

HISTOLOGIE PRE-RENTREE

I- Présentation de la matière

L'histologie est l'étude des tissus biologiques. Elle a pour objectif d'explorer la structure des organismes vivants.

Un tissu est un groupe de cellules spécialisées vers une même fonction : par exemple, le tissu nerveux dont les cellules sont spécialisées dans la génération et la conduction d'un influx nerveux

L'histologie fait partie avec la biologie cellulaire et l'embryologie de l'UE2. Les cours sont enseignés par le professeur Belaud Rotureau.

L'embryologie est enseignée par les professeurs Jaillard et Ravel. Elle commence généralement plus tard dans le semestre, et concerne à la fois le développement des gamètes et la fécondation puis le développement de l'embryon durant les 4 premières semaines.

Les items des QCM qui vous seront donnés le jour des examens sont issus du cours, de ce qui est dit à l'oral (donc tout peut tomber, il faut également connaître les exemples !), par conséquent la présence au cours est obligatoire, surtout que certaines parties du cours changent tous les ans. Certaines notions reviennent régulièrement dans les concours, ces notions-là seront retravaillées au cours des conférences du tutorat.

II- Introduction à l'histologie

A - Généralités

La cellule est le plus petit élément capable d'une vie indépendante, c'est à dire capable de se reproduire par lui-même. A titre de comparaison, un virus est beaucoup plus petit qu'une cellule, néanmoins, il nécessite la présence d'une cellule hôte pour se reproduire.

Les animaux multicellulaires/pluricellulaires (les métazoaires), dont l'homme, peuvent être comparés à une société composée de multiples cellules.

Les groupes de cellules associées spécialisées vers une même fonction sont nommés tissus (ex : épiderme).

Chaque organe est formé par l'association de plusieurs tissus différents. Ainsi dans l'organisme aucun tissu n'est isolé des autres.

L'histologie c'est l'étude des tissus organiques. C'est la liaison entre l'anatomie et la biologie cellulaire :

- L'anatomie c'est l'étude macroscopique des organes (œil nu ou avec des appareils d'imagerie).
- La biologie cellulaire (cytologie) va utiliser des méthodes indirectes pour étudier la composition, le comportement des cellules et des produits qu'elles émettent.

L'histologie utilise des microscopes. Il en existe deux types : les optiques et les électroniques.

Le microscope optique permet aussi de voir les sécrétions des cellules histochimie
Pour reconnaître une cellule on peut utiliser des colorations standards ou bien on peut utiliser des techniques comme l'immunohistochimie.

Immunohistochimie : au microscope on ne peut pas différencier les cellules morphologiquement, on doit utiliser des techniques complémentaires qui vont mettre en évidence la fonction des cellules (en particulier ce qu'elle sécrète). On utilise donc des anticorps spécifiques aux sécrétions de la cellule, qui vont se fixer sur l'antigène de la sécrétion de la cellule et vont ainsi permettre une coloration. On peut donc en déduire la nature de la cellule grâce aux sécrétions qui lui sont spécifiques

Ex : Le pancréas contient des cellules exocrines (produisant des sucs digestifs qu'elles rejettent hors de la cellule) et des îlots de Langerhans qui sont des cellules endocrines (produisant des hormones évacuées dans le sang). Ces hormones, comme l'insuline, jouent un rôle dans le métabolisme du sucre.

On utilise un anticorps anti-insuline, on le révèle ensuite par une couleur (marron) pour le repérer. On peut faire la même chose avec le glucagon. On repère ainsi la localisation des cellules sécrétrices (glucagon sur le pourtour et insuline au centre (majorité des cellules))

B- Définition des tissus et origine embryologique

1- Définition des tissus

Un tissu est un ensemble de cellules pareillement différenciées qui forment une association coopérative ayant son territoire défini et sa (ses) fonction(s) particulière(s).

C'est le premier niveau d'organisation supra cellulaire.

