

LE SANG

Tissu conjonctif d'origine **mésenchymateuse**.

Cellules sanguines de 3 EFS : (+ plasma)

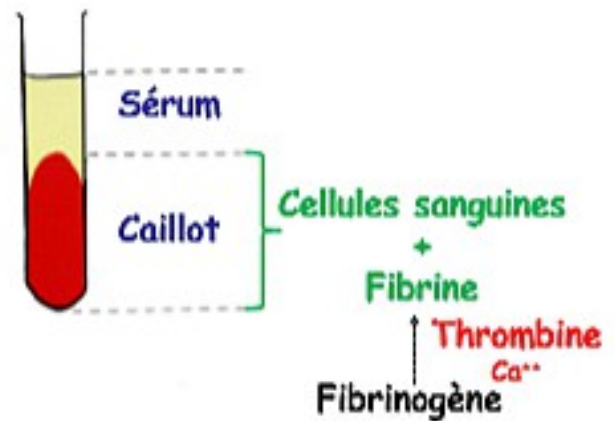
- Les **globules rouges** = **hématies** = **érythrocytes** : cellules qui ont pour rôle le **transport des gaz** et en particulier le **transport de l'O₂**
- Les **globules blanc** = **leucocytes** : cellules impliquées dans la **défense de l'organisme**.
- Les **plaquettes** = **thrombocytes** : cellules impliquées dans la **coagulation du sang**.

A- Méthodes d'étude des cellules sanguines

Condition 1 : recueil dans un tube sec (pas d'anticoagulant)

Si on attend un certain temps le sang va se figer, on va observer la formation d'un **caillot solide** au fond du tube de couleur rouge au-dessus duquel il y a un liquide qui apparaît jaune.

Phénomène **spontanée** et **irréversible** : on ne peut pas dissoudre le caillot car les cellules sanguines sont enserrées dans un réseau de **fibres de fibrines** au sein de ce caillot.

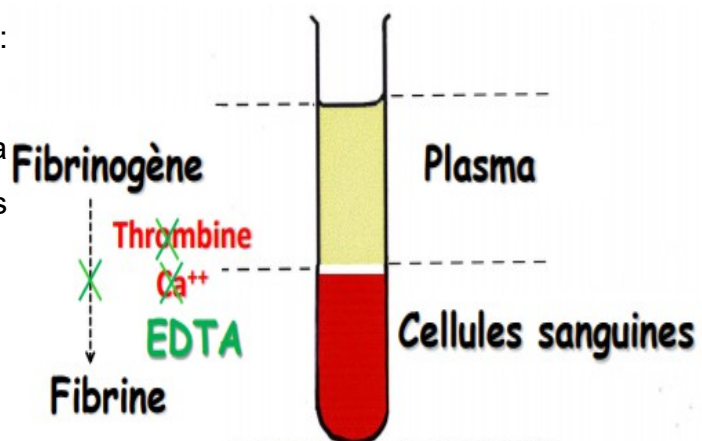


Condition 2 : recueil dans un tube qui contient un anticoagulant de type EDTA

Les cellules vont tomber au fond du tube après sédimentation et on va pouvoir accélérer le phénomène en réalisant une **centrifugation**. On va pouvoir **séparer les fractions cellulaires et plasmatiques** on aura un culot cellulaire au fond du tube surmonté d'un surnageant de couleur jaunâtre qui correspond au plasma. A l'interface entre le culot et ce surnageant il existe un petit **anneau blanchâtre** :

Globules blancs + plaquettes

Phénomène **réversible** si on agite le tube on va pouvoir remettre en suspension les cellules sanguines dans le surnageant plasmatique.



Dans la circulation sanguine les fibres de fibrine vont préexister sous la forme de molécules unitaires de plasma qui sont des molécules de **fibrinogènes** (protéine soluble). Ces molécules sont solubles dans le plasma et après polymérisation vont donner naissance aux **fibres de fibrines**. La **thrombine** quand elle est activée, va assurer la polymérisation de ces molécules en fibrines. L'activation de la thrombine est **dépendante du calcium**.

En présence d'EDTA (chélateur de calcium) → **pas d'activation de la thrombine**, et donc pas de polymérisation des molécules unitaires en fibres de fibrine.

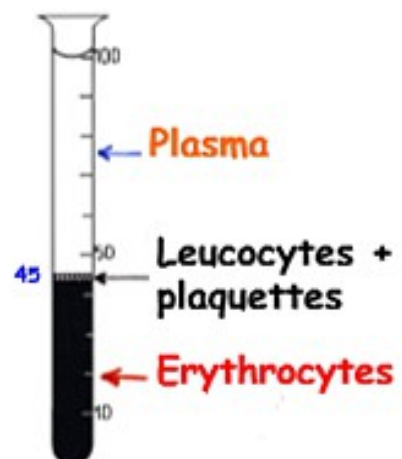
- **Détermination de l'hématocrite :**

Hématocrite → Volume de sang occupé par les globules rouges (anomalies du nombre ou du volume des globules rouges)

On se place dans les **conditions expérimentales n°2**.

Pour déterminer l'hématocrite il faut prendre un tube gradué qu'on remplit de sang jusqu'à la graduation 100. On réalise une centrifugation et on va obtenir un **culot cellulaire** et le **surnageant plasmatique**. Le tube étant gradué, on va pouvoir lire le volume occupé par le culot cellulaire, ici il occupe **45 volumes de sang** (pour 100 volumes de sang donc 45%). Le culot cellulaire apparaît rouge grâce aux **érythrocytes**, et le petit anneau blanchâtre correspond aux **globules blancs** et **plaquettes**, le volume occupé par ceux-ci est **négligeable**. Le volume de sang occupé par le culot cellulaire est le volume occupé par les **seuls globules rouges**. L'hématocrite est exprimé en **pourcentage**.

- Chez l'homme : **48 % +/- 6 % (42 à 54%)**
- Chez la femme : **42% +/- 5% (37 à 47 %)**



Lors d'une hémorragie on va assister à une chute de l'hématocrite, ces paramètres sont facilement déterminés et vont permettre de suivre l'évolution sous traitement.

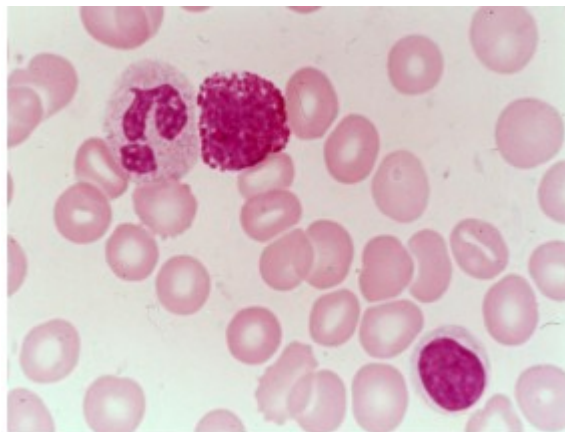
Hématocrite est l'un des paramètres présent dans la **numération- formule sanguine** (hémogramme)

- **Numération** : **comptage** des différentes populations de cellules sanguines **par unité de volume de sang**
- **Formule sanguine**: analyse de **morphologique** par l'**examen cytologique du frottis sanguin**. Effectué au **MO** après coloration.

▪ Frottis sanguin :

On prélève du sang dans un tube qui contient des anti-coagulant (EDTA), on dépose une goutte à l'extrémité d'une lame de verre, la 2^e lame de verre va écraser la goutte et on va avancer la lame pour réaliser l'étalement monocellulaire d'un frottis. La lame est séchée à l'air (dessiccation) et colorée par la coloration de **MAY GRUNWALD (Bleu de Méthylène + Éosine) GIEMSA (Azur de Méthylène + Éosine)** (MGG) : bains successifs des 2 mélanges de colorants :

Ces combinaisons ont permis de décrire différentes populations de cellules qui ont des rôles différents.



B- Globules rouges :

Rôle : Transport O₂ aux tissus grâce à **l'hémoglobine** (protéine globulaire tétramérique) qui permet de **fixer les molécules d'oxygène**.

Hémogramme, paramètres relatifs aux globules rouges (les 3 premiers sont des paramètres de base à partir desquels sont calculés les 2 autres)

- **Hématocrite : Volume de sang occupé par les GR**

Chez l'homme : **48 % +/- 6 % (42 à 54%)**

Chez la femme : **42% +/- 5% (37 à 47 %)**

- **Nombre de globules rouge / unité de volume en Tera/L ($10^{12}/L$)**

Chez l'homme : **5,1 +/- 0,6 Tera/L.**

Chez la femme : **4,7 +/- 0,5 Téra/L.**

- **Taux d'hémoglobine en g/dL de sang : $<3 <3$**

Chez l'homme : **15 +/- 2 g/dL.**

Chez la femme : **14 +/- 2 g/dL**

- **Volume globulaire moyen (VGM) : Hématocrite / nb de GR**

Il nous donnera une idée de la **taille** du globule rouge.

Valeur identique chez l'homme et femme : **90 +/- 10 fL (10^{-15})**

- **Concentration corpusculaire moyenne de l'hémoglobine (CCMH) : Hb / Hématocrite**

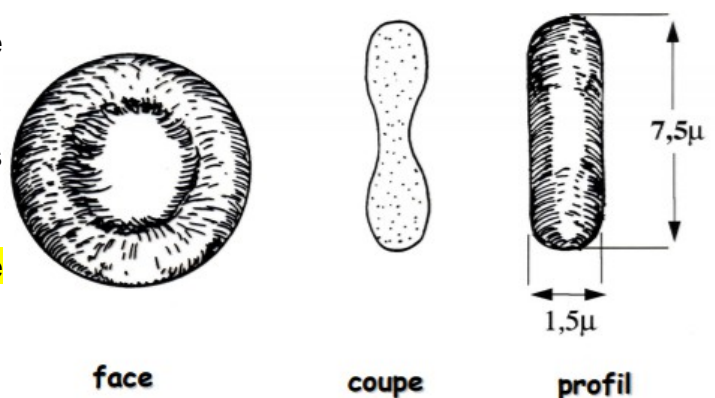
34 % +/- 2 % (36% = valeur maximale)

Le paramètre majeur à regarder en premier lieu : **le taux hémoglobine** qui va représenter la capacité de l'organisme à **fixer** et à **délivrer l'oxygène**.

Si ce taux est abaissé, on parle **d'Anémie** (**$<13\text{g/dL}$** chez l'homme et **12g/dL** chez la femme) : cela va traduire une diminution de la capacité de l'organisme à fixer de l'oxygène et donc une **diminution de l'oxygène apporté aux tissus**.

1- Morphologie et structure :

- cellules très différenciées
- **non sphériques**
- forme disque **biconcave** : arrondies de face et aplaties de profil → augmentation de la surface d'échange + favo les échanges gazeux
- maintien de cette forme : garder un **degré de plasticité** : se déformer.



7,5 µm de diamètre et **1,5 µm d'épaisseur** (en périphérie)

Elle ne possède **pas de noyau** (anucléée) et **très peu d'organites**, elle ne pourra donc pas renouveler ses constituants elle aura donc une **durée de vie limitée**.

Sur un frottis sanguin et observation en MO : coloration **rose/rouge** du cytoplasme, ce sont des **cellules éosinophiles**. Présence d'une **pâleur** au centre de la cellule (lié à la morpho en disque biconcave grâce à l'Hb : pâleur physiologique), partie qui est plus mince, c'est un bon témoin de la forme biconcave de cellule.

