

Matrice extracellulaire (Ciment/Cément intercellulaire)

Introduction

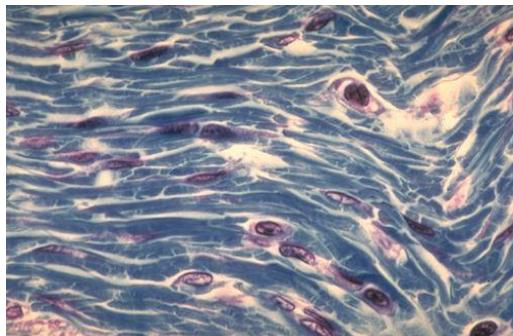
- Le microenvironnement cellulaire est avant tout constitué d'une MEC mise en place par les cellules.
- La MEC permet d'assurer la pérennité des relations spatiales que certaines cellules peuvent établir.
- Dans les tissus, le compartiment extracellulaire est occupé globalement ou partiellement par la MEC.
- L'adhérence entre la Membrane plasmique et la MEC se fait grâce à des récepteurs Membranaire (glycoprotéines, GAGs) et grâce à des molécules comme : la fibronectine, la laminine et le collagène.



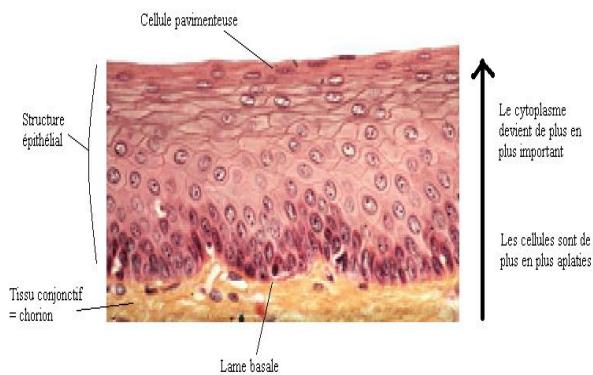
Définition

- MEC appelée aussi le **ciment** ou **cément intercellulaire**, désigne l'ensemble des macromolécules extracellulaire du tissu conjonctif et des autres tissus animaux.
- Elle est constituée en grande partie de protéines pures et de glycoprotéines ainsi que de GAGs chez les animaux et de pectines dans celle des végétaux.
- La MEC est un terme collectif pour tous les composants matriciels dans l'espace extracellulaire de tous les types de tissus.
- Elle se présente comme une trame extracellulaire, à laquelle les cellules peuvent s'ancrer.
- **La MEC peut prendre divers aspects :**
 - **Liquide:** riche en polysaccharides;
 - **Gélatineux:** riche en protéines fibreuses;
 - **Solide:** riche en phosphate de calcium.
- **Chez les animaux, on obtient des morphologies tissulaires très variées :**
 - **Si la trame est lâche,** On obtient une structure mésenchymateuse (Exemple: Tissu conjonctif),

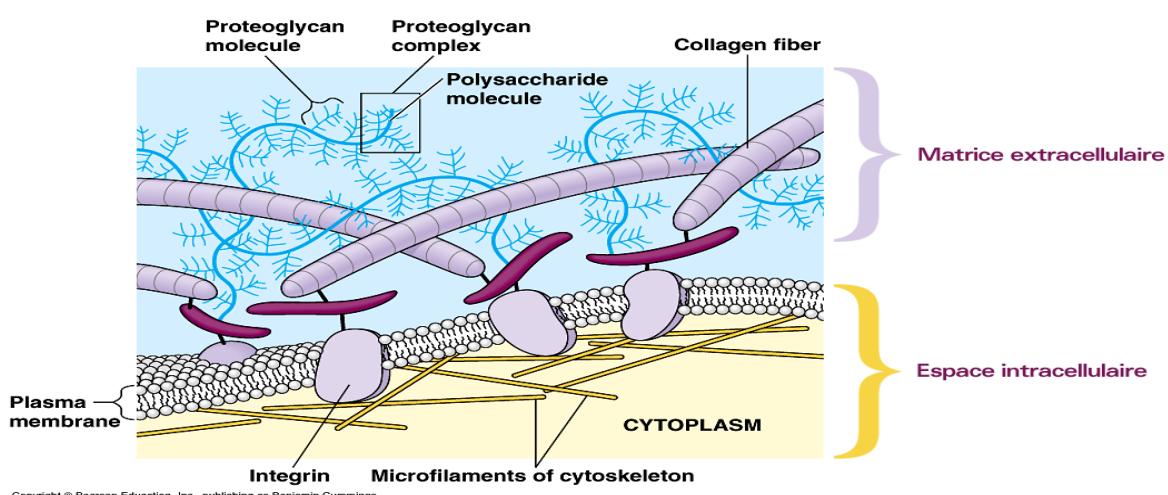
- Si la trame est serrée, On obtient une structure épithéliale (Exemple: L'épiderme) → **Lame basale**.
- La paroi des cellules végétales ou des bactéries peut être considérée comme une MEC des cellules animales.



Tissus conjonctifs



Epithélium

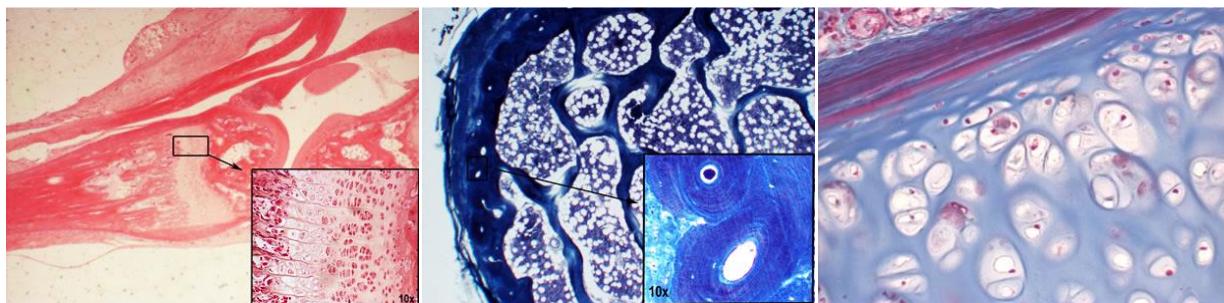


- La matrice extracellulaire est une structure située à l'extérieur d'une ou plusieurs cellules, qui fournit un support structurel pour des cellules ou des tissus. Elle joue le rôle de ciment intercellulaire ou cément entre cellules.

Les constituants de la MEC

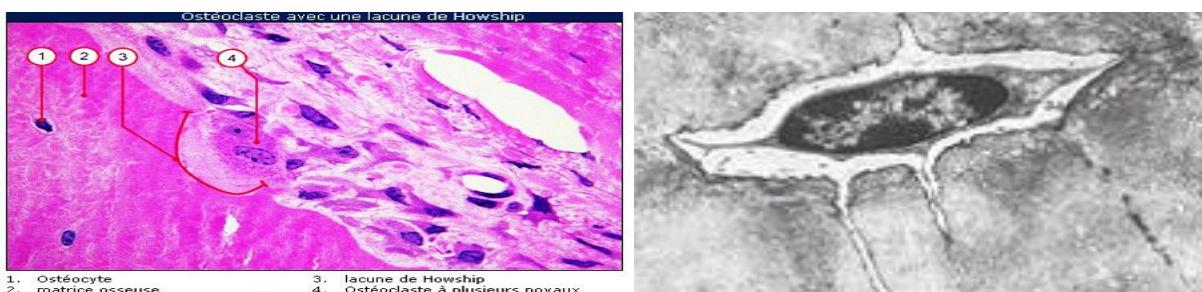
- La MEC = Sub. fondamentale+ Prot. fibreuses.
- Sont synthétisées et sécrétées par des cellules en contact avec celle-ci (Chondrocytes, Ostéocytes, Fibroblaste, etc).
- Décomposés par des enzymes appelées MMP (Matrix Metalloprotéinases).

Chondrocytes



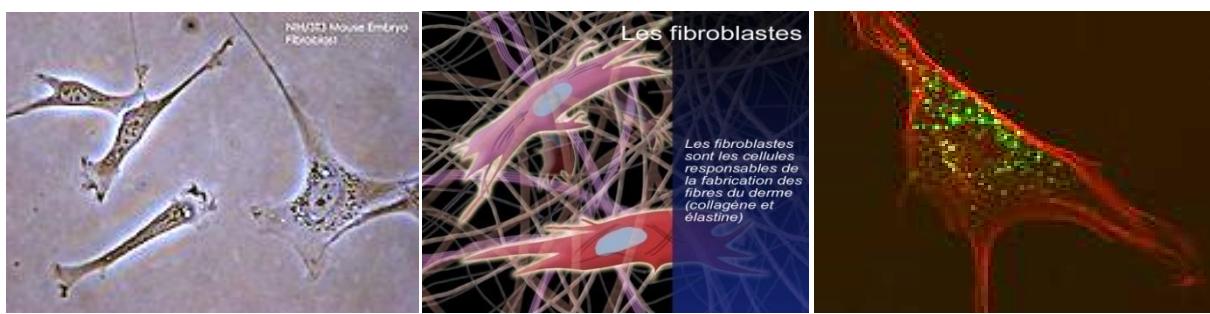
- Un diamètre de 10 à 40 µm.

Ostéocytes



- En microscopie optique, l'ostéocyte se présente comme une cellule allongée de 15 à 30 µm de long, pour 10 à 15 µm de large.

Fibroblastes



- Taille : longueur de 20 à 30 µm et largeur de 5 à 10 µm.

