



SANG, CELLULES LIBRES DES TISSUS CONJONCTIFS, CELLULES IMMUNITAIRES.



Manuel MARK

Institut d'Embryologie

Faculté de Médecine et Hôpital Universitaire de Strasbourg

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire

LE SANG

- Le sang compte quatre éléments principaux:
- **Globules rouges, ou hématies ou érythrocytes;**
- **Globules blancs, ou leucocytes;**
- **Plaquettes ou thrombocytes;**
- **Plasma** = solution de protéines dans laquelle ces cellules sont en suspension; transporte nutriments, lipoprotéines, métabolites, anticorps, hormones, facteurs de la coagulation dans l'ensemble de l'organisme.

(Note: le **sérum** = le plasma dont la fibrine a été éliminée par recueil du sang sans anticoagulant)

Après la naissance:

- La production des cellules sanguines (**hématopoïèse**) a lieu dans la moelle osseuse.
- La plupart des protéines plasmatiques sont élaborées dans le foie.

LA NUMÉRATION et FORMULE SANGUINE (NFS) ou HEMOGRAMME

- Consiste à compter le nombre de globules rouges (GR), de globules blancs (GB) et de plaquettes par unité de volume de sang:
- sur des cellules en suspension par les **automates de NFS**;
- par étude de **frottis sanguins** au microscope.

20% à 30% des formules sanguines proposées par les automates de NFS doivent être refaites par étude du frottis sanguin au microscope

- Les résultats normaux chez l'adulte sont les suivants :

GR : 5 000 000 ± 500 000 par microlitre, chez l'homme

4 500 000 ± 500 000 par microlitre, chez la femme

GB : 4000 à 8000 par microlitre,

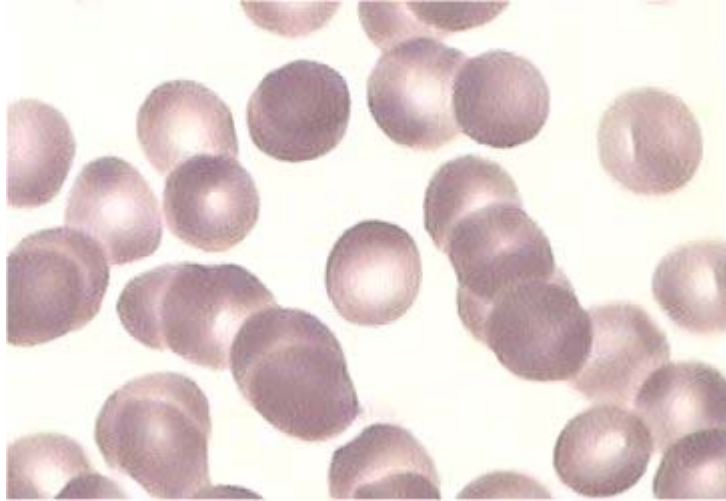
Plaquettes : 150 000 à 450 000 par microlitre.

LA NUMÉRATION et FORMULE SANGUINE (NFS) ou HEMOGRAMME

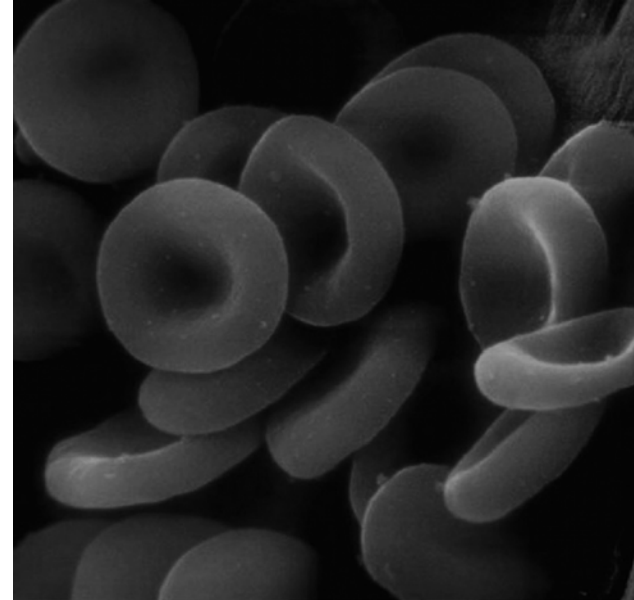
La formule sanguine peut montrer :

- Une baisse des globules rouges traduisant une **anémie**;
- Une augmentation des polynucléaires neutrophiles reflétant le plus souvent une **infection bactérienne**;
- Une augmentation des polynucléaires éosinophiles, évocatrice d'une **allergie** ou d'une **infection par un parasite**;
- Une baisse des lymphocytes suggérant, par exemple, l'existence d'une **d'une infection virale**.

LES GLOBULES ROUGES, HÉMATIES OU ÉRYTHROCYTES: structure



Frotti sanguin



Microscopie électronique à balayage

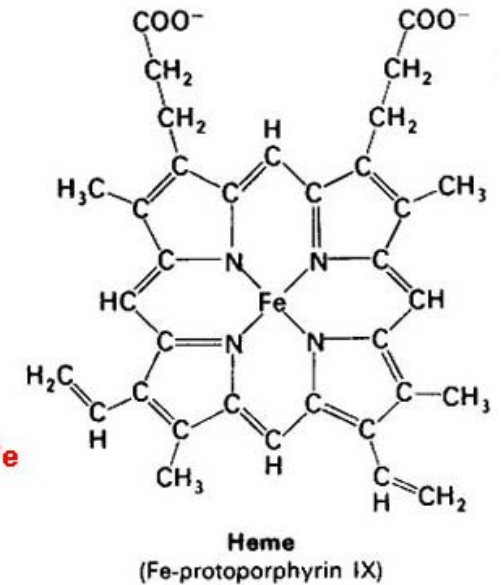
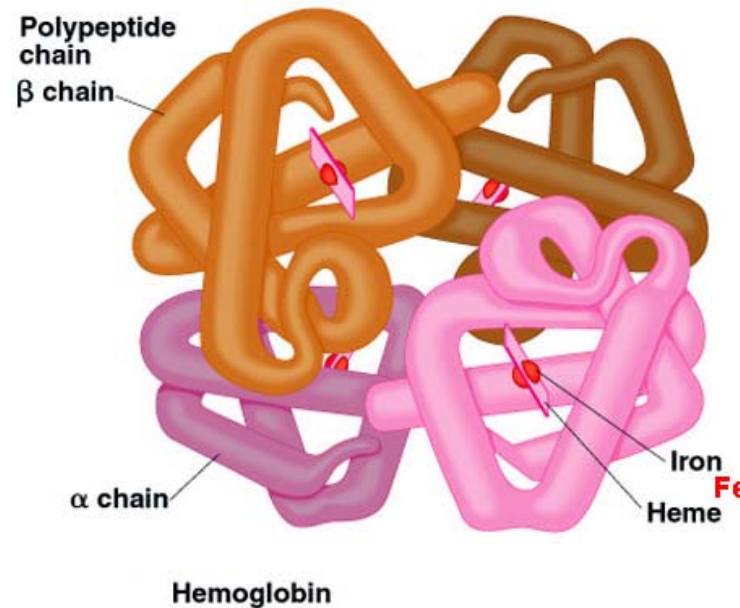
- Cellules **anucléées**, en forme de disque biconcave, d'environ 7,5 microns de diamètre;
- **Dépourvues d'organites** en ME;
- Leur membrane plasmique porte des antigènes qui déterminent les groupes sanguins (A, B, O, Rhésus, etc.).

LES GLOBULES ROUGES, HÉMATIES OU ÉRYTHROCYTES: structure



- Leur cytosquelette, constitué notamment par la **spectrine** et l'actine confère au globule rouge sa forme biconcave.

LES GLOBULES ROUGES (GR), HÉMATIES OU ÉRYTHROCYTES: propriétés et fonctions



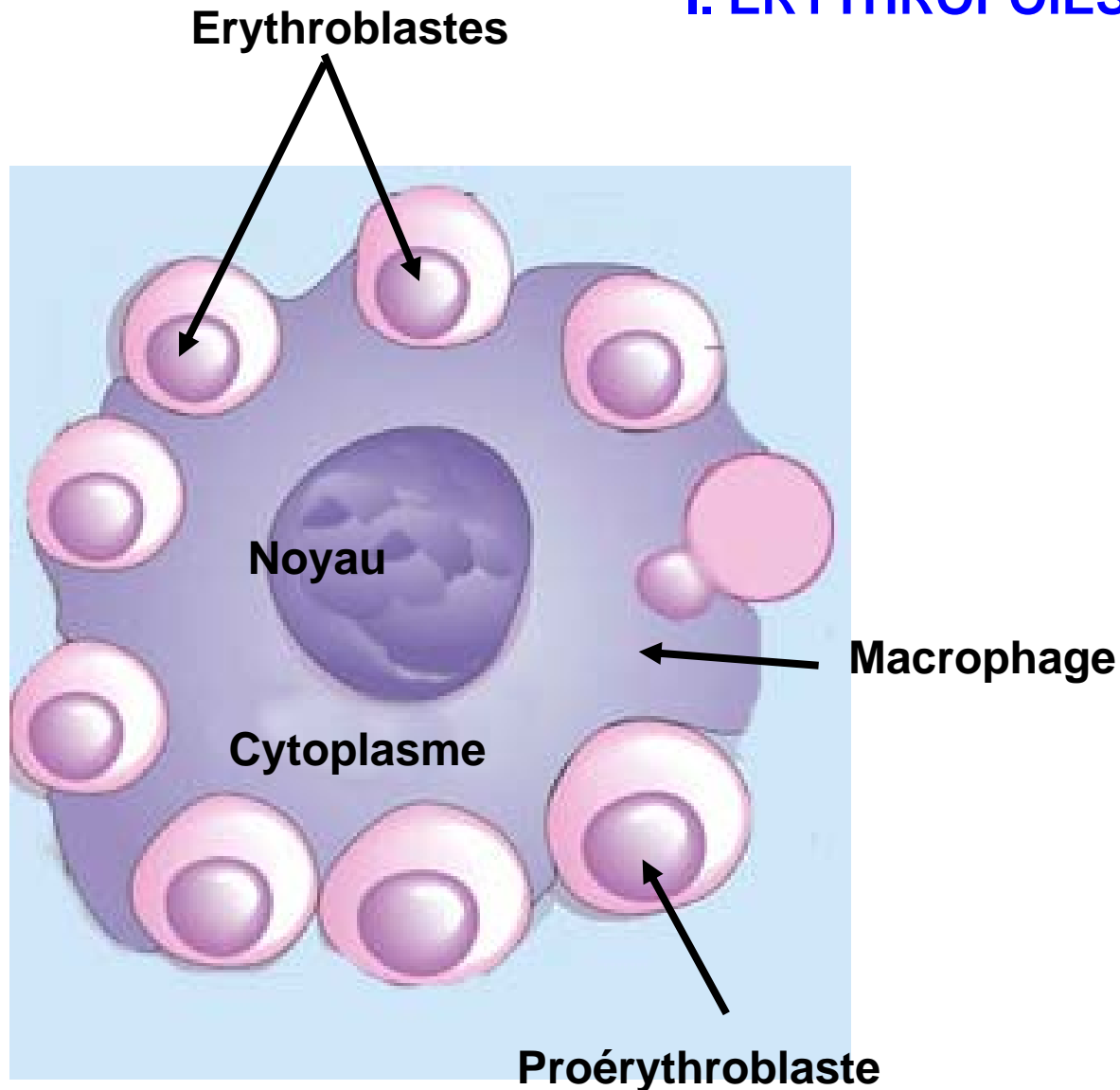
- sont **très déformables**, pouvant traverser des capillaires de 3 microns de diamètre;
- rôle principal: **transporter de l'oxygène** fixé par **l'hémoglobine** des tissus au poumon.

L'hémoglobine adulte (= HbA):

- est un constituant majeur du GR (1/3 de son poids);
- se compose de 4 chaînes polypeptidiques (= **chaînes de globine**; 2α et 2β) et du pigment **hème** qui contient du **fer** qui fixe l'O₂ et qui confère la coloration rouge au complexe .

Naissance et mort des globules rouges

I. ERYTHROPOÏÈSE



- Les GR sont formés dans des **îlots érythropoétiques de la moelle osseuse**, centrés par un **macrophage** et entourés par des **précurseurs** (nucléés) d'hématies.
- La différenciation terminale des GR implique **l'expulsion du noyau**.

Naissance et mort des globules rouges

A. ERYTHROPOÏÈSE

✓ Nécessité la présence :

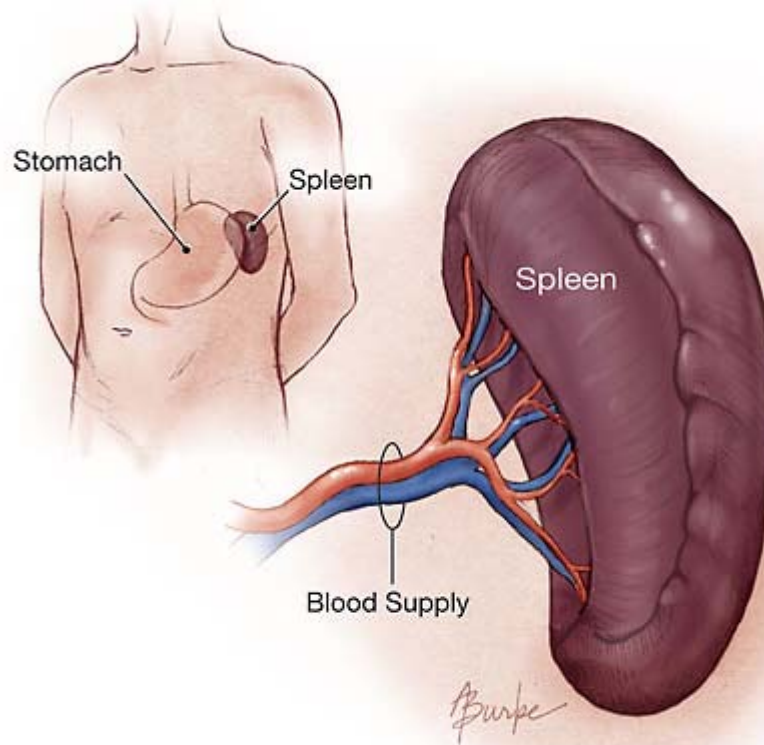
- De fer;
- De vitamine B12 (cobalamine);
- D'acide folique (vitamine B9);

dont les carences entraînent différentes formes **d'anémies**

✓ Est contrôlée par une hormone synthétisée essentiellement par le rein (90% de la production), **l'érythropoïétine (EPO)**, en réponse à l'hypoxie.

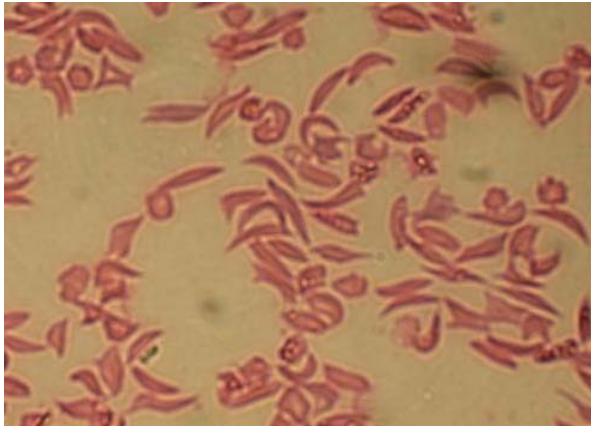
Naissance et mort des globules rouges

B. DESTRUCTION



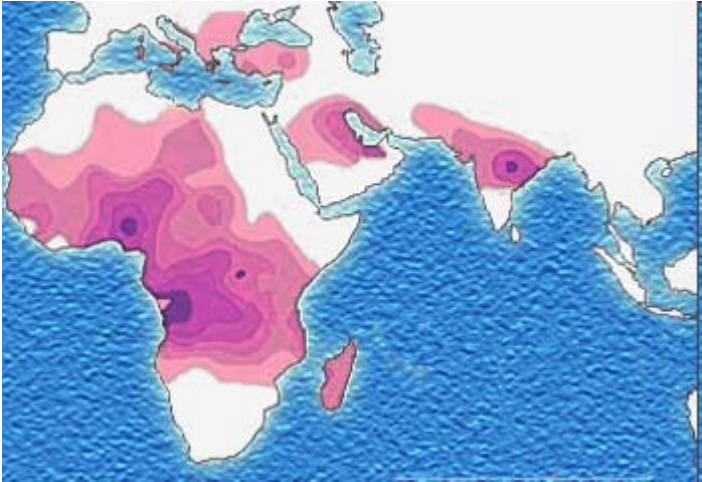
- La durée de vie du GR est de 120 jours.
- Le GR devient moins déformable: incapable de traverser les capillaires spléniques, il est phagocyté par des macrophages.
- **La rate est le site principal de la destruction des GR vieillissants.**

UN EXEMPLE DE PATHOLOGIE DES GR : LA DREPANOCYTOSE



- La **drépanocytose** (= **hémoglobinose S, anémie à cellules falciforme**) est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive.
- Elle est caractérisée par la production, en remplacement de l'HbA, d'une hémoglobine anormale, **HbS**.
- L'HbS possède la propriété de se polymériser lorsqu'elle est désoxygénée.

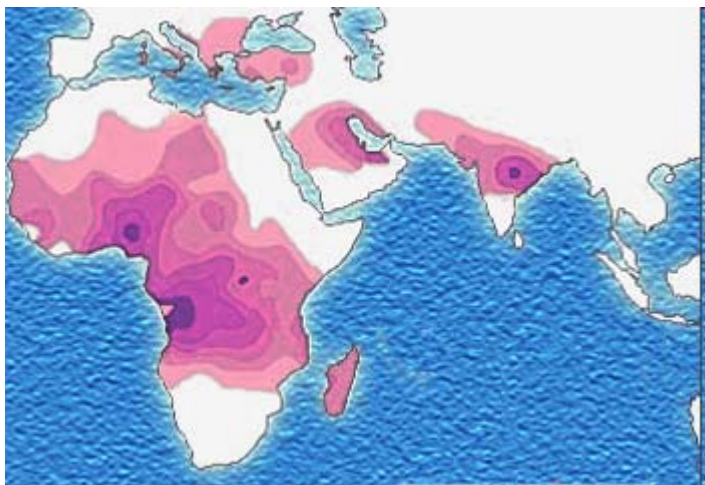
UN EXEMPLE DE PATHOLOGIE: LA DREPANOCYTOSE



Distribution de la drépanocytose

- En Afrique sub-saharienne et tropicale la drépanocytose
 - affecte jusqu'à 2% des nouveau-nés
 - 10 à 40% des individus sont des porteurs hétérozygotes sains de la mutation

UN EXEMPLE DE PATHOLOGIE: LA DREPANOCYTOSE



Distribution de la drépanocytose

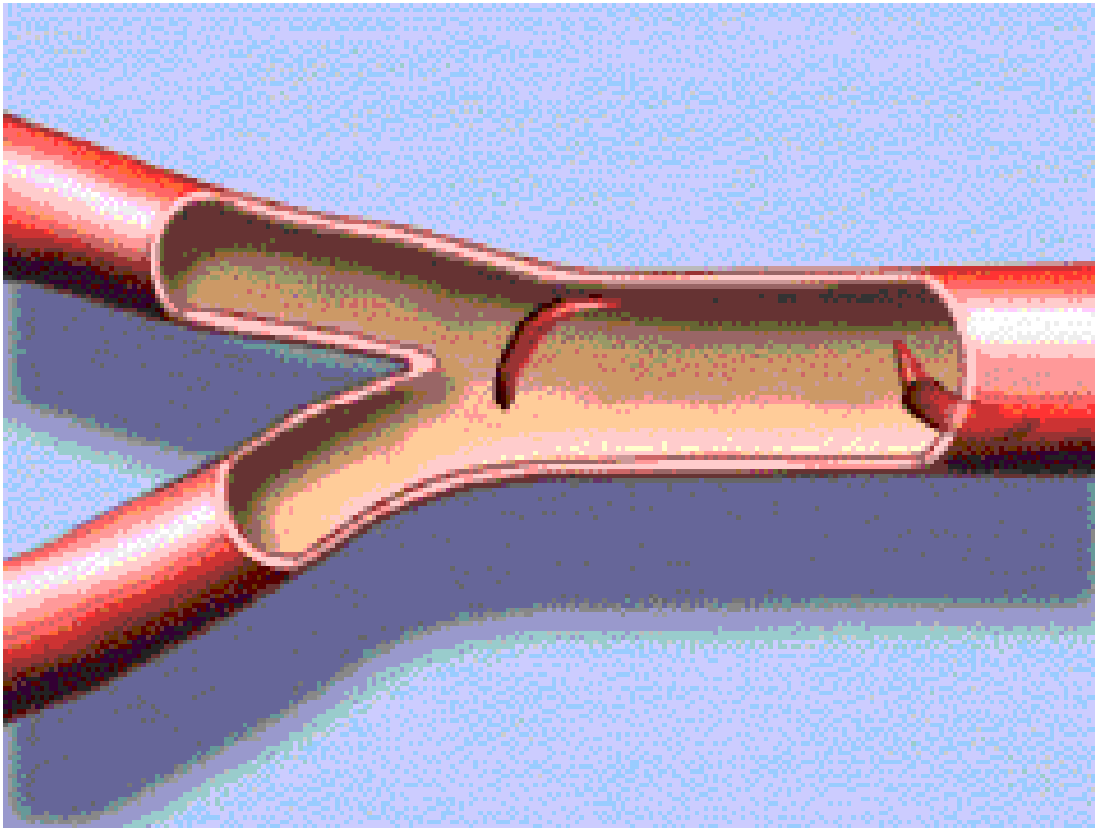


Distribution du paludisme

- Cette distribution se superpose avec celle du paludisme
- Les personnes porteuses saines hétérozygotes (A/S) ou atteintes de la drépanocytose homozygotes (S/S) sont protégées des complications neurologiques du paludisme.
- Au cours des générations, les individus porteurs sains de l'allèle S se sont donc mieux reproduits que les autres (A/A), ce qui a provoqué l'augmentation de la fréquence de cette mutation.