▪ **Variation morphologiques pathologiques :**

→ **Anisocytose (taille)**

On peut en distinguer 2 types :

- **Microcytose** : variation de taille **inférieure** à la normale : VGM < 80 fL
- **Macrocytose** : variation de taille **supérieure** à la normale : VGM > 100 fL

On regardera les valeurs du **VGM**

→ **Poïkilocytose (forme)**

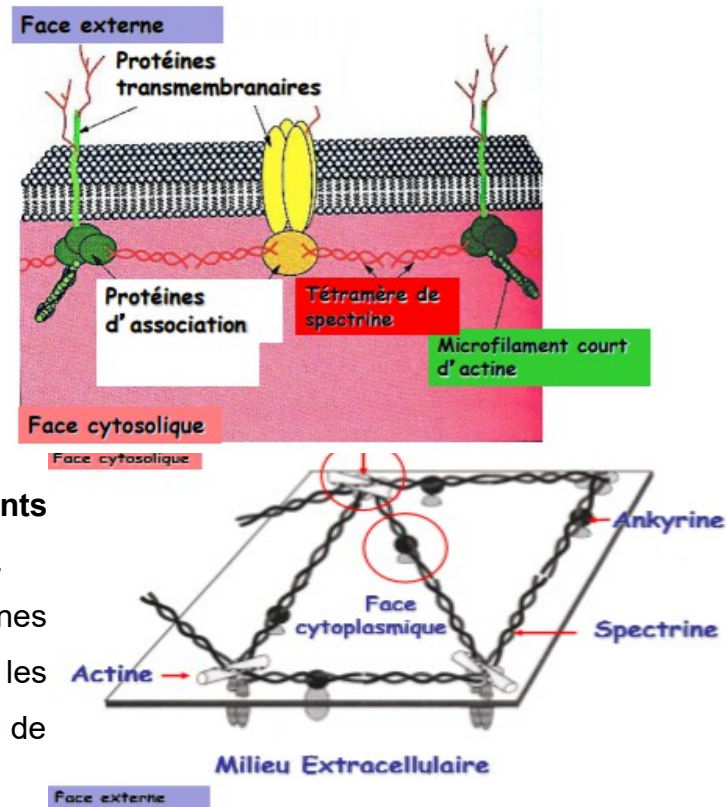
→ **Hypochromie (pâleur) :**

- **CCMH < 32 %**, visible sur les frottis sanguins (c'est l'Hb qui donne sa teinte rouge au sang)
- L'hyperchromie n'existe pas car le taux max est de 36% soit la norme supérieure

Ces paramètres vont permettre de définir le type d'anémie dont souffre le patient. On peut remonter à la cause grâce à ces paramètres.

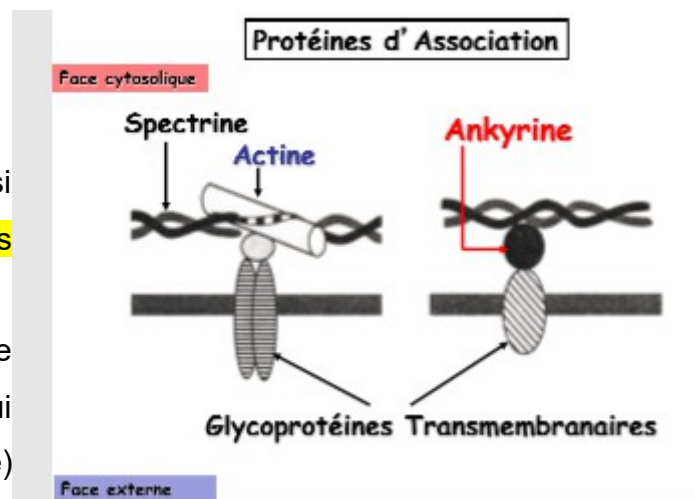
a. Membrane plasmique :

- va permettre à la cellule de conserver sa **forme**, sa **robustesse** et sa **plasticité**.
- maintien de la forme est lié à des interactions protéiques entre des **protéines transmembranaires** et le **cytosquelette** de membrane plasmique : **micro filaments d'actine**, **réseau de Spectrine (tétramères)**.
- Interactions moléculaires grâce aux protéines d'association qui interagissent avec les protéines TM entre ces protéines et le réseau de Spectrine.



Spectrine :

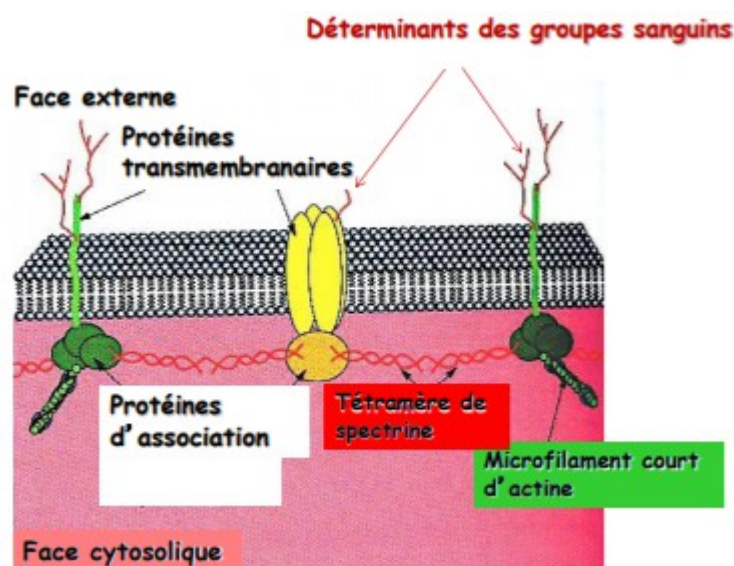
- protéine filamenteuse sous membranaire
- **dimère** (2 chaînes : alpha et bêta)
- Les dimères vont s'agencer par 2 formant ainsi un **tétramère de Spectrine formant les filaments du réseau sous-membranaire**
- Les extrémités libres de ces tétramères de Spectrines vont s'insérer au niveau de zone qui seront les **Nœuds de spectrine** (sch à gauche) au niveau desquels interviennent les **microfilaments d'actine formant un réseau à maille hexagonale**. L'ensemble est rattaché aux **protéines transmembranaires** par des protéines d'association comme l'Ankyrine (sch à droite).



Ankyrine : Protéine d'association qui intervient en dehors des nœuds de spectrine.

- mutation sur les gènes qui codent pour ces protéines (Ankyrine, Spectrine) → **anomalie de structure** de ce réseau → perturbation de leur fonction : **Maladie de Minkowski-Chauffard ou Sphérocytose héréditaire**
- liée à la **mutation d'un gène** qui code pour les **protéines d'ankirine ou de spectrine**

- **absence de pâleur centrale car les gr sont sphériques : ce sont des sphérocytes**
- cellules ne sont plus biconcaves mais **sphériques** → **anomalie de forme**, GR très peu flexibles, très peu déformables.
- Elle implique aussi des **anomalies de taille** des globules rouges (plus petite).
- **GR plus fragiles** : vont perdre leur plasticité, et ne vont pas être aussi déformable et vont être détruit au niveau de capillaires de petits calibre : **hémolyse**.
- Hémolyse entraînera la diminution du nb de GR donc une diminution du taux d'hémoglobine dans le sang, et donc une **anémie**. C'est la **plus fréquente** des **anémies hémolytiques** constitutionnelles **par anomalie de la membrane**.



Versant externe de membrane : les résidus glucidiques (portés par les protéines TM) qui portent les déterminants des groupes sanguins.

Système ABO

GROUPES	G.R Ag	SERUM AC* (=Agglutinines)	% dans la population
A	A	Anti B	45
B	B	Anti A	9
AB	A – B	-	3
O	Ni A ni B	Anti A – anti B	43

2 antigènes co-dominants : A et B

Dans les mois qui suivent la naissance, l'individu va dvlp des Ac naturels contre les Ag absents sur ses GR.

*Ac « *naturel* » : ne **peuvent pas** franchir la barrière placentaire (ce sont des **IgM**).
Essentiel car il est fréquent que le fœtus ne porte pas le même gr sanguin que la mère.
Ils sont aussi appelés Agglutinines car au contact des Ag contre lesquels ils sont conçus ils vont induire une agglutination des hématies puis une lyse par destruction membranaire.

Ac *acquis* : **peuvent** franchir la barrière placentaire (ce sont des **IgG**), dvlp après erreur

Lors d'une transfusion, la règle est de transférer au patient des **hématies iso-groupes**.

O → **donneurs universels** (car pas d'Ag sur les GR)

AB → **receveurs universels** (car pas d'Ac Anti-A ou anti-B)

▪ **Système rhésus**

85% porteurs de l'antigène D : **RH⁺**

15% dépourvus d'antigènes D (d) : **RH⁻**

Antigène D est dominant

Dans ce système il n'y **pas d'anticorps naturels anti-rhésus**, les anticorps anti rhésus seront des **anticorps acquis** (de type IgG):

- Accident transfusionnels
- Grossesses

Ils sont responsables de ***l'anémie hémolytique néo natale par incompatibilité Rhésus foëto-maternelle***.

Parents : H Rh + (DD ou Dd) x F Rh – (dd)

Enfant : Rh + (Dd)

Circonstances d'apparition : mère **RH⁻** qui porte un enfant **RH⁺**.

- L'enfant va se développer normalement pendant la majeure partie de la grossesse
- proche du terme : modifications de la barrière placentaire : circulation de GR fœtaux **RH⁺** dans la circulation maternelle qui est **RH⁻**
- induction **réponse immunitaire maternelle : production anticorps anti-rhésus de type IgG** qui sont capables de passer la barrière placentaire et de passer dans la circulation fœtale.

- Ces anticorps vont se fixer sur les **antigènes D** et entraîner la **destruction des hématies** par **hémolyse**. Destruction des GR → **diminution du taux d'hémoglobine** → **anémie hémolytique chez l'enfant**.

Lors d'une première grossesse cette séquence d'événement n'a pas le temps de se poursuivre jusqu'à l'anémie, en revanche s'il n'y a aucun traitement l'organisme maternel peut se sensibiliser à l'antigène Rhésus et lors d'une 2^e grossesse : production rapide de taux d'anticorps anti rhésus et là ils auront le temps de réaliser tous les événements.

Pour **prévenir** cette maladie : on administre à la mère, au dernier trimestre et quelques heures après accouchement, des anticorps anti rhésus (Ig anti D), qui vont avoir pour but de détruire, dans la circulation maternelle, les éventuels GR **RH⁺** avant qu'ils ne provoquent une réponse immunitaire.

Si traitement mal fait ou pas fait et que l'enfant présente de l'anémie, il va falloir réaliser un traitement **curatif** de l'anémie du fœtus par **transfusion d'hématies RH⁻** (car ils ne seront pas détruits donc l'anémie sera corrigée, c'est cependant une intervention lourde).

b- Cytoplasme :

- 2/3 de la masse : Eau, ions, enzymes, glucose.
 - **1/3** de son contenu est constitué d'Hémoglobine (chez l'Homme en général Hb A)
 - **1 fraction protéique** : molécule de **Globine** (Hb A : tétramère avec 2 ch. alpha et 2 ch. bêta)
 - **1 fraction non-protéique** : **4** molécules d'**Hème** (contenant un atome de fer à l'état ferreux Fe^{2+} qui est capable de fixer une molécule de dioxygène par hème dc 1 Hb peut fixer 4 O₂ : quand O₂ fixé on parle d'**oxyHb**).
 - Ils transportent de l'O₂ mais aussi du CO₂ (25% du CO₂ total) sous la forme de **CarbaminoHb** (= Hb qui a fixé réversiblement du CO₂, différent de la CarboxyHb : Hb lié irréversiblement au Monoxyde de carbone CO)
- Rôle → transport des gaz

Pour assurer son rôle le globule rouge va devoir lutter contre 2 dangers :

1. **Disposer d'hémoglobine fonctionnelle :**

- dans le cytoplasme se réalisent des réactions d'oxydation qui vont générer des molécules à partir d'Hb : des **méthémoglobines** par oxydation **du fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+}** : Incapable de fixer O₂.
- Pour lutter contre ce phénomène : **Méthémoglobine Réductase** : va réduire les

atomes de **fer ferrique en fer ferreux** pour restaurer les molécules fonctionnelles à partir de molécules qui n'étaient plus fonctionnelles.

Cette enzyme fonctionne à l'aide de coenzymes provenant de la glycolyse (qui se produit dans le cytoplasme du GR).