Les constituants de la MEC

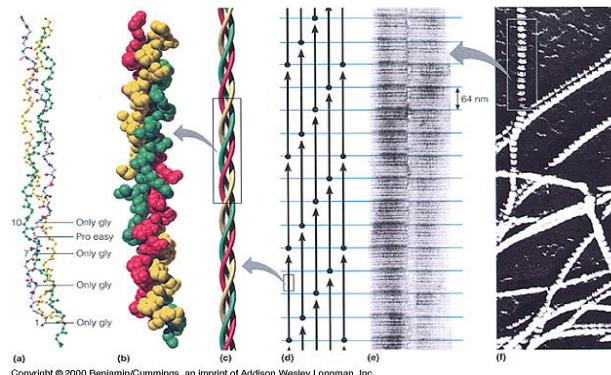
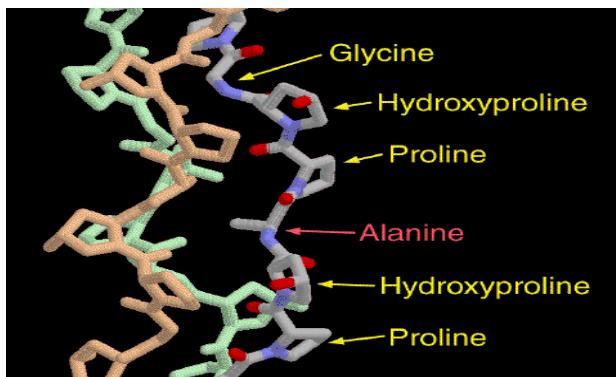
• I. Les fibres

- I.1 Le collagène

- Le collagène est une glycoprotéine fibreuse dont le rôle peut être comparé à une armature..
 - Il représente 25% des protéines totales.
 - Il est sécrété par les cellules des T. conjonctifs..

I.1.1 Morphologie

- En M.O. les fibres de collagènes \Rightarrow Faisceaux épais (Plusieurs μm de long).
 - En M.E. chaque fibre \Rightarrow plusieurs fibrilles épaisses (de moins de 0,1 μm) \Rightarrow Striation périodique.
 - L'unité élémentaire est un trimère rigide et linéaire, enroulés en super-hélice;
 - Ces trimères s'associent en molécules de collagènes \Rightarrow fibrilles \Rightarrow fibres de collagènes \Rightarrow faisceaux.



^②
 H₃N - Glu - Met - Ser - Tyr - Gly - Tyr - Asp - Glu - Lys - Ser - Ala - Gly - Val - Ser - Val - 15
 Pro - Gly - Pro - Met - Gly - Pro - Ser - Gly - Pro - Arg - Gly - Leu - Hyp - Gly - Pro - 30
 Hyp - Gly - Ala - Hyp - Gly - Pro - Gln - Gly - Phe - Gln - Gly - Pro - Hyp - Gly - Glu - 45
 Hyp - Gly - Glu - Hyp - Gly - Ala - Ser - Gly - Pro - Met - Gly - Pro - Arg - Gly - Pro - 60
 Hyp - Gly - Pro - Hyp - Gly - Lys - Asn - Gly - Asp - Asp - Gly - Glu - Ala - Gly - Lys - 75
 Pro - Gly - Arg - Hyp - Gly - Gln - Arg - Gly - Pro - Hyp - Gly - Pro - Gln - Gly - Ala - 90
 Arg - Gly - Leu - Hyp - Gly - Thr - Ala - Gly - Leu - Hyp - Gly - Met - Hyl - Gly - His - 105
 Arg - Gly - Phe - Ser - Gly - Leu - Asp - Gly - Ala - Lys - Gly - Asn - Thr - Gly - Pro - 120
 Ala - Gly - Pro - Lys - Gly - Glu - Hyp - Gly - Ser - Hyp - Gly - Glx - Asx - Gly - Ala - 135
 Hyp - Gly - Gln - Met -

Striation périodique de la fibrille (séquence répétitive d'AAAs)

- **Douze (12) familles de collagène sont connues:**
 - Le collagène I, II et III (Collagènes fibrillaires) abondants dans le derme, os, tendon...

- Le collagène IV (Collagène plus) forme l'armature des lames basales des épithéliums.

Ostéogénèse imparfaite- Maladie des os de verre



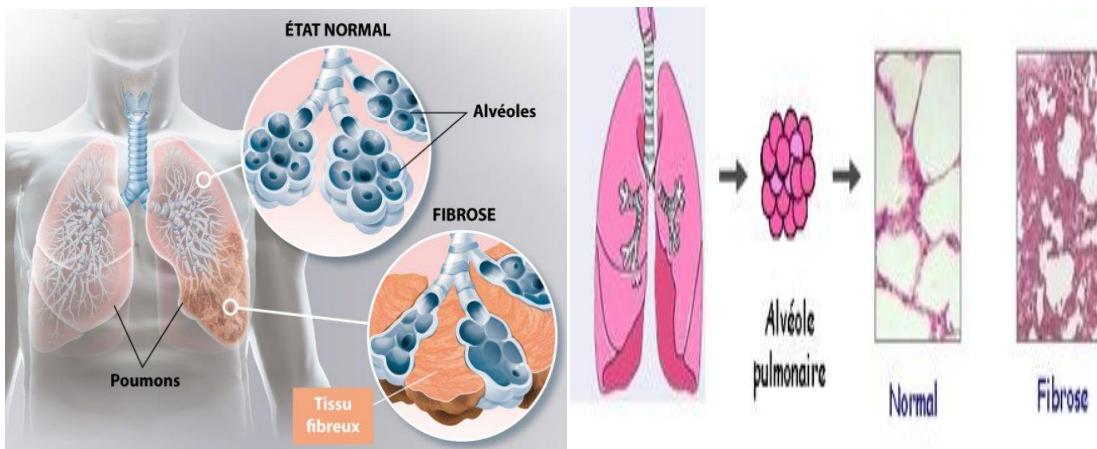
I.1.2. Les différents types de collagènes

| Type | Structure | Localisation | Rôle | Synthèse |
|------|------------------------|--|---|---|
| I | Fibres épaisses | Os, peau, tendons | Résistance à la traction | Fibroblastes C cartilagineuses ostéoblastes |
| II | Fibres minces | Cartilage | Résistance à la pression Intermittente | Fibroblastes C cartilagineuses |
| III | Fibres de réticuline | Organes Hématopoïétiques ; vaisseaux ; Foie, poumons | Charpente | Fibroblastes |
| IV | Ne forme pas de fibres | Membranes basales | Support | C épithéliales C endothéliales |

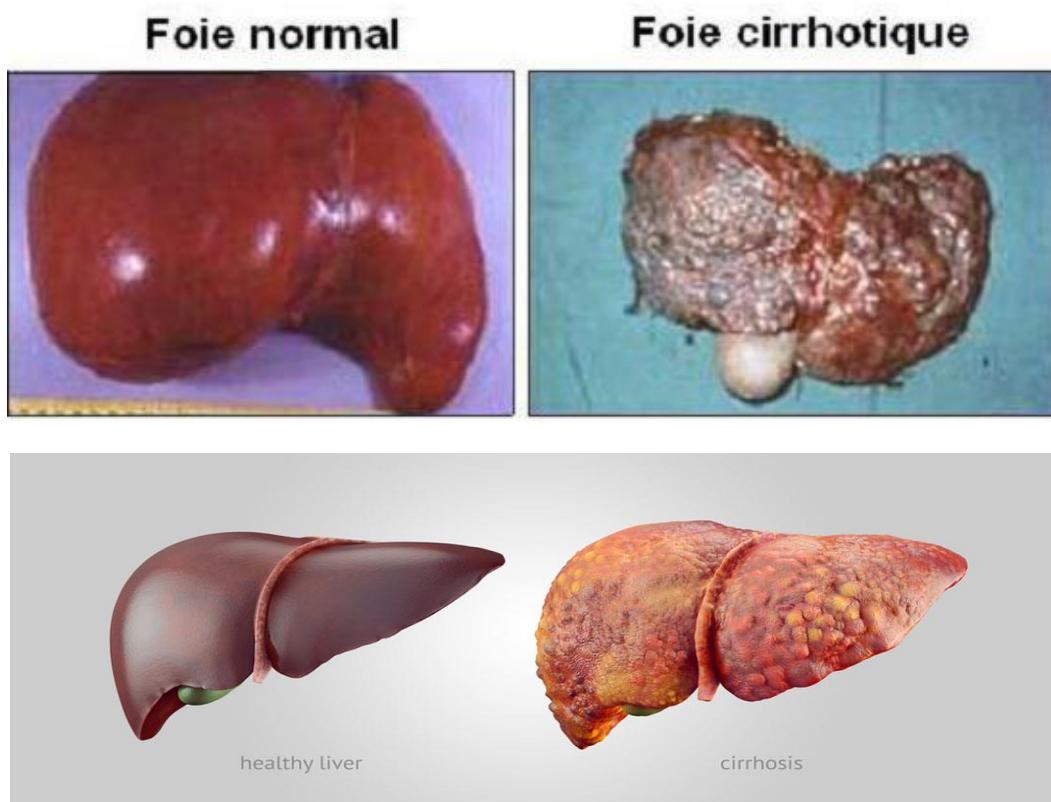
I.1.3. Biosynthèse des fibres de collagènes de type I

- Elle est réalisée par les fibroblastes.
- Sa durée de vie est estimée de deux mois environ dans le derme.
- Les MMP dégradent le collagène, elles jouent un rôle dans la pathologie (métastase osseuse).

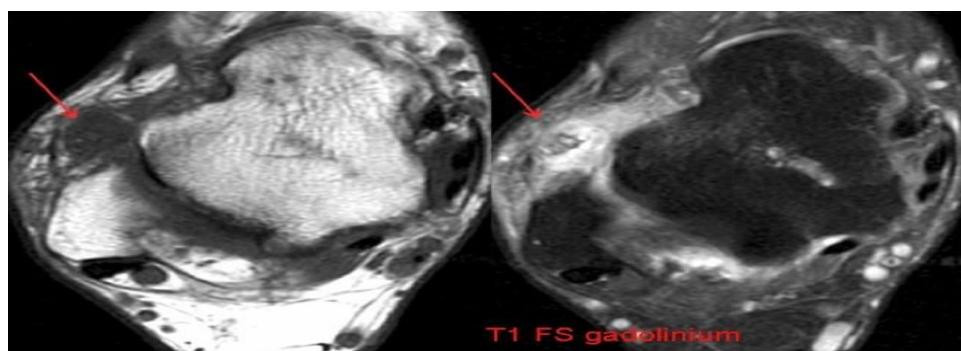
Fibrose pulmonaire



Cirrhose du foie



Fibrose articulaire



Dr. El MAHI .F.Z
Maître de Conférences
En Cytologie
Fac de Médecine-UDL-SBA

Métastases osseuses



Le syndrome d'Ehlers-Danlos



Figure 2. Hypermobilité des doigts chez une patiente SED hypermobile.

