



Cours écrit par Ossik

Le tissu conjonctif

Histologie générale · PASS / LAS · Cours de démonstration rédigé pour ossik.app

Sommaire

1. Généralités
2. Les cellules du tissu conjonctif
3. La matrice extracellulaire
4. Les variétés de tissus conjonctifs
5. La lame basale
6. Fonctions, réparation et pathologies
7. Fiches de synthèse

Chapitre 1 : Généralités

1.1 Définition

Le tissu conjonctif est l'un des quatre tissus fondamentaux de l'organisme, avec l'épithélium, le tissu musculaire et le tissu nerveux. Son nom rappelle sa fonction première : il « joint » les autres tissus entre eux, les soutient et leur sert d'intermédiaire avec le sang. On le qualifie souvent de **tissu de soutien**, mais ce terme réducteur masque ses rôles de nutrition, de défense et de réparation.

Sa caractéristique structurale essentielle est la suivante : des **cellules dispersées**, peu nombreuses et non jointives, baignent dans une **matrice extracellulaire (MEC) abondante**. C'est la matrice, et non les cellules, qui occupe la plus grande partie du volume du tissu et qui lui donne ses propriétés mécaniques. Le tissu conjonctif s'oppose ainsi point par point aux épithéliums.

Tableau 1 : Épithélium et tissu conjonctif, les oppositions à connaître

Critère	Épithélium	Tissu conjonctif
Cellules	Jointives, unies par des jonctions	Dispersées, rarement en contact
Matrice extracellulaire	Quasi absente	Abondante, prépondérante en volume
Lame basale	Toujours présente, sous les cellules	Absente autour des fibroblastes (présente autour de quelques cellules : adipocytes, péricytes)
Vascularisation	Avasculaire	Vascularisé (sauf le cartilage)
Origine	Les trois feuillets	Mésenchyme (mésoderme surtout)

1.2 Origine embryologique

Tous les tissus conjonctifs dérivent du **mésenchyme**, tissu conjonctif embryonnaire formé de cellules étoilées à longs prolongements, reliées par des jonctions communicantes et noyées dans une substance fondamentale abondante, presque dépourvue de fibres. Les cellules mésenchymateuses sont très mobiles et très proliférantes : elles migrent dans tout l'embryon pour combler les espaces entre les ébauches d'organes.

- Dans la plus grande partie du corps, le mésenchyme provient du **mésoderme** (mésoderme para-axial, intermédiaire et surtout latéral).
- Dans la région de la tête et du cou, une large part du mésenchyme provient des **cellules des crêtes neurales**, d'origine ectodermique : on parle alors d'**ectomésenchyme**. Il donne notamment le derme, les os et les cartilages de la face, ainsi que la dentine.

Piège fréquent en QCM

Le tissu conjonctif n'est pas exclusivement d'origine mésodermique. Une proposition du type « tous les tissus conjonctifs dérivent du mésoderme » est fautive : le squelette facial et le derme de la face dérivent en grande partie des crêtes neurales, donc de l'ectoderme.

Chez l'adulte, il persiste des **cellules mésenchymateuses indifférenciées**, surtout autour des petits vaisseaux, qui conservent une capacité de différenciation en plusieurs types cellulaires conjonctifs (voir 2.5).

1.3 Les trois composants du tissu conjonctif

Quel que soit le type de tissu conjonctif, on retrouve trois composants, dont les proportions varient selon la fonction du tissu.

1. **Les cellules** : cellules résidentes (fixes), nées et restant dans le tissu (fibroblastes, adipocytes, macrophages résidents, mastocytes, péricytes), et cellules libres ou migratrices, venues du sang (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires, monocytes).
2. **Les fibres** : fibres de collagène (résistance à la traction), fibres réticulaires (fine charpente des organes) et fibres élastiques (retour à la forme initiale après étirement).
3. **La substance fondamentale** : gel hydraté, amorphe et transparent, fait de glycosaminoglycanes, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure, qui retient l'eau et les ions et dans lequel diffusent nutriments, gaz et déchets.

Fibres et substance fondamentale constituent ensemble la **matrice extracellulaire**. Elles sont synthétisées pour l'essentiel par les fibroblastes, ce qui fait de cette cellule la cellule clé du tissu.

