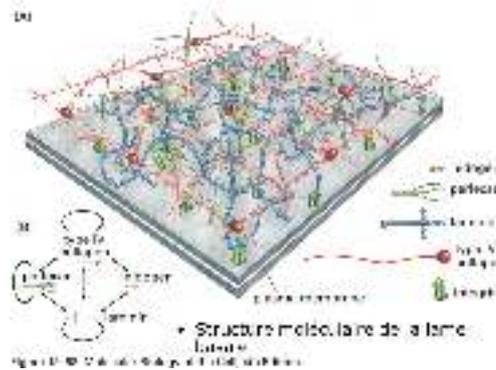
Ces 2 réseaux sont en connexion par l'intermédiaire du **nidogène**

V - La lame basale

C'est une **MEC particulière** (forme spécialisée).

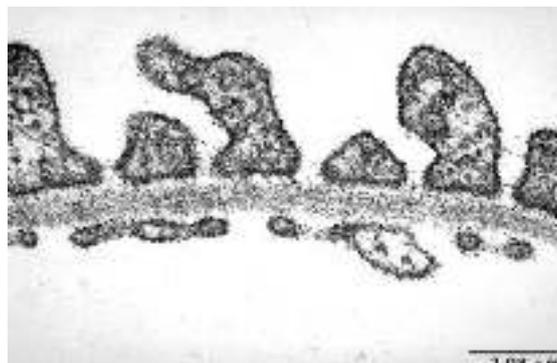
On va le retrouver à la base des structures épithéliales :

- ▷ entre deux couches cellulaires (**alvéoles pulmonaires, glomérules rénaux**)
- ▷ autour de certains types cellulaires (cellules de **Schwann**, cellules **musculaires, adipocytes**).



En **ME**, on va distinguer 3 régions contigües de la lame basale :

- Lamina **Lucida** : directement accolée contre la membrane
- Lamina **Densa** : dense aux électrons
- Lamina **Réticularis** : en interaction avec le stroma sous-jacent



Coupe en ME de la LB

La LB est produite par les cellules en contact et notamment par les **fibroblastes du stroma**.

Composé essentiellement de **laminine** et de **collagène de type IV**, elle contient également d'autres glycoprotéines (**fibronectine / nidogène**) et des protéoglycanes (**perlécane**).

La LB a différents rôles biologiques :

▷ **Barrière sélective**

- entrave la libre diffusion des molécules
- obstacle pour les molécules de grandes tailles
- repousse les molécules chargées négativement

▷ **Structure de soutien**

- adhérence entre les structures épithéliale et conjonctive
- élément d'ancrage avec le collagène de type VII et la lamina réticularis

▷ **Complexe d'ancrage**

- contacts focaux et hémidesmosomes
- connexion mécanique entre le cytosquelette de la cellule et la matrice sous-jacente via ces complexes

▷ **Contrôle sur la vie cellulaire**

- expression de la polarité
- régulation de la prolifération
- maintien de la survie

▷ **Processus de reconstruction tissulaire**