

Tissu circulant
Otiplouf
2022-2023



- Introduction

A) Définitions

Le sang est un tissu fluide formé de cellules appelées éléments figurés du sang, ces cellules sont **en suspension dans une MEC liquide : le plasma**.

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

-Lorsque l'on prélève le sang dans un tube avec des anticoagulants, on retrouve :

- **Les hématies (=les globules rouges)** tombées au fond du tube, qui forment l'hématocrite (= pourcentage de volume sanguin composé d'hématies) .

De plus il se peut qu'on retrouve des leucocytes et plaquettes qui étaient là au fond du tube avant la centrifugation

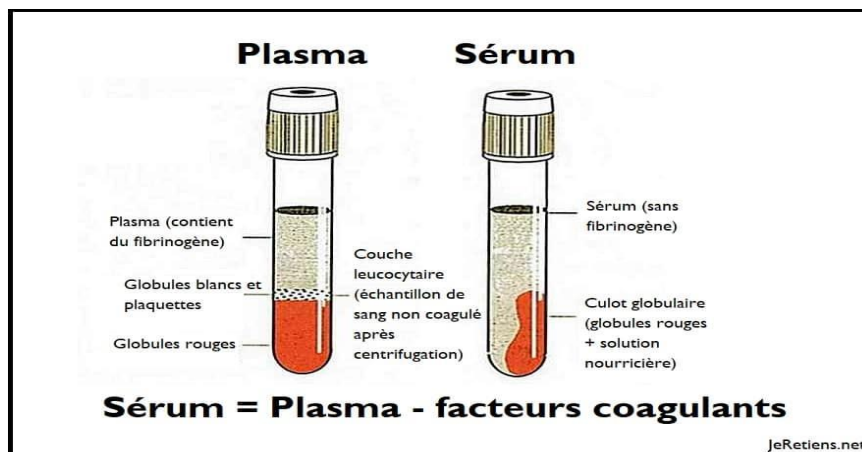
- **Le buffy coat = leucocytes (globules blancs) + plaquettes**, au-dessus des hématies.

- **Le plasma acellulaire** : surnageant liquide au-dessus de toutes les cellules. Il contient de l'eau, du glucose, des électrolytes et de nombreuses protéines.

-Si on prélève du sang dans un tube **sans anticoagulant++** et qu'on le centrifuge ,on obtiendra:

→ **Un caillot au fond du tube** qui regroupe toutes les cellules sanguines agrégées ensemble par les protéines de la coagulation

→ **Le surnageant = le sérum** au-dessus



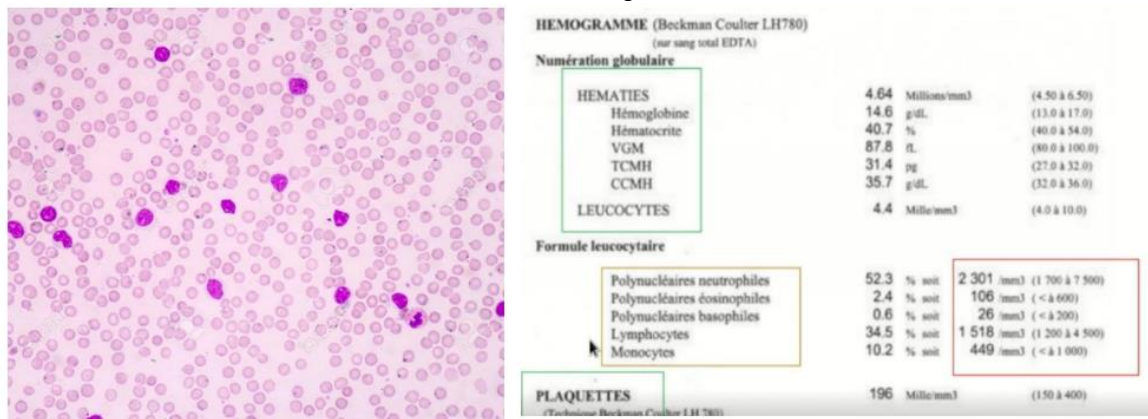
B) Méthodes d'étude

Il existe deux types de méthode pour étudier les éléments figurés du sang :

→ **Le frottis** : on étale une goutte de sang sur une lame de verre colorée en première intention au **May Grunwald-Giemsa (MGG)** puis on l'observe au **microscope**.

Le frottis permet d'apprécier la **morphologie des cellules+++++**.

→ **La Numération de Formule Sanguine (NFS)** : comptage des différentes populations cellulaires contenues dans un échantillon de sang, cet examen est automatisé



1. Vue d'un frottis sanguin en MO

2. Exemple de NFS

Pour l'image 2: On retrouve **en vert** la **numération** proprement dite c'est-à-dire le comptage des différentes population cellulaires avec les **paramètres quantitatifs** associés à ces cellules et **en orange** la formule qui correspond au **comptage des différents leucocytes et leur proportion respectives**.