UN EXEMPLE DE PATHOLOGIE DES GR : LA DREPANOCYTOSE

Physiopathologie



- L'un des symptômes de la drépanocytose est une **anémie hémolytique** (= anémie par destruction excessive des GR): les GR des malades sont peu déformables (=rigides) et sont arrêtées par le filtre que représente la rate, où ils sont détruits.

LA DREPANOCYTOSE

Physiopathologie

En cas de désaturation en oxygène (favorisée par: effort, tabagisme, fièvre, le froid, stress, infections, déshydratation), l'hémoglobine S se polymérise entraînant une **falciformation du globule rouge** (= aspect de faucille).

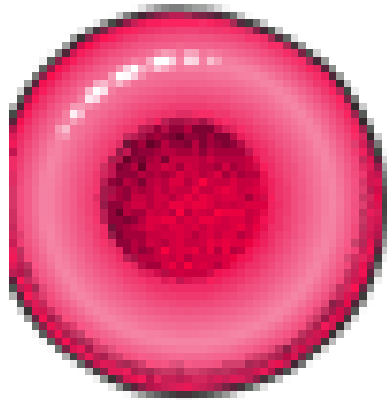


Perte de déformabilité des GR

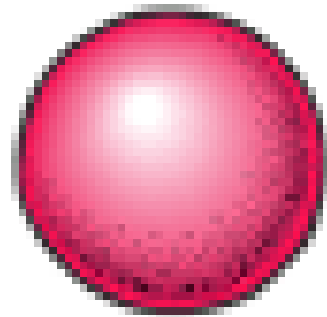


Blocage de la circulation dans les capillaires, en particulier de la rate (splénomégalie) et des os (crises douloureuses).

UN AUTRE EXEMPLE DE PATHOLOGIE: LA MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD OU SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE



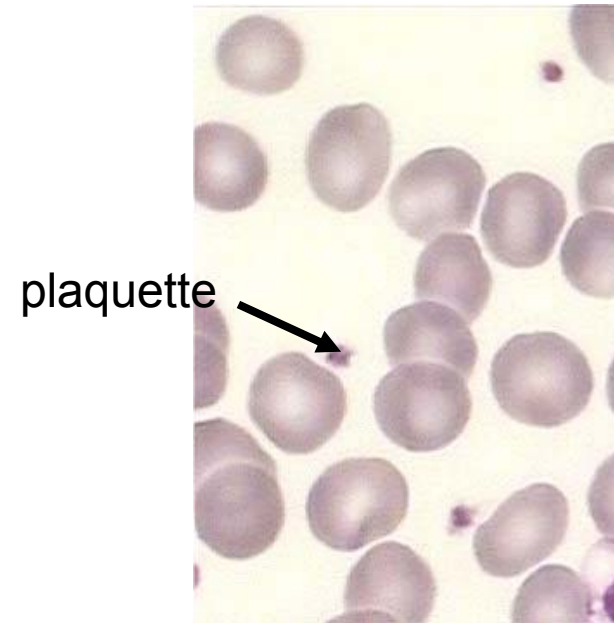
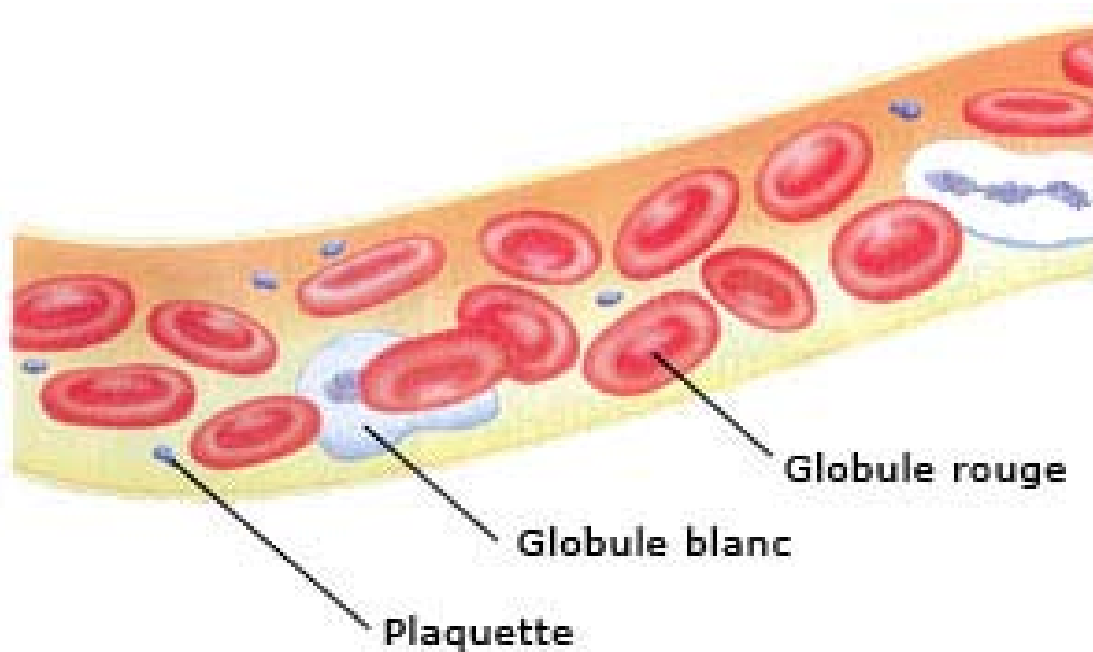
Normal



Sphérocytose

- Maladie génétique caractérisée par une anomalie des protéines constituant la membrane des globules rouges (par exemple, la spectrine) qui deviennent sphériques, rigides et fragiles, avec destruction intrasplénique, entraînant une **anémie hémolytique**

LES PLAQUETTES OU THROMBOCYTES : structure

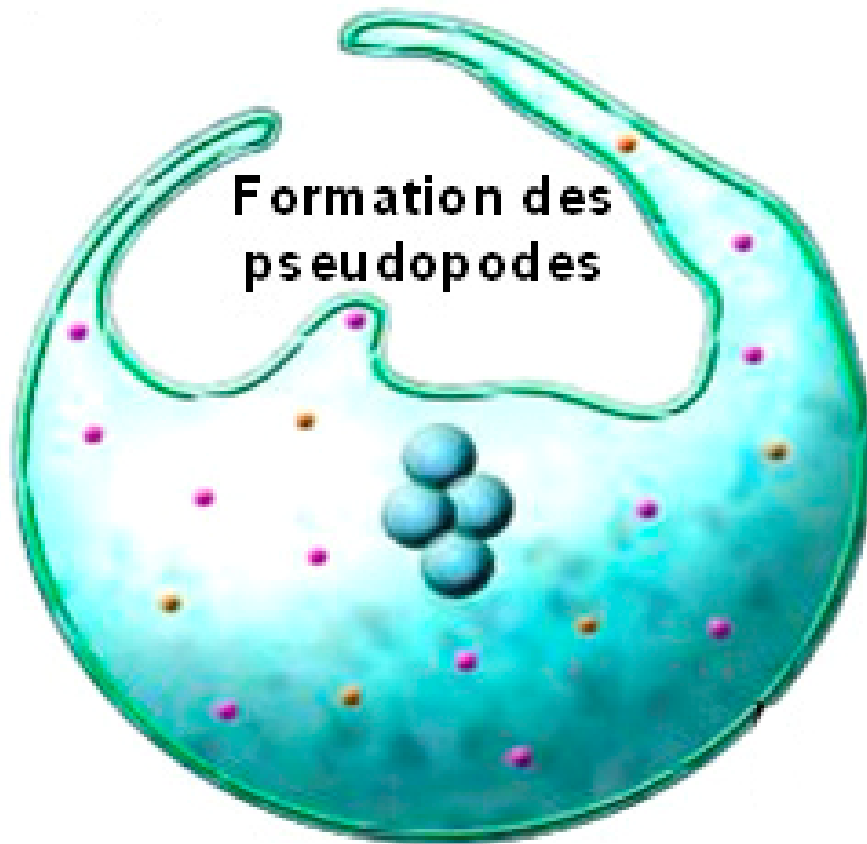


Fragments cellulaires anucléés (2 à 4 μm de diamètre), contenant des mitochondries et des ribosomes, et de nombreux granules de sécrétion (ADP, thromboxane A2, et facteur de Willebrand).

La durée de vie des plaquettes dans le sang est de ~ 10 jours

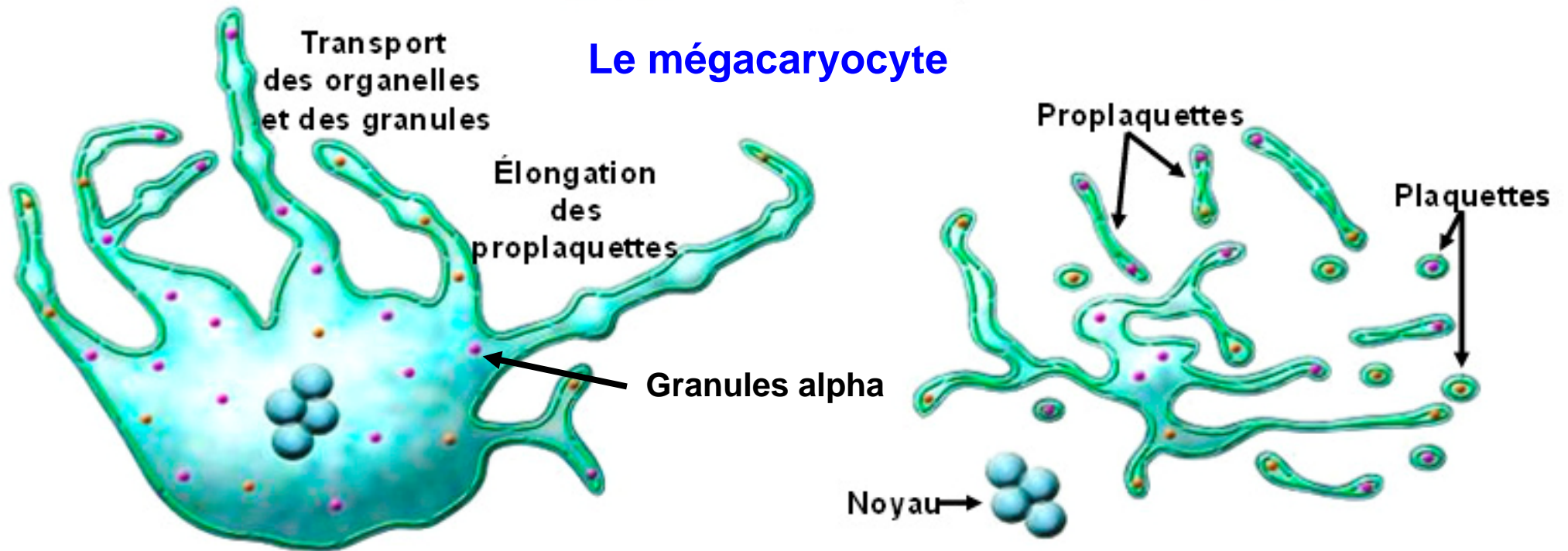
ORIGINE DES PLAQUETTES: LA THROMBOPOÏÈSE

Le mégacaryocyte



Les plaquettes proviennent de la fragmentation du cytoplasme de leurs précurseurs, les **mégacaryocytes**, situés dans la moelle osseuse.

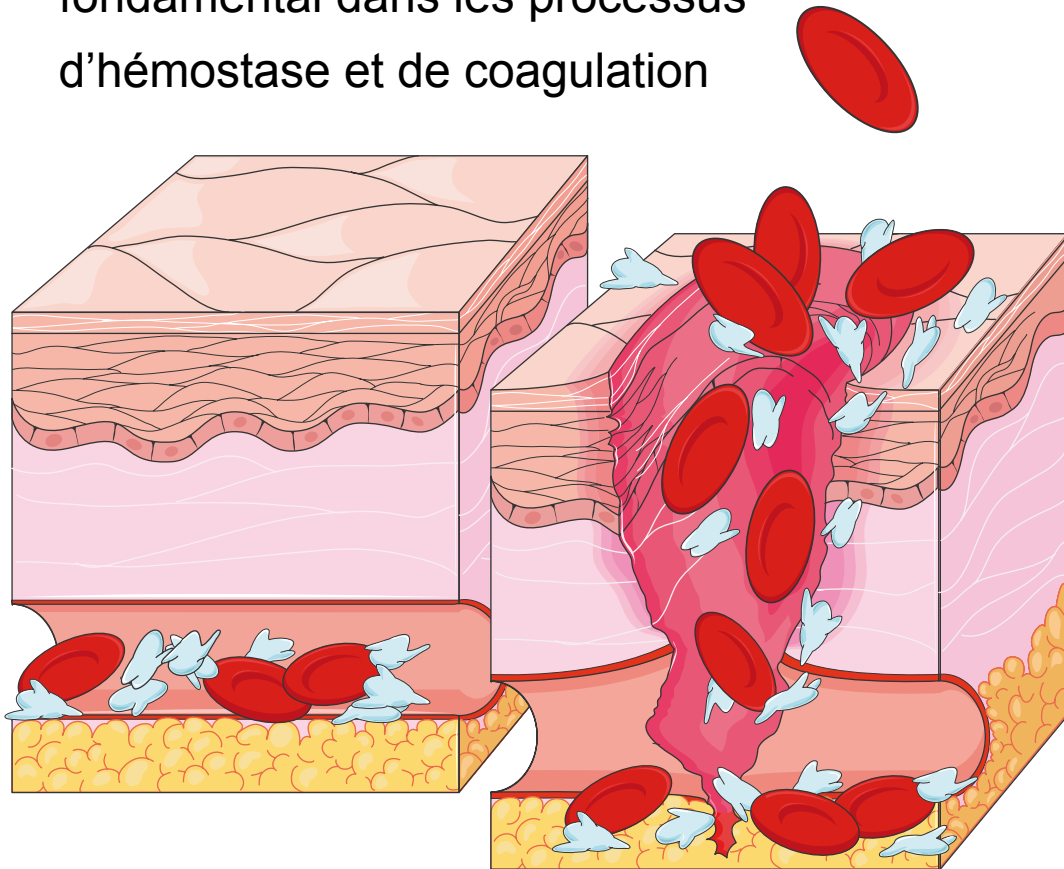
ORIGINE DES PLAQUETTES: LA THROMBOPOÏÈSE



- Est une cellule géante (150 μm environ), polyploïde (16 à 32 n), à noyau polylobé, de la moelle osseuse
- Produit des plaquettes sanguines par fragmentation de son cytoplasme (= **trombopoïèse**).

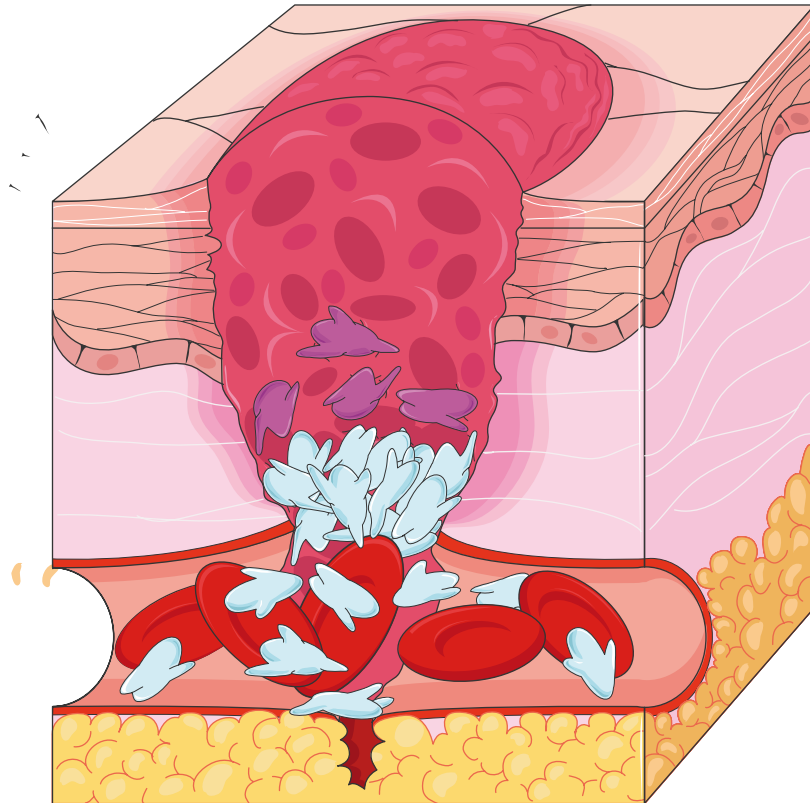
FONCTION: L'HEMOSTASE

Le phénomène d'**agrégation plaquettaire** joue un rôle fondamental dans les processus d'hémostase et de coagulation



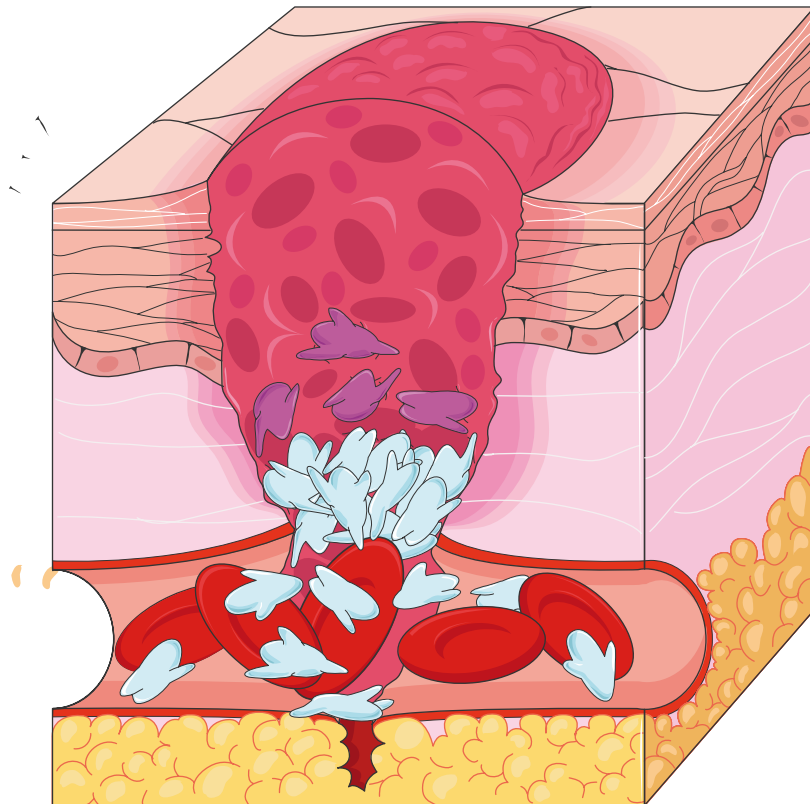
- Lorsqu'un vaisseau sanguin est blessé, diverses étapes se succèdent pour endiguer la perte de sang.
- **ETAPE 1. La vasoconstriction** (= spasme vasculaire),
 - réponse immédiate mais transitoire à la lésion.
 - diminue le diamètre du vaisseau et ralentit le saignement.

FONCTION: L'HEMOSTASE



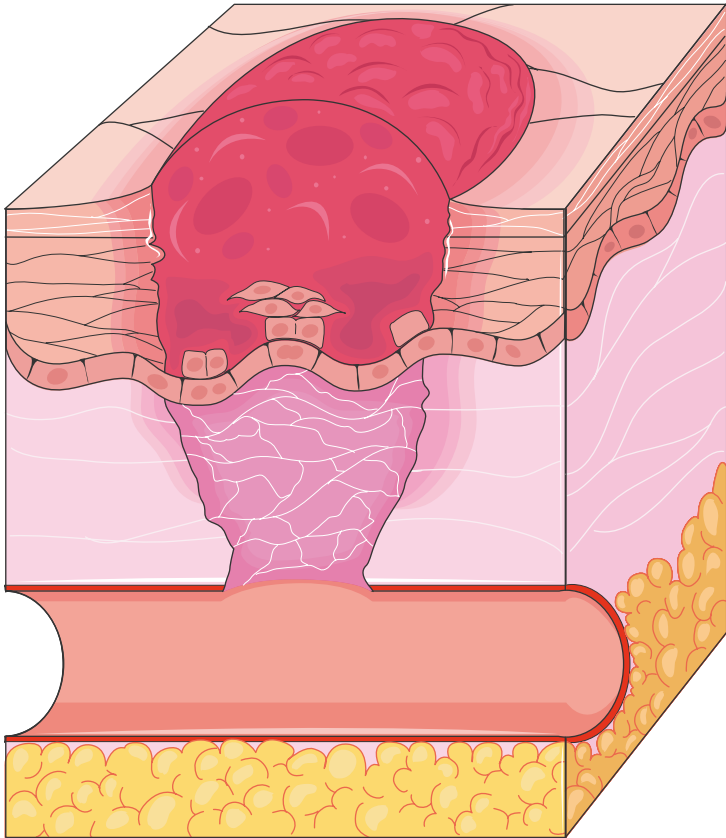
- **ETAPE 2. L'hémostase primaire:** adhésion des plaquettes au collagène exposé dans les parois vasculaires lésées pour former un amas, **le clou plaquettaire**, dans les secondes qui suivent le traumatisme.
- L'adhésion des plaquettes induit leur **dégranulation**

FONCTION: L'HEMOSTASE



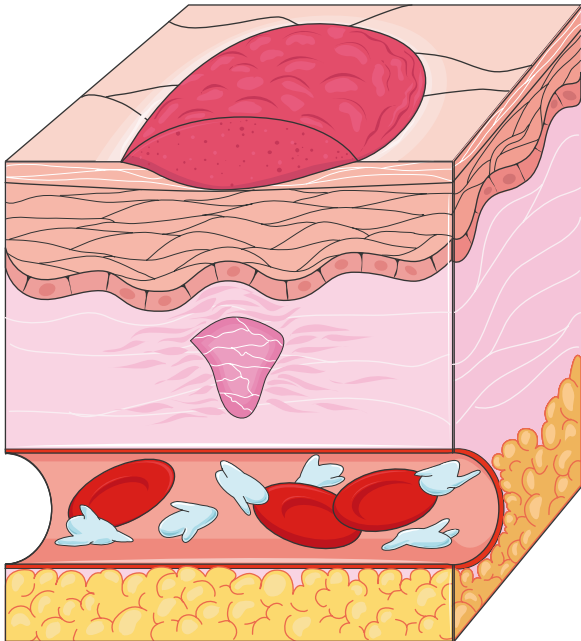
- L'adhésion des plaquettes au collagène nécessite le **facteur de Willebrand**, contenu dans les granules des plaquettes.
- Ces granules contiennent aussi de **l'adénoside diphosphate (ADP)**, de la **thromboxane A2** et du **calcium** qui recrutent d'autres plaquettes en provoquant leur agrégation.