Figure 3. Hypermobilité du pouce chez une patiente SED hypermobile.



Figure 4. Recuvartum de genou chez une patiente SED hypermobile.



Figure 5. Recuvartum de coude chez un enfant SED hypermobile.

Dr. El MAHI F.Z
Maître de Conférences
Cytologie
Fac de Médecine-UDL-SBA

I.2 Les fibres élastiques (L'élastine)

- Elles sont abondantes dans les tissus élastiques (peau, poumon, artères)..

I.2.1 Morphologie

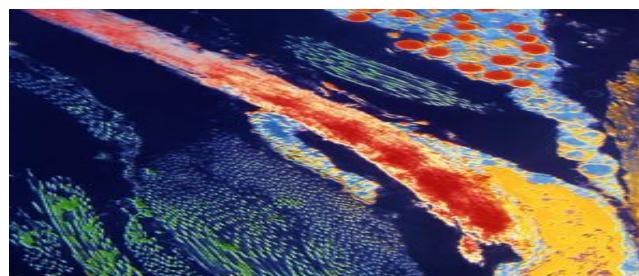
- Elles apparaissent comme un réseau de fibres plus fines que le collagène.
- En M. électronique : des plages amorphes, dont le principal composant est l'élastine (70 KDa).

1.2.2. Composition des fibres élastiques

- + Les microfibrilles sont composées de plusieurs glycoprotéines, dont la fibrilline.

I.2.1 Biosynthèse et renouvellement

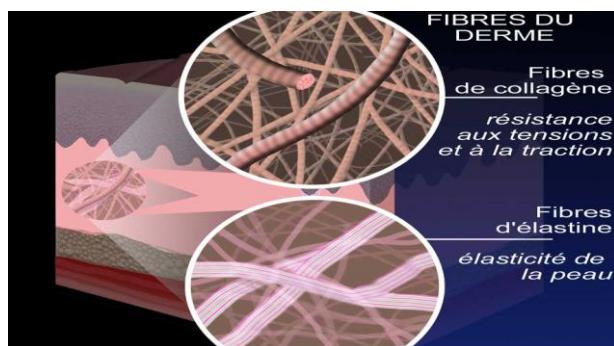
- Les fibres élastiques sont synthétisées par les fibroblastes et sont dégradées par une enzyme, l'élastase sécrétée dans la MEC.
- L'élastine est essentiellement sécrétée durant la période de croissance.



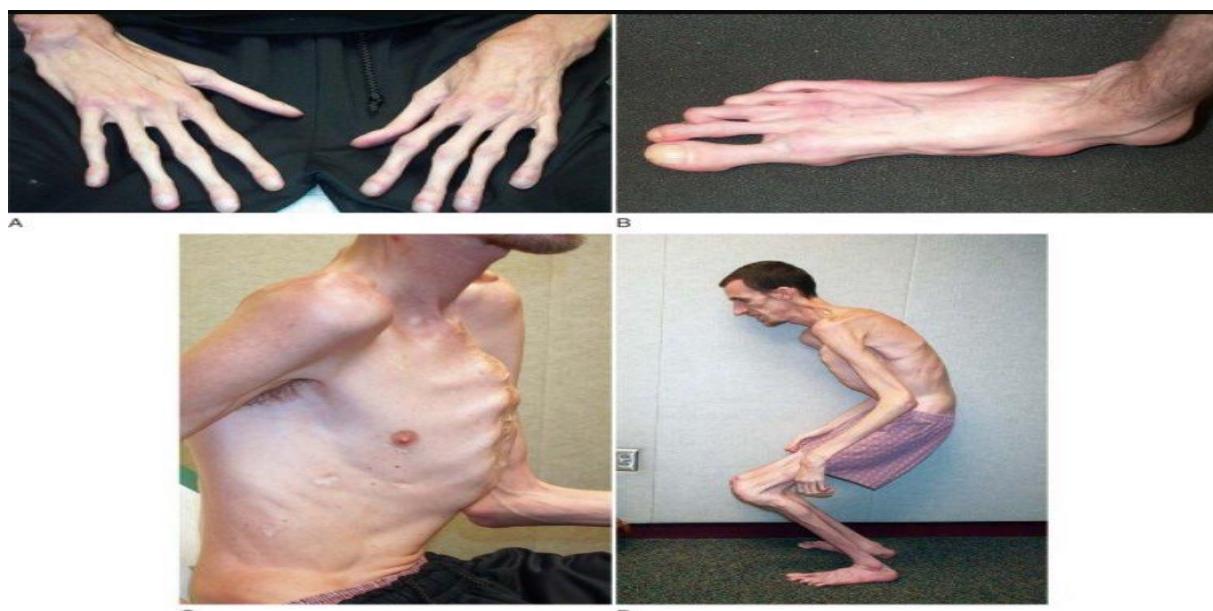
Sur cette microscopie électronique en fausses couleurs, la bande rouge transversale correspond à un faisceau de fibres d'élastine.

Les vergetures (destruction des fibres élastiques)





Le syndrome de Marfan



II. La substance fondamentale

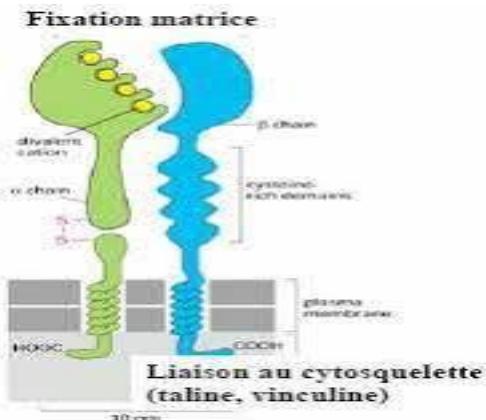
- C'est un gel amorphe très hydraté composé de protéoglycans, de glycoprotéines et d'eau.

II.1. Les glycoprotéines

- La MEC renferme plusieurs glycoprotéines qui jouent un rôle dans les phénomènes d'adhésion avec les deux constituants de la MEC (édifices fibreux et polysaccharidiques) et avec les cellules.

II.1.1 La fibronectine

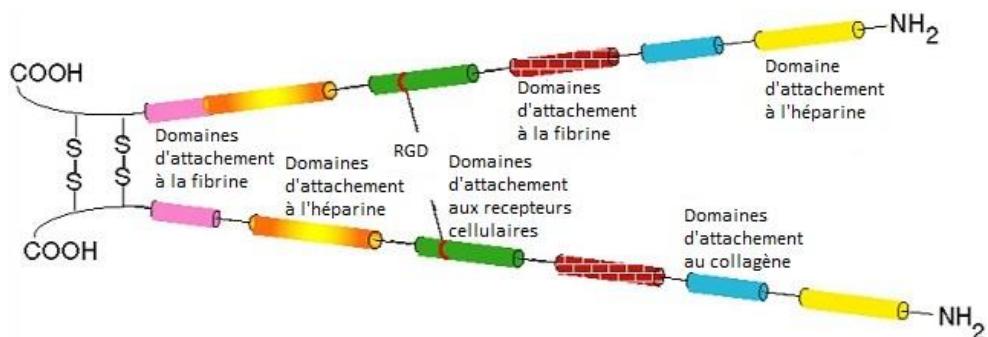
- Est le maillon clé de l'adhérence des cellules à la MEC..
- Sont des molécules qui se joignent aux intégrines et à l'attachement des cellules aux fibrilles collagénées..



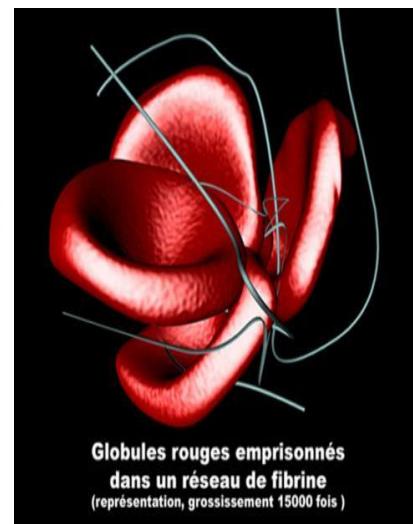
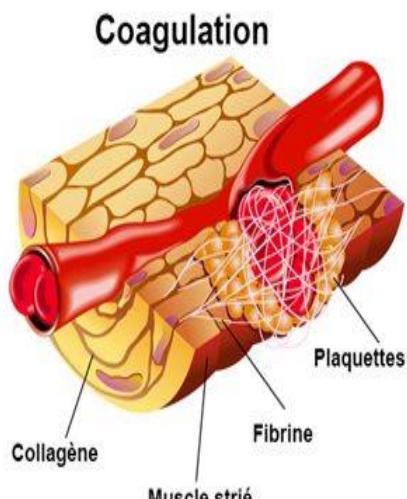
Intégrines

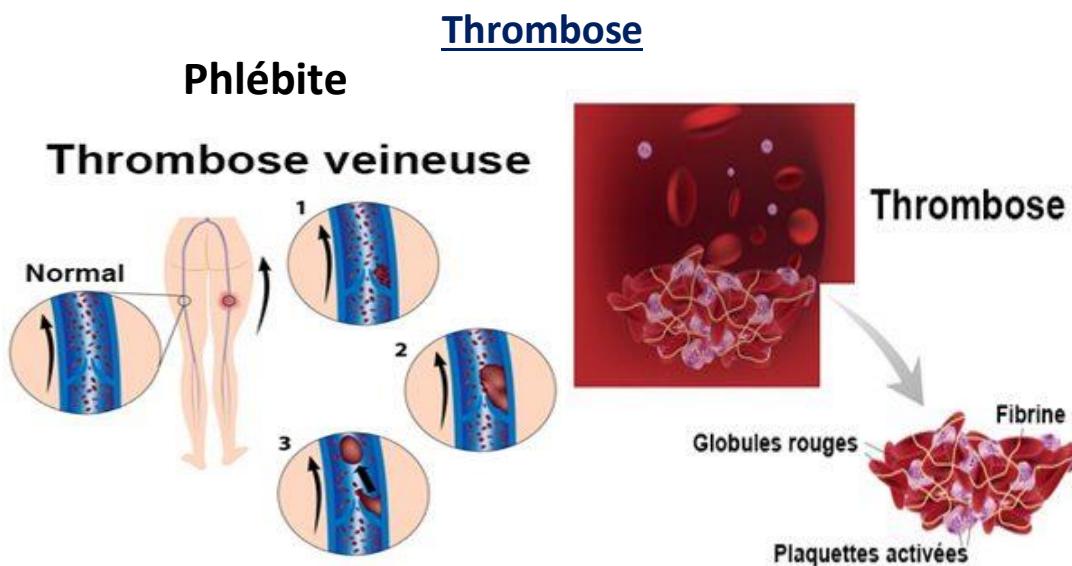
a) Structure de la fibronectine

- Les fibronectines sont des dimères, qui adoptent une forme en « V ».