On analysera préférentiellement le nombre de cellules en VA plutôt que la 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 (TC, Tissus épithéliaux et tissus nerveux).

Toutes ces cellules sont produites par l'hématopoïèse : Elle regroupe **la myélopoïèse** (= production de cellule d'origine myéloïde) et **la lymphopoïèse** (=production des lymphocytes et cellules apparentées).

Ce qui faut retenir c'est que :

Hématopoïèse = Myélopoïèse + lymphopoïèse++

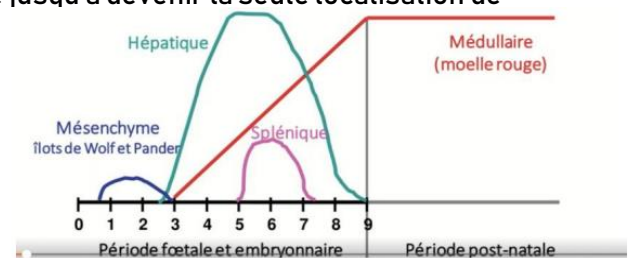
La localisation et la capacité de production sont variables selon le stade de développement.

L'hématopoïèse apparait très tôt durant la vie embryonnaire :

→ **Dans les îlots de Wolf et Pander** avant la fin du premier mois de grossesse

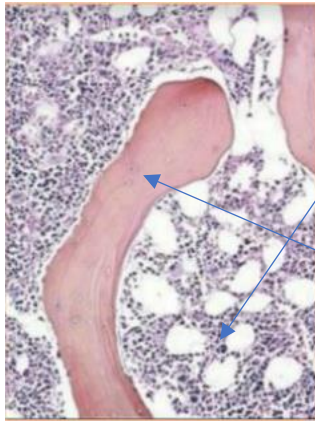
→ **Dans le foie** et la **rate** : production hépatique et splénique durant le reste de la grossesse.

→ 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 osseuse

La moelle osseuse est le tissu où se localise l'hématopoïèse après la naissance.
Elle peut être divisée en 2 parties : le **stroma** et les **éléments de l'hématopoïèse à proprement parler**.



Une coupe de moelle osseuse en MO on retrouve :
cellules hématopoïétiques (= les points noirs) dans
différents stades de maturation : cellules souches, v
précurseurs, cellules matures

stroma (en rose)

- Instant focus sur le stroma :
 - ❖ Il correspond à un **tissu conjonctif lâche réticulé** richement **vascularisé ++**
 - ❖ Il contient de **nombreux capillaires sinusoïdes** (=capillaires dont les cellules endothéliales ne sont pas jointives entre elles, qui reposent sur une lame basale discontinue permettant de délimiter des fentes, très perméables).
Ils permettent de laisser passer les éléments figurés du sang.
 - ❖ On y retrouve de nombreux types cellulaires : des adipocytes, des ostéoclastes, des ostéoblastes, des fibroblastes.

*** Le stroma joue un rôle important 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 trouvent des cellules souches multipotentes (1) :
 - Elles ont la capacité de donner naissance à **TOUTES les populations cellulaires sanguines**
 - Elles ont 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 souches (2) :
 - **myéloïdes**
 - **lymphotoïdes**.

Ces cellules gardent leur **capacité d'auto-renouvellement** et elles peuvent donner naissance à plusieurs types cellulaires mais moins que les cellules souches multipotentes : on commence déjà à avancer dans la maturation.

- Les cellules souches myéloïdes ou lymphoïdes peuvent donner naissance un certain nombre de progéniteurs (3) :

✓ Il peuvent aussi s'autorenouveler

✗ Ce ne sont plus des cellules souches +++ car ils sont à ce stade déjà engagés dans une voie de différenciation

✓ Ils portent le nom de CFU suivi de l'initiale de la ou les lignées à laquelle ils peuvent donner naissance. Sur le schéma, on trouve juste les initiales pour ne pas le complexifier d'avantage mais ce sigle de CFU apparait bien au stade progéniteurs.

- Passage du stade de progéniteur au stade de précurseur (4) :

✓ Si les progéniteurs reçoivent des signaux appropriés, ceux-ci deviennent des précurseurs.

✗ Une fois arrivées au stade de précurseur, les cellules sont engagées dans un processus de maturation irréversible qui aboutira au stade de : cellule sanguine mature (5).

Petit mnémo de ma vieille : pensez au mot propre : pro en premier pour progéniteur / pre comme pré pour précurseur !!

Ce processus de maturation leur permet d'acquérir progressivement leurs capacités fonctionnelles. Tout cela se passe dans la moelle osseuse pour toutes les populations de cellules sanguines, à l'exception des lymphocytes T dont les précurseurs vont maturer dans le thymus.