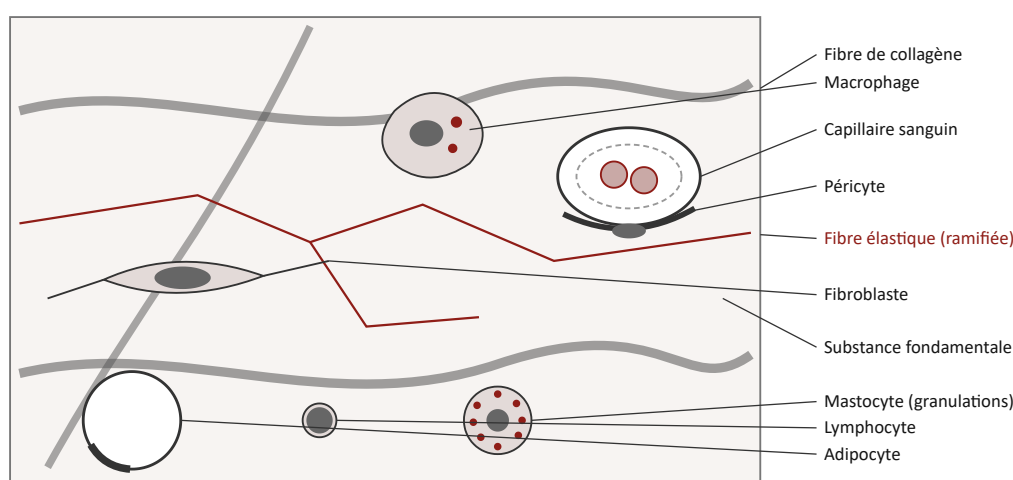


Figure 1 : Coupe schématique d'un tissu conjonctif lâche et de ses principaux éléments

1.4 Vascularisation et innervation

Contrairement aux épithéliums, le tissu conjonctif est **richement vascularisé**. Il contient les artérioles, les capillaires et les veinules, et c'est à travers sa substance fondamentale que les nutriments et l'oxygène diffusent jusqu'aux cellules. Les épithéliums sus-jacents, avasculaires, sont nourris par diffusion à partir du tissu conjonctif sous-jacent (chorion ou derme). Seul le cartilage fait exception : c'est un tissu conjonctif spécialisé **avasculaire**.

Au niveau des capillaires, une partie du plasma filtre vers le tissu et forme le **liquide interstitiel**. La plus grande partie est réabsorbée côté veineux ; l'excédent est drainé par les **capillaires lymphatiques**, tubes borgnes qui naissent dans le tissu conjonctif lui-même. Lorsque ce liquide s'accumule, il se forme un **œdème**.

Le tissu conjonctif est également **innervé** : il contient des fibres nerveuses végétatives (vasomotrices) et sensibles, qui se terminent soit par des terminaisons libres (douleur, température), soit par des corpuscules sensoriels encapsulés, comme les corpuscules de Meissner (derme papillaire) et de Pacini (derme profond, hypoderme).

1.5 Fonctions

- **Soutien mécanique** : charpente des organes (stroma), tendons, ligaments, capsules, aponévroses ; résistance à la traction grâce au collagène.
- **Nutrition et échanges** : interface entre le sang et les cellules des autres tissus ; la substance fondamentale est le milieu de diffusion.
- **Défense** : siège de la réaction inflammatoire et de la réponse immunitaire (macrophages, mastocytes, lymphocytes, plasmocytes) ; la matrice gêne aussi la progression des micro-organismes.
- **Réserve** : énergétique (triglycérides des adipocytes), hydrique et ionique (eau et sodium liés aux glycosaminoglycane).
- **Réparation** : cicatrisation après une lésion, grâce à la prolifération des fibroblastes et à la néoformation de vaisseaux.
- **Transport** : si l'on range le sang parmi les tissus conjonctifs, il assure le transport des gaz, nutriments, hormones et cellules.

1.6 Classification d'ensemble

On distingue classiquement les tissus conjonctifs **proprement dits**, dont la matrice n'est ni minéralisée ni liquide, et les tissus conjonctifs **spécialisés**, dont la matrice ou les cellules ont acquis des propriétés particulières.