Fibrine et coagulation sanguine (fibrinogènes)





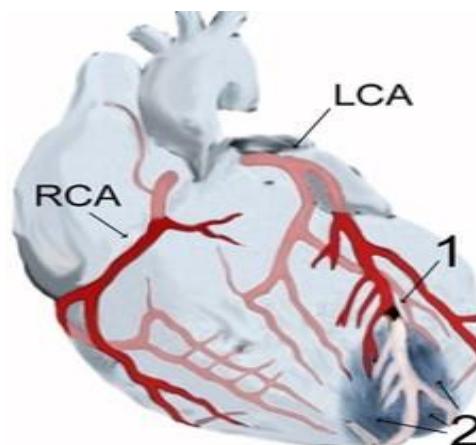
Embolie pulmonaire

- Un scanner thoracique montrant de nombreuses lacunes dans les principales branches des artères pulmonaires lors d'une embolie pulmonaire.



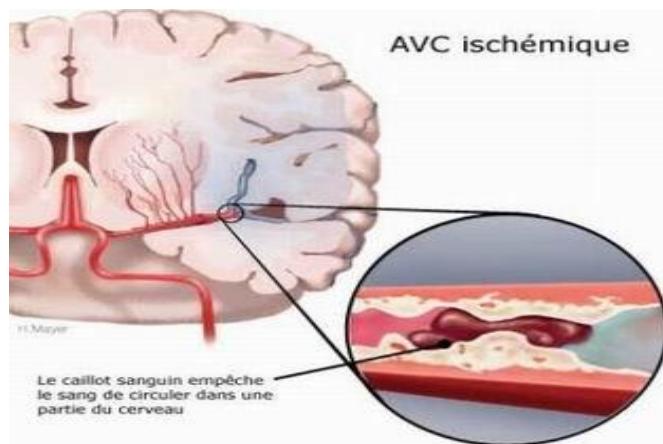
Infarctus du myocarde(IDM)

- Diagramme d'un infarctus du myocarde (2) de la paroi antérieure (infarctus apical) après occlusion (1) d'une branche de l'artère coronaire gauche (LCA).



Dr. EL MAHI .F.Z
Maître de Conférences
Cytologie
Fac de Médecine-UDL-SBA

Accident vasculaire cérébral (AVC)

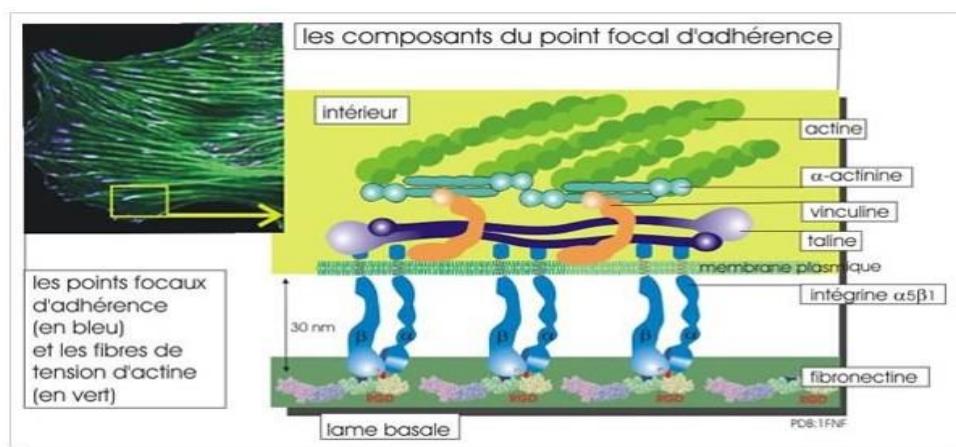


a) Biosynthèse de la fibronectine

- Dans les tissus adultes → les cellules de la MEC et par les cellules reposant sur la lame basale.
- Une autre partie, synthétisée dans les cellules hépatiques.

b) Fonctions de la fibronectine

- Elle favorise la synthèse des composants de la Membrane basale, elle permet aussi la migration cellulaire;
- Elle joue un rôle dans l'organisation de la MEC et dans l'adhésion des cellules à cette MEC;
- Transducteur mécano-chimique.

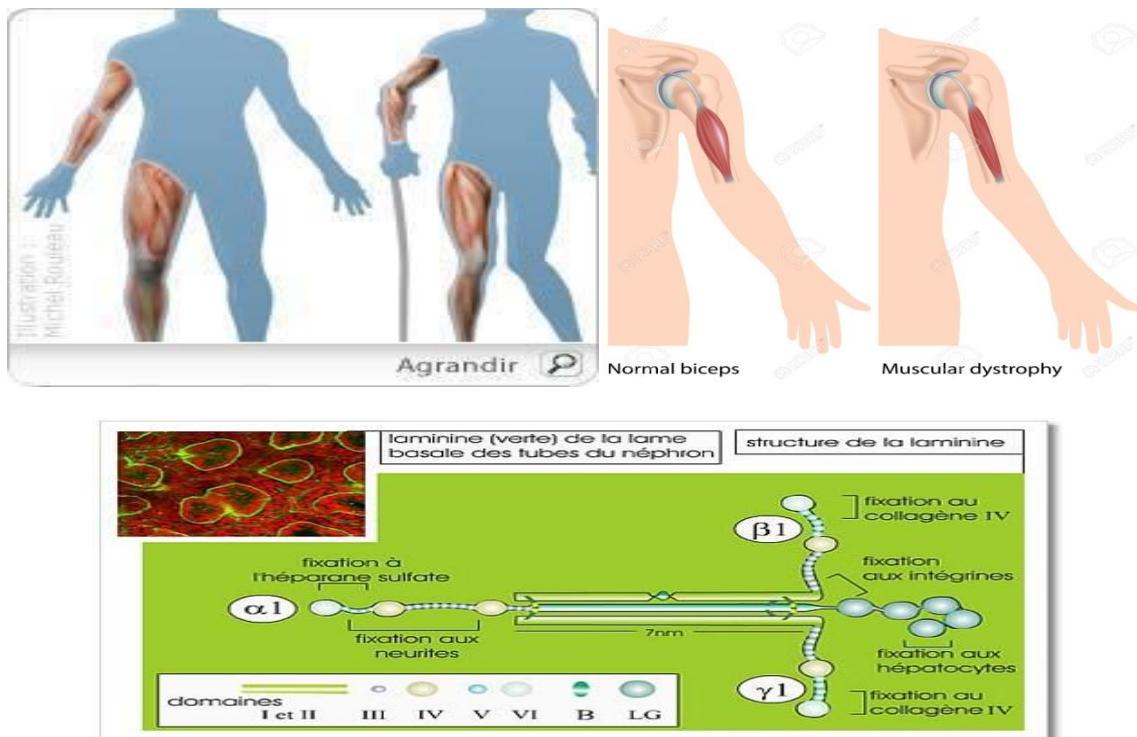


II.1.2. Les laminines

- Sont une famille de protéines adhésives, qui forment le constituant majeur de la lame basale..
- Les molécules de laminines sont sécrétées par les cellules épithéliales et par les cellules conjonctives..
- Elles assurent la migration cellulaire.

- En pathologie, les laminines non fonctionnelles génétiquement sont impliquées dans l'apparition de certaines formes de dystrophie musculaire.

Dystrophie musculaire



Structure de la laminine

III. Les polysaccharides

III.1 Les glycosaminoglycans ou GAGs

- Ont longtemps été désignés sous le terme de: « l'acide mucopolysaccharides ».
- Il s'agit en effet de chaînes linéaires non ramifiées (disaccharides : acétylglucosamine ou acétylgalactosamine et un acide uronique).
- Les chaînes des GAGs peuvent être liées par covalence à une protéine pour former des protéoglycanes.

III.2 Les différents types de GAGs

III.2.1 Les chondroitines sulfate

- présents dans le derme et dans le cartilage;

III.2.2 Le kératane sulfate

- présents dans le cartilage et la cornée;

III.2.3 L'héparine (héparane sulfate)

- présents dans le foie, les poumons..

III.2.4 L'acide hyaluronique

- Il contribue à l'hydratation.
- La technologie permet son utilisation comme implant, parfaitement toléré dans le traitement des rides.

III.2. Les protéoglycans

- Un protéoglycane est la combinaison d'une protéine et d'un GAG.
- La proportion de glucides des protéoglycans peut atteindre 95%.
- Les protéoglycans peuvent être soit transportés à l'extérieur de la cellule, soit entré dans la contribution de la MME plasmique ou du glycocalyx.

III.2.1. Fonctions

- Ils peuvent jouer un rôle de récepteurs pour d'autres composants de la MEC.
- Dans la MEC, ils sont en interaction avec les fibres de collagènes et les glycoprotéines.

Fonctions de la MEC

- La MEC fournit un environnement propice aux cellules;
- La MEC joue un rôle dans le soutien structural, l'adhérence, le mouvement et la régulation de la cellule;
- Elle permet le contrôle de la mobilité cellulaire, comme elle joue un rôle de guide à l'immigration cellulaire.
- Elle assure aussi la nutrition, la régulation de la croissance et la différentiation cellulaire
- Elle maintient l'environnement hydrique des cellules;
- Elle présente un lieu de diffusion et de stockage des métabolites ;
- Occupe les espaces intercellulaires des différents tissus, et les cellules y sont ancrées par des récepteurs membranaires. Aide à l'association des cellules pour former un tissu cohérent .Ex : tissu conjonctif, Tissu osseux ...
- Possède un rôle mécanique important, en assurant au tissu une résistance à la compression (écrasement) et à la tension (étirement).
- Fonction de défense de l'organisme : elle abrite les macrophages, les lymphocytes, les polynucléaires.
- Forme la lame basale à la base des épithéliums et des endothéliums où les molécules sont assemblées en un réseau hautement organisé.