Chez l'homme il existe 4 grands groupes tissulaires :

- Le tissu épithélial
 - o Tissus épithéliaux de revêtements (activité de recouvrement) externe (peau) ou interne (tube digestif)
 - o Tissus épithéliaux glandulaires (activité de sécrétion)
- Le tissu conjonctif
 - o Tissus conjonctifs proprement dits (rôle de soutien, de remplissage entre les C)
 - o Tissus circulants : le sang et la lymphe (système de drainage assuré par la lymphe pour ramener le liquide vers la circulation sanguine)
 - o Tissus cartilagineux
 - o Tissus osseux
- Le tissu musculaire
 - o Tissu musculaire lisse : contraction involontaire
 - o Tissu musculaire strié squelettique : contraction volontaire
 - o Tissu musculaire strié cardiaque : contraction involontaire
- Le tissu **nerveux**

- Tissu nerveux proprement dit (neurones)
- La névroglie (glie nerveuse) : rôle d'aide pour les neurones

2- Origine embryologique

Lors du développement embryologique, 3 feuillets se forment et seront à l'origine de la formation de l'embryon : ectoblaste, entoblaste et mésoblaste. Tous les tissus dérivent donc de ces feuillets :

- Tissus épithéliaux : proviennent des 3 feuillets : ectoblastique, entoblastique et mésoblastique
- Tissus conjonctifs et musculaires : proviennent du feuillet mésoblastique
- Tissus nerveux : proviennent du feuillet ectoblastique

C- Mise en place des tissus

1- Notion de cellules souches et de différenciation cellulaire

Les tissus dérivent tous d'une cellule ou d'un groupe de cellules : les cellules souches.

Une cellule souche est une cellule indifférenciée avec des critères morphologiques d'une cellule immature : un gros noyau avec une chromatine fine, ADN « lâche », un ou plusieurs nucléoles, cytoplasme très bleu « basophile », beaucoup de ribosomes, d'organites, d'ARN...

Après la fécondation, des divisions cellulaires se produisent à un rythme soutenu et aboutissent rapidement au groupe des grandes cellules (2,4,6,8...) dites « blastomères » ou blastocytes : nom particulier qui définit ces cellules plus volumineuses que les cellules matures

Ces « blastomères » sont **totipotents** (Les cellules totipotentes sont uniquement issues des premières divisions) : elles peuvent « tout faire ». C'est-à-dire qu'elles sont capables de générer un organisme entier, soit des cellules trophoblastiques qui donneront les annexes embryonnaires (placenta...) et des cellules embryonnaires (qui donneront l'embryon)

Chez les mammifères cette capacité de totipotence est perdue très vite au cours des premières divisions cellulaires. Plus les divisions cellulaires s'enchainent, moins les cellules sont totipotentes.

Les cellules embryonnaires (après plusieurs divisions) sont qualifiées de cellules souches **pluripotentes (elles ne peuvent plus tout donner)** ou cellules ES (pour *embryonic stem cells*) : ce sont les cellules de la masse interne du blastocyste, qui donneront l'embryon : c'est-à-dire les cellules souches germinales (impliquées dans le phénomène de reproduction de l'individu) et les cellules souches somatiques

Les cellules souches somatiques sont **multipotentes (de moins en moins capable de tt donner)**. Elles sont réparties dans les 3 feuillets embryonnaires. Elles génèrent tout ou partie des cellules des feuillets embryonnaires. Elles ne génèrent qu'un nombre limité de types cellulaire.

A l'âge adulte, il en reste, elles sont dites : cellules AS (*Adult Stem Cells*). Elles vont avoir comme rôle de permettre le renouvellement cellulaire.

Les cellules souches ont la capacité de se renouveler toute la vie :

L'une des 2 cellules filles devient, à son tour, cellule souche. Ainsi le stock (généralement appelé pool) des cellules souches est longtemps préservé

La cellule fille qui ne devient pas cellule souche devient cellule progéniteur :

Elle donne par des divisions qui peuvent être nombreuses des cellules « déterminées » (précurseurs) qui sont engagées dans une différenciation sans retour possible vers une autre différenciation.

Détermination = acquisition des compétences liées aux fonctions déterminées

(ex : cursus élèves : plus on avance dans les études plus notre métier se précise)

A chaque étape les cellules s'engagent dans une voie plus étroite de différenciation et de spécialisation, cette orientation n'est pas aléatoire, elle est déterminée avec une grande précision pour aboutir à la mise en place des organes

Une cellule différenciée présente des différences stables avec d'autres cellules. C'est une différence soit morphologique, physiologique (fonctionnement) ou biochimique (sécrétion).

Différenciation = activation/inactivation de gènes spécifiques entraînant une modification du phénotype

Génotype (= contenu du génome) identique pour toutes les cellules ; phénotype (ensemble des caractères apparents) différent selon le type de cellule

Le génome de ces cellules différenciées est quantitativement le même que celui des cellules souches. Ce qui change c'est le qualitatif : en fonction de la différenciation on va avoir différent panel d'activation génique. On a donc un support commun mais qui n'est pas activé de la même façon.