2. **Conserver forme pour conserver degré de plasticité :**

- doit pour cela **lutter en permanence contre une hyperhydratation** : grâce aux **pompes Na^+/K^+** membranaires (Sortie de 2 Na, entrée de 3 K, transport actif 1aire) qui fonctionnent grâce à l'ATP issu du **catabolisme du glucose (glycolyse)**.

Quand cette cellule aura épuisé son stock de méthémoglobine réductase : GR vieilli.

Durée de vie limitée à **120 jours**, les hématies vieilles vont être détruites par **hémolyses physiologiques qui se produit majoritairement en intra tissulaire**, et ces GR seront éliminés par **phagocytose** par les **macrophages** qui sont dans la moelle osseuse hématopoïétique, la rate et le foie.

2- **Origine et formation : Érythropoïèse**

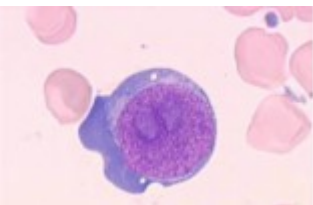
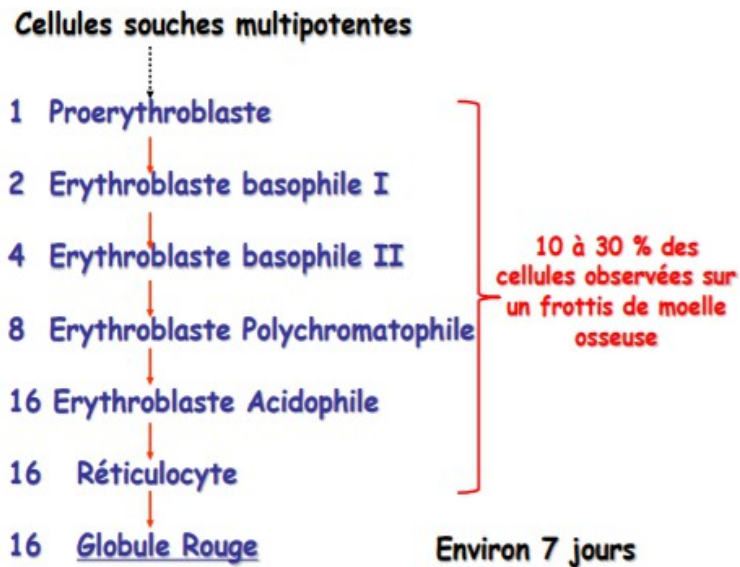
- Formées dans **moelle osseuse hématopoïétique** selon un programme de différenciation et de maturation : **érythropoïétique**.
- Chaque jour, le **120^e des hématies** est détruit.
- Quotidiennement la moelle osseuse va assurer la perte des hématies.
- La moelle osseuse est capable d'augmenter son niveau de production de façon élevée pour **compenser les pertes physiologiques**.
- Il existe un stock de cellules : **cellules souches multipotentes** qui sont capable de donner naissance à **toutes les cellules sanguines**
- vont se diviser et donner naissance à un très grand nombre d'éléments cellulaire intermédiaires qui vont permettre une **amplification cellulaire**.
- A la fin de division on aura un stade cellulaire **proérythroblaste** : premier stade cellulaire **morphologiquement identifiable** comme appartenant à la lignée de cellules et qui donneront naissances a des GR : éléments cellulaires déterminés
- L'ensemble de ces cellules sont des précurseurs
- 7j : 6j de maturation dans la moelle osseuse hématopoïétique et 24h dans la circulation sanguine (tous sauf le gr sont identifiables sur un frottis de la moelle osseuse

hématopoïétique)

- Au cours de cette érythropoïèse, on va avoir une accumulation (synthèse) dans le cytoplasme d'Hb → cytoplasme devient de + en + rose

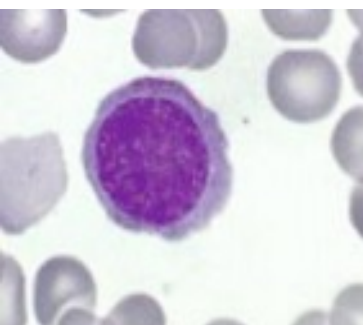
Le noyau est présent du pro érythroblaste jusqu'à l'érythroblaste acidophile (le noyau se concentre de + en + (diminue en taille) avant d'être expulsé)

La cellule va être de + en + petite au fur et à mesure de la maturation



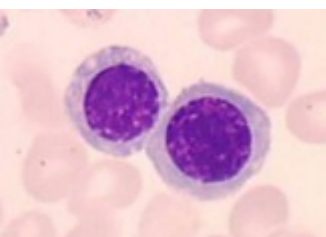
1 proérythroblaste :

- cellule jeune, la plus immature de la lignée érythroblastique
- ronde
- de **grande taille**,
- noyau rond, arrondi, régulier avec nucléoles
- cytoplasme très basophile (bleu)



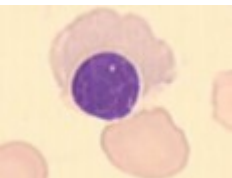
2 érythroblastes basophile I / 4 érythroblastes basophiles II :

- il est très difficile de distinguer les érythroblastes basophiles 1 des érythroblastes basophiles 2)
- + petits que les proérythroblastes
- identiques avec début synthèse d'Hg qui s'accumule dans le cytoplasme : responsable de **l'éosinophilie** du cytoplasme.
- Noyau rond qui se densifie (pas de nucléole, la chromatine se condense)
- Cytoplasme un peu – basophile



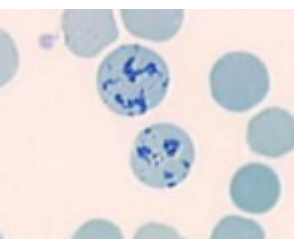
8 érythroblastes polychromatophiles :

- + petits que les érythroblastes basophiles 1 et 2
- noyau rond, chromatine bcp + condensé
- cytoplasme ni basophile ni acidophile, coloration intermédiaire (d'où le terme polychromatophile) → le cytoplasme commence à se charger en Hb



16 érythroblastes acidophiles :

- taille quasi égale à celle des GR
- cytoplasme éosinophile
- noyau tout petit, chromatine **très condensé** et **pycnotique**.
- Incapable de se diviser, seulement de maturer
- Cytoplasme avec coloration quasi égale à celle d'un GR normal : Hb +++



16 réticulocytes (*stade cellulaire intermédiaire*) :

- cellule **anucléée, taille quasi égale au GR**
- **Sur une coloration au MGG, on ne peut pas différencier un Réticulocyte d'un GR**

- mise en évidence avec un colorant Bleu de Crésyl Brillant qui va se précipiter à niveau des vestiges de REG (qui ne sont pas présent chez les GR)
- Restent dans la moelle osseuse **pendant 24h**
- Puis elles vont atteindre le compartiment sanguin où elles vont rester **pendant 24h**.
- C'est le seul précurseur médullaire que l'on peut observer dans **moelle et le sang circulant dans des conditions physiologiques**.
- Dans une ponction veineuse, ils représentent **1% des GR**.
- Ce taux est un bon reflet de l'activité médullaire (production de cellules sanguines par la moelle osseuse).

16 GR maturés

Il faut environ **7 jours** pour que **1 proérythroblaste** donne naissance à **16 réticulocytes** donc **16 GR**.

La 1ere cellule morphologiquement identifiable est le proérythroblaste, la lignée pro jusqu'au réticulocyte représente **10 à 30 %** des cellules que l'on peut observer sur un frottis.

▪ **EPO Érythropoïétine (spé de la lignée érythrocytaire) :**

Hormone, facteur de croissance sécrétée par les **cellules rénales**, qui a différents niveaux d'actions :

- **Stimule la différenciation** des cellules souches multipotentes en pro érythrocytes
- Elle est capable **d'induire la synthèse d'Hb (aug vitesse de formation)**
- **Stimule sortie réticulocyte** de la moelle osseuse vers le compartiment sanguin.

Le niveau de sécrétion de l'EPO est sous la dépendance du degré d'oxygénation tissulaire rénale :

- **Hypoxie** : **augmentation EPO**, pour stimuler la production de GR pour augmenter le nombre de transporteurs de l'O₂
- **Hyper oxygénation** : **diminution sécrétion EPO**

▪ **Fer**

Toute carence en fer perturbe l'érythropoïèse, → baisse Hb → **anémie**

Viande rouge, légumes secs

▪ **VIT B12 et acide folique (B9)**

Éléments indispensables à la synthèse d'ADN très importante pour assurer le nombre de division cellulaire (rapide), si carence = anémie

B12 : Protéines animales

B9 : Protéines animales, fruits et légumes verts crus

C- Globules blancs :

7 +/- 3 G/L (4 à 10 G/L).

Anneau blanchâtre entre plasma et culot de GR (après centrifugation en présence d'EDTA)

On distingue selon la morphologie du noyau :

- Les **polynucléaires ou granulocytes** ont un noyau **polylobé**, elles referment dans leur cytoplasme des granulations : **granulocytes**. 3 populations selon les affinités territoriales de leurs granulations :
 - **Neutrophiles** (beiges marrons)
 - **Eosinophiles** (granulations qui présentent une affinité pour l'éosine)
 - **Basophiles** (granulations qui ont une affinité pour les colorants basiques)

- **Mononucléaires :**

- **Lymphocytes**
- **Monocytes/ macrophages**

Ils ont un **rôle de défense** (bactéries, virus, parasites, poussières, particules ; Tout ce qui est extérieur à l'organisme) car tous sont doués de propriété de **diapédèse** : quitter compartiment vasculaire en franchissant de revêtement endothélial pour rejoindre le compartiment tissulaire (où se trouvent les agents extérieurs) en réponse à des signes d'inflammation.

• **Hyperleucocytose**

- **Augmentation** du taux de globules blancs
> 10 G/L

• **Leucopénie**

- **Diminution** du taux de globules blancs
< 4 G/L

1- Polynucléaires :

1.1- Neutrophiles :

a- Morphologie :

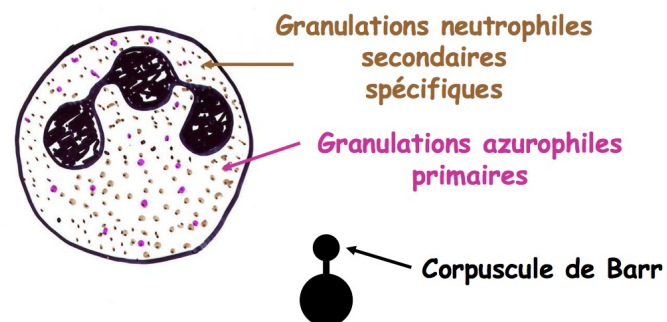
Principal agents anti-bactérien

- Les plus nombreux des GB : **60%** chez adulte
- Taux normal : **2 à 7,5 G/L**

Frottis sanguin :

- Cellules **arrondies**
- **12 µm de diamètre**
- Noyau unique **polylobé** (3 en général) et **granulations** cytoplasmiques
- Chromatine **condensée**, avec plusieurs lobes.
- **Pas capable de se diviser.**

Polynucléaire neutrophile



Les granulations cytoplasmiques :

- **Les azurophiles ou primaires :**

- **Peu nombreuses**, qui apparaissent colorées en **pourpre**.
- Primaires car elles apparaissent en premier dans la formation (au sein de la moelle osseuse hématopoïétique)
- Communes à l'ensemble des polynucléaires

- **Neutrophiles ou secondaires ou spécifiques :**

- Spécifiques de ce type cellulaire, **plus nombreuses**.
- Pas d'affinités particulières ni pour les colorants basique ou acide : elles seront colorés en **beige**.
- Apparaissent en second lors de la formation de ces cellules dans la moelle osseuse.
- Petite taille **0,2 µm de diamètre (plus petites que les 1aires)** = limite pouvoir séparateur MO : **aspect homogène beige** du cytoplasme de ces cellules (apparaissent sous aspect de fine poussière)

Les granulations correspondent à des vésicules cytoplasmiques limitées par une membrane dont le contenu est variable selon le type.