Récap ++++++

1. Cellule souches multipotentes

→ auto-renouvellement + donnent toutes les cellules

2. Cellule souche myéloïde ou lymphoïde

→ auto-renouvellement + donnent plusieurs types de cellules (moins que les multipotentes)

3. Progéniteurs

→ auto-renouvellement mais ce ne sont PAS des cellules souches car engagés dans voie de différenciation : CFU

4. Précurseurs

→ engagés dans une voie de maturation irréversible

5. Cellule mature

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

- 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** pour le traitement des **leucopénies** ou encore **l'IL3**
- D'autres vont être spécifiques **d'une seule lignée comme l'EPO** pour le traitement des **anémies**, le **TPO** pour le traitement des **thrombopénies** ou le **G-CSF** pour 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 dans le cadre du dopage avec l'EPO.

Pour étudier l'hématopoïèse, il faut un prélèvement de moelle osseuse :

➤ Par myélogramme

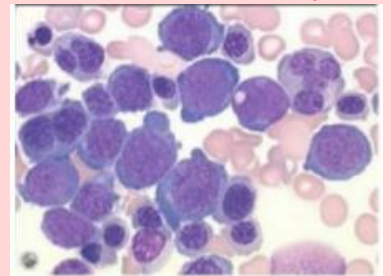
Aspiration d'un peu de moelle osseuse par ponction sternale ou au niveau de la crête iliaque.

- ➔ **Avantage** : pas de risque hémorragique++
- ➔ **Désavantage** : la ponction liquide ne conserve pas l'architecture du tissu environnant.

Sur ce myélogramme étalé sur une lame en verre et coloré, on trouvera uniquement les cellules de l'hématopoïèse à différents stades de maturation **mais on ne trouvera pas son environnement tel que les éléments du stroma, le tissu osseux.**

Le myéloG permettra d'étudier les troubles hématologiques :

- Thrombopénie,
- Anémies,
- Cellules anormales au frottis et les infections.



➤ Par biopsie ostéo-médullaire

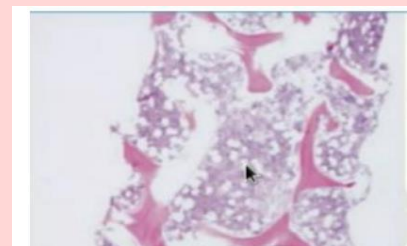
Prélèvement d'une carotte osseuse dans la crête iliaque.

- ➔ **Avantage** : Elle **conserve l'architecture de la moelle osseuse** : on obtient un fragment de tissu solide ce qui permet d'étudier l'hématopoïèse dans son environnement
- ➔ **Désavantage** : à risque hémorragique++

Au microscope on trouvera le tissu osseux (en rose) et entre les travées : les cellules du stroma (adipocytes) et les cellules de l'hématopoïèse.

Elle permettra d'étudier

- les aplasies
- les myélofibroses,
- les lymphomes et suspicion de métastase médullaire.



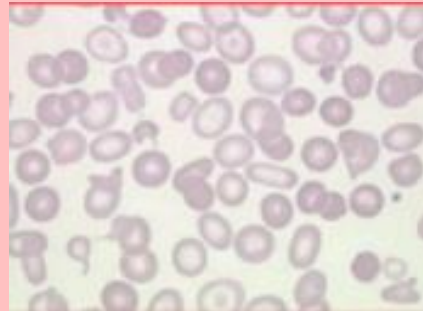
- La lignée érythrocytaire

A) Carte d'identité de la cellule érythrocytaire

Les hématies = globules rouges = érythrocytes

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

Leur durée de vie est de 120 jours. Ils sont détruits dans le foie, la rate et la moelle osseuse.



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

L'érythrocyte n'a ni noyau ni organite, il possède un important cytosquelette sous membranaire (spectrine, ankyrine, actine) qui lui confère des propriétés de déformabilité afin de passer dans les capillaires (de très petit diamètre).

La membrane érythrocytaire comporte de nombreuses glycoprotéines qui sont les déterminants des groupes sanguins : *système ABO, Rhésus, Kell*. Elles assurent le transport de l'O₂ et du CO₂ grâce à l'hémoglobine (Hb).

→ Un tiers de son volume correspond à l'Hb, elle est elle-même composée de deux structures :

* Une protéique : composée de 4 sous-unités de globine : il existe 6 types de globine, le type le plus fréquent à l'âge adulte est le type alpha et bêta mais le type de globine variera en fonction du stade de développement de l'individu.

* L'hème : cofacteur contenant un atome de fer, plus précisément un cation ferreux Fe²⁺ qui sert à fixer l'oxygène ou le CO₂.++

B) Constantes à connaître

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

✿ L'hématocrite (volume GR/ volume sanguin total)

Attention : pas sur volume de plasma !++

✿ On a aussi la **concentration en hémoglobine**

✿ Le **volume corpusculaire moyen** (ou globulaire moyen) qui correspond au volume moyen des GR (HT/nombre de GR)

→ On parlera de **macrocytose** s'il est augmenté ou **microcytose** si il est diminué.

