

Cours d'Histologie UE5 – PASS – Faculté de Médecine Lyon Est

Dr Eric Piaton
Année universitaire 2021-22

Quatrième partie : les cellules des tissus conjonctifs communs embryonnaires et adultes

Il s'agit de tissus très répandus dans l'organisme soit pendant la période embryonnaire et fœtale soit chez l'adulte. L'adjectif « commun » n'a rien de scientifique : il regroupe des familles cellulaires hétérogènes parmi lesquelles on trouve aussi bien les tissus conjonctifs lâches ou fibreux que le tissu adipeux.

Cellules mésenchymateuses et mésenchyme embryonnaires

Les cellules mésenchymateuses (**DIAPO 33**) sont des cellules souches (stem cells) capables d'auto-renouvellement, à l'origine de nombreuses cellules des tissus conjonctifs adultes : fibroblastes/fibrocytes, ostéoblastes et ostéocytes, chondro-blastes et chondrocytes, adipocytes, cellules musculaires... Les cellules mésenchymateuses sont également à l'origine des cellules souches hématopoïétiques (CSH, à l'origine des futures lignées sanguines).

Les CSH (donnant toutes les lignées sanguines) dérivent des cellules mésenchymateuses sans passer par le stade de fibroblaste, tandis que les tissus conjonctifs non sanguins (cartilage, os, muscle..) passent par un stade de fibroblaste.

Les cellules mésenchymateuses sont de petites cellules étoilées, basophiles, en relation les unes avec les autres par des jonctions de type gap. Leur noyau est assez volumineux et nucléolé. Elles ont un potentiel mitotique élevé. Elles sont présentes dans un tissu embryonnaire appelé mésenchyme dans lequel la MEC est abondante, les cellules nombreuses et les vaisseaux sanguins peu développés.

Dans le mésenchyme c'est la MEC fluide, richement hydratée, qui permet la diffusion des petites molécules (gaz, ions, acides aminés, facteurs de croissance...). Le mésenchyme et les macromolécules qui le composent sont progressivement détruits ou remplacés par des formes plus matures de tissus dans lesquels les fibres de collagène s'accumulent et le réseau circulatoire se développe.

Chez l'adulte, le mésenchyme a disparu mais il existe des cellules résiduelles, dispersées dans l'organisme, qui gardent une potentialité proliférative et de différenciation. Elles peuvent dans certaines conditions être extraites et servir de cellules souches pluripotentes dans les essais de thérapie cellulaire. Elles peuvent aussi être à l'origine de tumeurs malignes agressives (mésenchymomes malins).

Fibroblastes et fibrocytes

Les fibroblastes et les fibrocytes sont deux formes différentes d'une même cellule (elles peuvent passer d'un état à l'autre). Ce sont probablement les cellules les plus nombreuses de l'organisme humain.

Les fibroblastes donnent naissance à de nombreux types cellulaires comme les ostéocytes, les chondrocytes, les cellules musculaires, les myofibroblastes, les adipocytes. Ce sont les plus faciles à cultiver parmi les cellules humaines (**DIAPO 35**), ce qui explique qu'elles fassent l'objet d'études fondamentales très poussées en biologie cellulaire.

Les fibroblastes sont des cellules étoilées, basophiles, nucléolées, en contact avec des fibroblastes ou fibrocytes proches par des jonctions de type gap. Leurs organites sont bien développés (RE, Golgi, mitochondries). Elles sont généralement disposées le long de fibres de collagène (**DIAPO 34**).

Les fibroblastes sont capables de synthétiser l'ensemble des macromolécules des tissus conjonctifs **sauf le collagène de type IV et la laminine** : GAGs et PGs, glycoprotéines (collagènes, fibrilline...) et polypeptides (élastine).

Les fibroblastes et fibrocytes ne sont jamais entourés de basale (ni lame ni membrane).