- **Granulations primaires : (on retient que les noms)**
 - **Hydrolases acides** (nucléases, protéases)
 - **Myéloperoxydase** (catalyse la formation d'acide hypochloreux : pro-oxydante → détruit pathogène)
 - **Lysozyme** (catalyse hydrolyse des peptidoglycane → détruit mb bactérienne → bactéricide)
 - **Protéines basiques** ou **cationiques** (activité bactéricide).
- **Granulation spécifiques ou secondaires :**
 - **Lysozyme** (composé bactéricide = capable de détruire les bactéries en **s'attaquant à leur paroi**)
 - **Lactoferrine** (composé bactériostatique = limite disponibilité du fer essentiel aux agents pathogènes pour leur croissance et reproduction → **arrête la prolifération** des bactéries.)

b- Rôles :

Rôle de défense anti bactérienne **aspécifique** = vis-à-vis de toutes les bactéries, ne reconnaît pas spécifiquement l'agent pathogène en question

Pour assurer ce rôles les polynucléaires neutrophiles sont douées de :

- **Diapédèse** : capacité à passer à travers la paroi vasculaire (compartiment sanguin → compartiment tissulaire)
- **Mobilité active** : capable de se déplacer dans les tissus par des mouvements actifs
- **Chimiotactisme** : capacité à se déplacer vers de **forte concentration de facteurs chimiques** qui peuvent être de nature variable (produits par les bactéries ou cytokines).
- **Phagocytose** : elles vont être capables d'ingérer dans leur cytoplasme des bactéries par **endocytose**. On les qualifie aussi de **microphage**.

Exemple : foyer bactérien au niveau du cerveau

Il va émettre un certain de nombre de **signaux chimiotactiques** (signaux chimiques) qui vont conduire à la **diapédèse** des polynucléaires neutrophiles.

Dans un premier temps, ces PNN vont être recrutés dans la circulation sanguine par les cellules endothéliales qui tapissent la lumière des vaisseaux. Ces PNN vont passer entre 2 cellules endothéliales : diapédèse, pour se retrouver dans le tissu.

Une fois dans le tissu, elles vont se déplacer par des **mouvements actifs** en direction du foyer bactérien qui émet des **signaux chimiotactique**.

Une fois que ces cellules seront au contact des bactéries, elles vont pouvoir les phagocyter par **phagocytose**.

Dès que le PNN phagocyte les bactéries il va être le siège d'une **explosion métabolique** du cytoplasme. Mécanismes de 2 types différents :

- **Voie dépendante de l'O₂** :
 - Production de dérivés réactifs de l'O₂: anion superoxyde O₂^{°-}, radical hydroxyl OH[°], peroxyde d'hydrogène H₂O₂ → extrêmement toxiques et bactéricides
 - Ces dérivés **en présence d'halogènes**, sous l'influence d'une enzyme, la **myéloperoxydase (contenu dans les granulations primaires)**, vont donner naissance à des **substances hautement toxiques** et bactéricide.
- **Voie indépendante de l'O₂** :
 - Fait intervenir des composants présents dans les **granulations primaires ou secondaires** :
 - **Protéines basiques ou cationiques, lysozymes, et lactoferrine.**

Déclenchement de tous ces mécanismes conduit à la **mort des bactéries mais aussi de la cellule**, ainsi le polynucléaire ne survie pas plus d'une 1 heure à la phagocytose.

Cela va se traduire au niveau du foyer bactérien par un amas **de polynucléaires altérés ou pyocytes** qui ont été recrutés en très grand nombre pour lutter contre le foyer bactérien.

Le contenu de leur granulation va être libéré dans le milieu extra cellulaire et va entraîner une **liquéfaction de la tissus**: constituant du pus qui constitue le centre d'un abcès.

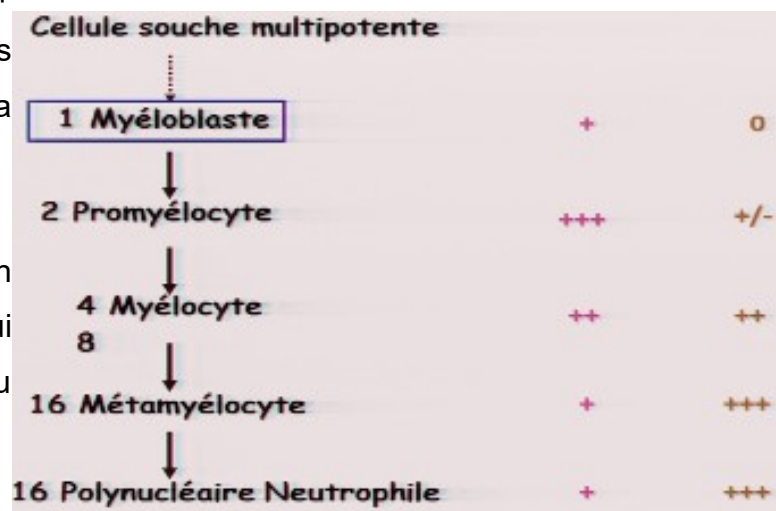
c- Origine et formation

Se fait dans la **moelle osseuse hématopoïétique**.

A partir du stock de **cellules souches multipotentes** après de multiples divisions cellulaires aboutissant à la formation de plusieurs stades cellulaire, pour aboutir à une cellule.

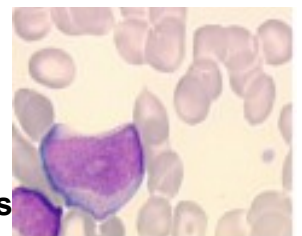
Durant ces multiples divisions cellulaires, on aura une segmentation du noyau : formation de lobes (devient polylobé et segmenté) + apparition des différents types de granulations dans le cytoplasme au fur et à mesure de la maturation.

Apparition des granulations 1aires (on en trouve au stade les plus précoces, stock qui diminue au fil dut temps) puis 2ndaires (pas au stade précoce, stock qui aug au fil du temps)



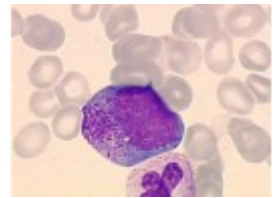
1 myéloblaste :

- cellule arrondie
- 20 microm de diamètre
- cytoplasme de grande taille
- 1 – 2 nucléoles
- Cellule jeune, de **grande taille**, chromatine **fine** et **nucléole**.
- Cytoplasme **basophile** contenant quelques granulations **pourpres** (granulations azurophiles primaires).
- Cellule la + immature distinguables sur un frottis de Mo (mais pas sur un frottis sanguin!)



2 promyélocytes :

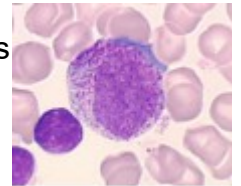
- Granulation **azurophiles** très nombreuses : cytoplasme basophile +++
- Apparition granulations **spécifiques**
- taille + grande que myéloblaste (cytoplasme + imp)
- persistance de quelques nucléoles qui commencent à disparaître



4 myélocytes :

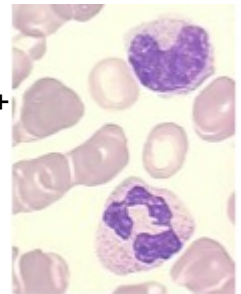
+ petit que pro myélocytes

- **Équilibre** en granulations primaires (qui a diminué par rapport aux stades précédents) et secondaires.
- Noyau **condensé, arrondi, central, régulier**
- **chromatine se condense, pas de nucléole**
- 15microm de diamètre
- cytoplasme a perdu sa basophilie il est beige-rose
- division en 8 myélocytes (pas de changement) puis en 16 métamyélocytes



16 métamyélocytes :

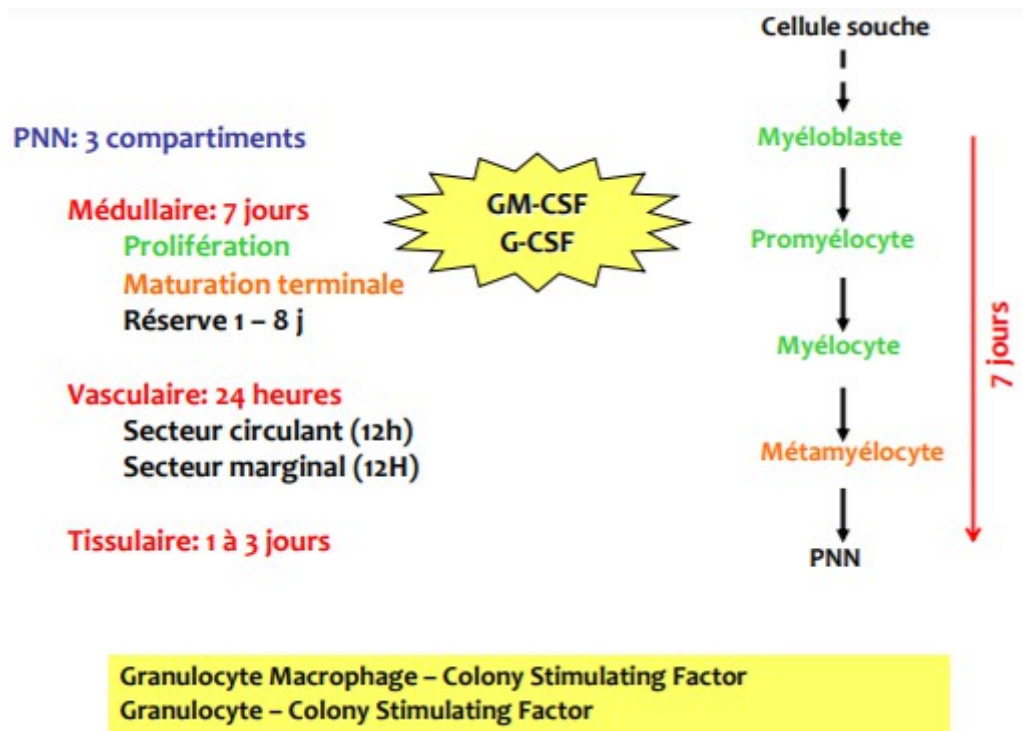
- À partir de là **plus de division cellulaire**.
- **Très peu** de granulations primaires.
- Le cytoplasme prend aspect **beige +++ -rosé** : granulations 2ndaires +++ + granulation primaires (idem PNN)
- Le noyau de cette cellule commence à s'allonger et à **s'incurver**
- Chromatine **dense** et bien limitée
- Elle va achever sa maturation par une polylobulation du noyau pour donner naissance au PNN mature.
- Même taille que PNN



16 PNN

Frottis de moelle osseuse :

- **50 à 70 %** : cellules de la lignée granuleuse (neutrophiles +++)
- **10 à 30 %** : cellules la lignée érythroblastique
- **10 %** : cellules de la lignée lymphoïde.



PNN mature se répartissent dans 3 compartiments de l'organisme :

- **Médullaire** : différents secteurs de la granulopoïèse.
 - o Secteur de **prolifération** qui correspond à l'ensemble des précurseurs capables de se diviser (**myéloblaste + promyélocytes + myélocytes**)
 - o Secteur de **maturation terminal** : précurseur qui n'est plus capable de se diviser **métamyélocyte**
 - o Secteur de **réserve** : **PNN matures** qui vont séjourner dans la moelle pendant **1 à 8 jours, immédiatement disponibles si besoin**

Durée de granulopoïèse: **7 jours**

Facteurs de régulation : facteur de croissance : au niveau du compartiment médullaire :

- **GM – CSF** (engagement des cellules souches vers les lignées de granulocytes/macrophages)
- **G-CSF** (engagement dans la lignée granulocytaire des PNN : vers myéloblastes)

Ensuite ils quittent le compartiment médullaire pour aller au compartiment vasculaire dans lequel ils vont rester pendant **24h** :

- **Vasculaire** :
 - o Secteur **circulant** : centre du vaisseau au niveau duquel PNN sont entraînés par le courant sanguin (12h)

- Secteur **marginal** : PNN qui vont se retrouver plaqués contre les cellules endothéliales. Ils seront très rapidement recrutables par les cellules endothéliales en cas d'infection bactérienne (12h)

Si pas de pathogènes, ils passent au niveau du compartiment tissulaire

- Tissulaire :

- Dans lequel ils vont survivre 1 **à 3 jours**. Sauf s'ils rencontrent un foyer bactérien (phagocytose).