✿ La teneur corpusculaire moyenne en HB (HB/HT)

C) Les groupes sanguins

Individu de groupe AB	Individu de groupe A	Individu de groupe O
<p>→ Porte des glycoprotéines A et B</p> <p>→ Ne porte ni Ac antiA ni antiB puisque ces protéines sont constitutives chez lui</p> <p>→ Il est donc receveur universel+++.</p>	<p>Porte :</p> <p>→ Des glycoprotéines A</p> <p>→ Des Ac dirigés contre les glycoprotéines B</p> <p>→ Il ne faut donc pas transfuser à cet individu des GR qui comportent des glycoprotéines B car ils réagiront avec les Ac antiB du patient</p> <p>→ Même principe pour un individu du groupe B</p>	<p>→ N'aura sur sa membrane ni de glycoprotéines A ni B</p> <p>→ Porte des Ac anti A et antiB puisqu'aucune de ces protéines n'est constitutive chez lui</p> <p>→ Donneur universel++</p> <p>→ Ne peut être transfusé qu'avec un individu de groupe O.</p>

- Le système Rhésus :

Un rhésus négatif aura des Ac antiRhésus, on devra le transfuser qu'avec un rhésus négatif.

D) L'érythropoïèse

Elle suit le schéma général de l'hématopoïèse :

Les cellules souches myéloïdes se différencient en progéniteur CFU-E (E comme érythrocyte #logik).

→ Ces progéniteurs vont se multiplier sous l'influence de l'EPO

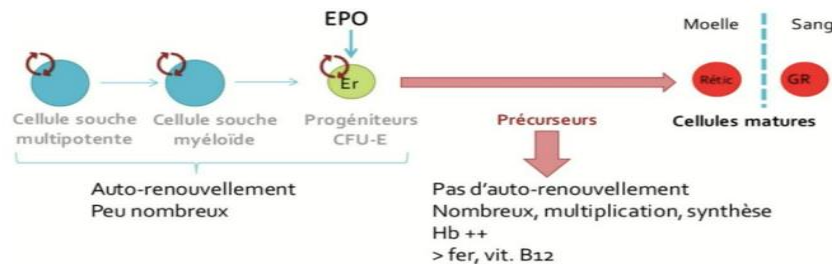
→ Ils s'engagent ensuite dans la voie de différenciation érythrocytaire et forment des

précurseurs (de maturité croissance) qui vont avoir une importante activité de synthèse de l'Hb nécessitant du fer et de la vitamine B12.

→ **Ces précurseurs aboutissent au réticulocyte : jeune GR** qui n'a pas encore éliminé ces organites. Ses organites apparaissent comme des ponctuations bleues sur un frottis coloré au bleu de crésyl.

Si le frottis est coloré au MGG, ces ponctuations ne seront pas visibles.

→ **Une fois ces organites éliminées l'érythrocyte est mature. ++**



Si on observe un grand nombre de réticulocytes circulants (supérieur à 120 millions par litre) **cela signifie que l'érythropoïèse est intense** : cela doit être cependant interprété en fonction du taux d'HB c'est-à-dire s'il y a présence ou pas d'une anémie. C'est pour ça qu'il faut toujours connaître le taux physiologique

E) Instant patho : les anémies

C'est le trouble hématologique le plus fréquent. Elle est définie comme un taux de Hb inférieur à :

♂ 13g/dL chez l'homme ♂ / ♀ 12g/dL chez la femme ♀



Face à une anémie, on regarde sur la numération sanguine le taux de réticulocytes et leur nombre, on en définit alors 2 types :

❖ L'anémie régénérative/périphérique :

Si le nombre de réticulocytes 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 globules rouges :

- Par hémorragie
- Par hémolyse (= destruction intra vasculaire des GR)

❖ L'anémie arégénérative/centrale :

Si le taux de réticulocytes est bas c'est que l'organisme n'est pas capable de répondre correctement à la baisse d'Hb :

- Car il n'y a plus de progéniteurs
- Pas stimulés par l'EPO
- Les précurseurs n'ont pas à leur disposition les éléments nécessaires pour synthétiser leurs composants : l'Hb par exemple

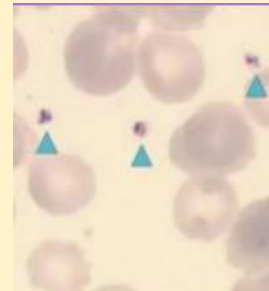
- La lignée plaquettaire

A) Carte d'identité de la cellule plaquettaire

Les plaquettes = thrombocytes

Le nombre de plaquettes est d'environ $150 \text{ à } 400 \times 10^3$ par mm³.

- Diamètre : 1 à 3 μm .
- Durée de vie : 10 à 15 jours.



Stockées dans la rate++

Ce sont des fragments de cytoplasme : elles sont anucléées !!

Elles sont discoïdes ou étoilées selon leur état d'activation. Elles contiennent 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 (\neq hématose) et permet aux plaquettes d'adhérer à une lésion de l'endothélium de s'agréger entre elles + de favoriser la vasoconstriction.