C initiale indifférenciée	C déterminée	C différenciée	C compétente (par maturation)
---------------------------	--------------	----------------	-------------------------------

La différenciation et la maturation se font sous l'influence de facteurs biochimiques et de l'environnement. La maturation est la synthèse des éléments nécessaires, ou les modifications morphologiques qui donnent à la cellule sa fonction.

2- Moyens mis en œuvre pour parvenir à cette différenciation.

a- Le programme génétique

A mesure que les cellules de l'embryon se spécialisent/se différencient, des gènes sont activés selon un ordre précis et d'autres sont inhibés (réduits au silence) par des modifications épigénétiques qui ont lieu sur la chromatine (ADN + protéines associées)

Méthylation

La chromatine est façonnée par l'addition de groupe méthyl CH₃ sur des cytosines.

Ces groupes méthyles vont « éteindre » les gènes : les promoteurs (permettant la transcription de l'ADN) des gènes non-requis seront donc soumis à une répression.

Cette méthylation est transmise lors de la duplication des cellules et permet de maintenir un phénotype différencié.

c- Les facteurs diffusibles : induction

Ce sont des substances spécifiques provenant de cellules déjà induites (processus de différenciation) qui vont interagir avec d'autres cellules et modifier leur comportement.

Ces substances sont des molécules souvent réunies sous le terme de facteur de croissance en induction qui peuvent agir à distance.

Ces substances peuvent se fixer sur des récepteurs spécifiques présents sur les membranes cellulaires pour contrôler un type cellulaire précis

d- Les facteurs de contact : molécules d'adhérence

Les cellules ont développé des propriétés d'adhérence grâce à des protéines ou des glycoprotéines qui sont transmembranaires (une partie dans le cytoplasme, une dans la membrane, une à l'extérieur). Ces protéines vont intervenir dans l'élaboration des jonctions cellulaires (particulièrement importantes dans les épithéliums)

Ces substances transmembranaires ont donc des domaines externes qui peuvent interagir entre eux, elles vont se reconnaître et se lier quand elles expriment les mêmes molécules ce qui va donner le tissu. Ces molécules d'adhérence sont regroupées sous le nom de CAM (Cell Adhesion Molecule) et s'expriment au niveau de la membrane.

Ces CAM sont réparties en 4 familles, impliquées dans l'adhésion :

- Intercellulaire (entre 2 cellules) :
 - o Immunoglobuline avec liaisons Ca-indépendantes
 - o Cadhérines avec liaisons Ca-dépendantes
- Entre les cellules et le tissu conjonctif
 - o Intégrines
 - o Protéoglycanes

Lorsque les cellules expriment des CAM différentes, elles n'adhèrent pas entre elles, si elles expriment des CAM identiques alors il y a une adhésion forte.

Les CAM vont intervenir dans différents domaines : l'adhérence des cellules entre elles, l'adhérence des cellules avec la matrice extracellulaire, l'induction de la mobilité cellulaire et le contrôle de la migration des cellules surtout pendant la période de l'embryogénèse.

Les CAM contrôlent aussi la forme de la cellule, et sont donc impliqués dans la différenciation cellulaire

3- Persistance de la différenciation cellulaire

Une cellule différenciée transmet sa différenciation. L'état de méthylation empêche un accès uniforme de la transcription aux promoteurs du génome. Lors de la réplication de l'ADN, l'état méthylé de la cellule mère est reproduit dans les cellules filles grâce à des enzymes spécifiques qui permettent de garder la méthylation en état : mémoire cellulaire. Il y a donc une transmission du profil épigénétique

Une cellule différenciée peut cependant moduler son activité en réponse à l'environnement. Des facteurs locaux, de croissance peuvent agir pour moduler la différenciation.

Ex : épiderme fin partout où il est présent, sauf sur la plante des pieds et la paume des mains : adaptation au cours de l'évolution pour lutter contre les agressions du sol. Si on met en culture de l'épiderme fin avec du derme de la plante des pieds ou de la paume des mains, l'épiderme va s'épaissir. L'épiderme va avoir un aspect compatible avec celui de la plante des pieds ou de la paume de mains.

4- La différenciation n'est pas une perte d'information génétique

Preuve : clonage.

La différenciation consiste en une perte d'expression des gènes ou plutôt « répression »
Ainsi le génome humain comprend environ 25 000 gènes, mais une cellule n'en exprime le plus souvent que 10 000.