▪ Pathologies :

• Polynucléose neutrophile ou neutrophilie

- **Augmentation** du taux PNN
- **> 7,5 G/L** : **Témoin** d'une infection bactérienne

• Neutropénie

- **Diminution** du taux PNN
- **< 2 G/L** : **Risque** d'infection bactérienne grave

1.2 – PN Basophiles :

- Moins nombreux de l'organisme
- **0 à 1%** des GB
- **0 à 0,1 G/L**.

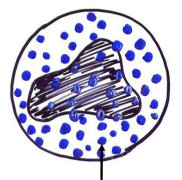
a- Morphologie :

- Noyau : chromatine condensée mais moins lobulée que PNN, aspect **folié**, ressemble à une feuille de trèfle.
- 12 microm de diamètre
- 0 à 1% des GB
- 0 à 0,1 G/L
- l'équivalent dans les tissus : mastocytes (!! progéniteurs différents!!)
- Noyau peu visible car masqué par de très nb granulations basophiles
- Le cytoplasme va refermer des granulations 1 et 2 :
 - Granulation **basophiles** volumineuses, elles auront tendance à masquer le noyau.

Polynucléaire
basophile

Granulations sont des petites vésicules qui renferment :

- **L'histamine** : molécule qui, lorsqu'elle est déversée dans le milieu extra

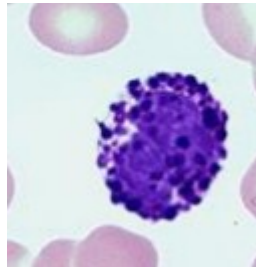


Granulations basophiles

cellulaire, va être responsable de manifestations cliniques de **type allergies immédiates** (d'où les **anti-histaminiques**)

- **L'héparine** : mucopolysacc acide, donne la coloration, propriétés **métachromatiques** au **Bleu de Toluidine** (→ **rose fushia**)
- **ECFA** (Eosinophils chemotactic factor of anaphylaxis): Facteur chimiotactique pour les polynucléaires éosinophiles : attirer les polynucléaires éosinophiles.

(Coloration au MGG)

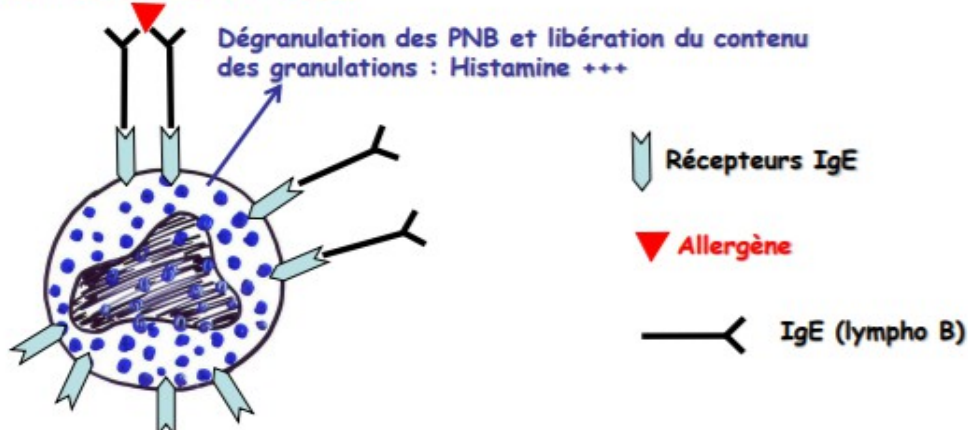


b- Rôle :

- Manifestations allergiques de type immédiat : manifestation qui apparaissent dans les minutes qui suivent l'introduction de l'allergène. Ce mécanisme est **médiée par les IgG**. Ces cellules présentent à leur membrane des **récepteurs pour les IgE** (IgE synthé par LyB)
- Première introduction de l'allergène dans l'organisme : **production Ig E**. Ceux-ci vont se fixer sur les récepteurs membranaires des **basophiles**.
Pas de réaction allergique
- Réintroduction de l'allergène : va se fixer sur les **Ig E** en entraînant un rapprochement puis **dimérisation** des récepteurs. Cela va entraîner une **dégranulation des PNB** avec la libération du contenu de leur granulation dans le milieu extra cellulaire et notamment la **libération d'histamine** en grande quantité.

Réintroduction de l'allergène

➤



Manifestations cliniques allergiques de type immédiat (à cause de l'histamine) :

TT symptomatique : Anti-histaminiques

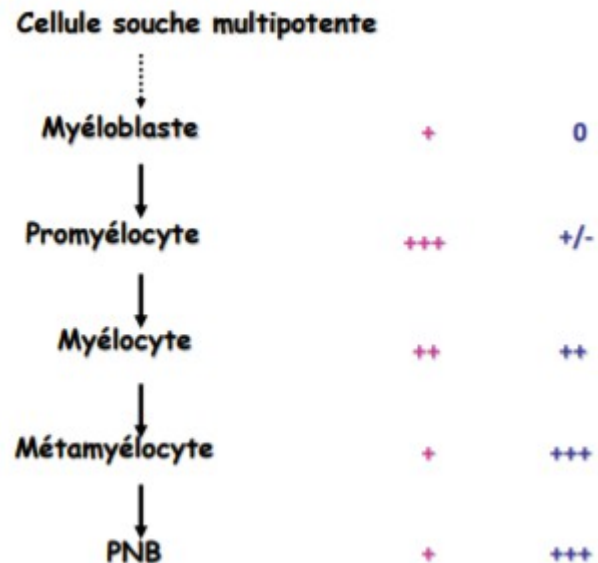
- Rhinite allergique (classique)
- Urticaire (cutané)
- Asthme (respi)
- Choc anaphylactique (peut être mortelle en absence de traitement, prise en charge très rapide).

c- Origine et formation :

Mêmes stades que les neutrophiles mais avec l'apparition spécifiques des granulations basophiles au stade de promyélocyte (diminution des granulations primaires en même temps).

On ne pourra pas faire la diff entre les myéloblastes N ou B .

On ne sait pas cmb de PNB peuvent sortir d'1 myéloblaste, on ne sait pas non plus les temps spécifiques.



1.3 – PN éosinophiles :

- 1 à 3 % des GB
- 0,04 à 0,5 G/L.
- 12 microm de diamètre

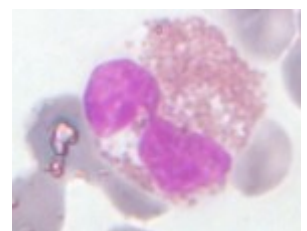
a- Morphologie :

Noyau bilobé.

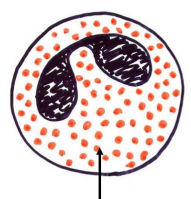
Granulations primaires + secondaires éosinophiles

Granulation éosinophiles (volumineuses): 0,5 à 0,8 microm de diamètre (visibles ++ en MO au MGG) et en ME)

Dans les granulations : formation cristalloïde au sein d'une matrice plus granuleuse (moins dense) en périphérie (visible en ME!!)



Polynucléaire éosinophile



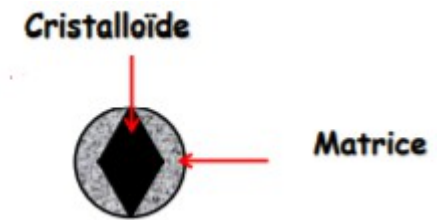
Granulations éosinophiles

Contenu des granulations spécifiques :

Cristalloïdes :

→ **protéine basique majeure** (MBP : major basic protein),

effet toxique en provoquant la perméabilisation des mb cellulaire : PNE antiparasitaire



Matrice :

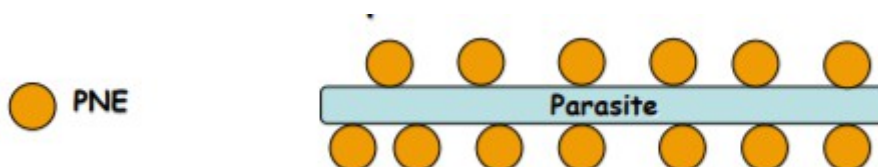
- **ECP : Protéines basiques ou cationiques** (dans la partie granuleuse, effet toxique sur certains parasites)
- **Peroxydase éosinophile : catalyse l'oxydation des halogènes en produits oxydants (ROS) toxiques pour les micro organismes et parasites**
- **Histaminase** : enzyme capable de **dégrader** l'histamine : rôle dans l'allergie
- **Nombreuses cytokines**

b- Propriétés :

- **Diapédèse**
- **Mobilité active au sein des tissus**
- **Chimiotactisme** : IgE, certains parasites, facteurs libérés par les PNB (ECFA)
- **Phagocytose** : capable de phagocyter les **complexes Ag-IgE**

c- Rôles :

- Participation aux réactions d'hypersensibilité immédiate ou retardée (allergie) :
 - **Neutralisent** l'histamine (histaminase)
 - **Phagocytent** Ag-IgE (allergène)
 - **Chimiotactisme** (IgE, ECFA)
- ➔ **Diminution manifestations cliniques de l'allergie de type immédiate.**
- **Défense antiparasitaire** :
 - **Activité parasiticide** : PNE vont venir au contact du parasite, et libérer le contenu de leur granulation



▪ Pathologie :

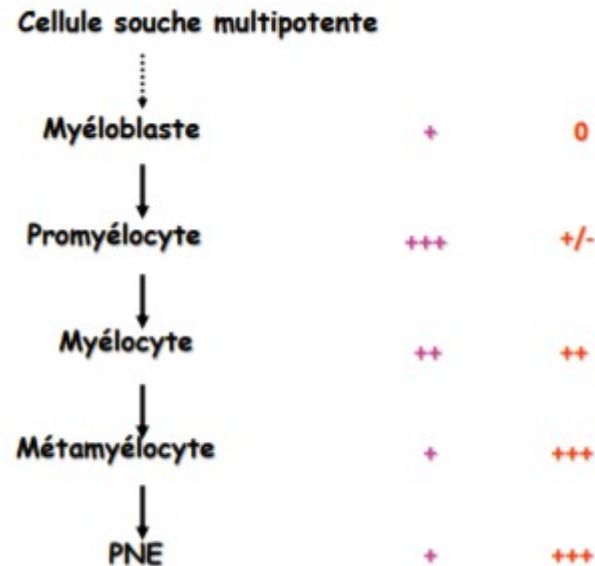
• Hyper éosinophilie

- Augmentation du taux PNE
- **> 0,5 G/L** : témoin d'une **infection parasitaire** ou d'une **manifestation allergique**.

d- Origine et formation :

Apparition des granulations éosinophiles au stade promyélocyte.

PNE dans le **sang** : **12h** et par diapédèse vont rejoindre les **tissus** dans lesquels elles vont rester **10 jours** et en particulier dans le tissu qui sont en contact avec les allergènes (en contact avec l'extérieur) : peau, app respi, app digestif



2- Mononucléaires :

2.1– Lymphocytes :

- **30%** des GB (adulte)
- **1 à 4 G/L**

Sur un frottis sanguin coloré par MGG :

- **Petits lymphocytes** (majorité des lymphocytes se présentent sous cette forme) :
 - Diamètre de **6 à 9 µm**
 - **Chromatine mottée**
 - Cytoplasme est **très réduit** à une simple couronne cytoplasmique, **translucide, sans granulation**
 - **Haut rapport nucléo cytoplasmique** : le noyau occupe la quasi totalité
 - Noyau très gros, très dense, violet foncé, parfois petite encoche



Petit lymphocyte
6 à 9 µm



Grand lymphocyte
9 à 15 µm

Granulations
azurophiles

- **Grand lymphocytes :**

- **9 à 15 μm**
- **chromatine mottée**
- Même aspect que le petit lymphocyte mais avec un cytoplasme **plus volumineux**.
- **Rapport nucléo-cytoplasmique plus faible**
- Dans le cytoplasme : quelques **granulations azurophiles**.