B) La thrombopoïèse

Pour la thrombopoïèse, on va encore une fois retrouver l'organisation générale de l'hématopoïèse.

Les cellules souches myéloïdes se différencient en progéniteurs CFU-MK

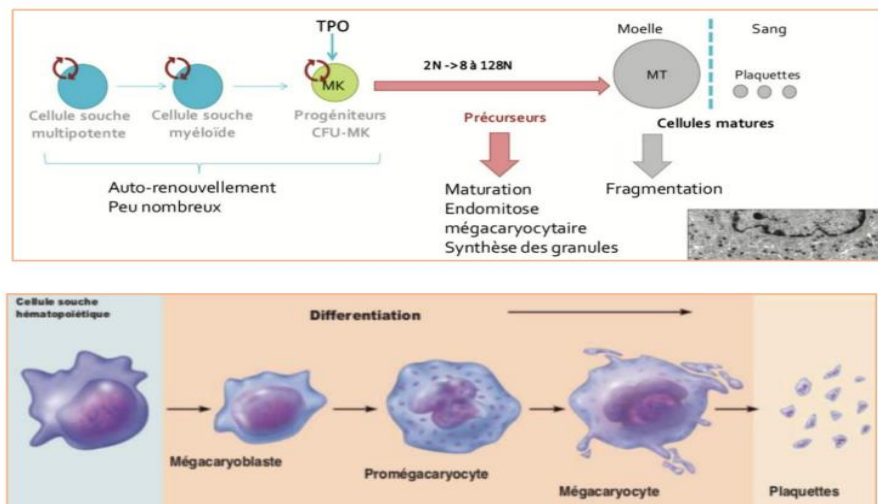
→ Les progéniteurs se multiplient sous l'action du TPO (comme Thrombopoïèse)

→ La première étape des précurseurs plaquettaires porte le nom de mégacaryoblaste.

→ Les mégacaryoblastes vont avoir une évolution particulière lors de la maturation : ils vont réaliser **une endomitose mégacaryocytaire**. (C'est-à-dire ils vont entrer en mitose, dupliquer leur génome mais au lieu de terminer leur mitose en générant deux cellules filles, ils vont reprendre un cycle G1 S G2).

→ A la fin de la maturation de ces cellules on obtient des mégacaryocytes thrombocytaires qui contiennent chacun plusieurs copies de leur matériel génétique et qui ont un aspect de cellules géantes.

→ Les mégacaryocytes thrombocytaires vont ensuite fragmenter leur cytoplasme pour donner les plaquettes. ++



• La lignée granuleuse

A) Carte d'identité des polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles

Ce sont les plus nombreux ($2,5 \text{ à } 7,5 \times 10^3$ par mm³ : 25 à 75% des leucocytes).



Ils possèdent avec un noyau polylobé et comportent deux types de granulations :

→ Azurophiles 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**. (Marginée = dans le flux sanguin mais accrochée aux cellules endothéliales et mobilisable si besoin.)

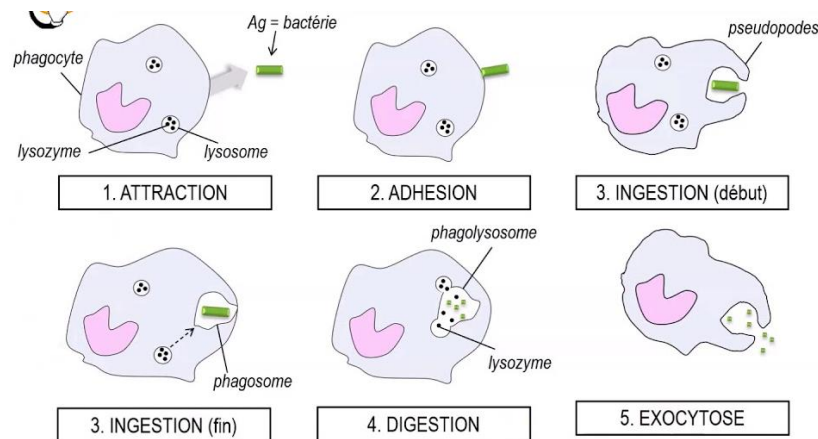
Ils jouent un rôle important dans la défense antibactérienne. ++

B) Défense antibactérienne : la phagocytose

Les **PNN** ont des **récepteurs capables de se fixer aux bactéries** qu'ils croisent, ils adhèrent à celles-ci et 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 puis les enzymes du lysosome 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**.



C) La granulopoïèse neutrophile

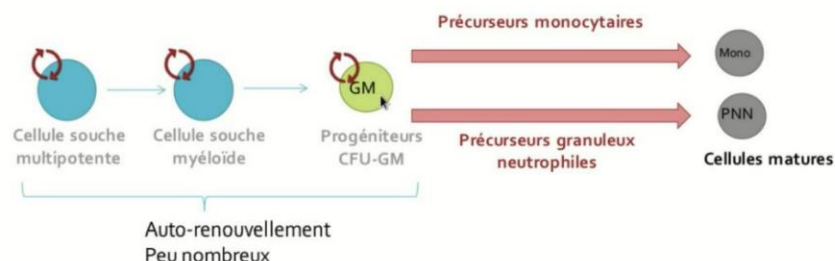
On va retrouver encore une fois la même organisation que l'hématopoïèse.