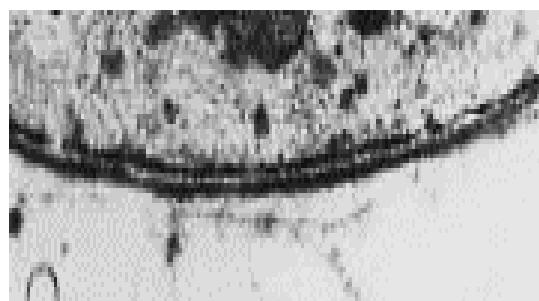
Modifications de la MEC

Au cours du vieillissement la MEC, subit elle aussi des modifications ; Il y a augmentation du contenu en protéines fibreuses avec augmentation du rapport collagène / élastine. Ce qui entraîne une régidification des artères.

La membrane basale

Définition

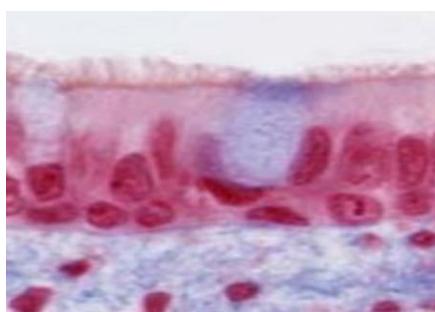
- Elle constitue, autour de certaines cellules une région différenciée de la MEC.
- Tous les tissus épithéliaux reposent sur une membrane basale qui les sépare du tissu conjonctif sous-jacent. Son épaisseur varie d'un épithélium à un autre selon sa localisation de 50 nm à 800 nm ; L'aspect morphologique, la composition moléculaire, l'épaisseur des MB varient selon les types cellulaires.
- Elle sert de moyen d'ancre aux cellules épithéliales ; elle intervient comme une barrière de filtre, ainsi à la nutrition et à la réparation (cicatrisation).
- Elle est observée par exemple au contact des cellules épithéliales, endothéliales et autour des cellules musculaires.
- Elle permet l'adhérence de la cellule épithéliale au tissu conjonctif (compartimentations cellulaires et les échanges épithélio-conjonctifs).
- Les molécules constitutives de la lame basale sont sécrétées par les cellules épithéliales et les fibroblastes.
- La lame basale est un mince feuillet de glycoprotéines sécrétées par les cellules épithéliales et un feuillet extracellulaire sécrété par les cellules du T.C.
- La membrane basale est perméable et représente une barrière physiologique extrêmement importante (en particulier dans le domaine de la pathologie tumorale).



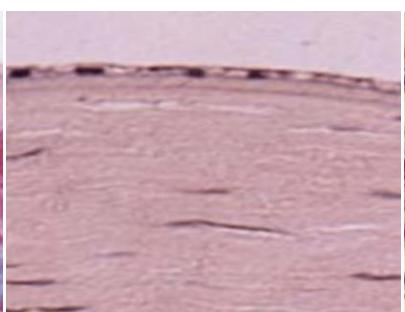
Dr. EL MAHI .F.Z
Maitre de Conférences
Cytologie
Fac de Médecine-UDL-SBA

Structure de la membrane basale au microscope électronique.

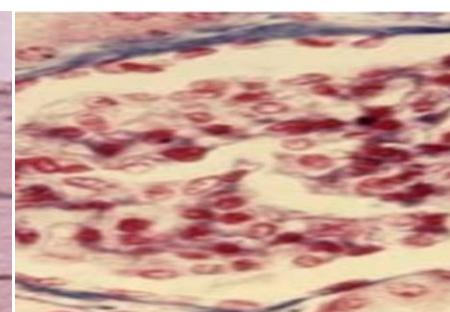
Elle est associée à tous les tissus :