FONCTION: L'HEMOSTASE



- **ETAPE 3. L'hémostase secondaire** ou **coagulation** implique **l'activation d'une cascade complexe de facteurs de coagulation** (= protéines synthétisées par le foie pour la plupart).
- Son étape ultime est la transformation du **fibrinogène**, une protéine plasmatique synthétisée par le foie, en **fibrine** polymérisée, ce qui crée un **caillot**.

FONCTION: L'HEMOSTASE



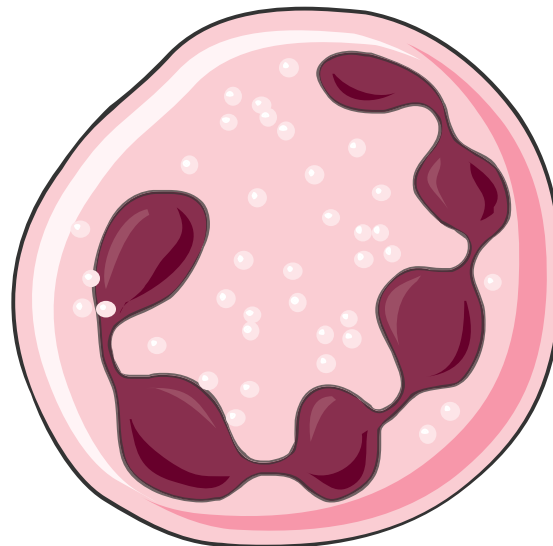
- Le caillot débute le processus de **cicatrisation** en stimulant la croissance de fibroblastes et de cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire.
- La cicatrisation s'accompagne de la dissolution du caillot (fibrinolyse).

LES GLOBULES BLANCS OU LEUCOCYTES

- Sont transportés par le sang depuis moelle osseuse jusqu'aux tissus. **Leurs fonctions ne s'exerce qu'après avoir quitté le sang pour les tissus.**
- Leur nombre dans le sang est de 4000 à 8000 par microlitre.
- Il existe cinq types de leucocytes:
 - **Polynucléaires neutrophiles (PNN): 40 à 75% des leucocytes circulants**
 - **Polynucléaires éosinophiles (PNE): 5 %**
 - **Polynucléaires basophiles (PNB): 0,5 %**
 - **Lymphocytes : 20 à 50 %**
 - **Monocytes : 1 à 5 %.**

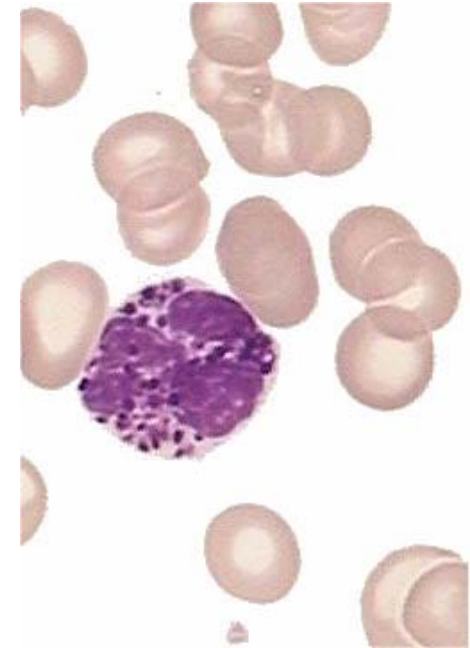
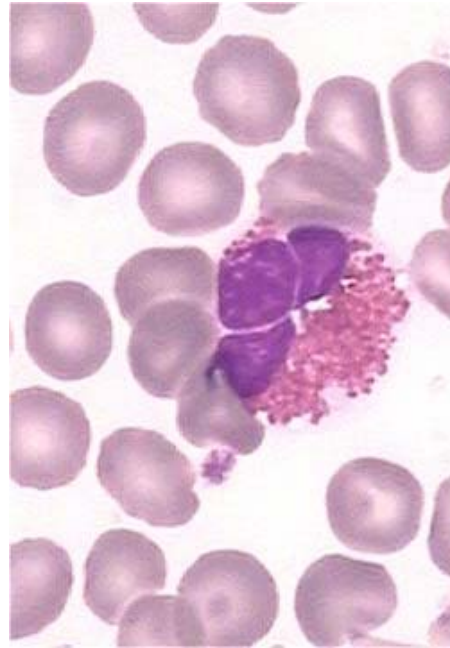
LES 3 TYPES DE POLYNUCLEAIRES OU GRANULOCYTES

- Les **granulocytes neutrophiles**, **éosinophiles** et **basophiles** sont nommés ainsi en raison de la présence de granulations dans leur cytoplasme.
- On les nomme aussi **polynucléaires (PN)**, en raison de leur **noyau polylobé**.
- Leur taille est ~ 12 microns



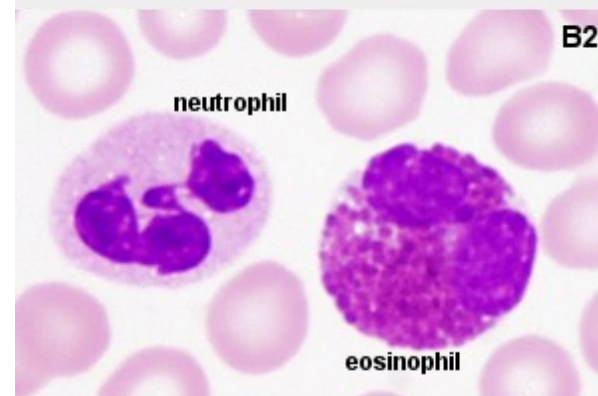
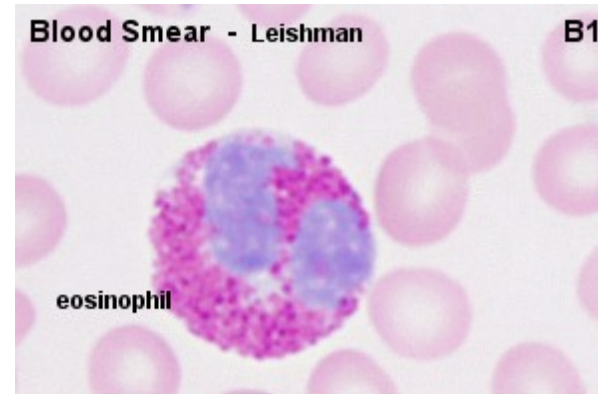
Les granulocytes possèdent un noyau unique qui présente plusieurs lobes ayant fait croire, à tort, qu'ils étaient multinucléés, d'où le nom de « polynucléaires ».

LES 3 TYPES DE GRANULOCYTES



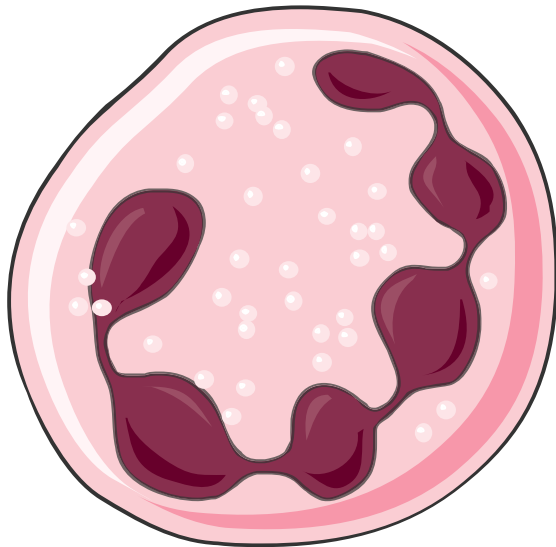
- Le cytoplasme des PN contient des **granules**, visibles sur des frottis sanguins après une coloration spéciale (triple coloration par le colorant de **May-Grünwald-Giemsa**);
- Leur couleur est caractéristiques de chaque type de polynucléaire: **neutrophiles (PNN)**, **éosinophiles (PNE)** et **basophiles (PNB)**.

LES 3 TYPES DE GRANULOCYTES



Frottis sanguins colorés par le **May-Grünwald-Giemsa**

LES GRANULOCYTES NEUTROPHILES



- Le PNN possède un noyau comportant 2 à 5 lobes reliés par des ponts de chromatine.
- Ses granules ne sont ni éosinophiles, ni basophiles; certains correspondent à des lysosomes.

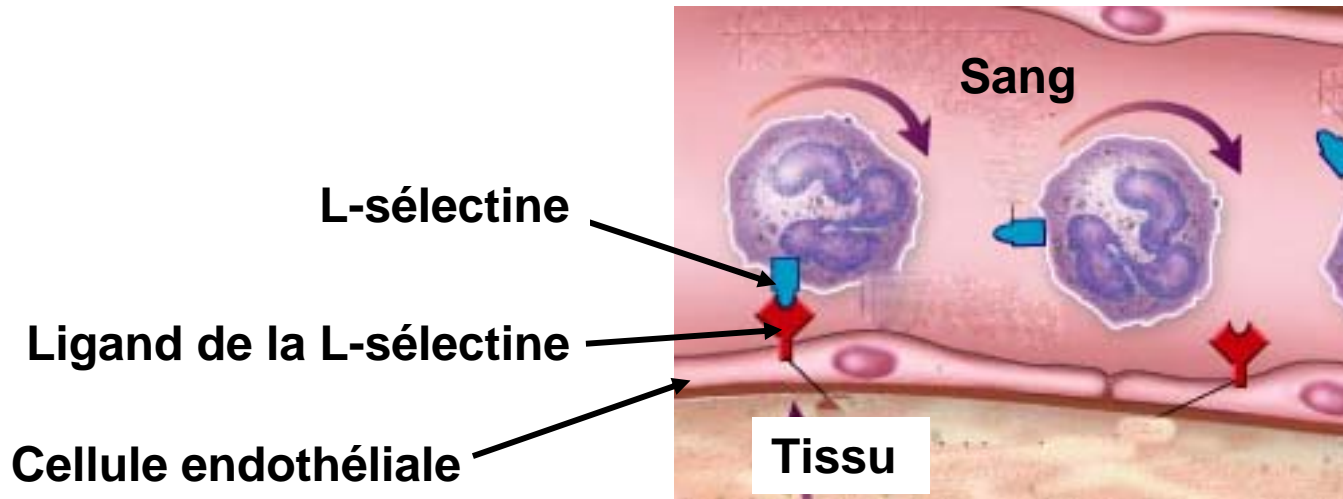
LES GRANULOCYTES NEUTROPHILES: FONCTION

= **défense anti-bactérienne aspécifique** (c'est à dire s'adressant à tout type de bactérie) grâce à:

1. **Mobilité active**: les PNN peuvent se déplacer indépendamment du flux sanguin.
2. **Diapédèse ou migration trans-endothéliale**: **dans les capillaires**, les PNN quittent le sang pour les tissus (**tous les leucocytes ont cette propriété**). Ce passage est unidirectionnel.
3. **Chimiotactisme**: les PNN sont attirées par différentes substances chimiques (par ex: des produits échappés de cellules mortes et des polysaccharides bactériens).
4. **Phagocytose**: les PNN englobent des bactéries, puis les digèrent dans leur cytoplasme.

MECANISME D'ACTION DES PNN

MIGRATION À LA SURFACE DES CELLULES ENDOTHÉLIALES

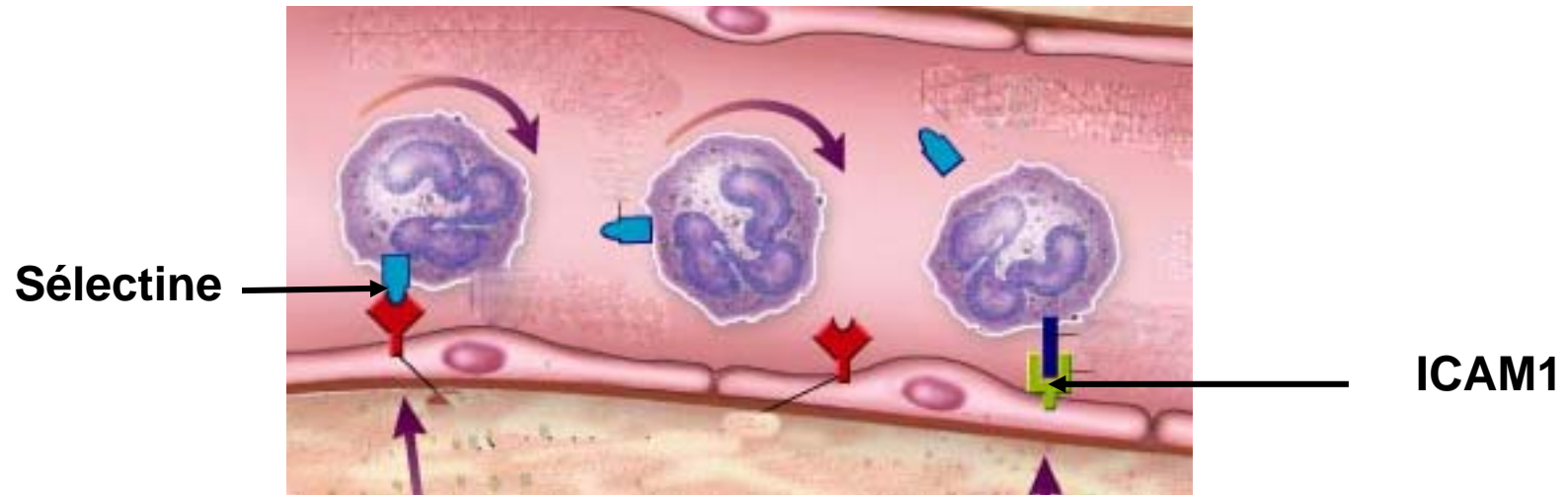


Les PNN se déplacent en roulant à la surface des cellules endothéliales, en établissant des liaisons réversibles entre la **L-sélectine** (L=leucocytes), exprimée à leur surface et ses ligands, présents à la surface des cellules endothéliales.

RQ: Avec quelques variantes, les mécanismes d'adhésion et de transmigration sont valables pour tous les leucocytes

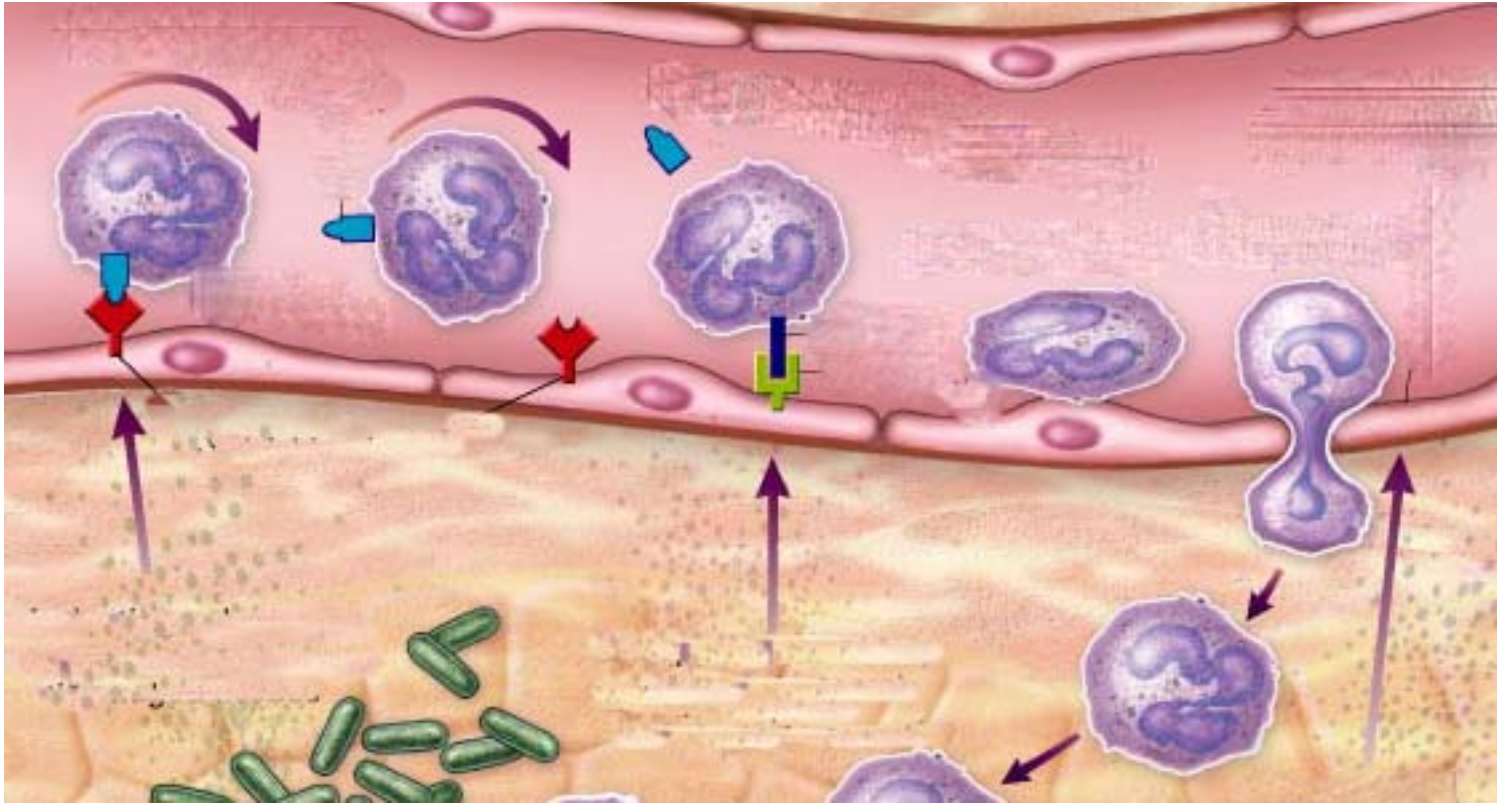
MECANISME D'ACTION DES PNN

FIXATION FERME SUR LES CELLULES ENDOTHÉLIALES



Elle est nécessaire à l'interruption de la roulade et fait intervenir la molécules d'adhésion cellulaire **ICAM1** (Intercellular Cell Adhesion Molecule 1) exprimée à la surface des cellules endothéliales.