→ 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** qui donneront les **PNN**.



D) Les polynucléaires éosinophiles (PNE)

Les polynucléaires éosinophiles

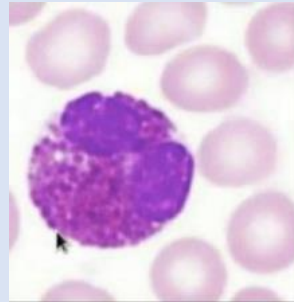
Ils représentent 1 à 3% des leucocytes (100 à 300 par mm³).

Ils possèdent un noyau unique bilobé et contiennent un grand nombre de granulations éosinophiles qui contiennent des peroxydases, des cytokines, des RNAses

- Ils jouent un rôle important dans la défense antiparasitaire et antitumorale++.

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

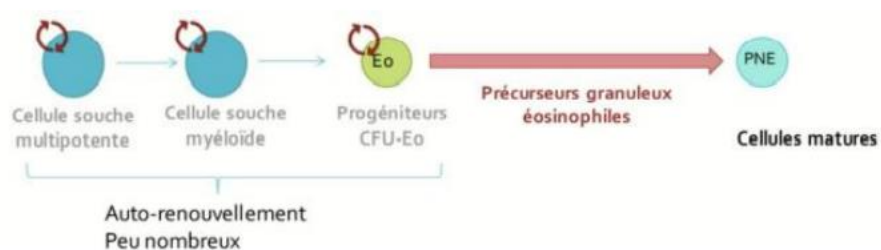
Les PNE sont des cellules en transit dans le sang et se localisent essentiellement au niveau du chorion des muqueuses.



E) La granulopoïèse éosinophile

Ils proviennent des cellules souches myéloïdes qui se différencient en progéniteurs.

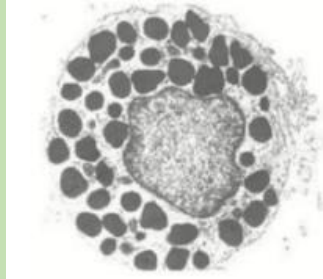
→ Les progéniteurs CFU-E0 (*E0 comme EOsino*phile) donneront des précurseurs PNE qui après maturation donneront les PNE



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 basophiles et métachromatiques contenant de l'histamine, des péroxydases, de l'héparine.



Ils jouent un rôle important dans l'allergie et l'inflammation.

Certaines cytokines ou la fixation de complexe IgE-Ag sur les récepteurs de surface des PNB va entraîner leur dégranulation et la synthèse de facteurs pro inflammatoires.

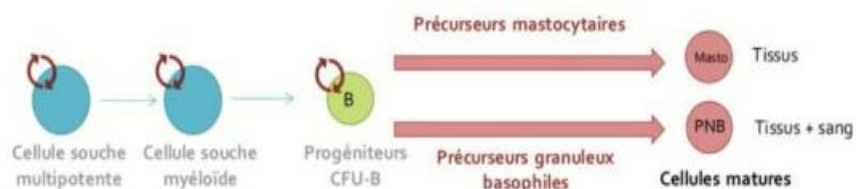
F) La granulopoïèse basophile

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

- Ils peuvent s'engager dans deux voies de différenciation :

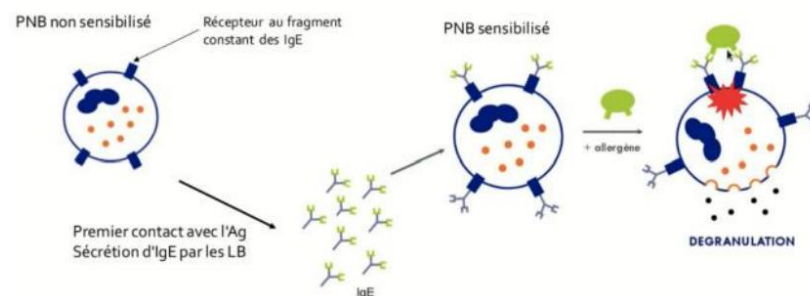
*Les précurseurs mastocytaires pour donner les mastocytes.

*Vers les précurseurs basophiles qui donneront les PNB



G) Sensibilisation et allergie

- 1) Un PNB que l'on dit **non sensibilisé** va avoir sur sa membrane **des récepteurs aux fragments constants des IgE**.
- 2) **Lors d'un premier contact** avec un Ag, certains lymphocytes B vont être activés et **secréter des IgE** dirigés contre cet Ag.
- 3) Ces **IgE** vont se **fixer sur les Rc membranaires du PNB** : il sera alors **sensibilisé à l'Ag** (ou aux AGs) dont il porte désormais les **IgE spécifiques sur ses Rc membranaires**.
- 4) 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**.