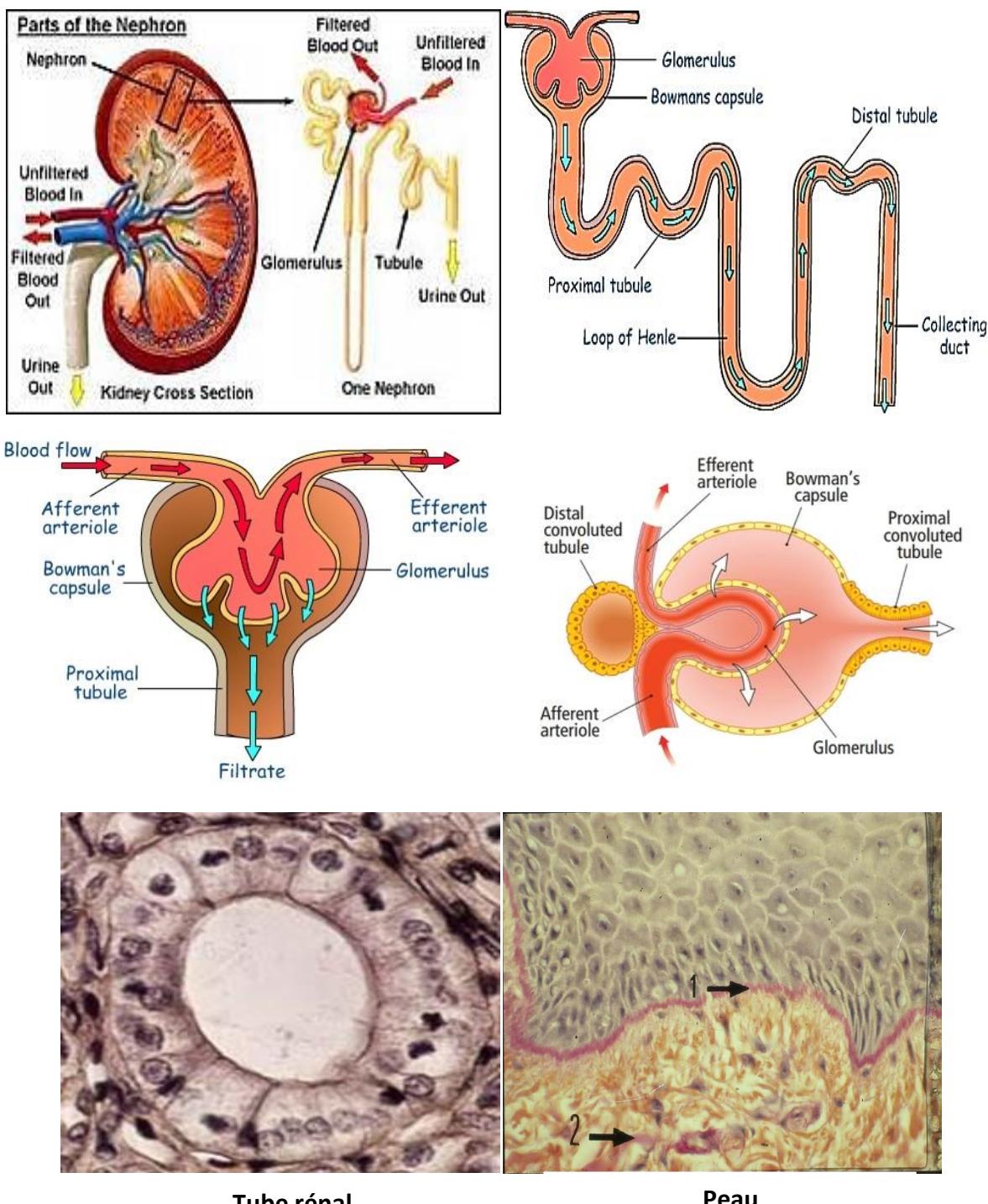
Bronche

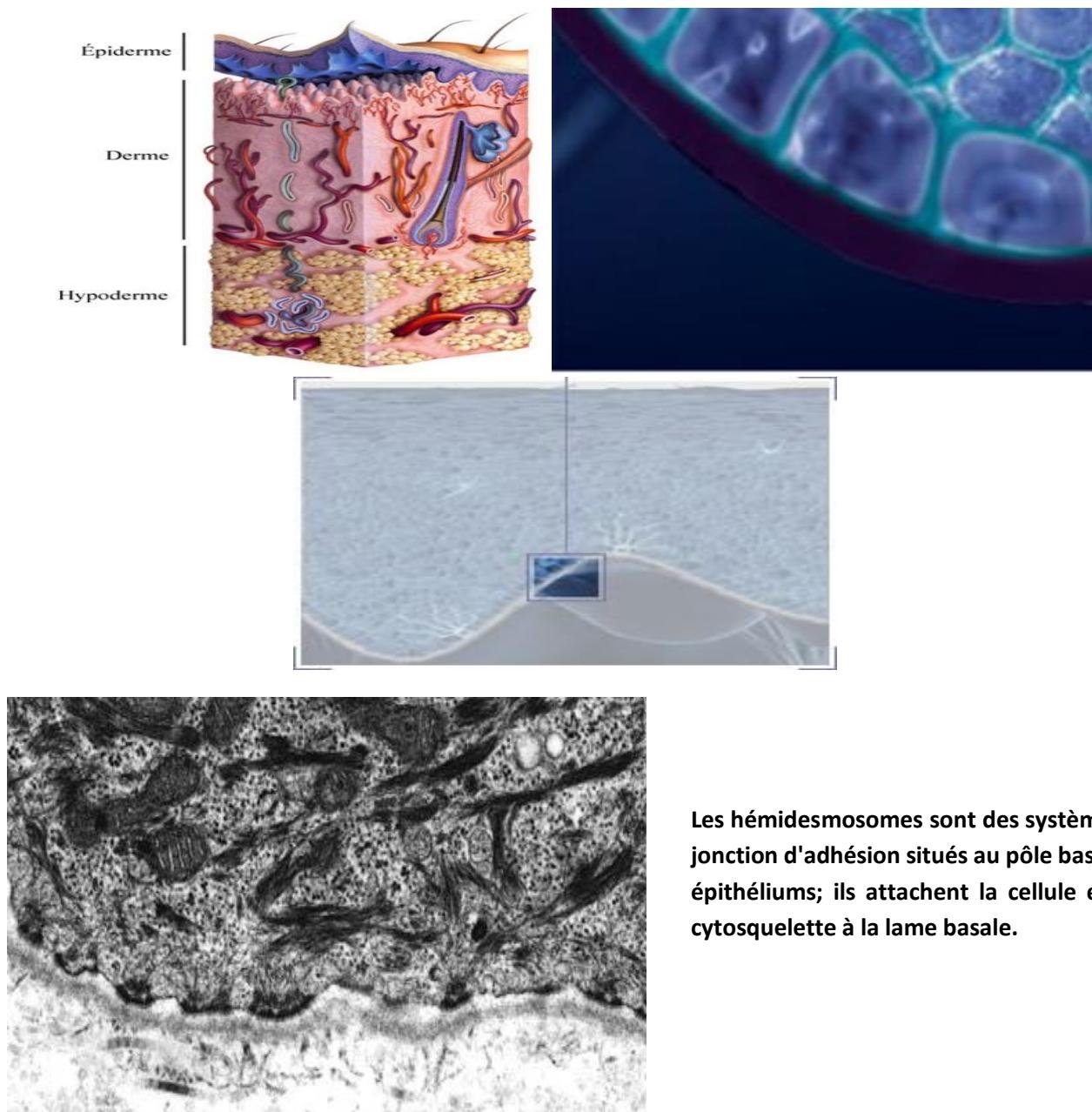


Cornée



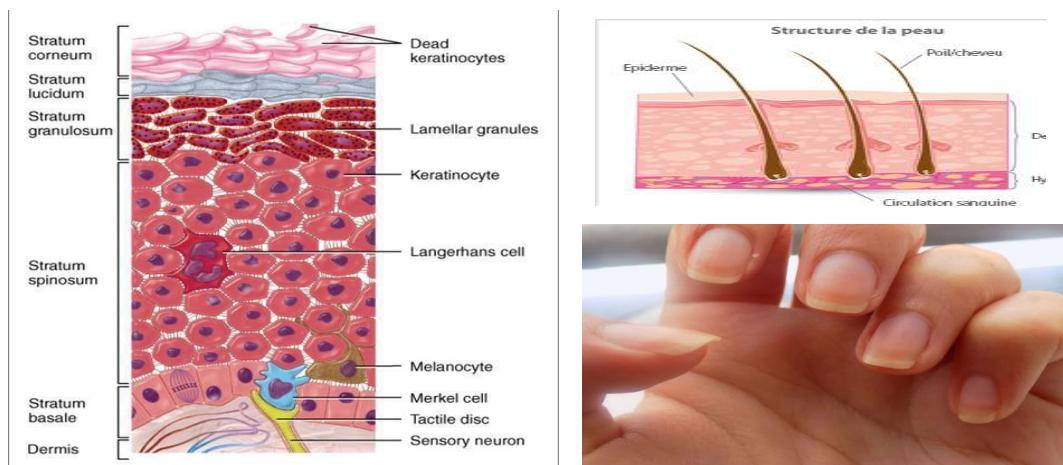
Capsule de Bowman

Néphron



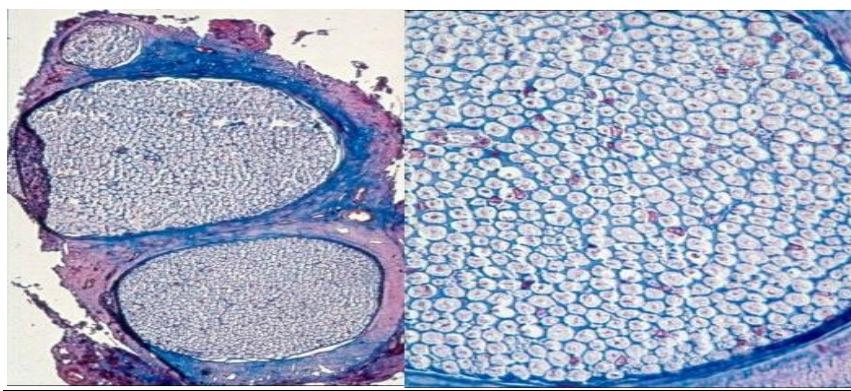
Les hémidesmosomes sont des systèmes de jonction d'adhésion situés au pôle basal des épithéliums; ils attachent la cellule et son cytosquelette à la lame basale.

Jonction dermo-épidermique.

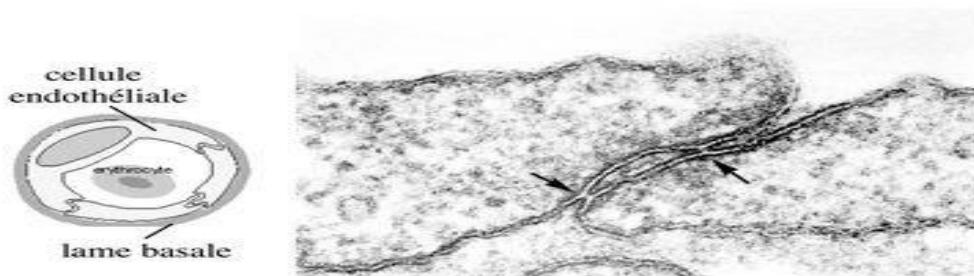


Les kératinocytes

Les phanères



La lame basale autour du tissu nerveux périphérique.

Capillaires continus

La lame basale autour des cellules endothéliales.

Les couches de la lame basale**1. Ultrastructure**

Elle est constituée de 3 couches superposées de la membrane plasmique vers la MEC, successivement : la lamina rara, transparente aux électrons, la lamina densa et la lamina reticulata.

1.1 La lamina lucida ou rara

- Elle est constituée de mucopolysaccharides et de GAGs.
- Elle à une épaisseur ~ 10 - 60 nm.
- Elle est claire au microscope électronique.
- Elle contient des laminines et d'autres molécules mal connues.

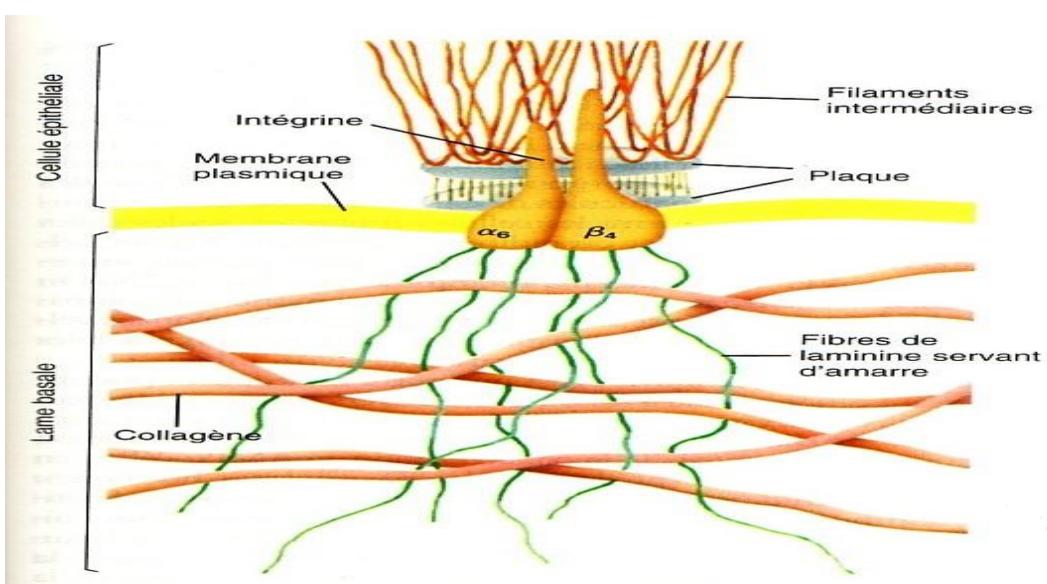
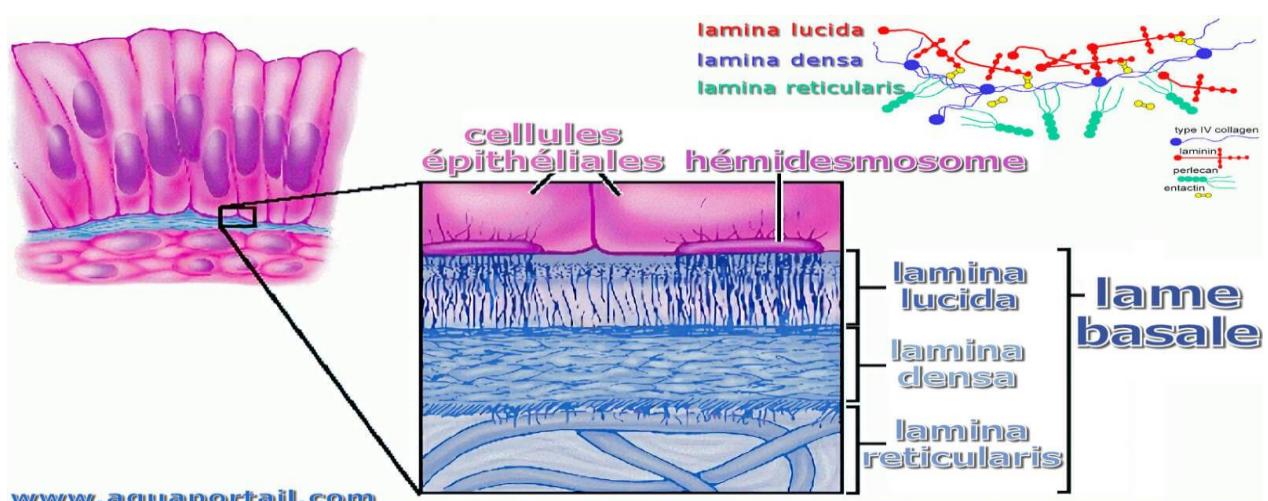
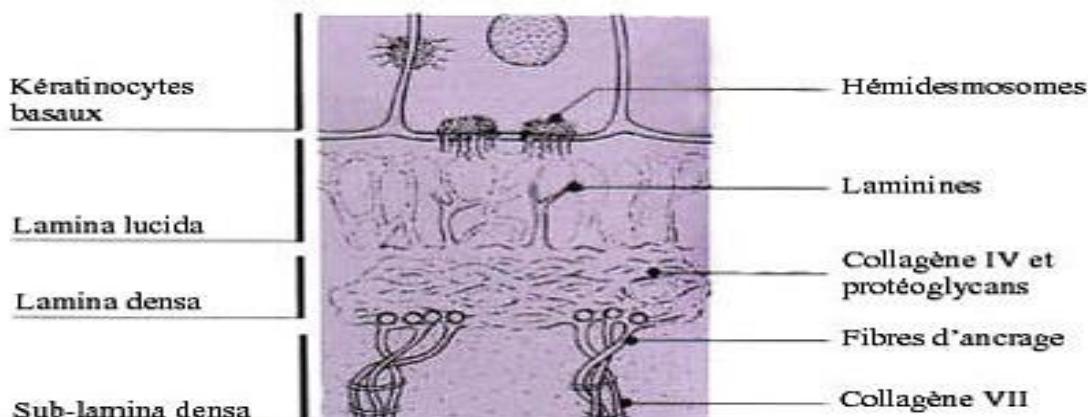
IV.1.2 La lamina densa

- Elle correspond à un feutrage de collagène IV, d'héparane sulfaté, de glycoprotéines et de protéoglycans (perlécan).