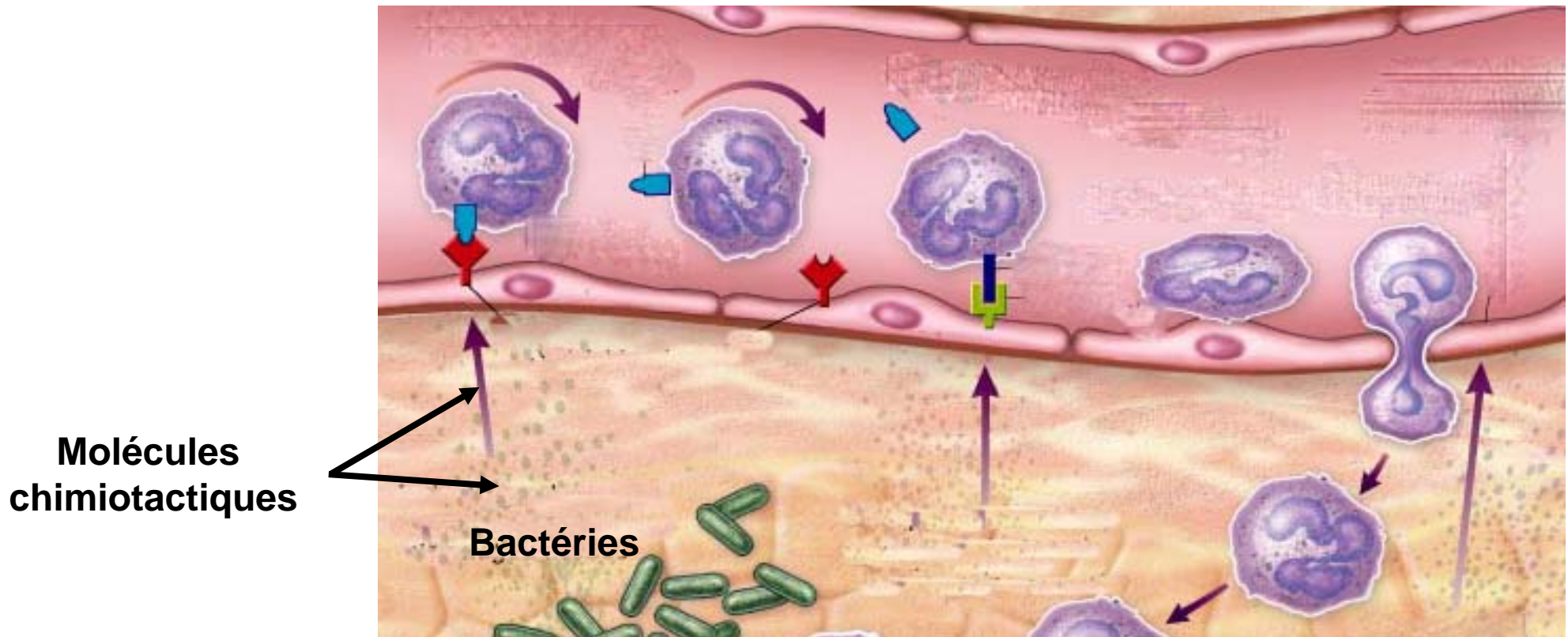
MECANISME D'ACTION DES PNN DIAPÉDÈSE ou TRANSMIGRATION



= migration trans-endothéliale unidirectionnelle : les PNN quittent le sang pour les tissus

MECANISME D'ACTION DES PNN

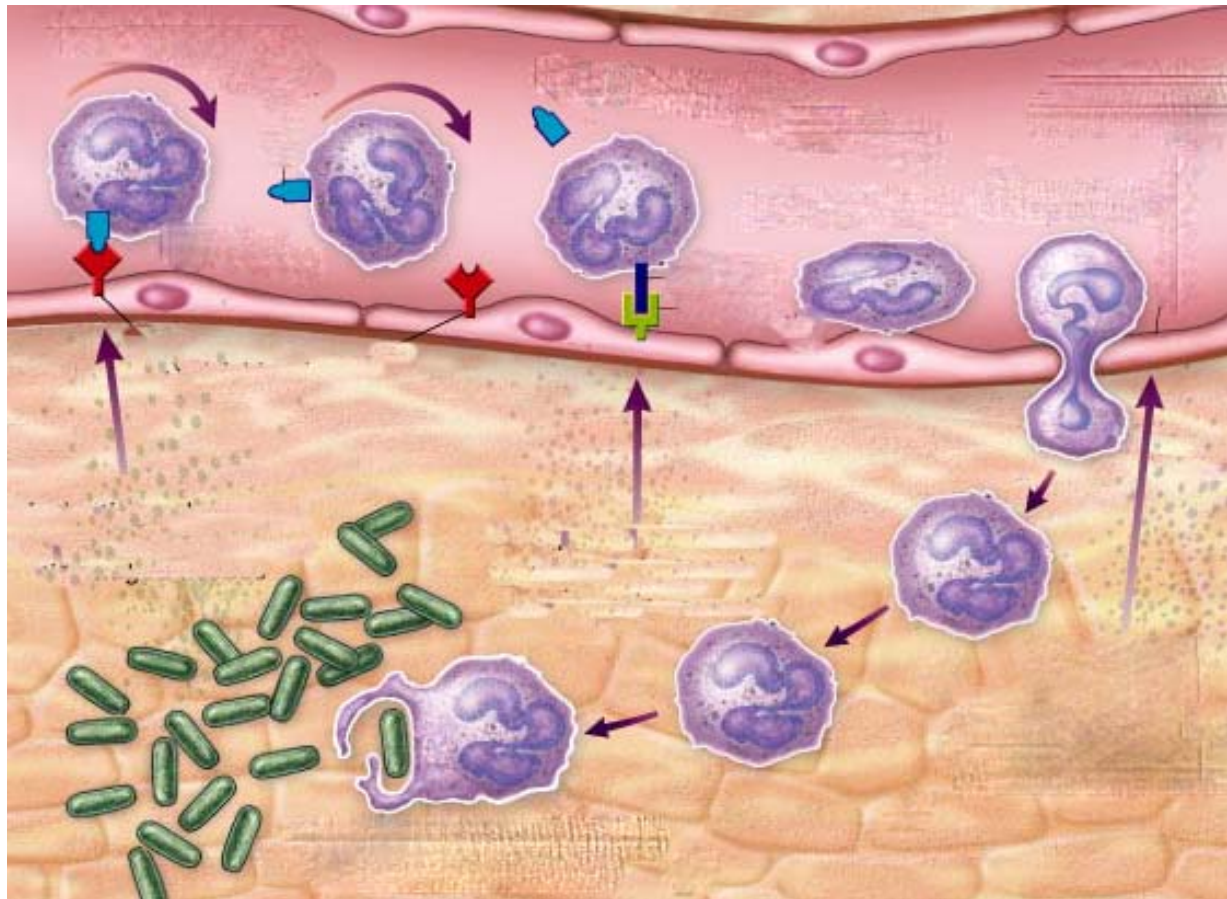
CHIMIOTACTISME



Les PNN sont attirées et se dirigent en suivant des **gradients de concentration** de différentes molécules produites par les tissus lésés

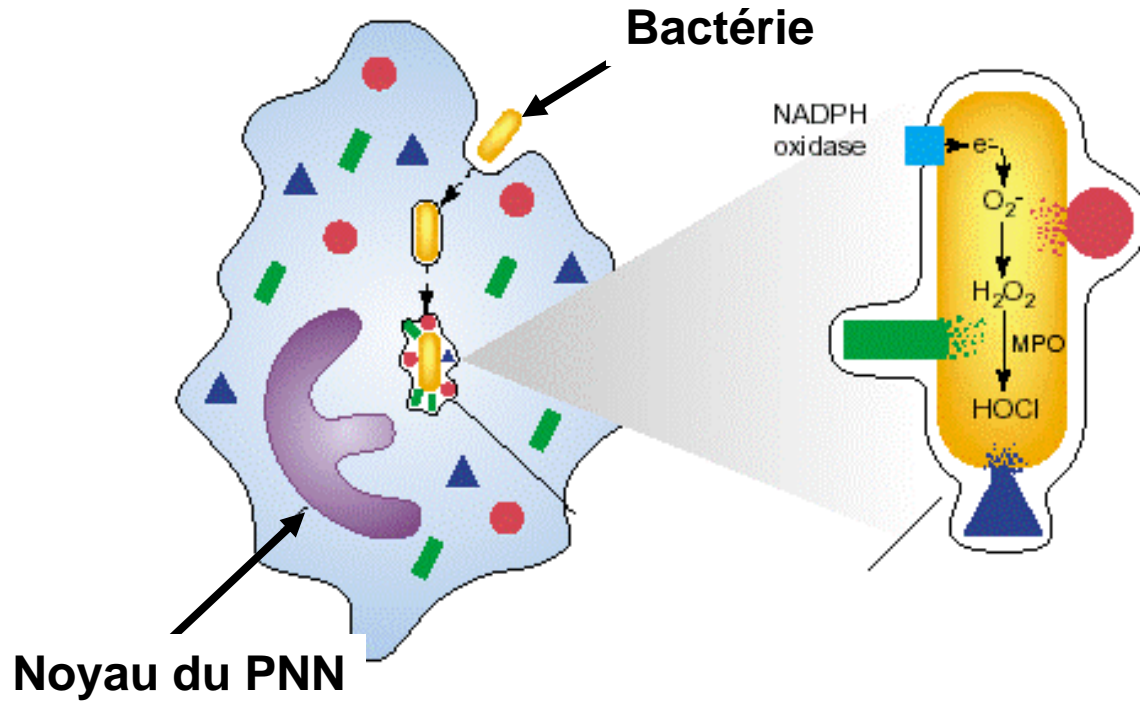
MECANISME D'ACTION DES PNN

PHAGOCYTOSE



Les PNN englobent des bactéries par émission de **pseudopodes** puis les digèrent dans leurs cytoplasmes

MECANISME D'ACTION DES PNN

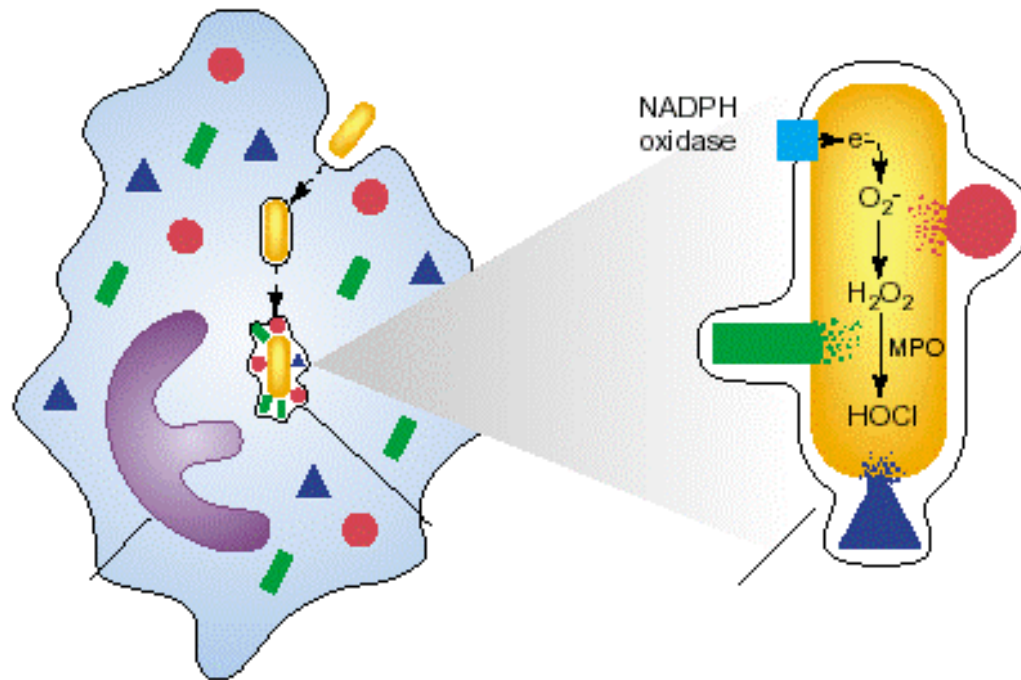


DESTRUCTION DES BACTÉRIES PAR PHAGOCYTOSE

Elle peut se produire selon deux grandes voies, avec ou sans oxygène

- Lysosyme
- lactoferrine
- ▲ peroxidase

MECANISME D'ACTION DES PNN



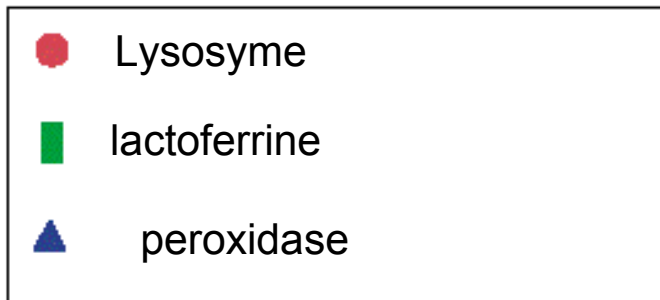
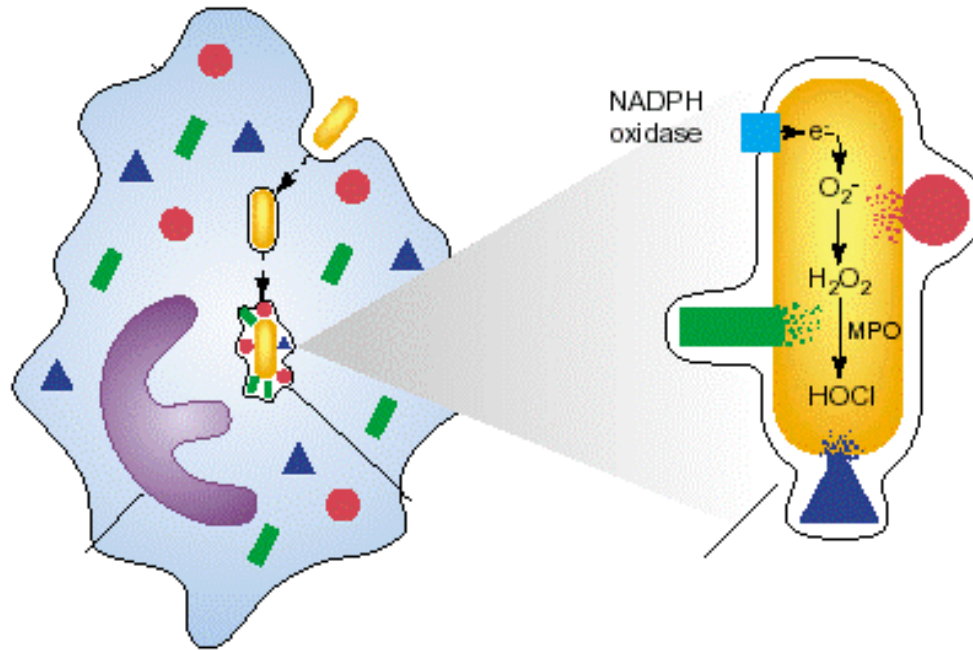
- Lysosome
- peroxidase
- ▲ lactoferrine

DESTRUCTION DES BACTÉRIES PAR PHAGOCYTOSE

1. Voie dépendante de l' O_2

Les PNN produisent du peroxyde d'hydrogène: H_2O_2 , (eau oxygénée). H_2O_2 réagit avec des halogènes (brome, iode et chlore) présents dans le cytoplasme du PNN pour former un produit toxique pour la bactérie

MECANISME D'ACTION DES PNN



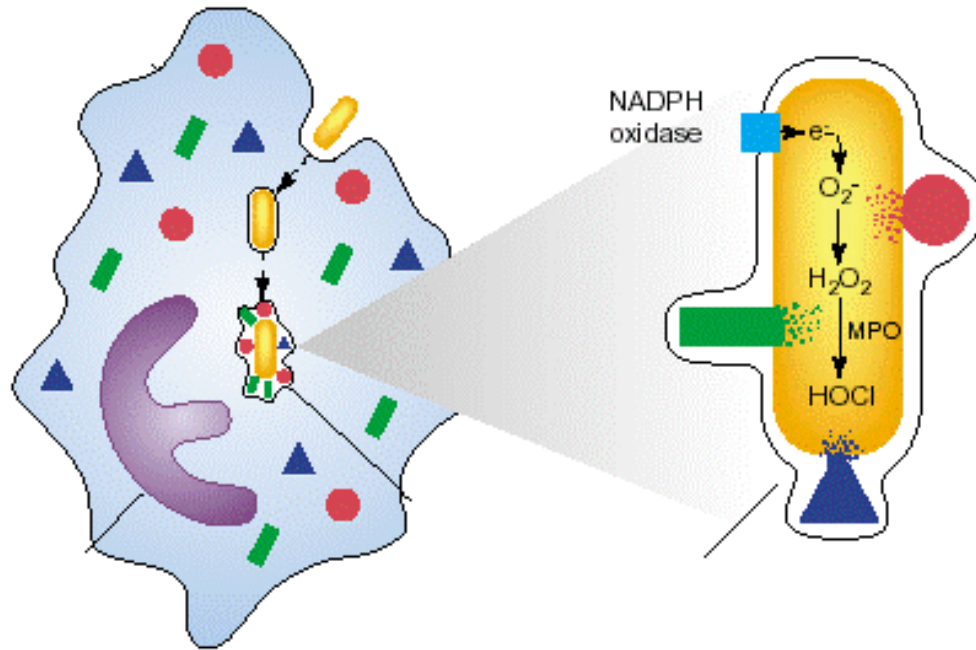
DESTRUCTION DES BACTÉRIES PAR PHAGOCYTOSE

2.Voie indépendante de l'O₂

le cytoplasme du PNN contient:

- du **lysozyme**: détruit la paroi des bactéries (= effet bactéricide).
- de la **lactoferrine**: empêche la prolifération bactérienne en captant le fer (= effet bactériostatique)

MECANISME D'ACTION DES PNN



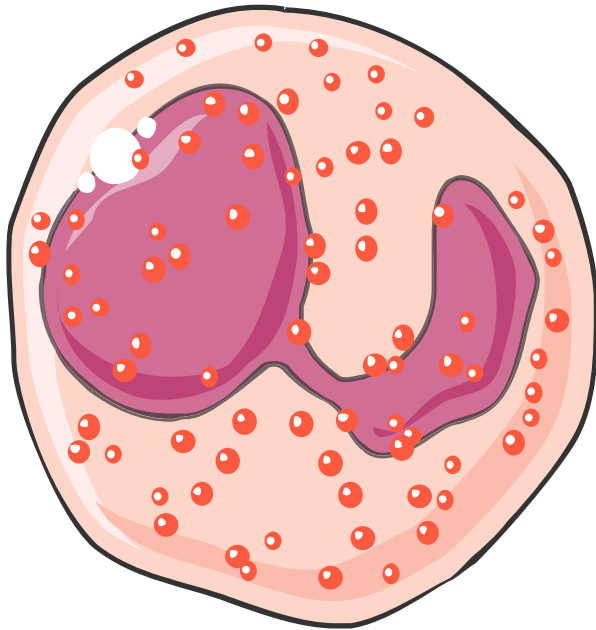
DESTRUCTION DES BACTÉRIES PAR PHAGOCYTOSE

Le PNN détruit la bactérie, mais épuise ses réserves énergétiques et entre en **apoptose** au bout d'une heure.

Un amas de PNN morts donne du **pus**.

- Lysosyme
- lactoferrine
- ▲ peroxidase

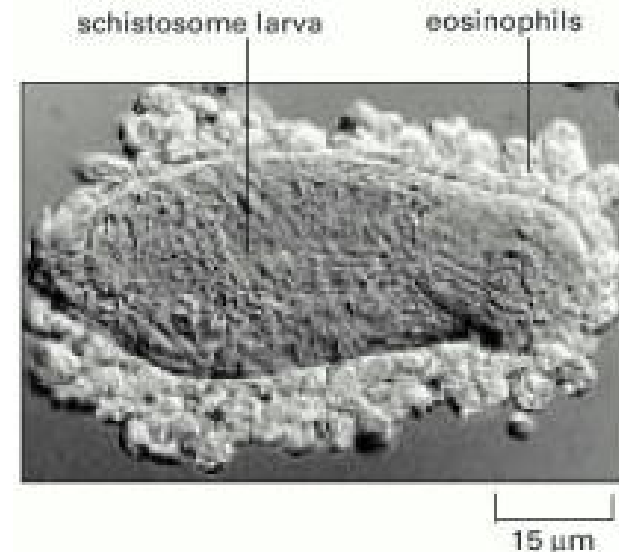
LES POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES



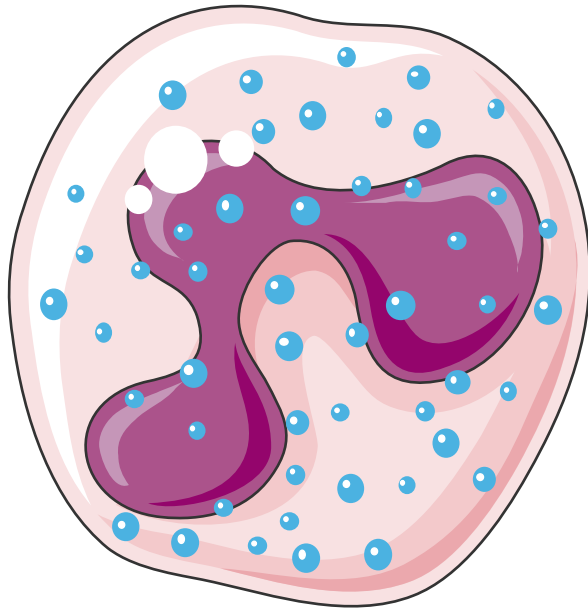
- Les polynucléaires éosinophiles (PNE) possèdent un noyau bilobé et des granulations éosinophiles

LES POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES

- Les PNE ont les capacités de transmigration et de phagocytose, mais leur activité antibactérienne est inférieure à celle des PNN.
 - Leur nombre augmente au cours d'infections parasitaires (*surtout helminthiases*) et **la défense antiparasitaire est leur fonction majeure**.
 - Ils libèrent leurs granulations dans la matrice extracellulaire lorsque le parasite est trop gros pour être phagocyté.
- **NOTE: Le nombre de PNE dans les tissus (et dans le sang) augmente aussi au cours d'affections allergiques** (rhume des foins, d'asthme, allergie à des médicaments): ils sont attirés par des substances libérées par les PNB et les mastocytes (histamine par exemple).