→ population de lymphocytes hétérogènes sur le plan de leur fonction.

Différentes sous populations de lymphocytes qui vont se caractériser par l'expression la membrane d'un marqueur spécifique CD « classe de différenciation » (cytologiquement, on ne peut pas les différencier)

- **75% : LyT ou thymodépendants** (expression à la membrane du marqueur **CD3**)
- **15% : LyB ou bursodépendant** (expression à la membrane du **CD19** et **CD20**)
- **10% : ni T ni B** : exemple : *cellules Natural Killer (NK)*.

Lymphocytes à courte vie

OU

à longue vie : lymphocyte mémoire : conserver l'information de l'initiation d'une réponse immunitaire afin de se débarrasser + rapidement d'un agent pathogène

▪ **Pathologies :**

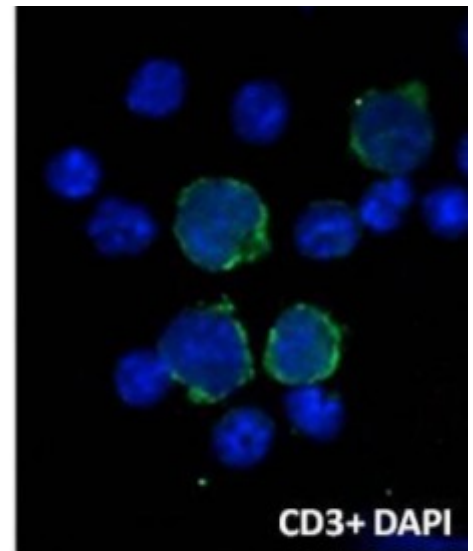
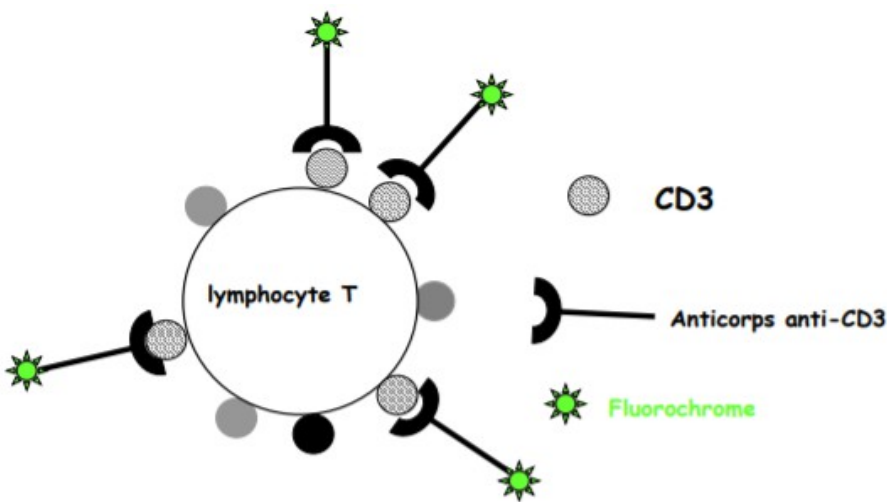
• **Lymphocytose :**

- Augmentation du nombre de lymphocytes
- **> 4G/L**

• **Lymphopénie :**

- Diminution de nombre de lymphocytes
- **< 1G/L**

Mise en évidence du LyT : Par technique **d'immunofluorescence directe** en utilisant un **anticorps anti CD3** couplé à un fluorochrome. Va se fixer sur son Ag spécifique et après observation de la lame on ne verra que les LyT.



4 lymphocytes T CD-3 +
Noyaux contre-colorés en bleu

c- Propriétés :

Particularités à pouvoir réintégrer le compartiment sanguin à partir du compartiment tissulaire.

- **Diapédèse** (particularité : dans les deux sens)
- **Mobilité active** dans le **tissu**
- **Pas d'activité de phagocytose**

d- Rôles :

• **LyB : Réponse immunitaire humorale**

- Au niveau des **organes lymphoïdes secondaire** (périphériques : ganglions lymphatiques, rate).
- En présence d'un Ag : se différencie en Plasmocytes sécréteurs d'Ig spécifiques de l'Ag (**plasmocytes présents dans les tissus** (ex : frottis de moelle osseuse), **PAS dans le sang**)

• **LyT : Réponse immunitaire à médiation cellulaire**

- Régulation de la réponse humorale (par LyT **CD4** et LyT **CD8**)
- Cytotoxicité (par LyT **CD8**) :
 - **Infections virales**
 - **Rejet d'allogreffe** (greffe de tissu ou organes provenant d'un autre individu)
 - **Destruction de cellules tumorales**

e- Origine et formation :

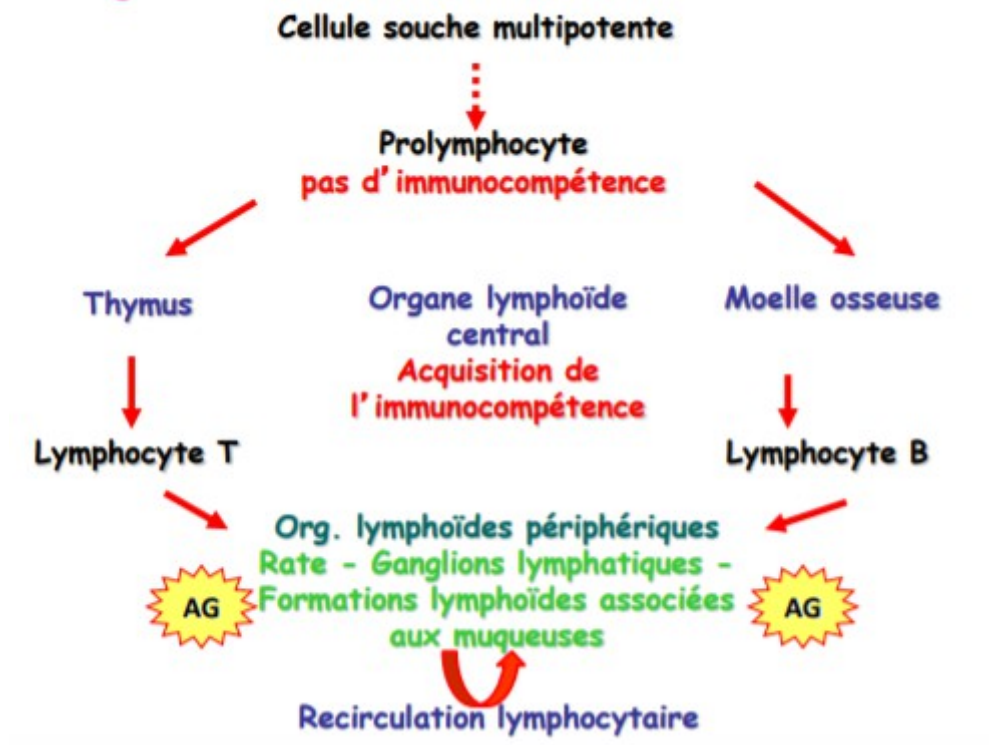
A partir de cellules souches multipotentes pour aboutir à un **pro lymphocyte** qui est une cellule qui n'a **pas d'immunocompétences**. Pour cela ils doivent rejoindre un **organe lymphoïde central** (primaire) au niveau duquel des prolymphocytes vont se différencier et maturer en LyT et LyB et acquérir leur capacité d'immunocompétence

Une partie des prolymphocytes de la moelle osseuse va gagner le **thymus** : **différenciation en LyT immunocompétents**.

Le reste, chez l'homme, reste dans la moelle osseuse (aussi considéré comme organe lymphoïde central) : **maturation en LyB**.

On a donc des LyT matures et LyB matures. Ils vont respectivement quitter le thymus et la moelle osseuse pour aller coloniser les **organes lymphoïdes secondaire ou périphériques** (rate, ganglions lymphatiques, tissu conjonctif des muqueuses qui tapissent l'appareil digestif et respiratoire : formations lymphoïdes associées aux muqueuses) : **initiation de la réponse immunitaire vis à vis des Ag**.

Après avoir été stimulés, les lymphocytes peuvent sortir des organes lymphoïdes périph, aller dans la circulation sanguine, se retrouver au nv tissulaire (lieu de l'infection) et pourront revenir aux organes périph lymphoïdes pour encore stimuler la rep immunitaire et donner l'information.

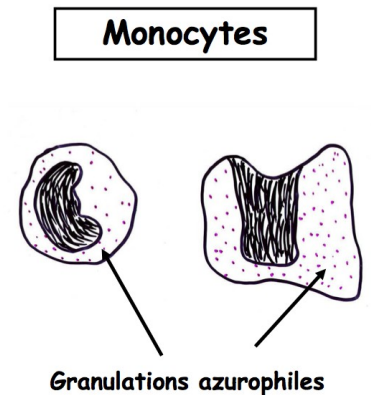


2-2- Monocytes :

- 6% des GB.
- 0,4 à 0,8 G/L de sang.

a- Morphologie :

- Elles mesurent 20 μm : cellules les + grosses observables en MO sur un frottis sanguin
- noyau incurvé, irrégulier
- Texture de la chromatine est plutôt filamenteuse (aspect peigné).
- Dans le cytoplasme on retrouve des fines granulations azurophiles assimilables à des lysosomes et qui renferment des lysozymes et de myéloperoxydase.



b- Propriétés et rôles :

Ils appartiennent au système des **phagocytes mononucléés**. Ils vont donner naissance à différentes catégories cellulaires qui appartiennent à ce système.

- **Défense non spécifique** : phagocytose, détoxification et nettoyage de l'organisme
- **Défense spécifique** : présentation de l'Ag aux LyT (étape indispensable de l'activation de la réponse immunitaire humorale ou cellulaire)

c- Origine et formation :

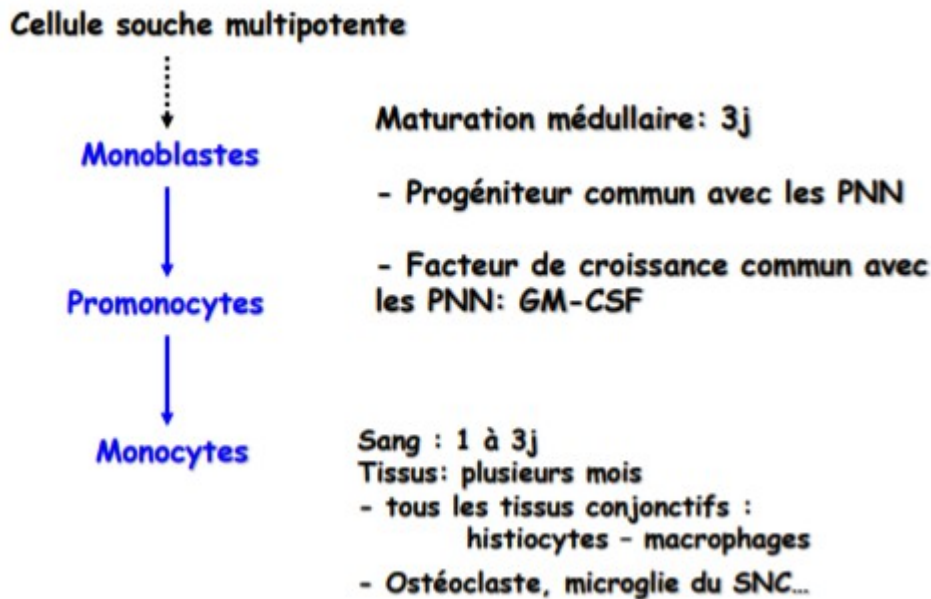
Dans la MO

Cellule souche multipotente

Monoblaste :