H) Les mastocytes

Ils ne sont pas ou peu visibles dans le sang car ils ont une localisation tissulaire.

Ils possèdent un **noyau unique ovale** recouvert de nombreuses granulations basophiles et métachromatiques (**contenant des histamines, des héparines et des peroxydases**).

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

- **Instant récap :**

- **PNN** : Défense antibactérienne
- **PNE** : Défense antiparasitaire et antitumorale
- **PNB** : Allergie et inflammation

I) Les monocytes

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 (=histiocyte).*

Comme le PNN, les macrophages sont des **cellules capables de phagocyter les pathogènes** de façon aspécifique, ils se différencient des PNN sur plusieurs points :

≠ 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 **rejetent les débris du pathogène** sous la **forme de pus** tandis que les macrophages positionnent les débris sur des Rc qu'ils portent sur sa membrane afin d'activer un LT qui reconnaîtrait ce débris particulier : cet AG.

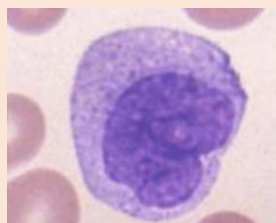
→ **Les macrophages sont donc des cellules présentatrices d'Ag** capacité que n'ont pas les PNN

Attention : il faut comprendre que monocyte et macrophage correspondent à LA même cellule .

la différence entre monocyte et macrophage est la suivante :

- Le monocyte est immature, il se situe dans le SANG

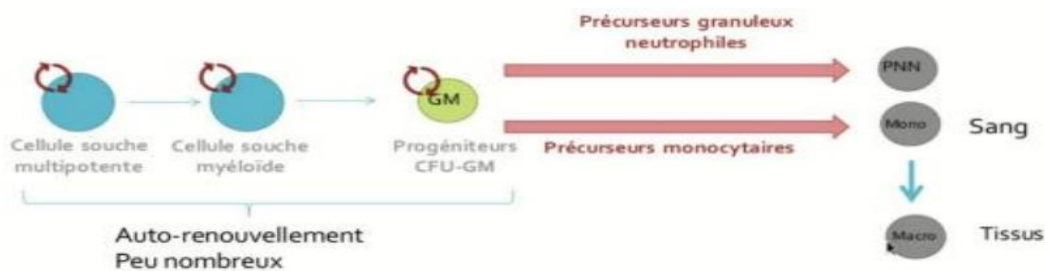
- Le macrophage provient de monocyte, **il est mature et se situe dans les TISSUS.+++**



J) Production des 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**.

- **Schémas :**



- Les lymphocytes et la lymphopoïèse

Les lymphocytes

On retrouve 2000 à 4000 par mm³ de sang (soit 20 à 40% des leucocytes).

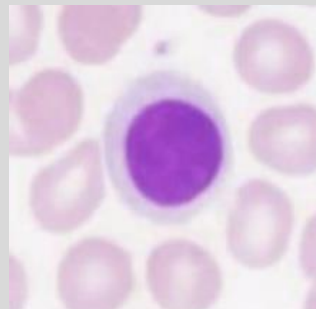
On les reconnaît à leur noyau central, unique, dense et leur cytoplasme peu abondant. Il en existe trois types selon leur type de récepteur membranaire à l'Ag.

- ❖ Les LT qui ont un Rc 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

→ Acquis pour les LB ou LT en permettant la reconnaissance d'Ag spécifique et en organisant la réponse immunitaire.



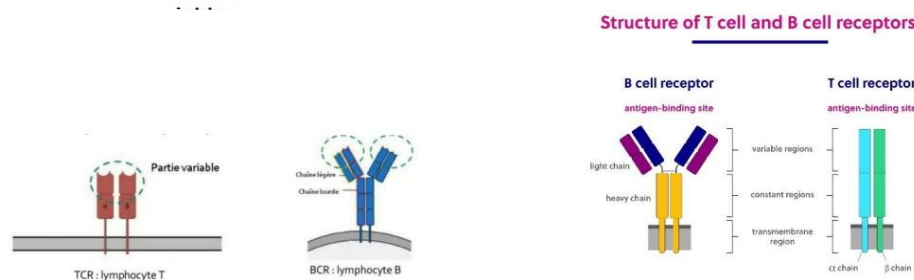
❖ Structure des LB et LT

Les LB et LT jouent un **rôle important dans l'immunité acquise** : ils ont la capacité de reconnaître spécifiquement un Ag en particulier grâce à leurs récepteurs de surface
≠ contrairement aux NK, aux PNN ou aux macrophages qui vont être activés par des substances ou des protéines non spécifiques d'un pathogène particulier.

Ce récepteur (soit BCR soit TCR) va avoir :

→ une **partie constante**, **identique** pour tous les LB ou LT

→ une **partie variable** qui va être **spécifique d'un Ag**.