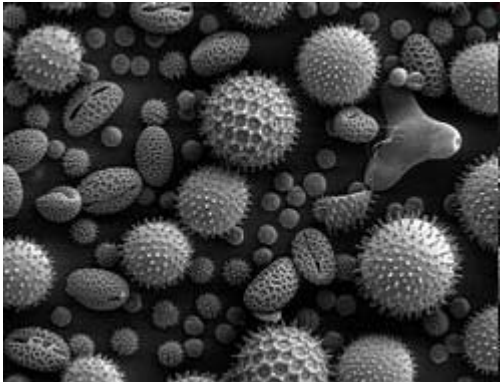


LES POLYNUCLEAIRES BASOPHILES



- Ont un noyau polylobé et de volumineuses granulations « basophiles »;
- sont les précurseurs des **mastocytes** présents dans les tissus conjonctifs;
- Les granulations des PNB et des mastocytes contiennent de l' **histamine**, de l'*héparine*, et des *facteurs paracrines dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, thromboxanes leucotriènes)*;
- Les mastocytes résident dans les tissus conjonctifs. **Ils ont une durée de vie longue et peuvent proliférer dans ces tissus.**

FONCTION DES MASTOCYTES: hypersensibilité immédiate



*Exemples d'allergènes:
grains de pollen, acariens*

- Les mastocytes jouent un rôle clé dans les **réactions d'hypersensibilité (ou allergie) immédiate**

1. Les **réactions allergiques** sont des **réactions immunitaires « inappropriées »** (= réaction de défense alors qu'il n'y a pas de véritable attaque)

- Elles sont dues à la propriété de certains types d'antigènes (= **allergènes**) de stimuler la production (par les plasmocytes) **d'anticorps IgE** chez des **sujets génétiquement prédisposés**.

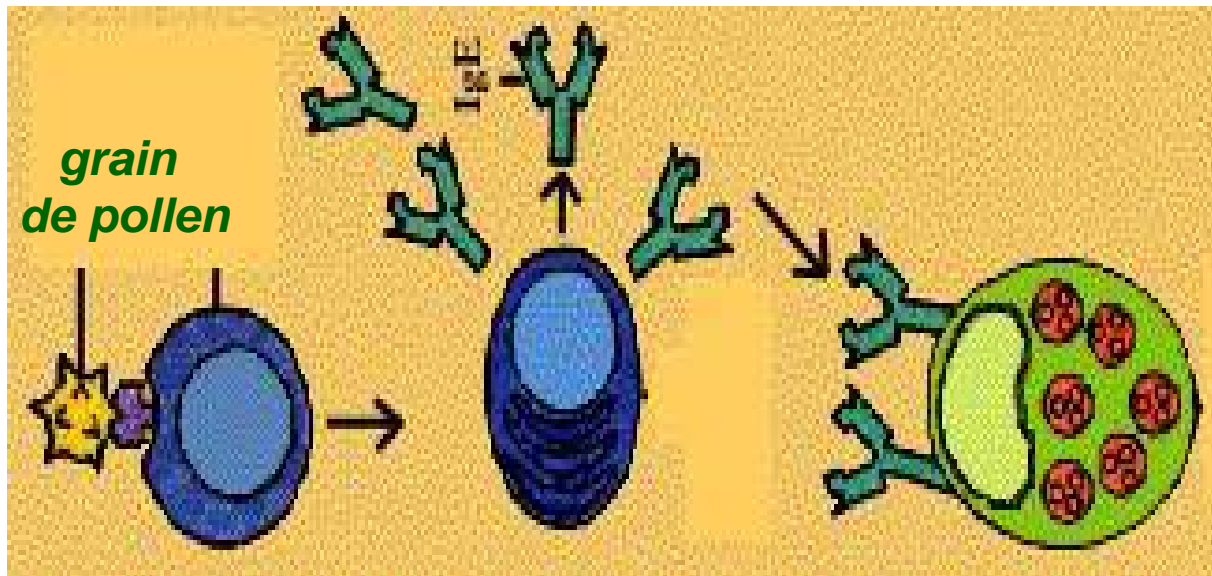
2. **L'hypersensibilité immédiate (allergie immédiate)** = ensemble des manifestations déclenchées par un conflit antigène-anticorps survenant moins de 15 minutes après réintroduction de l'antigène dans un **organisme sensibilisé**.

FONCTION DES MASTOCYTES

Lymphocyte B

Plasmocyte

Mastocyte



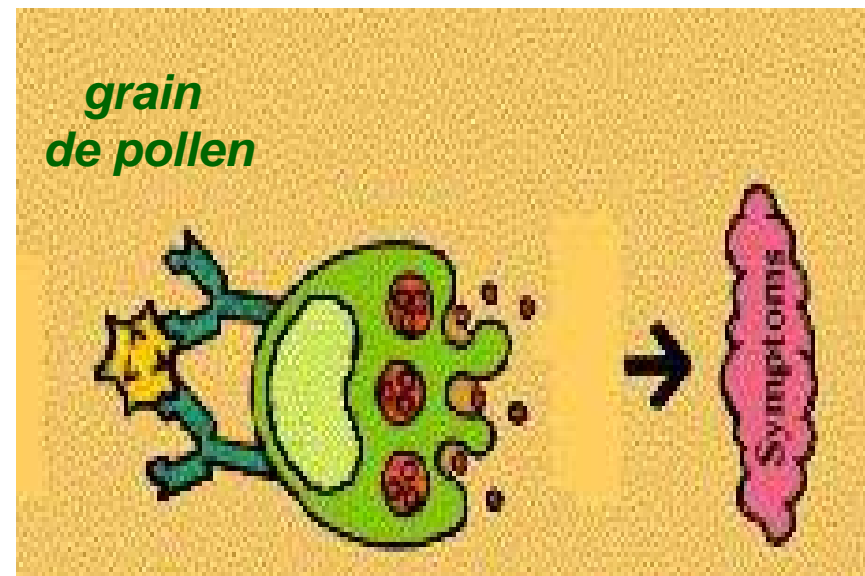
- Les mastocytes possèdent des récepteurs de haute affinité pour les IgE

FONCTION DES MASTOCYTES

Une seconde exposition au même allergène entraîne l'exocytose rapide des granulations (= **dégranulation des mastocytes**), libérant de **l'histamine** et des facteurs vasoactifs, déclenchant une **réaction d'hypersensibilité immédiate**.

- **choc anaphylactique** (collapsus aboutissant à l'arrêt cardiaque ou insuffisance respiratoire aiguë par bronchospasme et œdème laryngé)
- manifestations respiratoires (**asthme**, toux spasmodique, rhinite)
- manifestations dermatologiques (**urticaire, eczéma**)
- manifestations oculaires (**conjonctivite**).

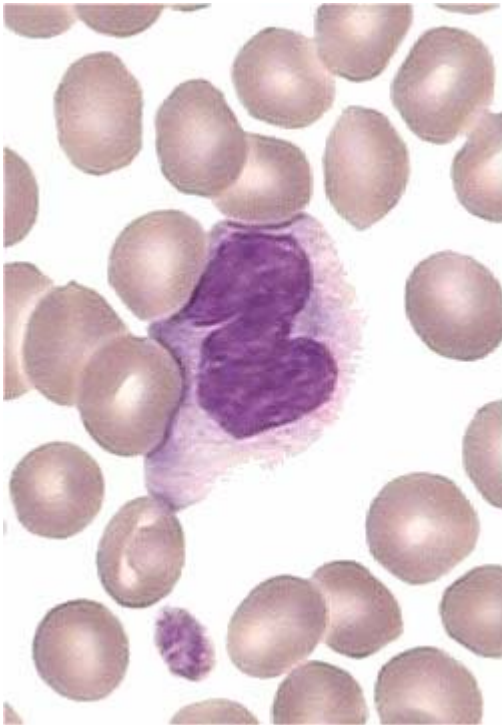
Mastocyte



LES MONOCYTES ET LES MACROPHAGES

- Les monocytes sanguins sont les précurseurs des macrophages des tissus. Ils appartiennent au **système des monocytes-macrophages ou système des phagocytes mononucléés**. Le monocyte traverse l'endothélium vasculaire et subit sa différenciation terminale pour devenir un macrophage.
- On distingue 2 types macrophages :
 - **Les macrophages recrutés**
 - **Les macrophages résidents:**
 - **macrophages du tissu conjonctif (= histiocytes)**
 - **cellules de Kupffer** du foie ;
 - **macrophages des organes lymphoïdes secondaires**: rate et ganglions lymphatiques
 - **macrophages alvéolaires** du poumon ;
 - **macrophages des liquides** synovial, péritonéal et pleural ;
 - **cellules microgliales** dans le tissu nerveux

MONOCYTES ET MACROPHAGES



monocyte

- Sont des cellules de grande taille (20 microns);
- En MO, leur cytoplasme est vacuolisé;
- En ME , vacuoles et de nombreux lysosomes et pseudopodes courts reflétant les propriétés:
 - - de phagocytose
 - - de déplacement par mouvements amiboïdes.

MONOCYTES ET MACROPHAGES: FONCTIONS

. I. Phagocytose

- Un des rôles principaux des macrophages est la **phagocytose** et donc le nettoyage:
- de cellules nécrotiques;
- de corps apoptotiques;
- de poussières, dans le cas des poumons.

MONOCYTES ET MACROPHAGES: FONCTIONS

- **I. Phagocytose**

- **A. Dans l'inflammation**

- Les monocytes sont recrutés vers le site de l'inflammation par chimiotactisme. Les signaux d'appel sont dérivés des cellules endommagées ou des bactéries ou sont des cytokines libérées par des macrophages (surtout interleukine 1, IL-1).

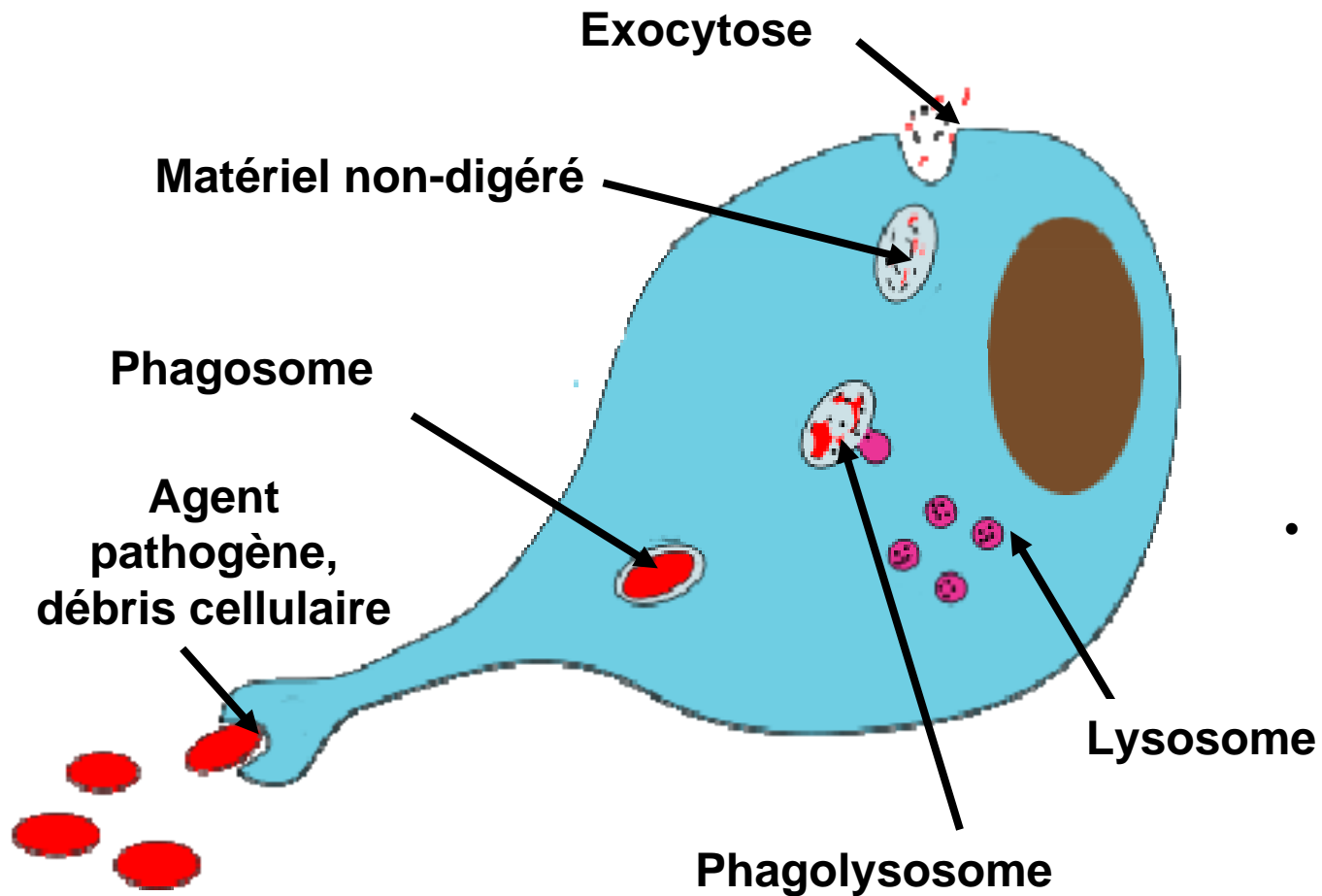
-

- **B. En dehors du contexte inflammatoire**

- L'élimination des poussières et des cellules mortes est prise en charge par des **macrophages résidents** (= qui restent à des endroits stratégiques: poumons, foie, tissus nerveux, moelle osseuse, rate et tissus conjonctifs).
- Note: Les macrophages résidents digèrent aussi les bactéries et recrutent si besoin des monocytes circulants.

MONOCYTES ET MACROPHAGES: FONCTIONS

I. Phagocytose



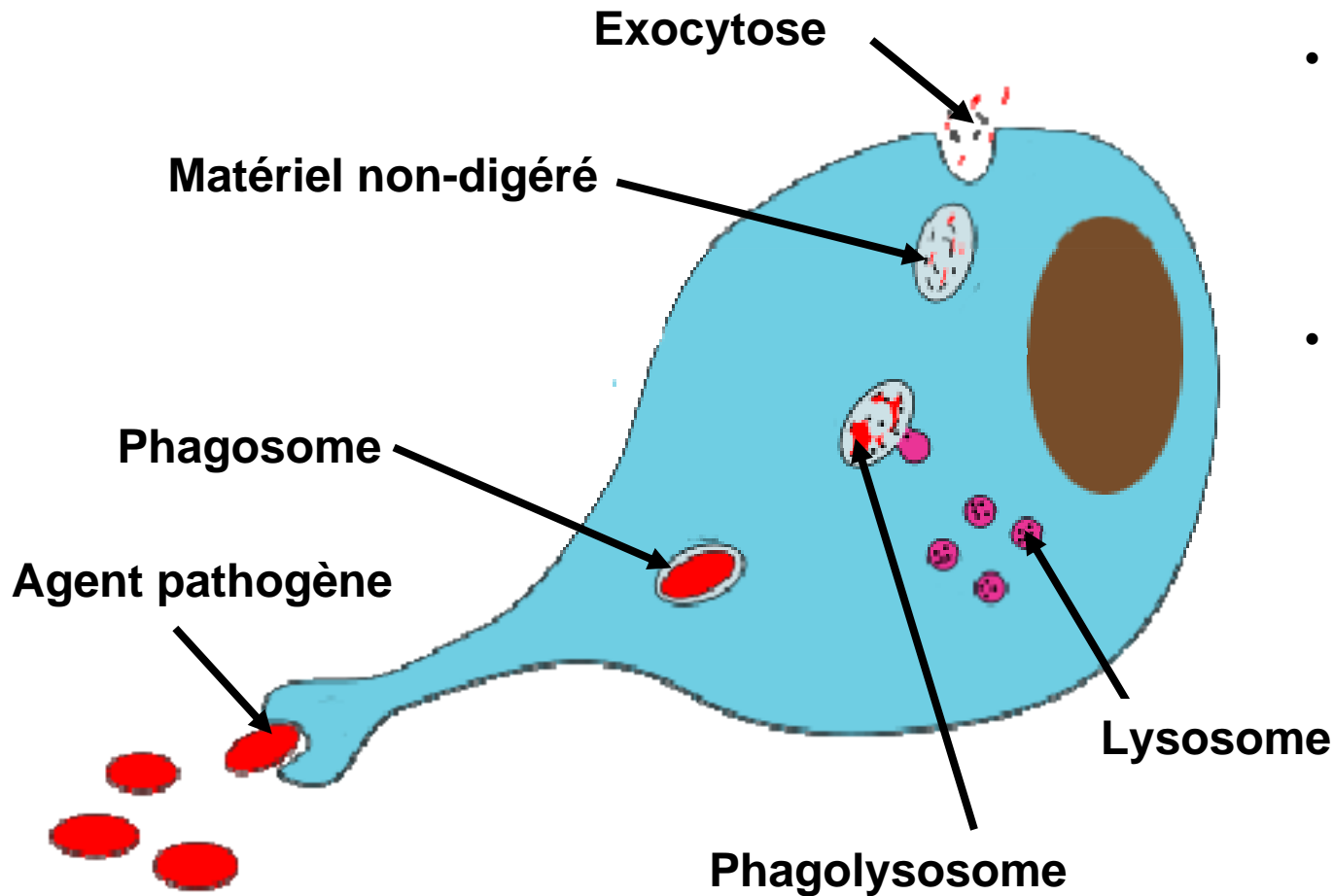
- Contrairement aux PNN (=cellules phagocytaires qui arrivent rapidement au lieu de l'inflammation mais ne vivent que quelques jours), les macrophages vivent des années.



- L'élimination des cellules mortes dans les phases précoces de l'inflammation est assurée des PNN, qui seront ensuite phagocytés par les macrophages.

MONOCYTES ET MACROPHAGES: FONCTIONS

I. Phagocytose



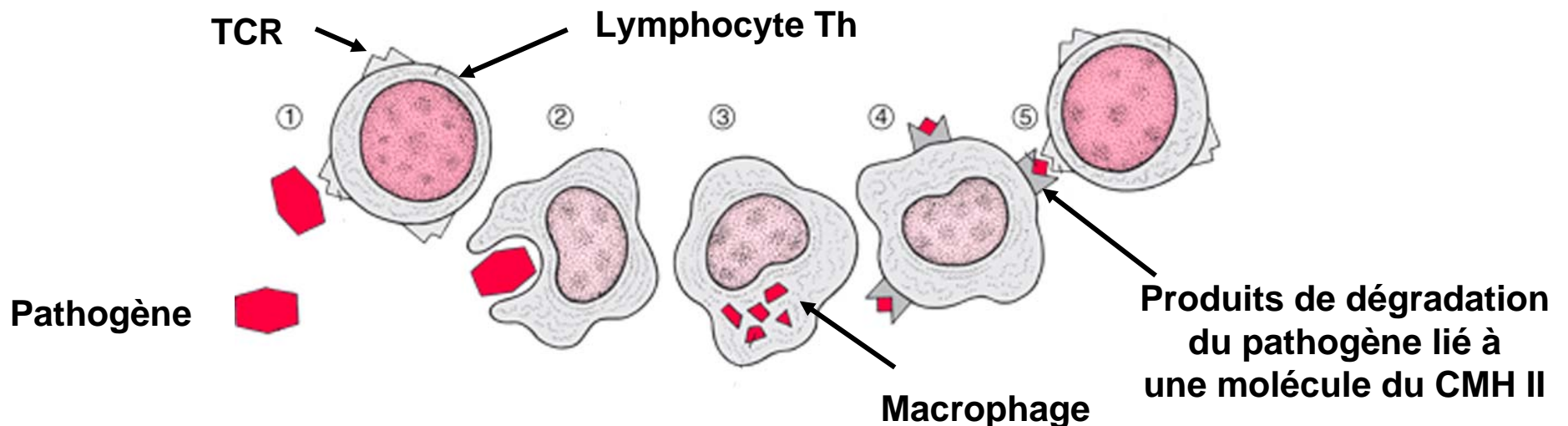
- Lorsqu'un macrophage ingère un pathogène, la vésicule intracellulaire formée est le **phagosome**.
- Il va fusionner avec un **lysosome**. Les enzymes lysosomiales et des radicaux oxygénés libres digèrent le pathogène .

- Les macrophages ne se divisent pas.

MONOCYTES ET MACROPHAGES: FONCTIONS

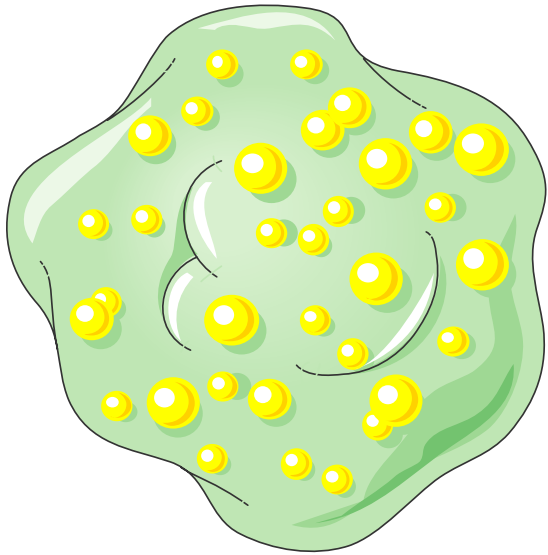
II. Rôle dans l'immunité: présentation des antigènes

- Les macrophages expriment à leur surface les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Après avoir digéré un pathogène, ils sont donc capables de le présenter aux des **lymphocytes T CD4+** (= Th = T helper).
- Les macrophages (et les monocytes) fonctionnent donc comme des **cellules présentatrices d'antigène**.