- est la première cellule morphologiquement identifiable
- noyau arrondi
- cytoplasme assez basophile
- puis **pro monocyte** :
- noyau ovoïde qui commence à se replier sur lui-même
- cytoplasme relativement basophile

monocyte :



Maturation médullaire : 3 jours

- **Pro géniteur commun avec PNN**
- Facteur de croissance commun avec les PNN : **GM-CSF**

Ces monocytes passent dans le sang circulant dans lequel ils circulent 1 à 3 jours avant de rejoindre les tissus (où ils vont rester plusieurs mois) :

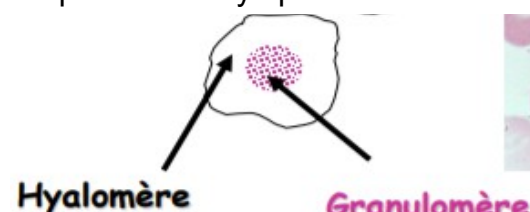
- **Tous les tissus conjonctifs** : histiocytes qui donneront des macrophages en se différenciant (ON NE PARLE PLUS DE MONOCYTES qui sont les cellules qu'on observe dans la circulation sanguine)
- **Ostéoclaste dans le tissu osseux, microglie du SNC**

D- Plaquettes :

Taux normal : **150 à 450 G/L**

1- Morphologie :

- Éléments de petite taille : **2 à 4 µm** de grand axe.
- Éléments **discoïdes, anucléés**
- Centre qui apparaît granuleux avec des granulations qui apparaissent **pourpre** qui constituent le granulomère = granulations azurophiles + une portion de cytoplasme dépourvue de granulations : **le hyalomère**.



- Membrane :
 - o **Glycoprotéines** : adhésion et agrégation
- Sous membrane :
 - o **Cytosquelette** très développé qui va jouer un rôle dans **rétraction du caillot** qui permettra une **perméabilisation du vaisseau**.
Filaments d'actine ++
- Granules denses :
 - o ATP, ADP
 - o Ca^{2+}
 - o Amines vasoactives : sérotonine
- Granules α :
 - o Facteurs plaquettaires impliqués dans **l'activation plaquettaire** et la **coagulation**.

2- Rôle :

Hémostase : tous les phénomènes qui concourent à **maintenir le sang dans la circulation générale**.

Face à un saignement l'hémostase se déclenche, elle comprend 3 grandes étapes :

- **Hémostase primaire** : conduit au **clou plaquettaire** qui va avoir pour but de diminuer le saignement.
- **Hémostase secondaire ou coagulation** : formation du **caillot de fibrine** qui va stabiliser le clou plaquettaire
- **Fibrinolyse ou lyse du caillot**

a- Hémostase primaire :

Lorsque survient une brèche dans la paroi du vaisseau, cela va se traduire par une **fuite de sang** dans le compartiment extra cellulaire.

Conséquence : mis à nu du tissu conjonctif sous endothélial avec un **contact entre les plaquettes et ce tissu : adhésion des plaquettes** à ce sous endothélium.

Phase activation : recrute les plaquettes qui vont former le **clou plaquettaire** pour stopper le saignement.

Formation du clou plaquettaire :

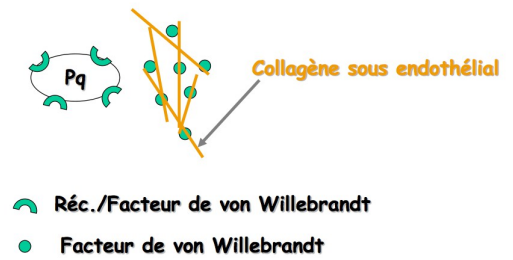
Brèche vasculaire entraîne 2 mécanismes :

- **Vasoconstriction réflexe** : diminuer le calibre de la lumière du vaisseau : **limiter le saignement**.
- Contact entre les plaquettes et les fibres de collagène du tissu conjonctif sous endothélial.

1- Adhésion Plaquettaire

1- Adhésion plaquettaire :

Plaquettes présentent des récepteurs **au facteur de Van Willebrand se trouvant sur le collagène sous endothélial** . Les plaquettes vont donc pouvoir adhérer au sous endothélium

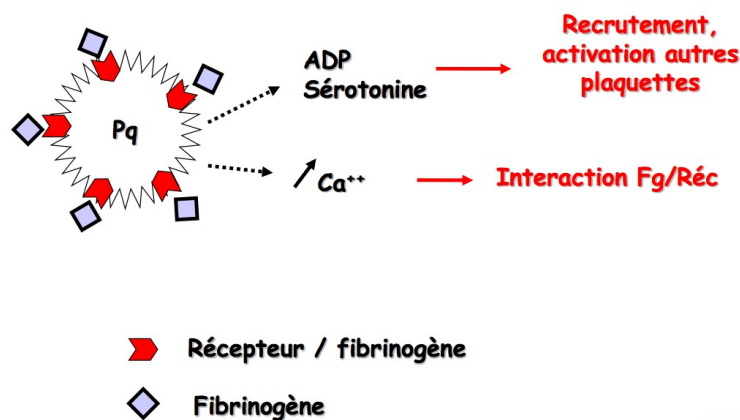


2- Activation plaquettaire :

Plaquette devient **sphérique** et émet des pseudo podes + expression des récepteurs plaquettaires aux fibrinogènes.

Sécrétion du contenu des granulations des granulomères (denses) : ADP + sérotonine qui vont permettre d'activer et de recruter d'autres plaquettes. Calcium contenu dans ces granulations déversé dans le milieu extra cellulaire : **augmentation de la concentration de Ca^{2+} extra cellulaire** va permettre la liaison entre le récepteur et le ligand (fibrinogène). **Calcium indispensable** à cette interaction.

2 - Activation Plaquettaire



118

3- Agrégation plaquettaire :

Les plaquettes vont s'agréger les unes aux autres par l'intermédiaire du **fibrinogène** (molécule dimérique qui met en place des ponts entre des récepteurs au fibrinogène de plaquettes différentes).

Ceci aboutira à la **formation du clou plaquettaire**.

b- Hémostase secondaire :

Etape qui renferme plusieurs **cascades enzymatiques** qui vont aboutir à l'**activation de la thrombine**, qui est **calcium dépendante** : elle permet la **polymérisation** des molécules unitaires de fibrinogènes (soluble) que l'on va retrouver dans le clou plaquettaire. Ce clou plaquettaire sera stabilisé par les **fibres de fibrines (insolubles)** générées à la fin de ce

mécanisme de coagulation.

Caillot stabilisé : il représente un **obstacle à l'écoulement normal** du courant sanguin ◇ **mécanisme de rétraction du caillot** qui va limiter l'obstruction partielle du vaisseau réalisé par les éléments du cytosquelette des plaquettes.

Saignement arrêté de façon rapide et stable → mécanismes de **cicatrisation** des tissus.

Pour qu'ils puissent avoir lieu → **destruction du caillot de fibrine = fibrinolyse**

c- Fibrinolyse :

Elle correspond à une **cascade de réactions enzymatiques** qui aboutissent à **l'activation de la Plasmine**, enzyme capable de **dégrader la fibrine** en produits de dégradation de fibrine (PDF): **lyse du caillot**, ce qui permettra aux mécanismes cicatriciels de restituer la paroi du vaisseau.

3- Origine et formation :

Cellules souches vont aboutir à une cellule : **mégacaryoblaste** qui ne donnera naissance qu'à des plaquettes. Cette cellule va subir des **endomitoses** : duplication de l'ADN mais **pas de division cellulaire** → **augmentation de la taille des cellules en même temps que le noyau devient polyploïde**

On va partir d'une cellule à **2n** chromosome (mégacaryoblaste) pour aboutir au **mégacaryocyte thrombocytochrome** qui aura **32 n**.

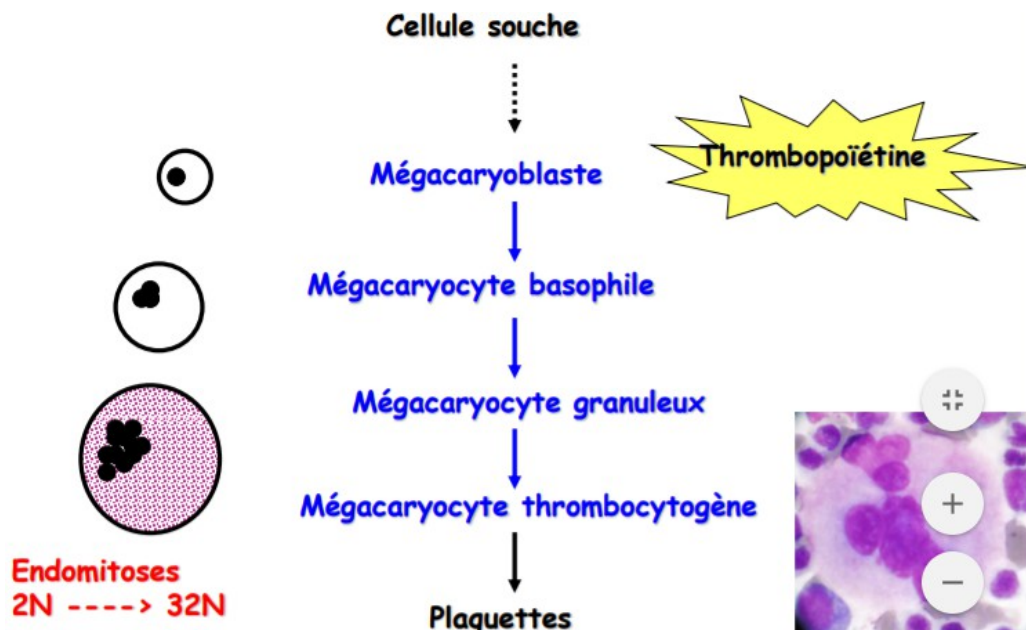
Apparition des granulations : **mégacaryocyte basophile** puis granuleux puis **mégacaryocyte thrombocytochrome**.

Visibles seulement sur un frottis de MO hématopoïétique

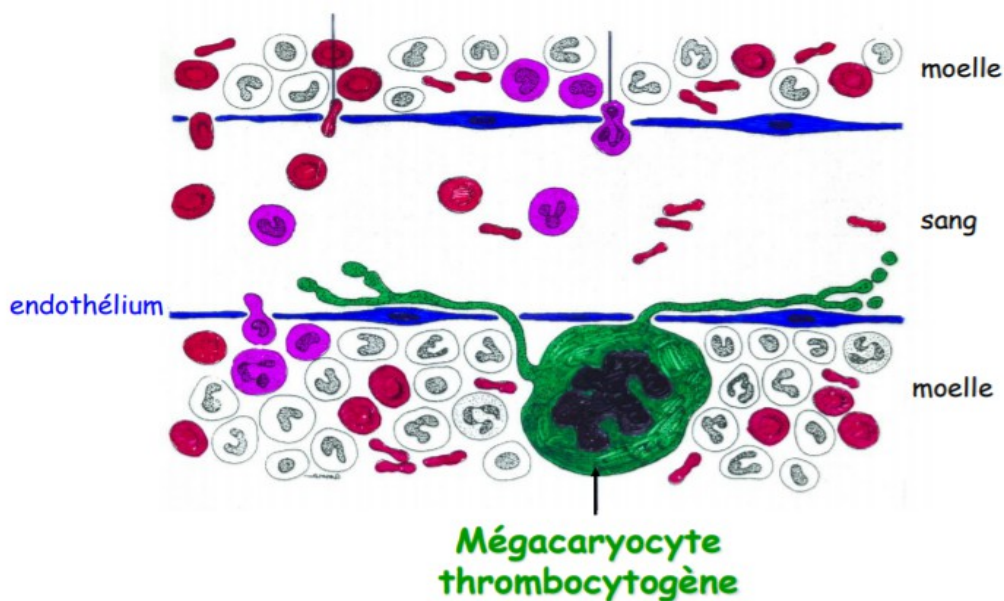
Les **mégacaryocytes thrombocytogènes** vont se plaquer contre la paroi des capillaires (en intra c!!) sanguins médullaires, et vont émettre des **prolongements cytoplasmiques** qui passent entre les cellules endothéliales, c'est les extrémités qui vont se fragmenter dans la circulation sanguine (sous l'effet du courant liquidien) et donner naissance aux plaquettes dans la lumière du vaisseau sanguin : cellules **anucléées** avec un **granulomère** et un **hyalomère**.