- Elle est bcp plus dense, ce qui lui donne l'apparence d'une ligne d'épaisseur qui varie entre ~ 20 - 300 nm et contient en majorité du collagène IV.

IV.1.3 La lamina reticula (Sub-lamina densa)

- Elle constitue une zone fibreuse, et a une largeur de 200-500 nm.



Dr. EL MAHI .F.Z
Maître de Conférences
en cytologie
Fac de Médecine-UDL-SBA

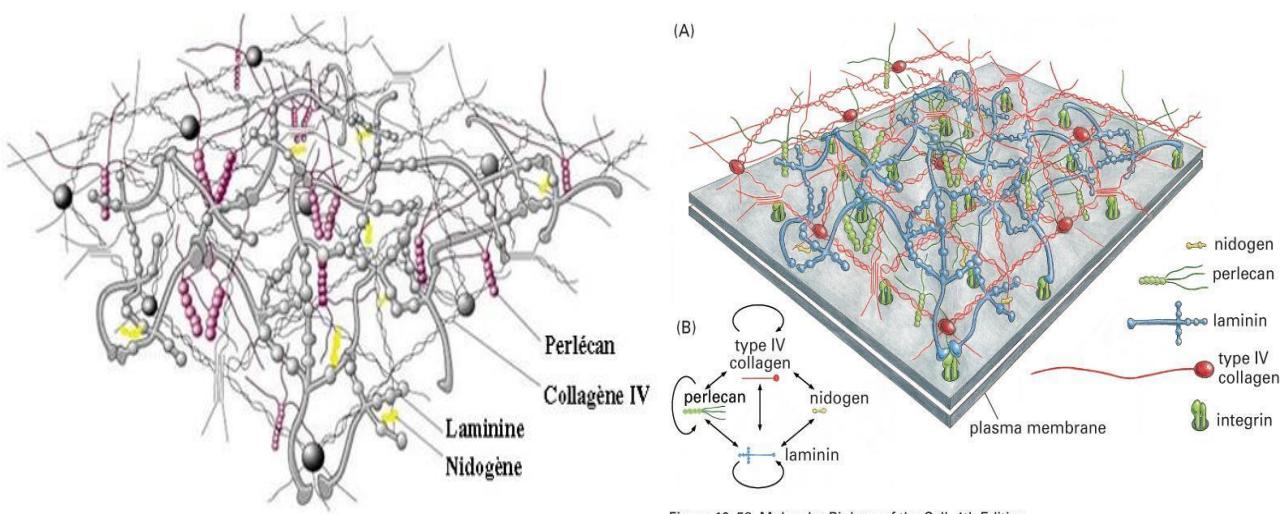
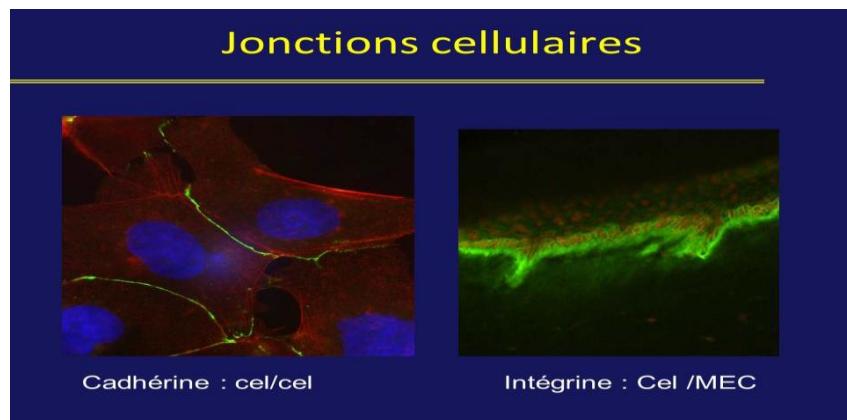


Figure 19-58. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

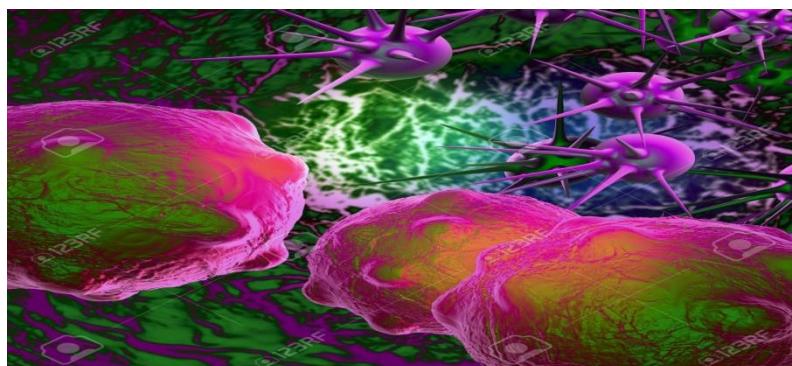
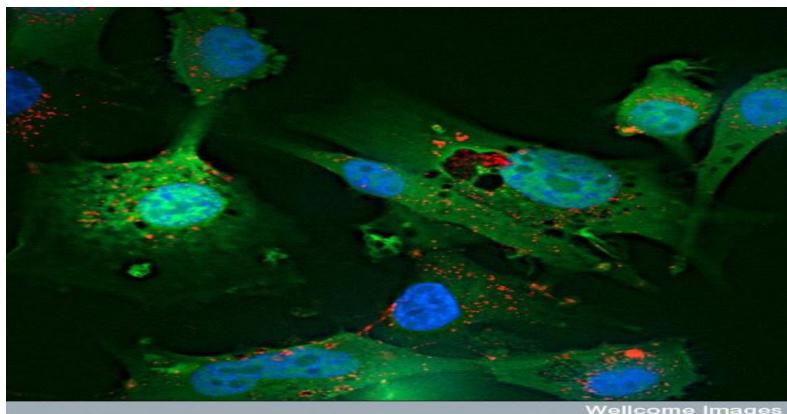
Structure moléculaire de la lame basale.

Membrane basale et processus tumorale

- La membrane basilaire joue aussi un rôle important dans la compartimentation cellulaire, contrôlant ainsi l'invasion cellulaire.
- Cette dernière fonction de barrière physique est d'ailleurs compromise dans certains types de cancers malins.

L'invasion cellulaire

- Un cancer est diagnostiqué à partir du moment où on observe l'invasion d'une tumeur.



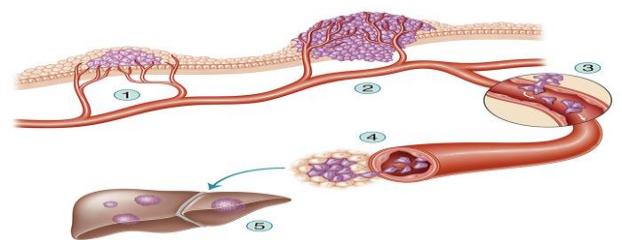
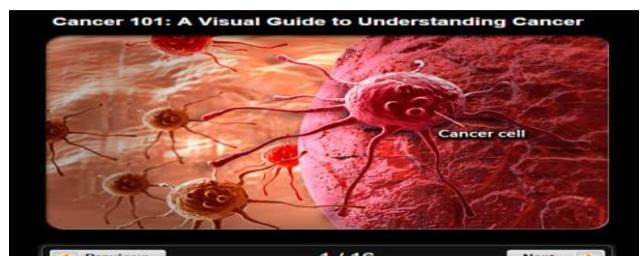
Tumeur bénigne

Une verrue

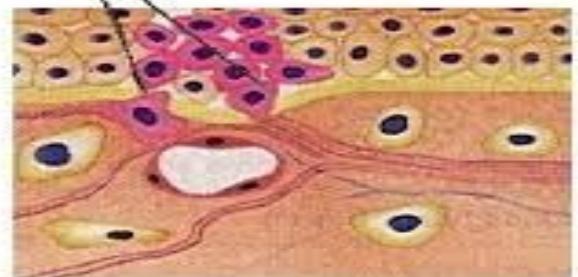


Dr. EL MAHI .F.Z
Maître de Conférences
En Cytologie
Fac de Médecine-UDL-SBA

Tumeur maligne



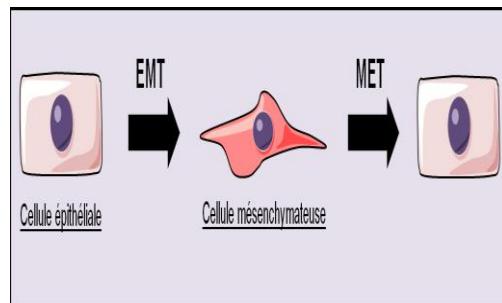
Les cellules cancéreuses peuvent envahir les tissus voisins



- Durant le processus inflammatoire, la membrane basilaire permet aux lymphocytes et autres intervenants du système immunitaire de migrer des vaisseaux sanguins jusqu'au site lésé.