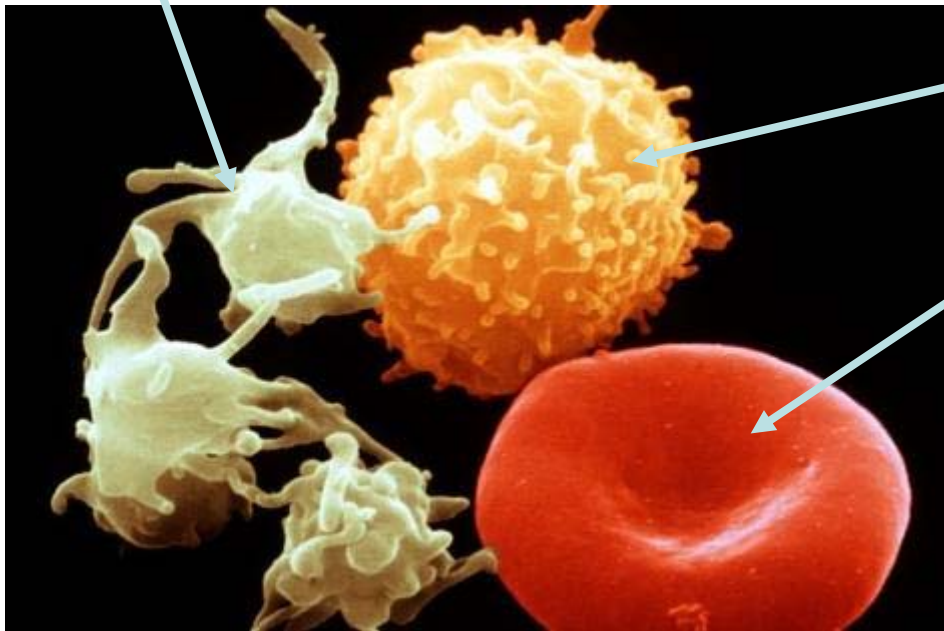
IMPLICATION EN PATHOLOGIE HUMAINE

- Les macrophages peuvent stocker les lipides anormaux. Une fois "pleins", ils sont la « matière première » de **la plaque d'athérosclérose**.
- Ils portent alors le nom de **cellules spumeuses**



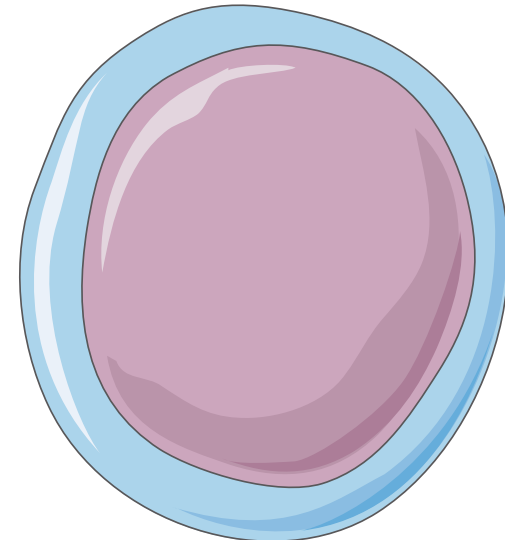
LES LYMPHOCYTES

Plaquette



Lymphocyte

GR



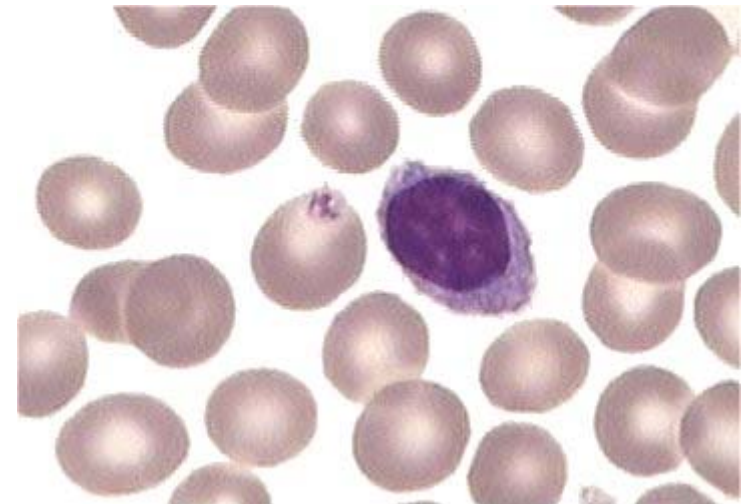
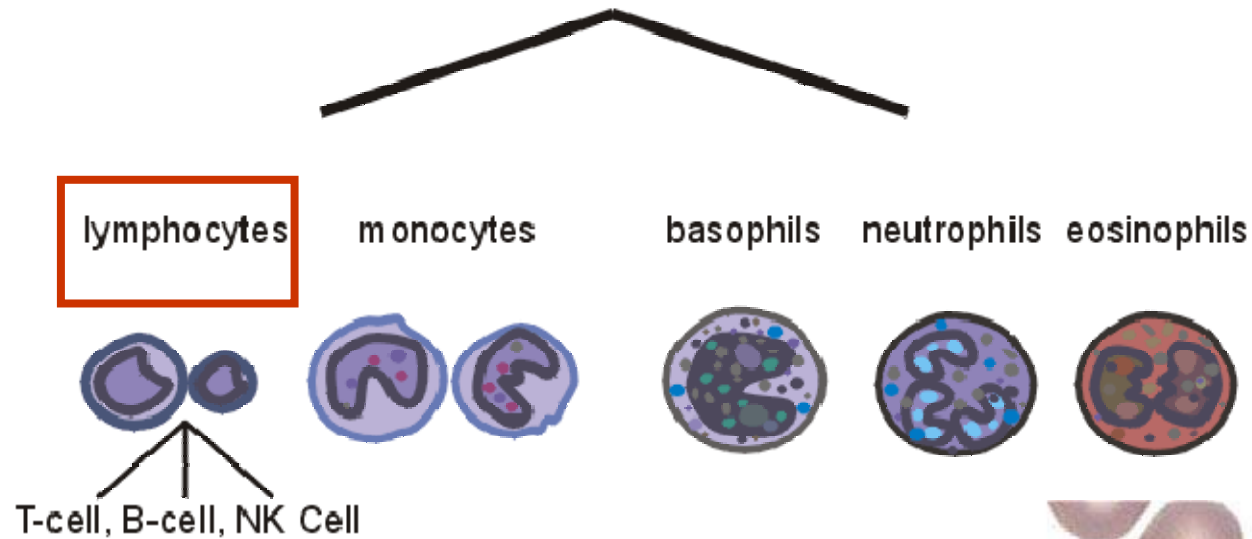
Les lymphocytes se caractérisent par :

- 1) leur forme, sphérique, régulière;
- 2) leur taille, le plus souvent petite (voisine de celle d'un globule rouge);
- 3) leur noyau, sphérique, très dense (= peu actif), occupant la presque totalité du volume;
- 4) leur cytoplasme, réduit à une mince couronne contenant les organites cellulaires habituels en quantité restreinte.

LES LYMPHOCYTES

Les lymphocytes sont présents dans **le sang**, **la lymphe** et dans tous **les organes lymphoïdes**.

Dans le sang, les lymphocytes représentent 20 à 40 % des leucocytes.



LES LYMPHOCYTES

- ✓ Il existe deux types principaux de lymphocytes : les **lymphocytes T** et les **lymphocytes B**
- ✓ Ils doivent leur nom à l'organe où se fait leur maturation :
 - le **thymus** pour les lymphocytes **T**;
 - l'équivalent humain de la **bourse de Fabricius** des oiseaux pour les lymphocytes **B** qui est la **moelle osseuse** (Bone marrow).
- ✓ B et T ont le même aspect en microscopie optique et électronique.
- ✓ Pour distinguer les différentes populations lymphocytaires, on détecte par immunomarquage des **protéines membranaires CD** (pour **Classe de Différenciation**).
- ✓ **Le cytomètre de flux** est l'appareil qui permet dénombrer et de trier les différentes sous-populations lymphocytaires après immunomarquage des **protéines membranaires CD**;

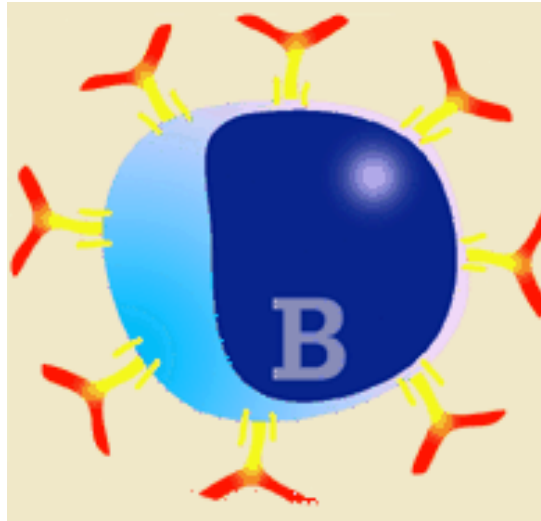
LES LYMPHOCYTES

- ✓ Les lymphocytes B et T sont les cellules effectrices de **l'immunité spécifique**.
 - **Immunité humorale** (= sécrétion d'anticorps) pour les lymphocytes B;
 - **Immunité à médiation cellulaire** pour les lymphocytes T;

- ✓ Chaque lymphocyte porte **UN récepteur membranaire** lui permettant d'identifier spécifiquement **un motif chimique UNIQUE** appelé **déterminant antigénique** ou **épitope**: (*peptidique : 8 à 15 acides aminés ou polysaccharidique : 5 à 6 sucres*).

- ✓ **1 lymphocyte= 1 récepteur= 1 épitope.**

LES LYMPHOCYTES B



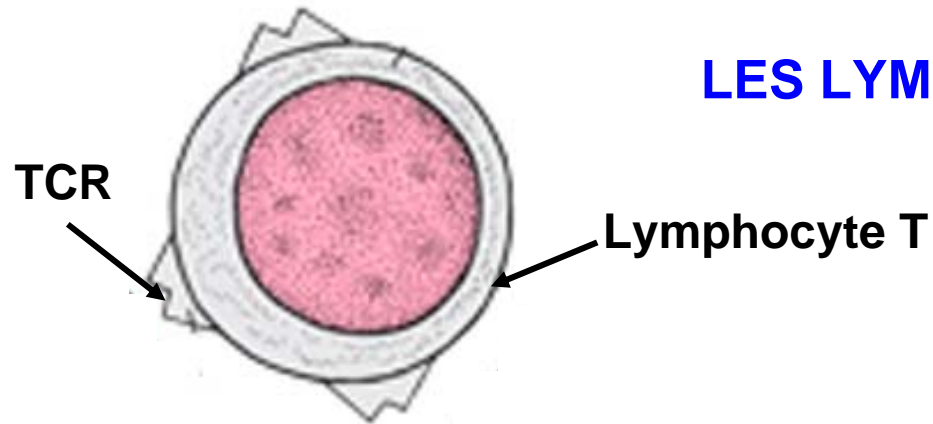
✓ Le récepteur pour l'antigène est **le BCR** (B cell receptor).

C'est une **immunoglobuline membranaire de type IgM**.

Par leur BCR, les lymphocytes B reconnaissent directement **les antigènes natifs, solubles et particulaires** (parasite, bactérie, virus ou cellule cancéreuse) **peptidiques ou polysaccharidiques** .

Un lymphocyte B donné n'est capable de reconnaître qu'un seul épitope.

LES LYMPHOCYTES T



Note: Le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH désigne un ensemble de glycoprotéines membranaires dont la fonction consiste à présenter des antigènes aux lymphocytes T.

On distingue 2 populations principales de lymphocytes T d'après la présence de protéines membranaires CD :

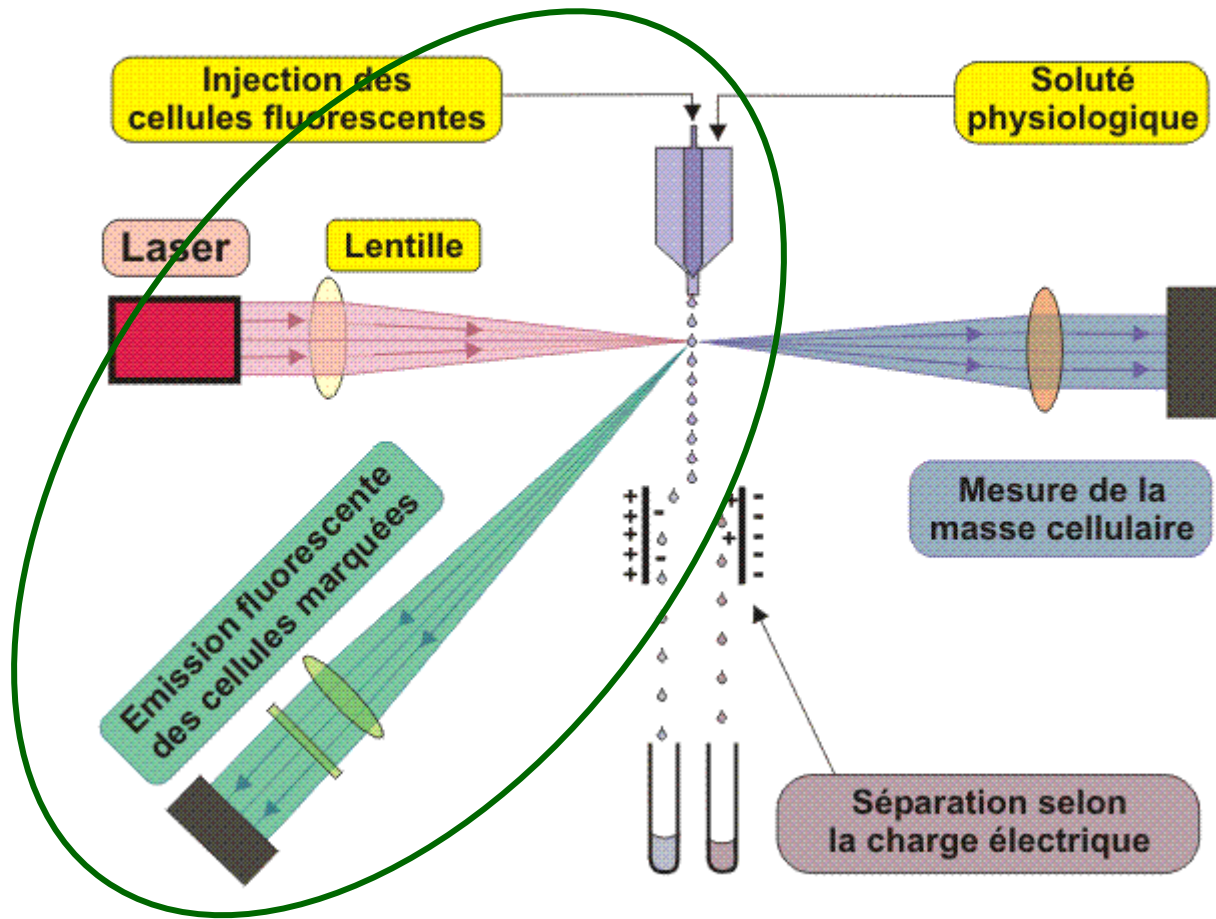
- les **lymphocytes T CD8+**
- les **lymphocytes T CD4+**

- Le récepteur pour l'antigène = **TCR** (T Cell Receptor; récepteur du lymphocyte T).

- Le TCR ne reconnaît que **des épitopes protéiques**. **Ceux-ci ne sont jamais natifs** : les protéines doivent être découpées en **peptides** puis **associés à des molécules CMH** pour être **présentés** aux lymphocytes T.

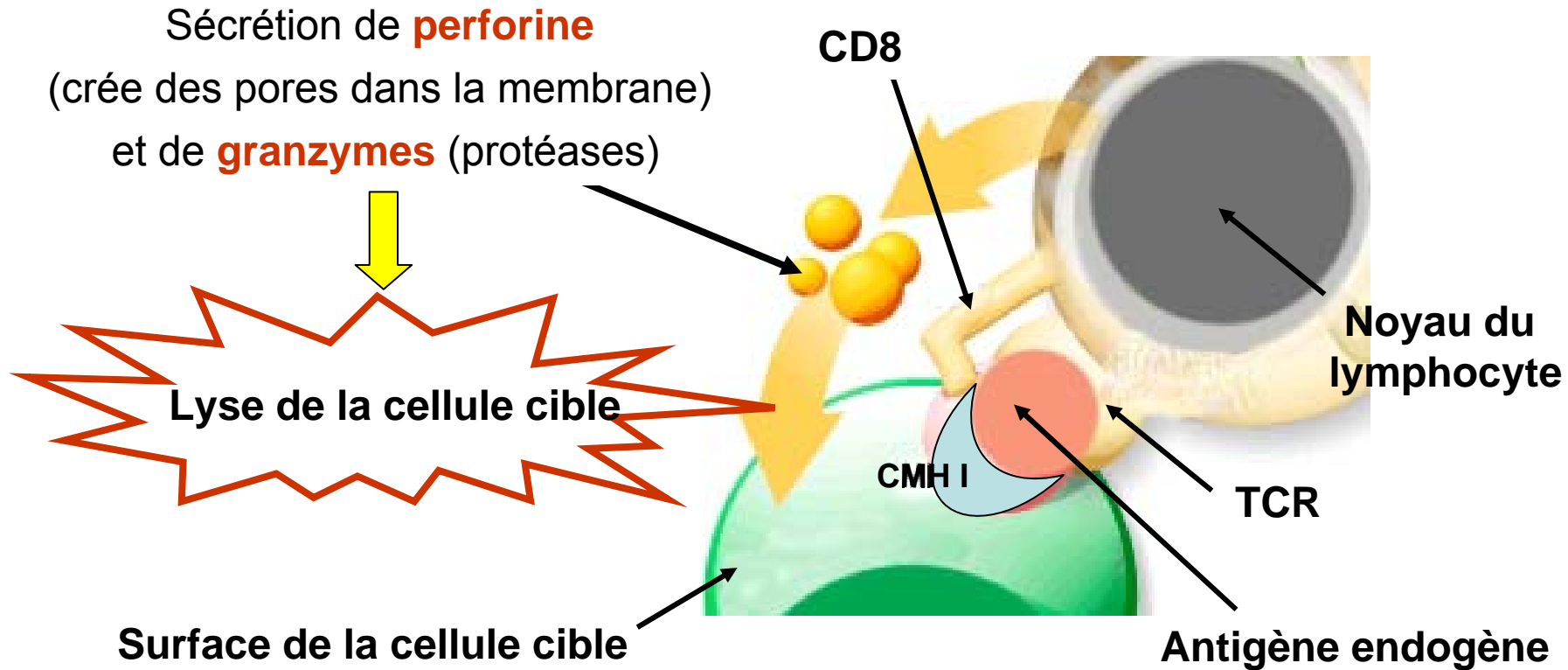
- **Un lymphocyte T donné n'est capable de reconnaître qu'un seul épitope.**

LES LYMPHOCYTES T



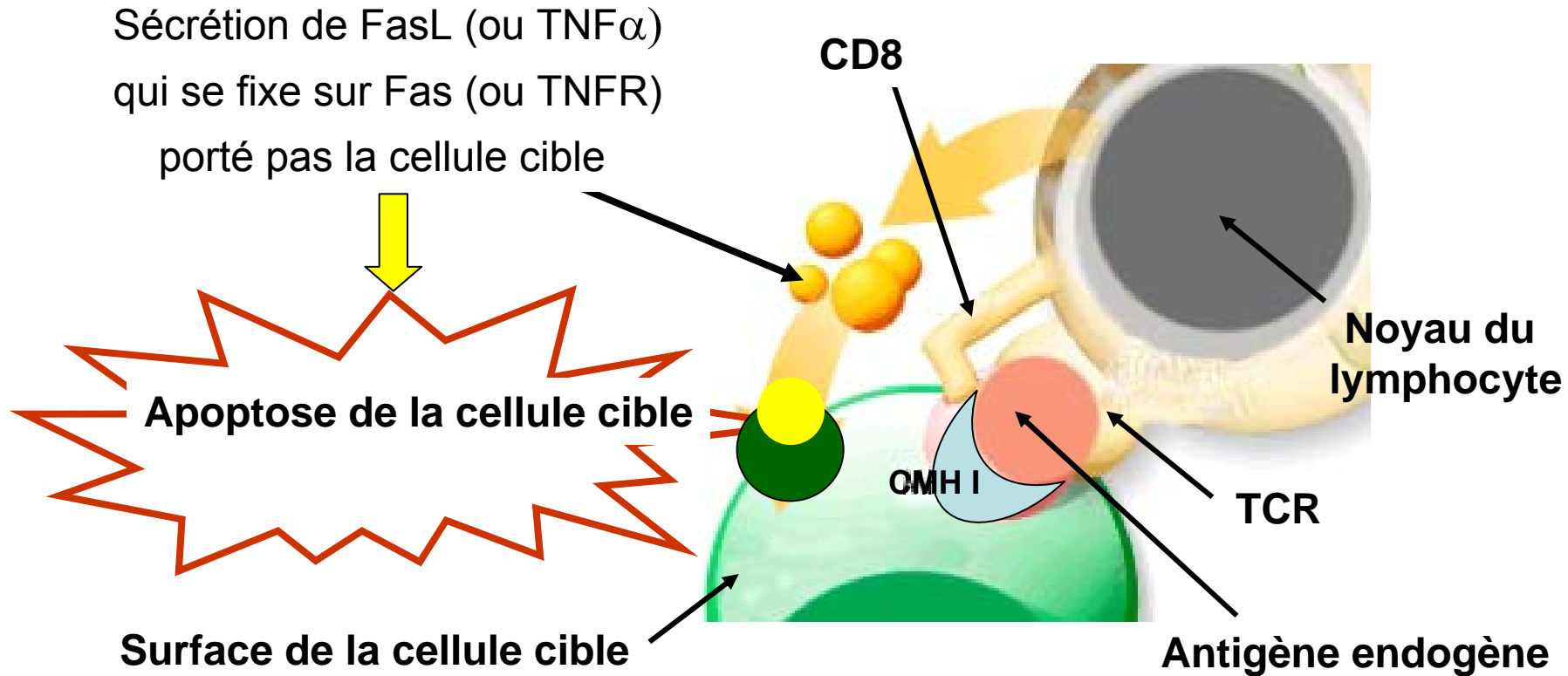
Les lymphocytes CD4+ et CD8+ peuvent être dénombrés grâce à des anticorps spécifiques utilisés en **cytométrie de flux**

LES LYMPHOCYTES T CD8+: LYMPHOCYTES CYTOTOXIQUES (LYMPHOCYTES T_c).