Myofibroblastes

Ce sont des fibroblastes modifiés qui renferment de nombreux filaments fins d'actine attachés à des corps denses d'alpha-actinine similaires à ceux du muscle lisse, intracytoplasmiques ou accolés à la face interne de la membrane cellulaire. Il existe aussi des filaments épais de myosine de type II qui apparaissent dans le cytoplasme au moment du déclenchement de la contraction, par un phénomène réversible de phosphorylation des chaînes légères de la myosine. Il n'y a pas, contrairement à ce qu'on observe dans les sarcomères des muscles striés, de filaments épais permanents.

Les myofibroblastes sont localisés principalement dans l'appareil génital : 1) chez l'homme au niveau des tubes séminifères où ils réalisent des contractions rythmiques qui forcent les gamètes à quitter les tubes et 2) chez la femme au niveau de la thèque externe des follicules ovariens.

Tissu adipeux

A. Adipocytes de la graisse blanche

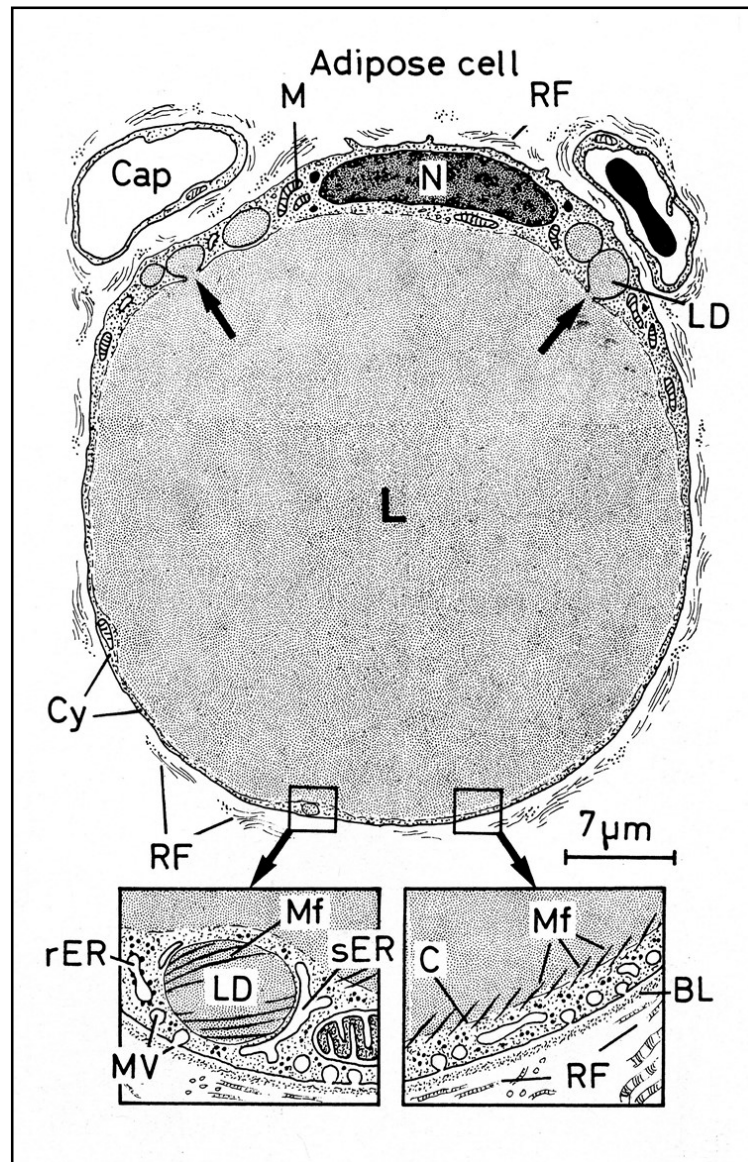
Ce sont de grandes cellules (25 à 100 microns) contenant une volumineuse gouttelette lipidique centrale refoulant le noyau en périphérie. La gouttelette lipidique n'est pas entourée d'une cytomembrane mais est limitée extérieurement par un renforcement des microfilaments d'actine du cytosquelette. Le cytoplasme est peu abondant et contient un peu de RE et de rares mitochondries. Des gouttelettes lipidiques plus petites situées près du noyau cellulaire s'ouvrent dans la plus grande.