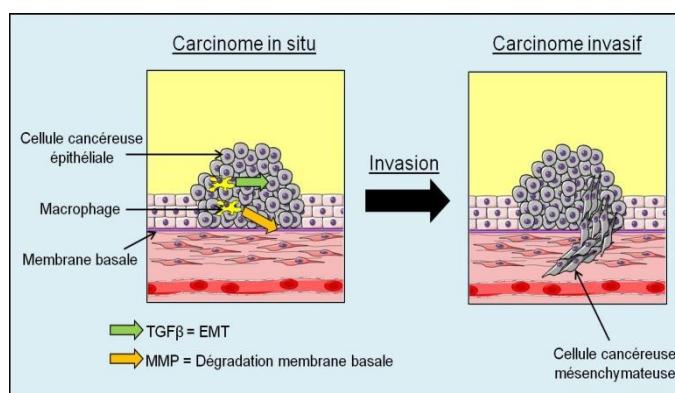
La transition cellulaire

- La transition épithéliomésenchymateuse (EMT). L'EMT attribue transitoirement à une cellule épithéliale les caractéristiques d'une cellule mésenchymateuse. La réversion de l'EMT s'appelle la transition mésenchymoépithéliale (MET) qui permet à la cellule de retrouver ses caractéristiques de cellule épithéliale.



L'invasion tumorale

- L'invasion tumorale: Des cellules associées à la tumeur, comme les fibroblastes ou les macrophages, sécrètent le facteur transformant TGF β^* qui induit l'EMT chez les cellules cancéreuses épithéliales. En parallèle, la sécrétion de MMP par les macrophages et les cellules cancéreuses provoque la rupture de la membrane basale et l'invasion du mésenchyme par les cellules cancéreuses ayant effectué l'EMT (cellules cancéreuses mésenchymateuses).



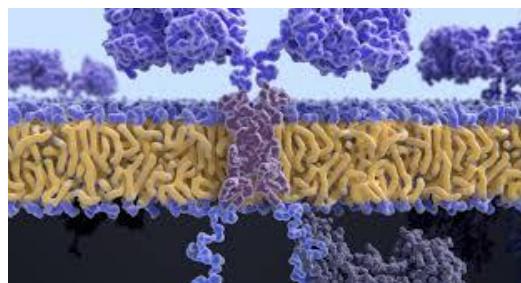
*TGF β : de l'anglais Transforming growth factor beta/ facteur de croissance transformant ; La cytokine TGF- β joue un rôle intégral dans la régulation des réponses immunitaires. Contrôlant ainsi, le développement, la croissance et l'homéostasie de la plupart des tissus de différents organismes.

Cytokines :

Les cytokines sont produites en réponse à des antigènes présents à la surface d'organismes étrangers ou à des molécules considérées comme étrangères par le système immunitaire. Répondant à l'antigène, elles stimulent les cellules chargées du développement des défenses immunitaires.

Caractéristique des cytokines

- Hormones du système immunitaire, ces molécules polypeptidiques (masse moléculaire moyenne de 8 à 50 kDa) sont produites en réponse à différents stimulus. Elles sont impliquées dans la régulation des fonctions immunitaires.
- Les cytokines correspondent à des glycoprotéines, comparables aux hormones, mais ont des actions plus locales. qui peuvent être membranaires, ou sécrétées suite à une stimulation.
- Les cytokines ne peuvent agir que par l'intermédiaire de récepteurs qui doivent être présent sur les cellules.
- Les cytokines jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire, l'inflammation, la cicatrisation.
- Elles sont impliquées dans la physiopathologie des maladies infectieuses, auto-immune et cancéreuse.

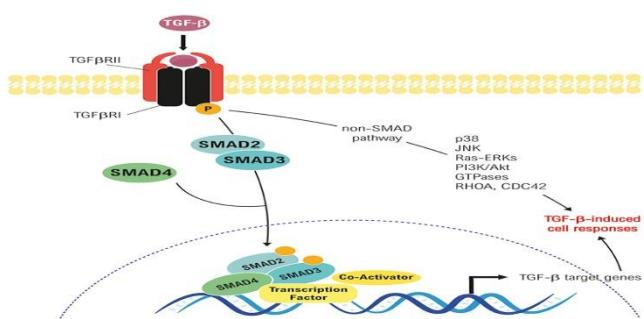


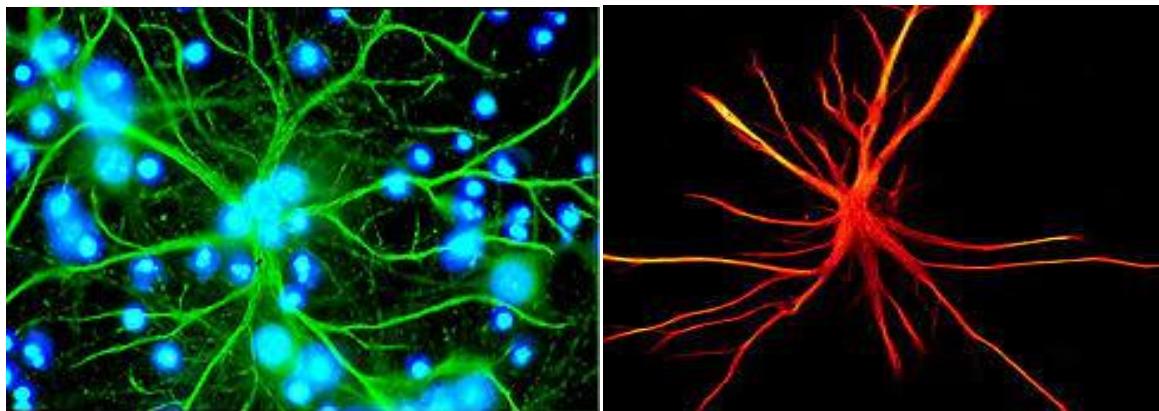
Structure d'une cytokine

La grande famille des cytokines :

- **Interférons**
- **Interleukines (IL-)**
- **Chimiokines**
- **Famille du facteur de nécrose tumorale (TNF)**
- **Facteurs hématopoïétiques**
- **Prostaglandines** sont des métabolites de l'acide arachidonique.
- **Facteurs de croissance de transformation (TGF)** (de l'anglais *transforming growth factor*)
- **TGF α** (macrophages- kératinocytes et les astrocytes).
- **TGF β**

Dr. El MAHI .F.Z
Maître de Conférences
Cytologie
Fac de Médecine-UDL-SBA





Les astrocytes

La membrane basale joue plusieurs rôles :

- Au niveau des reins (filtre)
- Au niveau des jonctions neuromusculaires (séparation); localisation des récepteurs de l'acétylcholine).
- Elle sépare deux nappes de cellules
- La membrane basilaire est aussi impliquée dans l'apport d'informations extérieures puisqu'elle contient certains récepteurs.

Pathologie

Les quelques maladies associées à une membrane basilaire dysfonctionnelle démontrent bien l'importance des fonctions de cette structure.

- L'épidermolyse bulleuse,
- Les pemphigoïdes et
- Les dermatites herpétiformes.

Dr. EL MAHI .F.Z
Maître de Conférences
Cytologie
Fac de Médecine-UDL-SBA

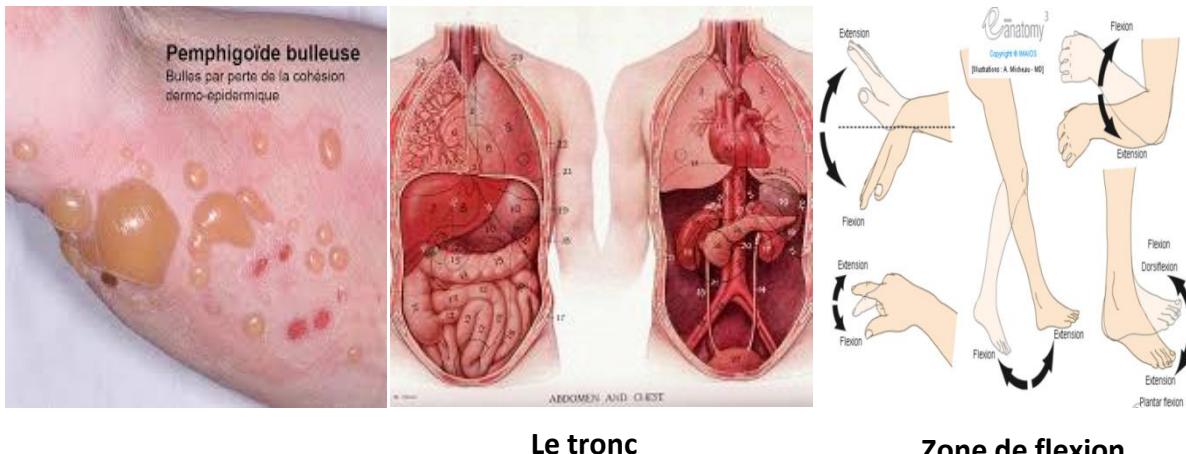

L'épidermolyse bulleuse

- **L'épidermolyse bulleuse** est une maladie génétique rare de la peau. Elle se manifeste dès la naissance par une peau très fragile qui a tendance à se décoller, formant des bulles souvent douloureuses.



La pemphigoïde bulleuse (maladie orpheline)

- La **pemphigoïde bulleuse** est une dermatose (maladie de peau) rare, apparaissant essentiellement après 60 ans, se caractérisant par la présence de bulles sous-épidermiques (en dessous de la partie superficielle de la peau : l'épiderme), souvent volumineuses, à contenu clair, siégeant sur le tronc et les zones de flexion



Le tronc

Zone de flexion

La dermatite herpétiforme

- La **dermatite herpétiforme**, parfois appelée maladie de **Duhring-Brocq**, désigne une affection cutanée.
- Elle se manifeste par la formation de petites bulles sur la peau (vésicules) et des démangeaisons sur différentes parties du corps. Les coudes, les jambes, les épaules, les mains et le dos sont les parties les plus touchées.



Dr. EL MAHI F.Z
 Maître de Conférences
 Cytologie
 Fac de Médecine-UDL-SBA