Ils reconnaissent l'antigène présenté par une molécule **CMH de classe I**. Les antigènes présentés sont des **antigènes endogènes** (=synthétisés par la cellule).

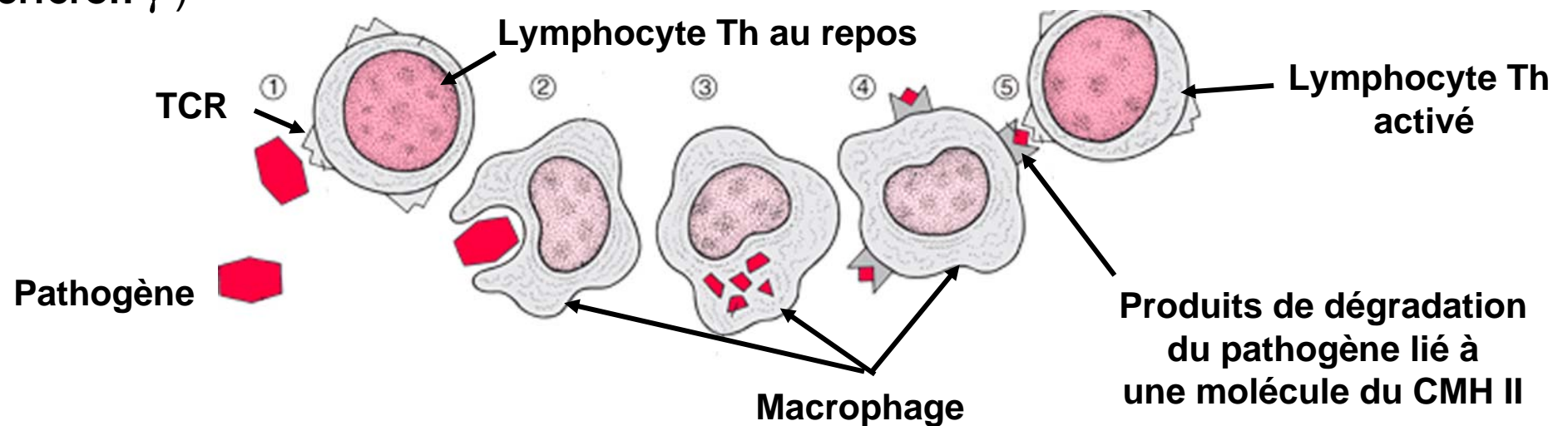
LES LYMPHOCYTES T CD8+: LYMPHOCYTES CYTOTOXIQUES (LYMPHOCYTES T_c).



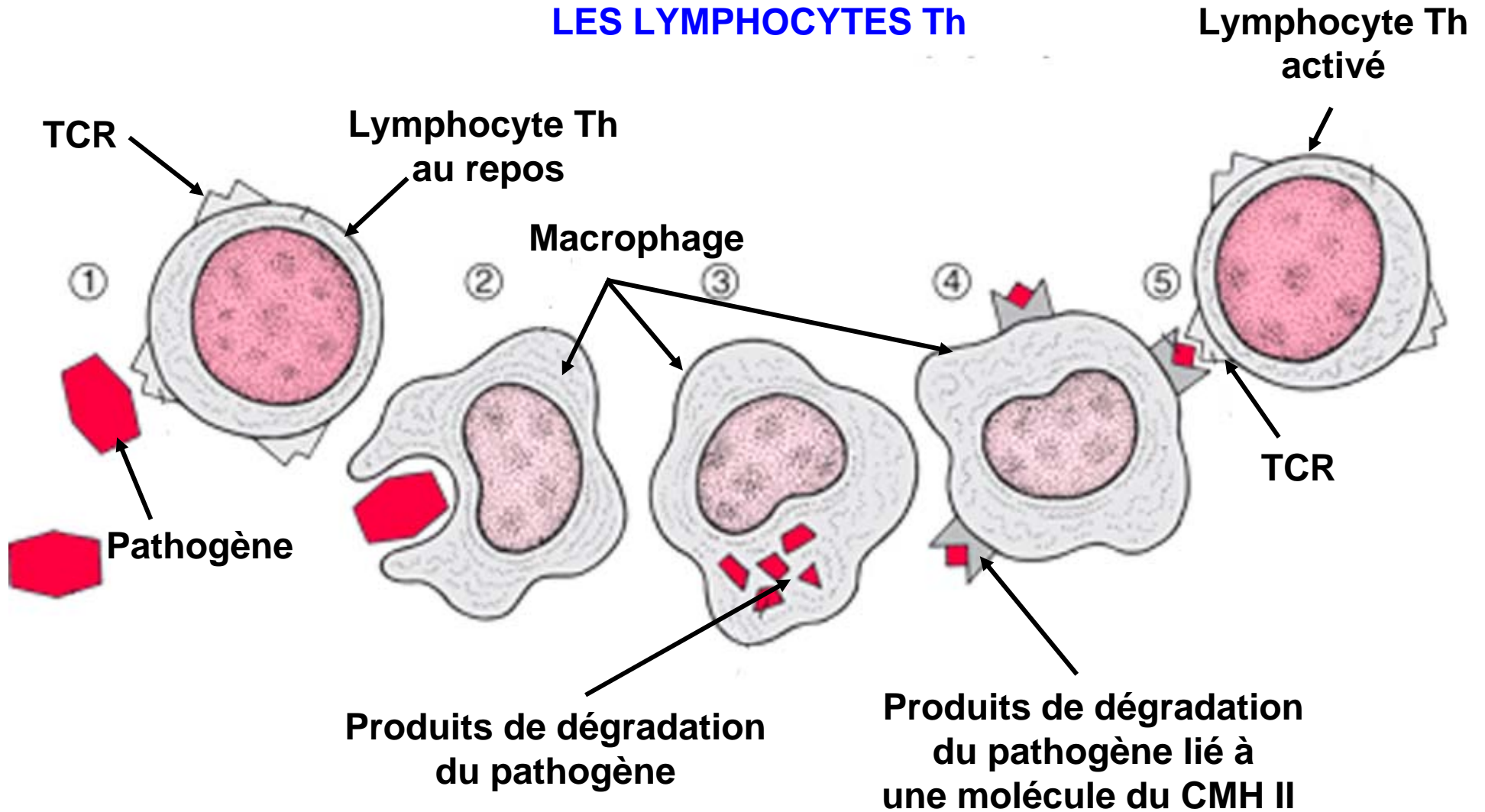
Ils reconnaissent l'antigène présenté par une molécule **CMH de classe I**. Les antigènes présentés sont des **antigènes endogènes** (=synthétisés par la cellule).

LES LYMPHOCYTES T CD4+: LYMPHOCYTES HELPERS OU T AUXILIAIRES

- Les lymphocytes Th reconnaissent les antigènes présentés par les molécules **du CMH de classe II**. Les antigènes présentés sont des **antigènes exogènes** qui ont été endocytés par **des cellules présentatrices d'antigènes**.
- Leur rôle est de réguler les fonctions des autres cellules de la réaction immunitaire : lymphocytes Tc, lymphocytes B (= induction de la sécrétion d'anticorps), macrophages (= activation)
- Les Th exercent ces fonctions par à leur sécrétion de cytokines (ex: **interleukine 2**, **interféron γ**)



LES LYMPHOCYTES Th



LES LYMPHOCYTES NI T NI B OU LYMPHOCYTES NK (NATURAL KILLER)

- ne portent aucun des marqueurs B ou T;
- sont **fonctionnellement des lymphocytes cytotoxiques** qualifiés de **cellules spontanément tueuses** parce qu'ils exercent leur effet cytotoxique directement sur les cellules anormales :
 - cellules infectées par des virus ou
 - cellules cancéreuses.
- Un récepteur membranaire détecte la présence d'anticorps anti-tumoraux ou anti viraux à la surface des cellules.

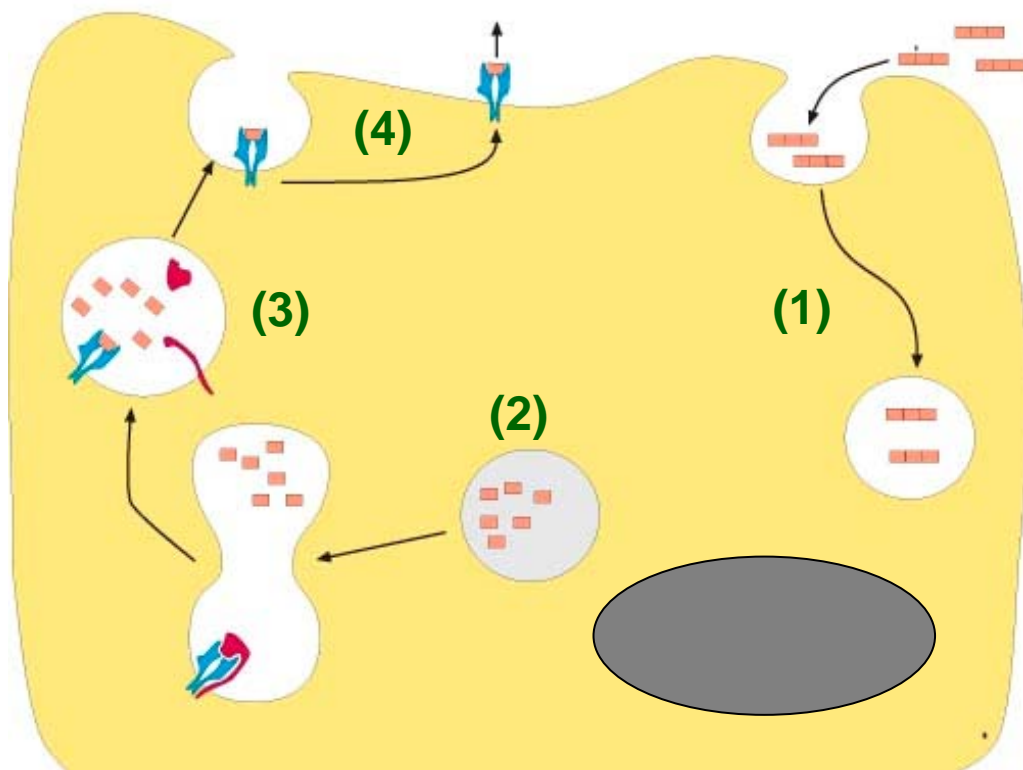
LES CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES (CPA)

- **Remarque:** toutes les cellules nucléées de l'organisme, sont aptes à présenter l'antigène aux lymphocytes cytotoxiques (Tc) car exprimant les molécules CMH classe I. Ce ne sont pas, stricto sensu, des CPA, mais **des cellules cibles puisque la reconnaissance conduit à leur destruction.**

LES CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES (CPA)

Ces cellules:

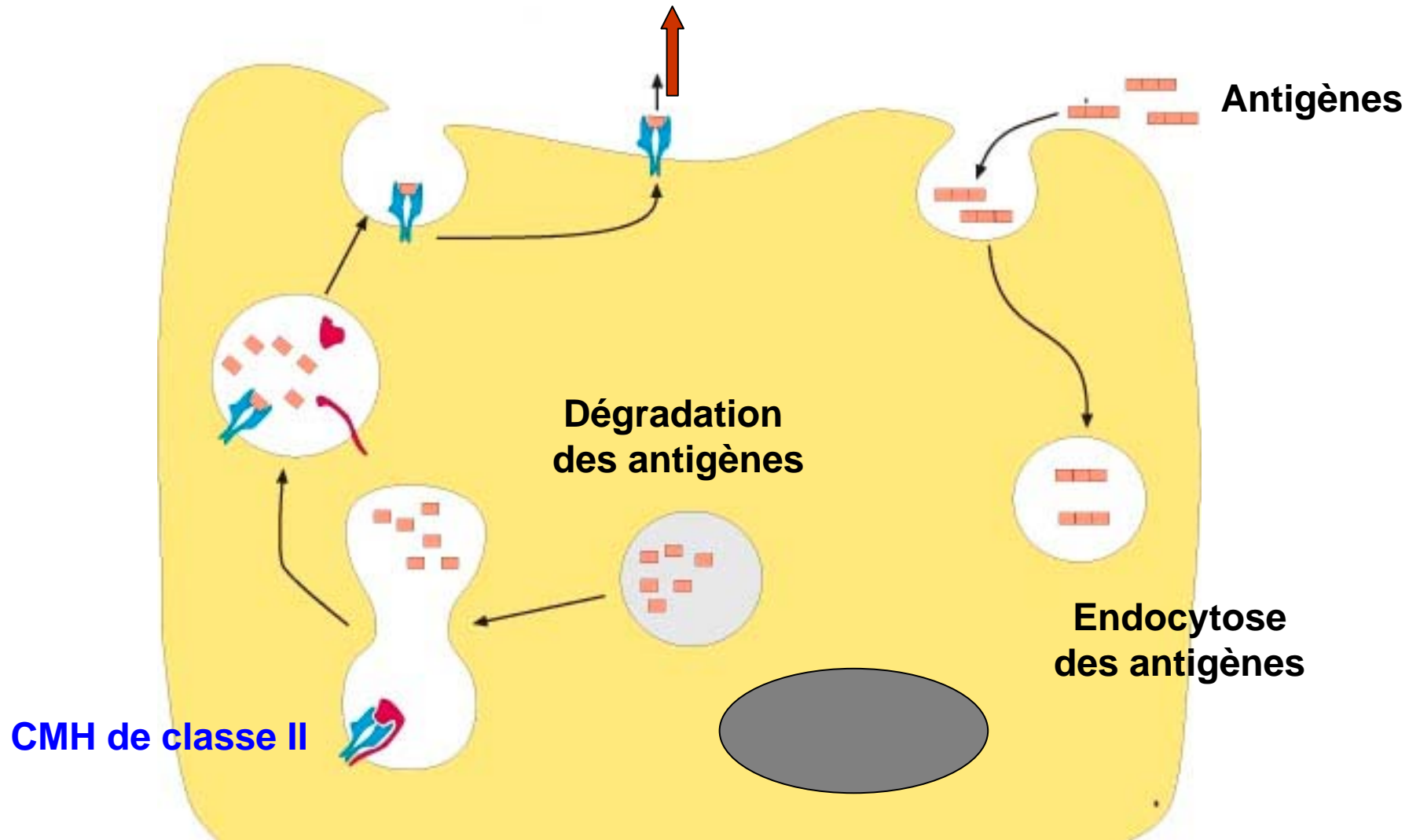
- ont en commun la propriété d'exprimer les molécules du CMH de classe II à leur surface.
- peuvent (1) endocyter les **antigènes protéiques exogènes**, (2) les découper en peptides, (3) les associer aux molécules CMH de classe II.



- (4) L'ensemble migre dans la membrane cytoplasmique pour être présenté aux lymphocytes T-helper (Th).

LES CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES (CPA)

Reconnaissance par, et activation des lymphocytes Th



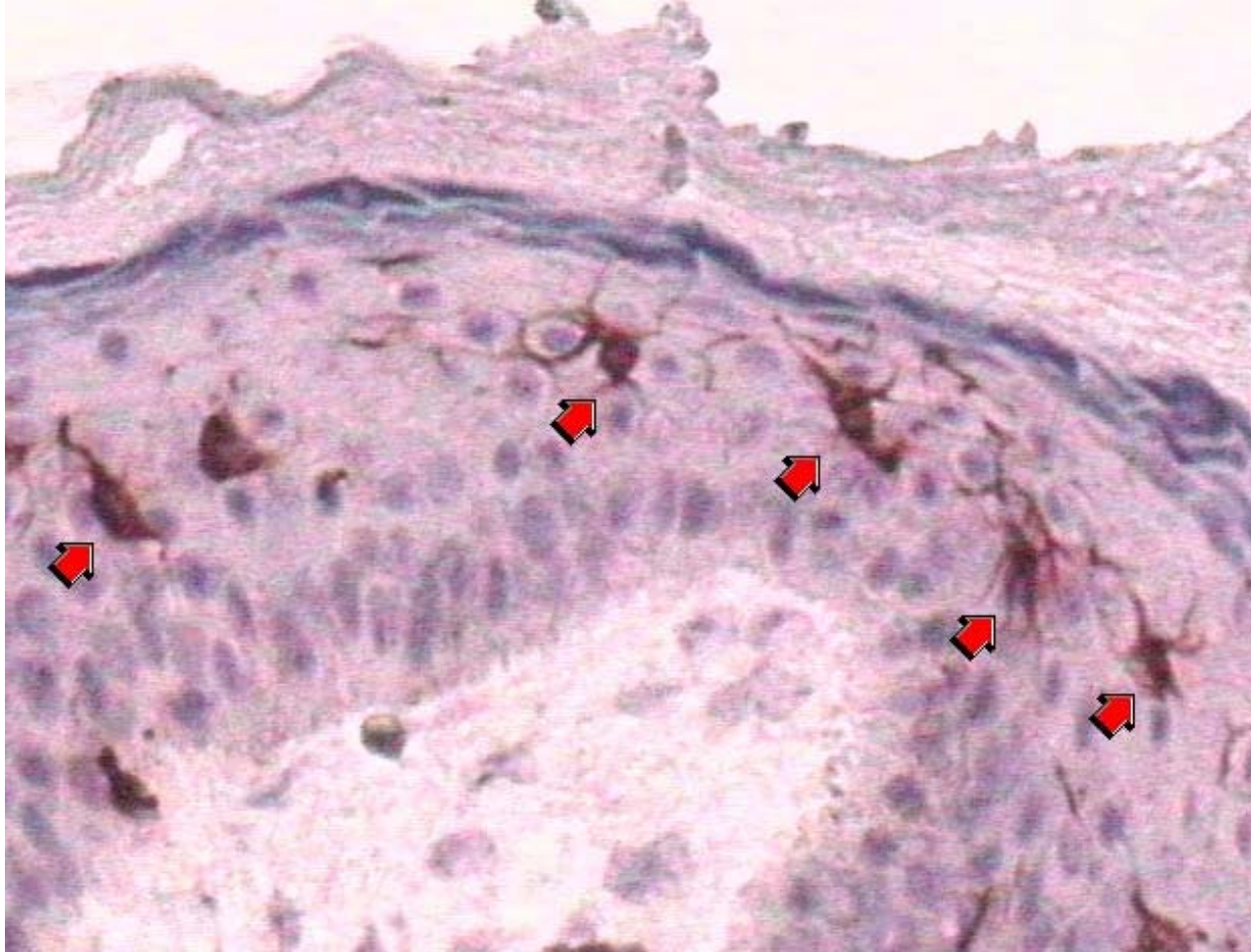
LES CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES (CPA)

- Les principales cellules présentatrices d'antigène sont:
- Les **cellules du système des phagocytes mononucléés**, comprenant les **monocytes** (c'est la forme circulante) et les **macrophages** (c'est la forme tissulaire).
- Les **cellules dendritiques** des tissus lymphoïdes (thymus, rate ganglions lymphatiques)
- Les **cellules de Langerhans** (=cellules dendritiques de la peau)
- Les **cellules microgiales** du SNC



Les cellule dendritiques possèdent des prolongements fins et ramifiés

LES CELLULES PRÉSENTATRICES D'ANTIGÈNES (CPA)



Cellules de Langerhans: mise en évidence par immunohistochimie

L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES: TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

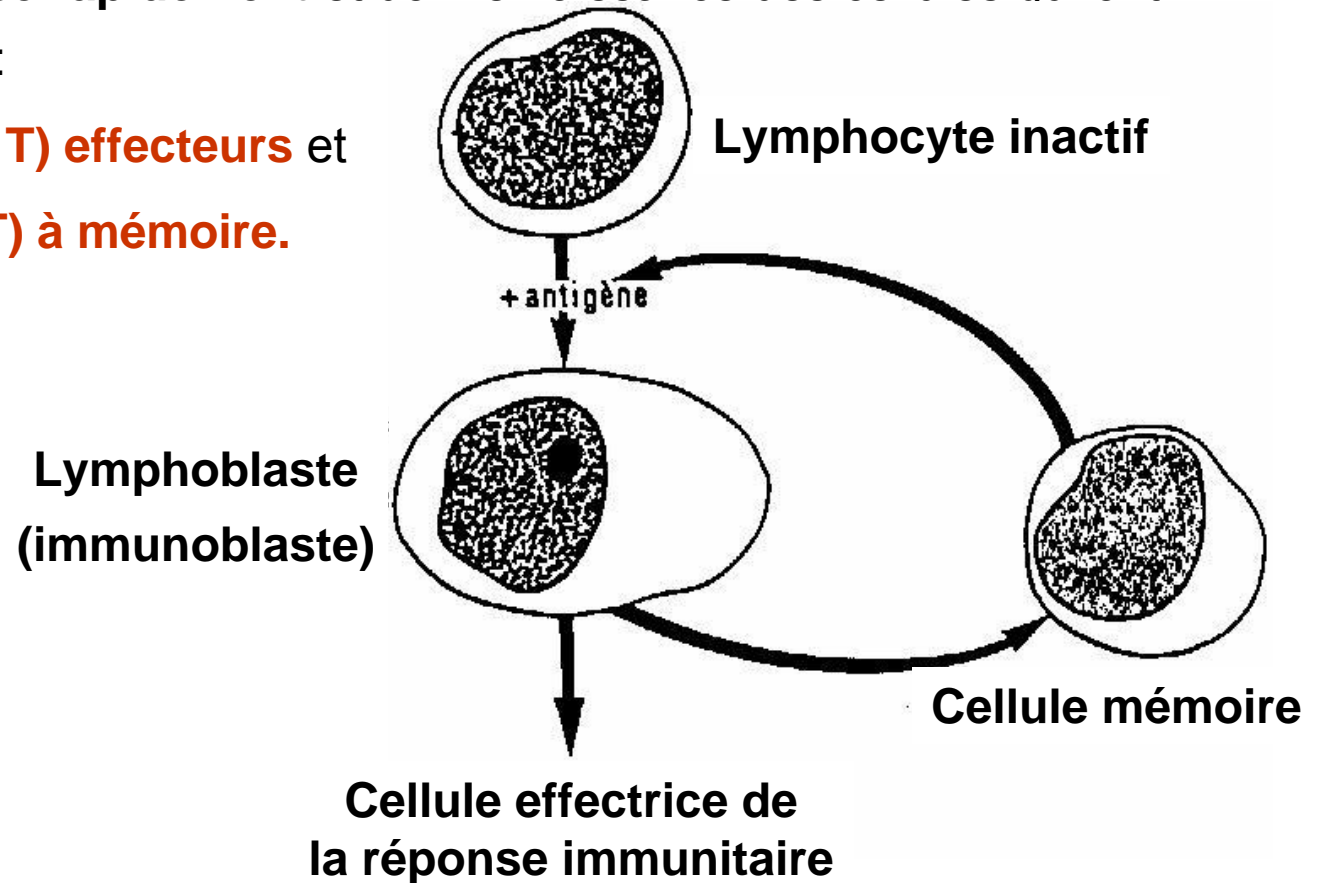
- **L'activation des lymphocytes B est déclenchée par la reconnaissance directe de l'antigène**
- **L'activation des lymphocytes T est déclenchée par la reconnaissance simultanée de l'antigène et de la molécule du CMH de classe I ou de classe II :**
- **molécules de classe I + peptide endogène** reconnus par les lymphocytes **T cytotoxiques**
- **molécules de classe II + peptide exogène** reconnus par les lymphocytes **T- helpers.**

L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

Le **lymphocyte activé** est le siège de modifications morphologiques et physiologiques considérables qui le transforment en **lymphoblaste ou immunoblaste**.