❖ La lymphopoïèse

Elle est caractérisée par deux stades :

→ La **lymphopoïèse primaire** qui se rapproche de l'**hématopoïèse**. Elle concerne tous les **types de lymphocytes**.

→ La **lymphopoïèse secondaire** : concerne uniquement les **LB et les LT++**.

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 osseuse**

Les **progéniteurs LT** vont poursuivre leur maturation dans le **thymus (T pour Thymus)**

➤ Récap différence AG et Ac

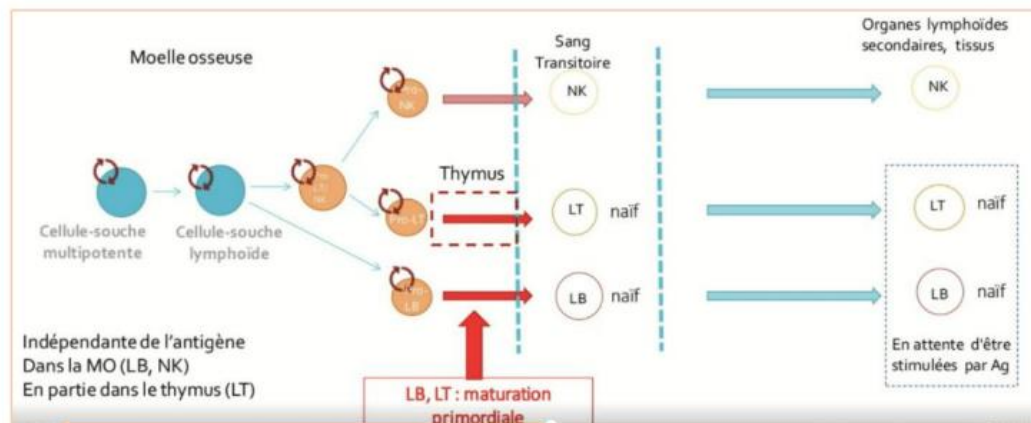
Antigène : substance étrangère à l'organisme susceptible de déclencher une réponse immunitaire

Anticorps : Protéine sécrétée par l'organisme pour se défendre contre le pathogène

Après l'étape de maturation (dans la moelle ou le thymus), **les LB, LT ou NK matures** seront **relargués dans le sang** pour se rendre ensuite dans leurs organes de destination : organes lymphoïdes secondaires ou tissus.

→ **Les LB et LT sont naïfs** : ils attendent d'être en contact pour la première fois avec leur Ag spécifique.

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



• La maturation des précurseurs

Elle a deux objectifs majeurs :

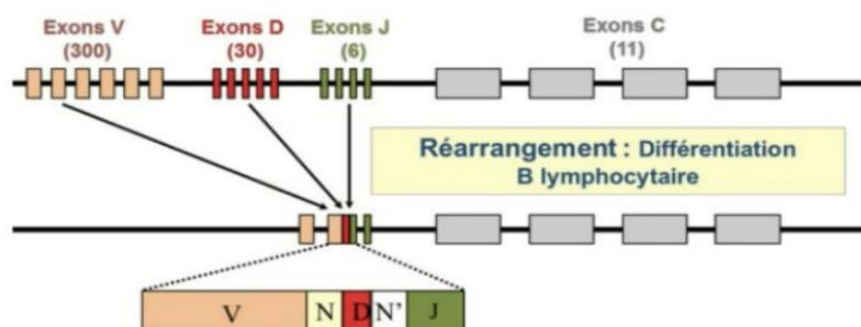
- **Générer une grande diversité de récepteurs aux Ag**, en effet chaque cellule mature aura la capacité de reconnaître un AG qui lui est propre.
- **Supprimer les cellules qui reconnaîtraient le soi** = une protéine présente à l'état normal dans l'organisme.

→ 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.



- **Maturation des récepteurs membranaires des lymphocytes T :**

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
- Les **cellules dendritiques** du thymus pour les LT

Les cellules du stroma et les cellules dendritiques vont **présenter des protéines du soi** afin d'identifier les lymphocytes qui reconnaîtraient ces protéines et **ensuite les éliminer.**

2) La lymphopoïèse secondaire

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.**

Follicule primaire = amas de lymphocytes naïfs apparaissant comme une zone ovale sombre à la périphérie des ganglions.

La lymphe va pénétrer dans les ganglions pour y amener les Ag jusqu'au follicule primaire.

✓ Si un des Ag se fixe sur le BCR, on observera **la réponse primaire de la lymphopoïèse secondaire.**

❖ **Réponse 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.

Follicule secondaire = zone ovale composée d'amas de **lymphocytes en prolifération clonale** apparaissant comme une couronne sombre à la périphérie et d'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 sa **fraction constante**. 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 réponse 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 lymphopoïèse primaire ayant pour but de **générer un Ig plus spécifique encore de l'Ag**

✓ **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.

❖ 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 (peu abordés dans ce cours)

La plupart de ces fonctions sont assurées par des cellules hautement spécialisées telles 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.

FINITO PIPO