A la fin de la libération des thrombocytes, le noyau du mégacaryocyte thrombocytochrome devient pycnotique et les macrophages éliminent les débris.

Facteurs de croissance : Thrombopoïétine



Formation des plaquettes



Maturation medullaire: 8 jours

Durée de vie : **10 jours**

- **Thrombopénie**
 - Taux plaquettes **< 150 G/L**
 - Patients exposés à des **risques hémorragiques**.
- **Thrombocytose**
 - Taux plaquettes **> 450 G/L**
 - Risque de **thrombose** = risque de **formation de caillot** de façon spontanée.

E- Hématopoïèse :

Ensemble des phénomènes qui assurent la **production et le remplacement continu des cellules sanguines**.

Ces cellules sanguines correspondent à des éléments cellulaires terminaux fonctionnels de lignées cellulaires.

Production de cellules sanguines massive : **10^{13} par jour (200 milliard de GR et 50 milliard de PN)**

Elle s'effectue à partir d'un stock de cellules souches **multipotentes** qui sont **peu nombreuses** et qui ont une capacité :

- d'auto-renouvellement
- de différenciation

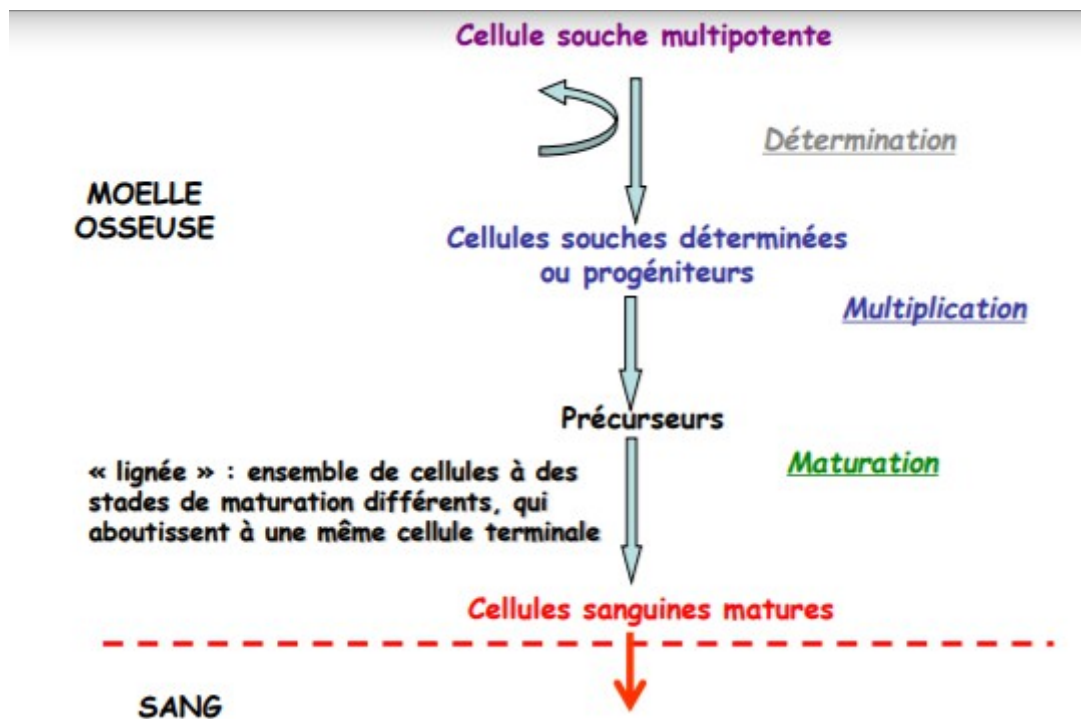
Hématopoïèse **efficace** parce qu'elle permet de **compenser les pertes physiologiques** et **adaptative** parce qu'elle peut **augmenter son niveau de production**

Différents compartiments hématopoïèse :

- 1^{er} compartiment : **Cellules souches multipotentes** : elles vont donner naissance à une cellule fille qui va s'orienter dans un **programme de détermination** pour donner naissance à des éléments cellulaires qui sont des éléments cellulaires déterminés : cellules souches déterminées → non reconnaissables
- 2^e compartiment : **Cellules souches déterminées** (pro géniteurs) : vont se multiplier pour donner un grand nombre de cellules dont le potentiel de détermination va s'orienter vers **un type cellulaire**. Elles ne sont plus capables d'auto-renouvellement.
- 3^e compartiment : **Précurseurs cellulaires** : cellules qui appartiennent à une lignée cellulaire et qui vont donner naissance à un nombre de stade intermédiaire : maturation : pour aboutir à un **élément cellulaire mature fonctionnel**. → reconnaissables morphologiquement

Lignée : ensemble de cellules à des **stades de maturation différents** qui aboutissent à une **même cellule** terminale.

- 4^e compartiment : **Cellules sanguines matures** : qui vont séjourner dans la moelle osseuse avant de la quitter pour rejoindre le sang circulant.



4- Mise en évidence des cellules souches et progéniteurs :

Chez la souris (pas au CC) :

Mise en évidence chez la souris par James Till et Mc Culloch

Expérience : irradiés des souris à 10 Gy : destruction totale de sa moelle osseuse.

Ensuite plusieurs souris à nouveau irradiés : allogreffe de moelle hlogénique : souris ont survécu.

Sacrifiés à J10 pour observer la structure des organes hématopoïétiques : rate. Ils ont observés des nodules cellulaires, chaque nodule a été considéré comme une colonie cellulaire mixte. Dans chaque nodule totalité des éléments matures et immatures.

Nodule issu d'une cellule souche injectée et ayant des potentialités multiples pour donner naissances au différents types de cellules sanguine. Ils ont appelés cette cellule la CFU-S – unité splénique (rate).

Chez l'Homme : Techniques de culture de moelle osseuse in vitro :

Mise en culture de cellules mononucléées de la MO sur les milieu artificiel : on observe une des cellules déposées après quelques jours + apparition (après 8-10jours de colonies : cellules +/- matures provenant des progéniteurs tardifs + 15-20j apparition de colonies originaires de progéniteurs + précoces → + une colonie met du temps à apparaître + elle provient d'un progéniteur précoce et donc – différencié et les colonies ont

des cellules + mixtes permettant la mise en évidence de progéniteurs différents
(NB : Cellules progéniteur = CFU : Colonie Forming Unit → car forment des colonies en culture cellulaire in vitro)

Les cellules souches multipotente :

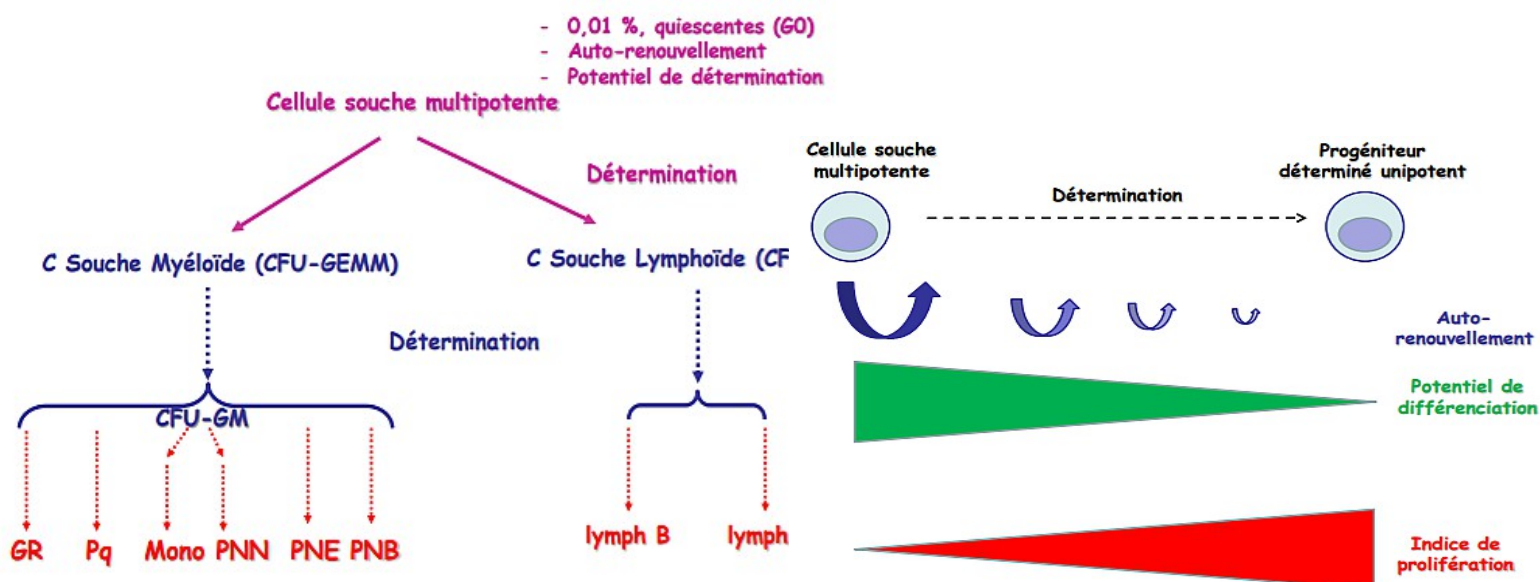
- **Très rares 0,01 %**
- Pas morphologiquement identifiables avec les colorations standards.
- **Cellules quiescentes (G0)** à la base mais qui sont capable de s'auto renouveler.
- Elles sont douées de potentialités multiples : plus grand potentiel de détermination.
- A la faveur d'une division cellulaire, elles peuvent donner naissance à une cellule fille qui s'engage dans le processus de détermination :
 - Soit **cellule souche lymphoïde (CFU-L)** : cellule qui va donner naissance à de nombreux stades intermédiaires pour aboutir à des **pro lymphocytes**.
 - Soit **cellule souche myéloïde (CFU-GEMM)** : cellule qui est capable de donner naissance aux **GR, plaquettes, tous PN et monocytes**.

Tous ces stades cellulaires vont permettre **d'amplifier** la production de cellules.

Cellule souche multipotente va **s'auto renouveler** et au fur et à mesure des divisions, ses capacités **diminuent** et on va arriver à un pro géniteur déterminé unipotent. Il y aura aussi une diminution de potentiel de différenciation ainsi qu'une **augmentation du potentiel de prolifération des progéniteurs**.

Lignée érythroblastique : cellule souche multipotente va donner naissance à une **cellule souche myéloïde CFU-GEMM**, qui elle-même va donner naissance à des progéniteurs que l'on appelle **BFU-E** : indéterminé, précoce capable de se diviser **8 à 15 fois** avant de donner naissance au **CFU-E** qui peut lui se diviser **6 fois** pour donner naissance à un **pro érythroblaste** puis **4 divisions cellulaires** jusqu'au **GR**.

Erythropoïétine **stimule** la prolifération vers le pro érythroblaste.



▪ **Evolution et localisation de l'hématopoïèse :**

- **Hématopoïèse extra embryonnaire = vitelline:**
 - 3^e semaine de développement → fin du 2^e mois.
- **Hématopoïèse hépatosplénique :**
 - 6^e semaine → fin 8e mois
- **Hématopoïèse médullaire :**
 - 4^e mois → fin de la vie