• Le lymphoblaste **se divise rapidement** et donne naissance des cellules qui ont acquis des propriétés nouvelles :

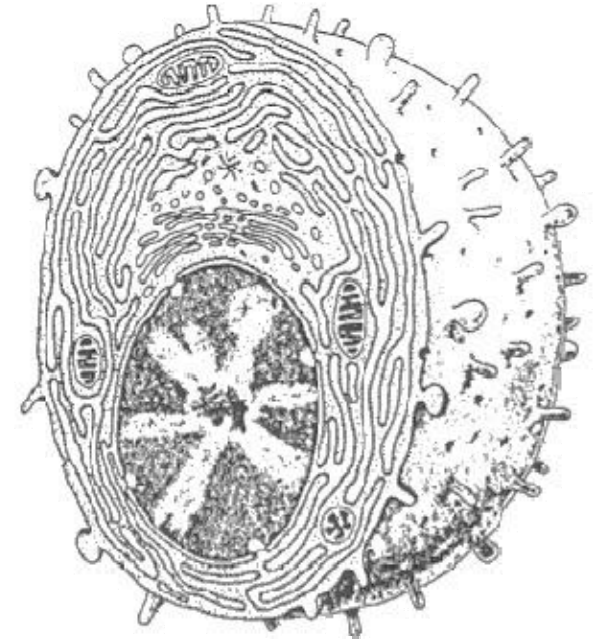
- les **lymphocytes (B ou T) effecteurs** et
- les **lymphocyte (B ou T) à mémoire**.



L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES = TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

(exemple des lymphocytes B)

1. Les lymphocytes B effecteurs sont les **plasmocytes** qui secrètent les **anticorps (immunoglobulines, d'abord de type IgM, puis IgA ou IgG)**, c'est à dire la forme soluble du BCR exprimé par le lymphocyte B activé (=même spécificité antigénique).



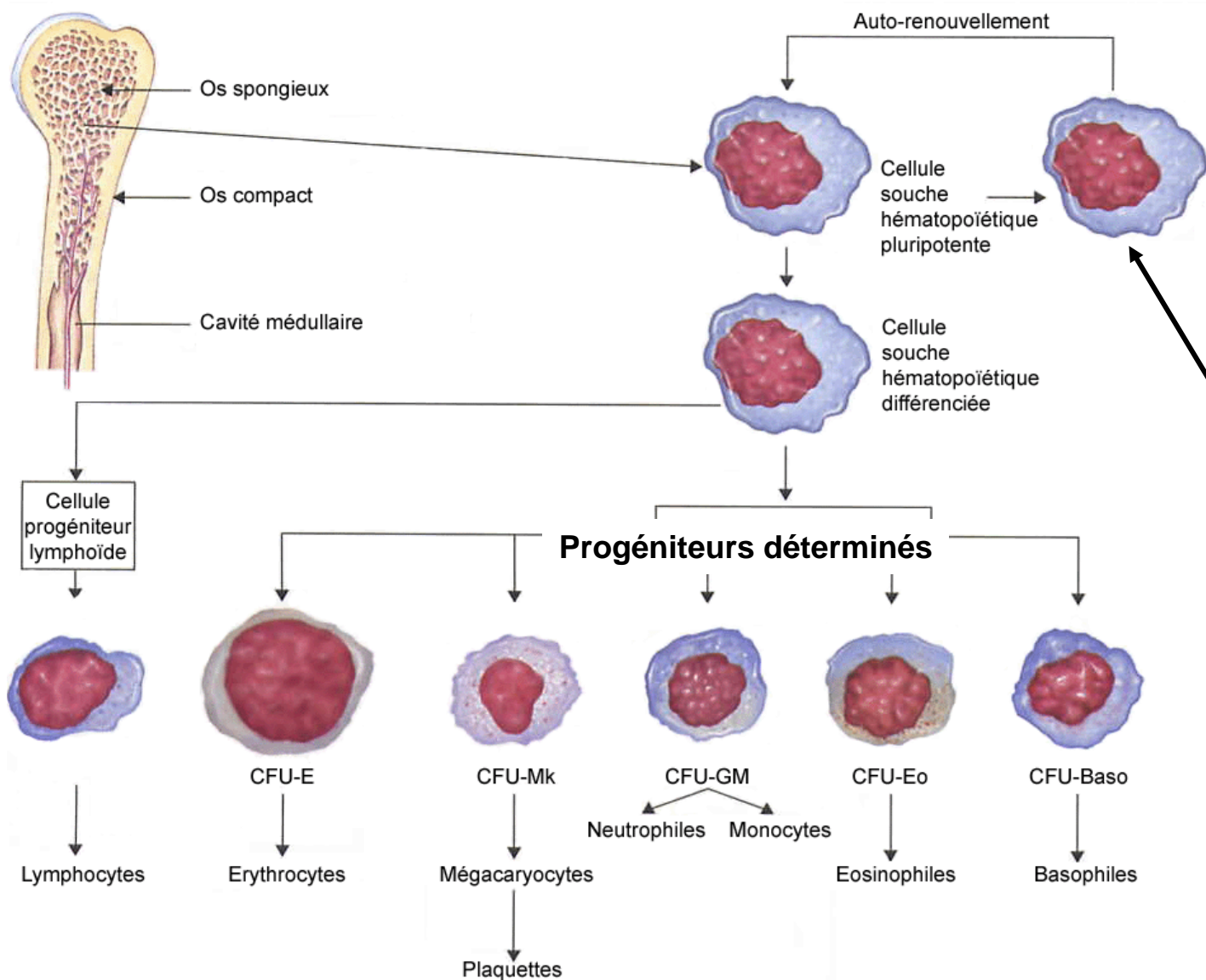
- l'expression des immunoglobulines de surface disparaît, remplacée par des immunoglobulines intracytoplasmiques (d'abord des IgM puis des majoritairement IgG ou des IgA) présentes dans les citernes du réticulum endoplasmique granulaire avant d'être sécrétées

L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES = TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE

2. Les lymphocytes à mémoire (exemple des lymphocytes B) :

- Lors de la **réponse immunitaire primaire** un lymphocyte B reconnaît un antigène (épitope) et se **divise** et se **différencie** en lymphocytes B à mémoire et en plasmocytes.
- Les lymphocytes B à mémoire mémorisent les propriétés de l'antigène les ayant activés et vivent plusieurs dizaines d'années.
- Un nouveau contact avec le même antigène entraîne une **réponse immunitaire secondaire**: les cellules à mémoire se divisent et sont immédiatement activées : la réponse secondaire est donc **plus rapide** et **plus intense** que la réponse primaire
- C'est sur le principe de cette **mémoire immunitaire** que sont réalisés les **vaccins**.

ORIGINE DES LYMPHOCYTES. I. la moelle osseuse



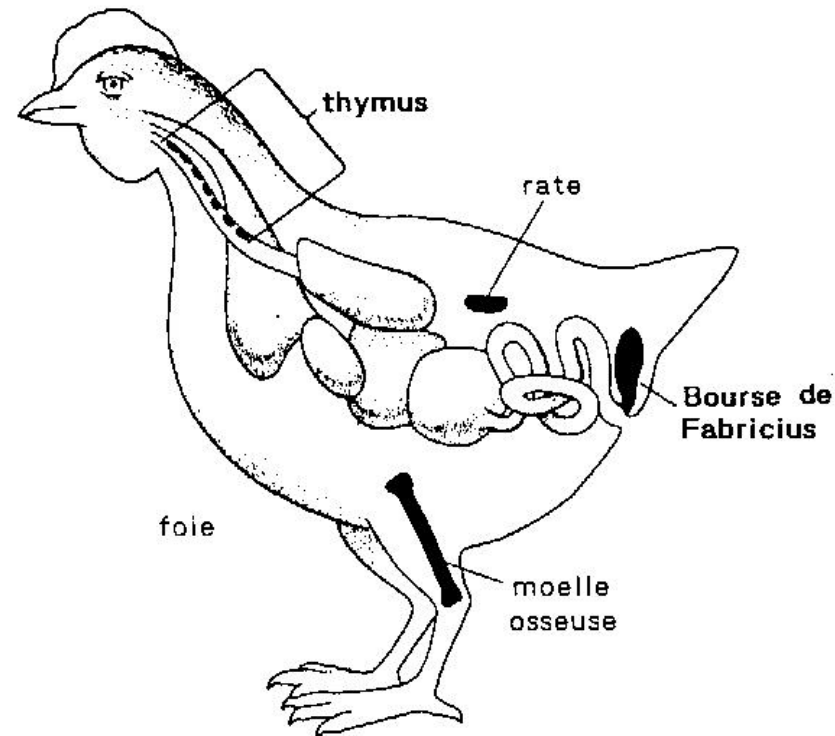
Les lymphocytes pro-T et pro-B sont issus de **cellules souches hématopoïétiques pluripotentes**

- présentes **la moelle osseuse**


- capables de donner naissance à toutes les lignées cellulaires du sang

ORIGINE DES LYMPHOCYTES: II . Les organes lymphoïdes centraux

- Assurent la différenciation et la maturation des lymphocytes médullaires immatures :
- **le lymphocyte pro-T** migre dans le thymus;
- **le lymphocyte pro-B** migre dans la bourse (B) de Fabricius chez les oiseaux.
- Chez l'homme (et les autres mammifères), la moelle osseuse elle-même qui assure la différenciation et la maturation des lymphocytes pro-B.

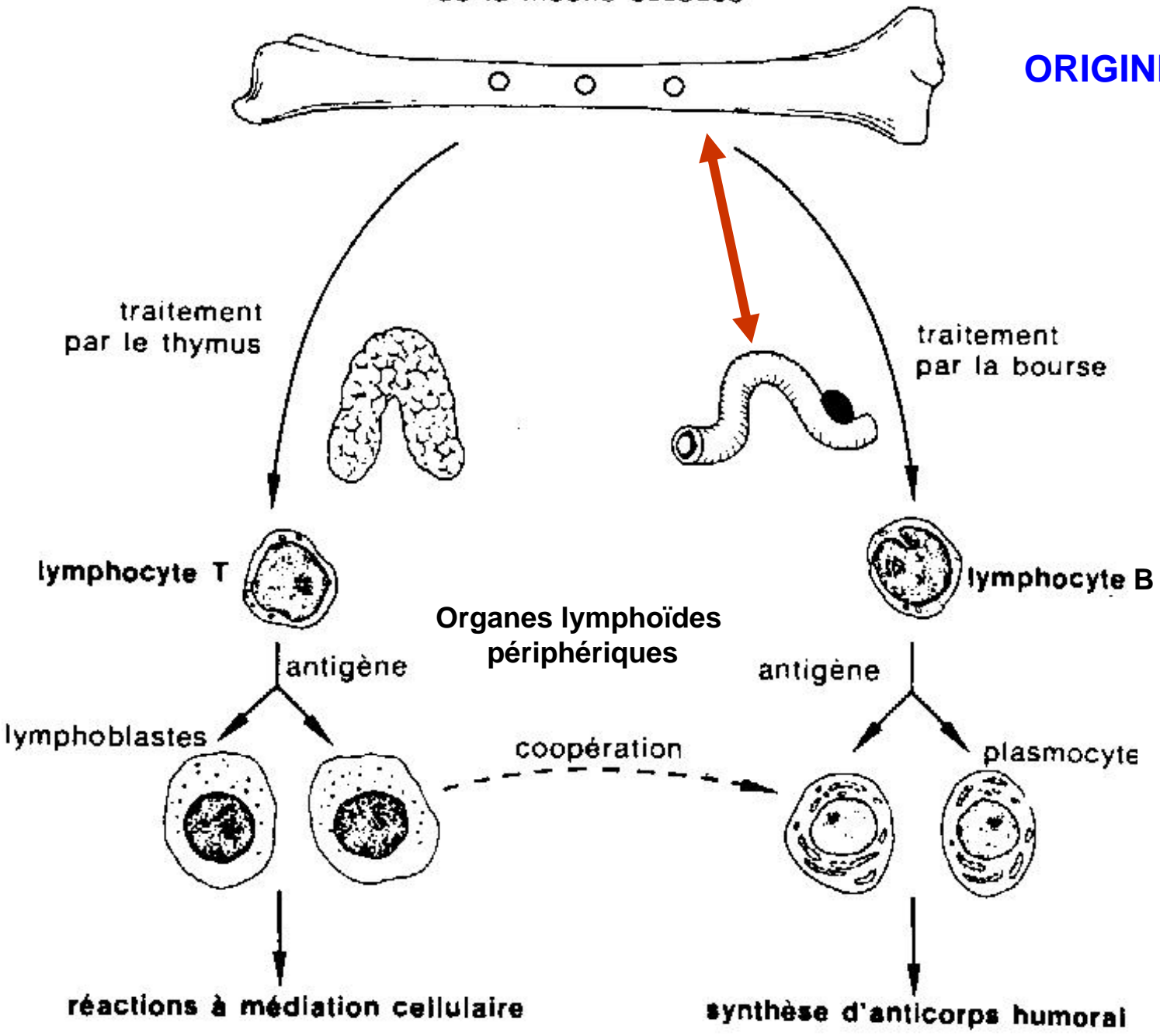


ORIGINE DES LYMPHOCYTES: III. Les organes lymphoïdes périphériques ou organes lymphoïdes secondaires

- Ces organes sont les **ganglions lymphatiques**, la **rate** et le **tissu lymphoïde associé aux muqueuses (plaques de Peyer, amygdales)**
 - Ce sont les lieux de rencontre privilégiés entre antigènes et cellules immunitaires
- 
- **Ils constituent les lieux privilégiés de la transformation lymphoblastique / de la formation des anticorps circulants.**

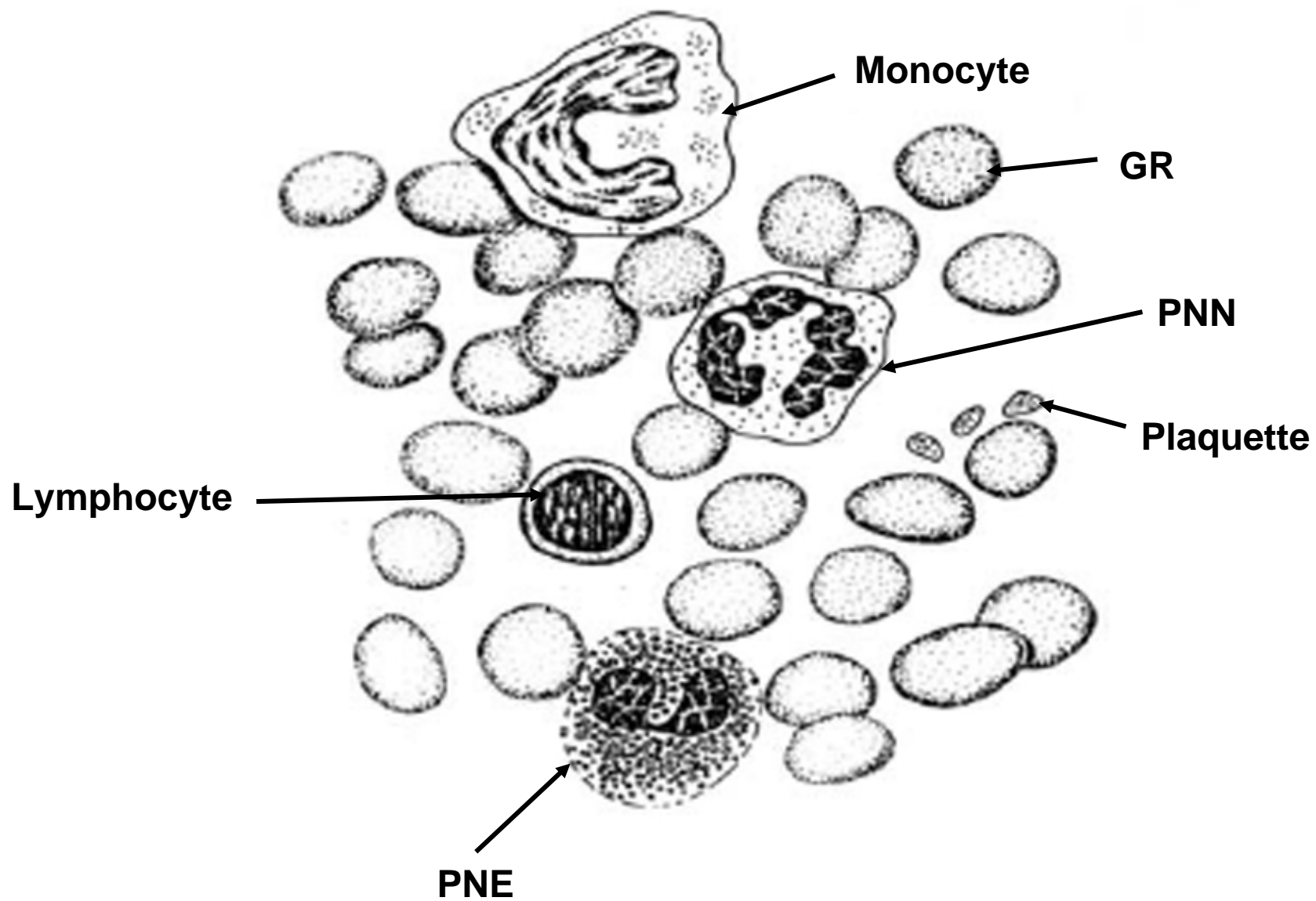
cellules souches
de la moelle osseuse

ORIGINE DES LYMPHOCYTES: RESUME



Cellule		Forme	Taille (en μm)	Noyau	Cytoplasme	Granulations
Globules rouges		ronde	7,5	sans	rose	aucune
Globules blancs	Granulocyte neutrophile	arrondie	10-15	Polylobé (3 lobes) Violet foncé	Peu coloré (rose/jaune clair)	-nombreuses -petite taille -répartition homogène -violet lilas très clair
	Granulocyte éosinophile	arrondie	10-15	Polylobé (2 lobes) Violet	Bleu très clair	-nombreuses -volumineuses -rouge orangé brillant
	Granulocyte basophile	arrondie	10-12	Polylobé (3 lobes serrés) Violet rouge	Rose clair	-peu nombreuses -volumineuses -recouvrant le noyau -violet foncé
	Lymphocyte	arrondie	7-10	Rond - Violet noir Occupe presque tout le volume de la cellule	Très réduit (bleu clair)	aucune
	Monocyte	irrégulière	15-30	Irrégulier Forme de fer à cheval Brun-rouge clair	Gris clair	-nombreuses -fines -rouge
Plaquettes		Irrégulière (discoïde)	4	sans	Bleu clair	-très nombreuses -violet

Annexe 1. Frotti sanguin après coloration de MGG



Annexe 2. Frotti sanguin après coloration de MGG



*Abraham-L Kierszenbaum (2006) **Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique**, de boeck.*

*Alan Stevens, James Steven Lowe (2006) **Histologie humaine (3e Ed)**, Elsevier.*

*Jean-Pierre Dadoune et coll. (2007) **Histologie (2e Ed)**, Médecine Sciences Flammarion.*

*Jacques Poirier, Martin Catala, et coll. (2006) **Histologie: Les tissus (3e Ed)**, masson*

*Jean-Claude Lemahieu
**Le système immunitaire
cellules, molécules et organes de l'immunité**
(disponible sur internet)*