Quand on fait un clone, on forme un nouvel individu à partir d'un noyau diploïde d'une cellule différenciée. Donc tous les gènes nécessaires à la formation de ce nouvel individu étaient encore présents dans la cellule différenciée.

D- Le renouvellement cellulaire

Des millions de cellules meurent chaque jour dans l'organisme et doivent être remplacées pour que la composition des tissus reste la même

Le maintien de cette composition cellulaire est l'homéostasie.

Il existe différents mécanismes permettant d'assurer cette homéostasie

Les tissus connaissent l'étendue qu'ils peuvent couvrir et la respectent.

1- Duplication ou division mitotique simple

Une cellule meurt : division simple d'une cellule située à côté pour remplir le trou. Cela se passe dans les tissus avec une couche cellulaire, comme l'ovaire.

2- Appel au pool de cellules souches

Certaines cellules différenciées sont incapables de se diviser (kératinocytes, polynucléaires) et font donc appel aux cellules souches pour combler l'espace « vide »

Certaines cellules souches de ces tissus vont donc continuer de fonctionner chez l'adulte comme elles fonctionnaient dans l'embryon : elles seront pluripotentes.

Ces cellules souches sont peu nombreuses et sont localisées dans un endroit où elles se « sentent bien » on parle de niche

La cellule souche se divise en donnant une autre cellule souche et une cellule fille différenciée ou déterminée.

Il existe différents types de cellules souches

a- Cellules souche unipotentes

Elles ne peuvent donner qu'un type de cellule.

Ex : les cellules de l'épiderme.

b- Cellules souches oligopotentes

Elles peuvent donner deux ou trois types cellulaires différents.

Ex : intestin

c- Cellules souches pluripotentes

Donnent plusieurs types cellulaires

Ex : cellules hématopoïétiques

Dans moelle osseuse : pool de cellule souche : 0,01% des cellules de la moelle sont des cellules souches à l'origine de toute l'hématopoïèse, en amont de lignées. Seules 10% de ces cellules souches à l'instant « t » sont en mitose. Entre ces cellules souches et les cellules précurseur on a des pools de cellules intermédiaires qui chacune ont des régulations particulières (facteurs de croissance, facteurs environnementaux) et ont une numération différente.

d- Modes d'action des cellules souches :

- En renouvellement constant et régulé
 - o Ex : épiderme à prolifération rapide
- En pools régulés de cellules déterminées
 - o Ex : cellules sanguines à prolifération rapide (réponse à une agression par exemple)
- Cellule « dormante » : pas de prolifération sauf réparatrice
 - o Ex : cellules musculaires ou tissu conjonctif. Elles ne prolifèrent pas, mais sont réparatrices.

Au niveau du myocarde, il n'y a pas de cellules souches ce qui fait que quand une cellule myocardique meurt elle n'est pas remplacée mais comblée par une cicatrice fibreuse infarctus du myocarde

Ce sont les troubles du contrôle de ces multiplications continues qui sont à l'origine du cancer.

3- Les modes de renouvellement cellulaire

Le renouvellement cellulaire peut être :

- **Continu**, comme dans le sang, chaque lignée fournit les infos pour avoir un truc stable.
- **Cyclique**, qui dépend de régulation hormonale, comme la muqueuse utérine. Chaque cycle prépare une éventuelle ovulation.
- **Réparateur**, à la suite de l'élimination d'un tissu lésé ou pathologique. L'index mitotique, c'est à dire le pourcentage de cellules en mitose à un instant t, augmente de façon à réparer le tissu.

E- Les cellules permanentes

Certaines cellules durent toute la vie, mais elles sont peu nombreuses :

- Cellules du cristallin (Un vieillissement de ces cellules s'appelle la cataracte)
- Cellules musculaires cardiaques
- Cellules nerveuses : Les cellules nerveuses sont considérées comme permanentes mais elles peuvent se diviser à minima.

F- L'apoptose, mort cellulaire programmée

C'est une mort cellulaire programmée. Les cellules « normales » meurent après un nombre limité de division inversement proportionnelle à l'âge de l'individu.

Après environ 50 divisions, elles meurent.

Les cellules sont donc programmées pour mourir (sorte de suicide, mort de la cellule au profit du tissu, de l'organe ou de l'organisme qu'elle compose), car lorsqu'elles sont trop vieilles, elles mettent plus de temps à se diviser et ralentissent l'organisme. De plus, elles sont moins performantes : erreurs d'ADN, oxydation (=vieillissement) des constituants

On distingue deux morts cellulaires :

1- L'apoptose

Ce phénomène possède des caractéristiques morphologiques observables. C'est un phénomène ordonné. L'élimination de la cellule n'engendre aucune conséquence pour les cellules voisines : il n'y a pas de phénomène inflammatoire.