Hors programme du concours

Les adipocytes de la graisse blanche dérivent de cellules mésenchymateuses puis de fibroblastes grâce à l'expression de deux protéines issues de gènes régulateurs : la CEBP (CCAAT enhancer binding protein) et la PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) qui s'autocontrôlent et s'autorégulent, et qui contrôlent l'expression d'autres gènes caractéristiques des adipocytes. L'adipocyte sécrète une hormone, la leptine, produit du gène ob qui régule la sensation de satiété au niveau de l'hypothalamus (rétro-contrôle au niveau de neurones hypothalamiques). Chez la souris, la mutation du gène ob est responsable, à l'état homozygote, d'une obésité et d'une infertilité. En effet la protéine circule dans le sang lorsque les réserves adipeuses sont normales. Elle disparaît en cas de mutation, provoquant une faim chronique. L'administration de leptine exogène peut rendre réversibles les deux symptômes (obésité et infertilité).

Chaque adipocyte est entourée d'une lame basale doublée de fibrilles de collagène de type III (réticuline). Des capillaires sanguins et des filets nerveux amyéliniques du système nerveux autonome arrivent au contact des cellules. La MEC est très réduite, contrairement à ce qu'on observe dans la plupart des tissus conjonctifs.

Les adipocytes de la graisse blanche sont en fait jaunes à l'œil nu (contenu lipidique) mais ils apparaissent clairs, optiquement vides donc « blancs » en MO (**DIAPO 39**) après les techniques ordinaires de fixation alcoolique (qui dissout les graisses), d'inclusion, de coupe et de coloration. Si on veut étudier le contenu lipidique, on doit réaliser des coupes en congélation du tissu frais et utiliser des colorations spéciales : Oil red O, rouge ou noir Soudan pour la MO.



Aspect en microscopie électronique de l'adipocyte de la graisse blanche.

RF = fibrilles de réticuline (collagène type III). M = mitochondries. Cap = capillaire sanguin. LD = microgouttelette lipidique. Cy = cytoplasme. Mf = microfilaments d'actine du cytosquelette. sER et rER = cavités du réticulum lisse et granuleux. L = contenu lipidique. MV = microvésicules. C = limite entre cytoplasme et gouttelette lipidique

La graisse blanche exerce un rôle de stockage de triglycérides servant à libérer des acides gras au cours de la « demande calorique » et d'autres circonstances que l'exposition au froid (le stress...etc). Elle joue aussi un rôle d'isolant thermique notamment au niveau sous-cutané et d'emballage, de protection mécanique au niveau des organes profonds.

Les adipocytes sont groupés les uns contre les autres, organisés en lobules. Des cloisons de tissu conjonctif dense supportant la vascularisation et l'innervation séparent les lobules. Dans le lobule lui-même, ce sont les fibrilles de collagène type III (réticuline) doublant les lames basales ainsi que les capillaires sanguins et les fibres du système nerveux autonome qui s'interposent entre les adipocytes.

La vascularisation est riche, et des terminaisons nerveuses adrénérgiques arrivent au contact des cellules. C'est le principal régulateur de la lipolyse. Sa stimulation entraîne la libération d'acides gras dans le sang circulant. La graisse blanche représente 15 à 20% du poids de l'adulte en moyenne, avec des variations individuelles importantes. Elle est très répandue dans l'organisme, notamment au niveau sous-cutané (hypoderme), de la paume et face plantaire des doigts, des plantes et faces plantaires des orteils, de la graisse emballant certains organes comme les reins, du tissu adipeux rétro-orbitaire (protection du globe oculaire) ou au niveau du rétropéritoine, du mésentère, des épiploons. De

même, les adipocytes de la graisse blanche peuvent infiltrer et envahir progressivement la structure interne de la plupart des glandes et des organes lymphoïdes primaires et secondaires.