Dans le cas de l'apoptose, les destructions de la cellule n'entraînent aucune conséquence pour les cellules voisines. Ainsi il ne faut pas confondre apoptose et nécrose.

2- Nécrose

Dans le cas d'une nécrose, la cellule partage son attaque avec des voisines et donc les cellules meurent par groupes. C'est un phénomène de mort cellulaire mais par agression (par des acides toxiques ou des radicaux libres) : la cellule explose, ses constituants se retrouvent dans le milieu extracellulaire, ce qui entraîne une inflammation

Des dérèglements de l'apoptose vont être à l'origine des cancers et de maladies

L'apoptose est déficiente, les cellules ne vont plus mourir et vont s'accumuler et vont créer des cancers. En revanche, si l'apoptose est trop présente, cela va créer des maladies dégénératives (ex : progeria : vieillissement accéléré des cellules)

Introduction aux tissus épithéliaux

Un épithélium est un ensemble de cellules juxtaposées, jointives, solidarisée par des systèmes de jonctions cellulaires.

Il recouvre le tissu conjonctif sous-jacent dont il est séparé par une **lame basale**.

Les épithéliums recouvrent **toute la surface du corps et de ses cavités naturelles**.

Ex : tube digestif, appareil respiratoire, organes uro-génitaux, les vaisseaux...Il existe deux types de tissu épithélial :

Revêtement : cellules grandes, polarisées

Qu'est ce qu'une cellule polarisée ?

La cellule polarisée possède deux pôles : un apical (souvent vers le haut sur les schémas, et le plus souvent au contact avec l'extérieur), et un basal (vers le bas, au contact avec le TC/le sang)

Au sein de ces deux poles on a des activités ou organites différents (par exemple des grains de sécrétion, ou des microvillosites).

En bref, la cellule a un "sens" et n'est pas la même des deux côtés.

Au sein du tissu épithélial de revêtement, il existe au niveau des cellules 3 spécialisation apicale :

Cinétique → cils vibratiles (présent au niveau de l'arbre respiratoire)

Echange → microvillosités (présent au niveau du tube digestif: absorption)

Glandulaire → cellule caliciforme, système endocrinien diffus (présent au niveau du tube digestif)

Le tissu épithélial est exposé au milieu extérieur : il doit donc être résistant à tous ses facteurs, et se renouveler vite en cas d'agression (= + de cancers car plus de divisions).

Ce renouvellement peut être trop rapide, comme dans le psoriasis:

Il existe des pathologies comme le psoriasis (qui touche 2% de la population) : dermatose fréquente

La vitesse de renouvellement (division) des cellules épithéliales de l'épiderme est trop élevée (environ 10x trop) → prolifération trop importante, différenciation anormale → cycle cellulaire raccourci → réaction inflammatoire importante au niveau du derme sous jacent

→ épaissement de l'épiderme → Les cellules épithéliales sont éliminées en moins d'une semaine après leur émergence sur la couche basale et avant la kératinisation complète.

Pour être solide, il existe 3 types de jonctions cellulaires (entre cellules) dont certaines impliquent des cadhérines par ex.

Il est aussi en rapport avec la lame basale, qui constitue son contact avec le tissu conjonctif sous jacent.

Le tissu épithélial a de nombreux rôles au delà de la simple protection mécanique (absorption, glissement...)

Glandulaire : cellule entièrement spécialisée dans la production d'une sécrétion altruiste (=pas pour elle même) fluide différente dans sa composition du sang et des liquides intercellulaire. Il existe deux types de tissu glandulaire :

- Exocrine : glande annexée à la surface dont les produits de sécrétion produit par le cul de sac sécréteur seront déversés à l'extérieur par l'intermédiaire d'un canal excréteur.
- Endocrine : glande isolée dont les produits de sécrétion seront déversés dans les vaisseaux sanguin. Elles sont organisées en cordons cellulaires (glande trabéculaires) à l'exception de la thyroïde qui est une glande vésiculaire.

→ Certaines glandes (foie, pancréas, gonades) associent les deux modes de sécrétion : endocrine et exocrine, elles sont dites amphicrines.

L'épithélium glandulaire a un renouvellement bien plus lent. Ses sécrétions sont controlées, via les gènes, d'autres hormones, le cerveau ou même l'environnement.