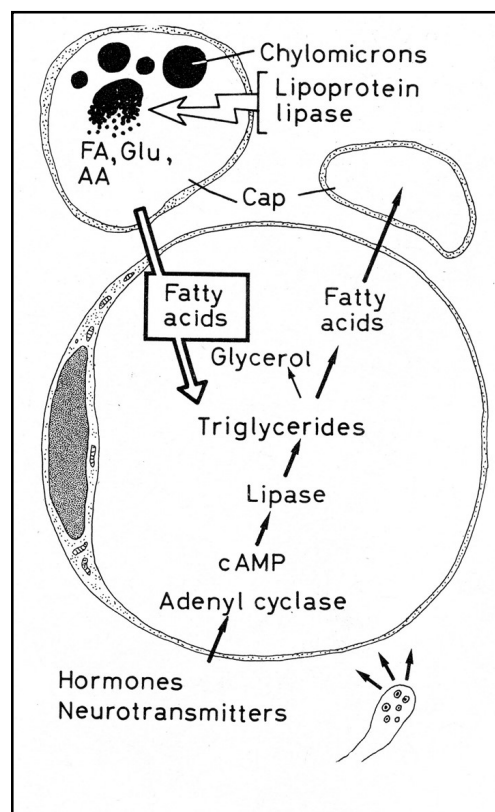
Histophysiologie de la graisse blanche

De façon simplifiée : une enzyme présente dans les cellules endothéliales des capillaires sanguins, la lipoprotéine-lipase transforme les triglycérides présents dans les chylomicrons du sang circulant en acides gras. Ces acides gras diffusent librement dans la cellule adipeuse qui le retransforme en triglycérides (forme de stockage). Une autre voie utilise le glucose et les acides aminés sanguins qui sont convertis localement en acides gras.

Hors programme du concours

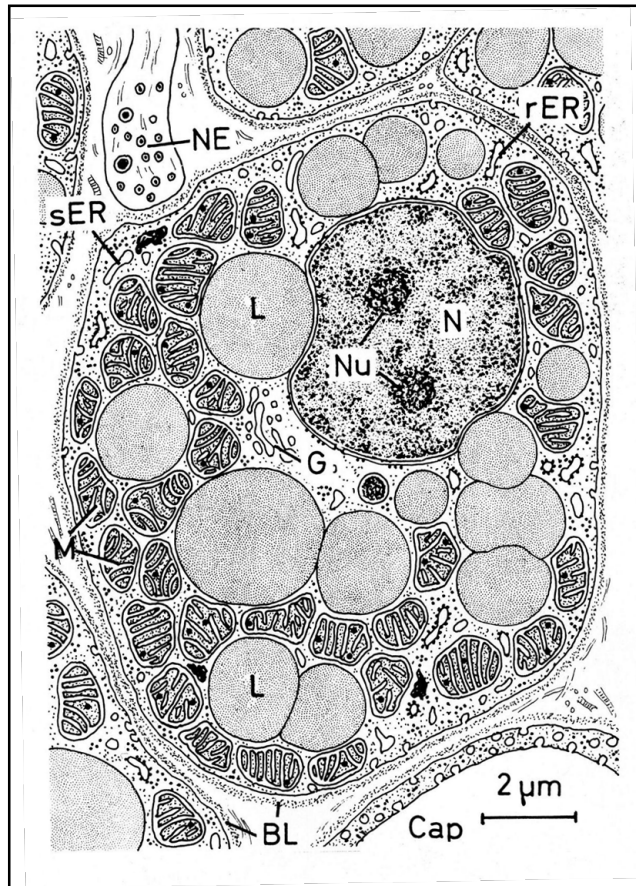
Le glucose pénètre dans l'adipocyte par diffusion facilitée grâce à deux protéines transmembranaires qui servent de transporteurs, GLUT1 et GLUT4. La fixation de l'insuline sur son récepteur membranaire stimule la transcription du gène codant pour GLUT4 et la traduction de ses ARN messagers, et active la translocation vers la membrane des vésicules dont la membrane contient GLUT4. Les vésicules s'arriment à la membrane plasmique et fusionnent avec elle. Par ce même mécanisme l'insuline stimule l'entrée du glucose dans le muscle squelettique et dans le cardiomyocyte (cellule musculaire cardiaque).

Lors de la stimulation nerveuse ou hormonale (adrénaline et noradrénaline, hormones lipolytiques comme les hormones thyroïdiennes) les catécholamines ou les hormones se fixent à leurs récepteurs et activent le système adényl-cyclase-cAMP puis une lipase intracellulaire qui dégrade les triglycérides en acides gras et glycérol. Les acides gras traversent la membrane plasmique et passent alors dans le sang circulant.



B. Adipocytes de la graisse brune

Les adipocytes de la graisse brune sont des cellules plutôt polygonales ayant un noyau central ou paracentral et de nombreuses gouttelettes lipidiques intracellulaires, de nombreuses mitochondries, et un RE peu développé. Chaque adipocyte est entouré d'une lame basale et de fibrilles de réticuline. Il existe des capillaires sanguins nombreux et des terminaisons nerveuses adrénérgiques au contact des cellules. Le tissu adipeux brun est organisé également en lobules séparés par des cloisons de tissu conjonctif fibreux (**DIAPO 42**).



Aspect en microscopie électronique de l'adipocyte de la graisse brune.

NE = terminaison nerveuse adrénergique. sER et rER = cavités du réticulum lisse et granuleux. N et Nu = noyau et nucléole. L = gouttelettes lipidiques. G = appareil de Golgi. BL = lame basale. Cap = capillaire sanguin

La graisse brune est particulièrement présente chez le nouveau-né dans l'espèce humaine, et chez les animaux hibernants comme la marmotte. Chez l'homme, elle constitue environ 5% du poids du corps à la naissance. On la trouve au niveau sous-cutané interscapulaire (entre les omoplates), au niveau du médiastin autour des gros vaisseaux issus du cœur. Avec l'âge, la graisse brune disparaît pour être remplacée par la graisse blanche. Exceptionnellement, des adipocytes bruns résiduels peuvent donner des tumeurs bénignes appelées hibernomes, chez l'adulte.

Histophysiologie de la graisse brune

La graisse brune fonctionne comme un générateur de chaleur. La noradrénaline libérée par les terminaisons nerveuses se fixe sur les récepteurs membranaires et active le système adényl-cyclase-cAMP. Comme dans la graisse blanche une lipase intracellulaire dégrade les triglycérides en acides gras et glycérol.

Toutefois l'oxydation mitochondriale des acides gras aboutit à la production de chaleur. En effet les enzymes de la phosphorylation oxydative sont absents et il n'y a pas de particules élémentaires sur la membrane interne mitochondriale : il existe donc à ce niveau un découplage de la phosphorylation oxydative : le couplage du transport des électrons avec la phosphorylation de l'ADP en ATP ne se fait pas et l'énergie produite est dissipée sous forme de chaleur, ce qui réchauffe le sang circulant localement. Par contre, l'oxydation des acides gras est abondante dans les mitochondries de la graisse brune, la consommation d'O₂ est élevée et les cytochromes oxydases en quantité abondante, ce qui donne la coloration brune aux adipocytes.

Hors programme du concours

La plus grande partie de l'énergie utilisable par la cellule provient de la dégradation des glucides et des graisses par la phosphorylation oxydative. La décomposition d'une molécule de glucose *via* la glycolyse et le cycle du citrate produit 4 molécules d'ATP, 10 de NADPH et 2 de FADH₂. L'oxydation des acides gras donne de l'acétyl-CoA dégradée également par le cycle du citrate. Les électrons disponibles des NADH et FADH₂ sont transférés à l'oxygène moléculaire dans une série de réactions (la phosphorylation oxydative) qui produit de 32 à 34 molécules supplémentaires d'ATP.