Tableau 2 : Classification simplifiée des tissus conjonctifs

Groupe	Variétés	Exemple de localisation
Tissus conjonctifs proprement dits	Lâche (aréolaire)	Chorion des muqueuses, derme papillaire
	Dense non orienté	Derme réticulaire, capsules d'organes
	Dense orienté (unitendu, bitendu)	Tendon ; aponévrose, stroma cornéen
	Réticulaire	Ganglion lymphatique, rate, moelle osseuse
	Élastique ; muqueux	Paroi de l'aorte ; gelée de Wharton du cordon ombilical
Tissus conjonctifs spécialisés	Tissu adipeux (blanc, brun)	Hypoderme ; région interscapulaire du nouveau-né
	Tissu cartilagineux	Cartilages articulaires, trachée, oreille externe
	Tissu osseux	Squelette
	Sang (et tissu hématopoïétique)	Vaisseaux ; moelle osseuse rouge

1.7 Colorations usuelles

En coloration standard par l'**hématoxyline-éosine** (HE), les noyaux sont colorés en bleu violacé et les fibres de collagène en rose ; la substance fondamentale, dissoute lors de la préparation, apparaît vide. Le **trichrome de Masson** colore le collagène en vert ou en bleu selon la variante, l'**orcéine** met en évidence les fibres élastiques, et l'**imprégnation argentique** colore en noir les fibres réticulaires, dites argyrophiles. La réaction **PAS** révèle les glycoprotéines, en particulier celles des lames basales.

Chapitre 2 : Les cellules du tissu conjonctif

2.1 Cellules résidentes et cellules libres

Les cellules du tissu conjonctif se répartissent en deux populations. Les **cellules résidentes** naissent et vivent dans le tissu : fibroblastes et fibrocytes, myofibroblastes, cellules mésenchymateuses indifférenciées, péricytes, adipocytes, mastocytes et macrophages résidents. Les **cellules libres**, ou migratrices, sont des leucocytes sortis des vaisseaux par diapédèse ; leur nombre augmente fortement au cours de l'inflammation.

2.2 Le fibroblaste

Le fibroblaste est la cellule **la plus nombreuse** et la plus caractéristique du tissu conjonctif proprement dit. C'est une cellule **sécrétrice**, responsable de la synthèse et du renouvellement de la quasi-totalité de la matrice extracellulaire.

2.2.1 Aspect en microscopie optique

- Cellule **fusiforme** (allongée, effilée aux deux pôles) ou **étoilée**, avec de longs prolongements cytoplasmiques au contact des fibres.
- **Noyau ovalaire** et volumineux, à chromatine fine et claire, contenant un ou deux **nucléoles** bien visibles : aspect d'un noyau qui transcrit activement.
- Cytoplasme abondant et **basophile**, en raison de la richesse en ribosomes ; ses limites se confondent en HE avec les fibres voisines.

2.2.2 Aspect en microscopie électronique

L'ultrastructure est celle d'une cellule sécrétrice de protéines. On observe :

- un **réticulum endoplasmique rugueux (RER) très développé**, aux citernes souvent dilatées par leur contenu protéique, siège de la synthèse des chaînes de procollagène ;
- un **appareil de Golgi volumineux**, où les protéines sont glycosylées et où sont assemblées les chaînes glucidiques des protéoglycanes ;
- de nombreuses **vésicules de sécrétion** qui libèrent leur contenu par exocytose, ainsi que des mitochondries et un cytosquelette riche en **vimentine**, filament intermédiaire des cellules mésenchymateuses.

Le fibroblaste **n'est pas entouré de lame basale**. Une cellule fusiforme entourée d'une lame basale n'est donc pas un fibroblaste. Il adhère à la matrice par des **intégrines**, récepteurs transmembranaires qui fixent notamment la fibronectine et le collagène et relie la matrice au cytosquelette d'actine.

2.2.3 Les produits de synthèse

Le fibroblaste produit les trois catégories de molécules de la matrice et les enzymes qui la dégradent :

- **les protéines fibreuses** : collagènes (surtout de types I et III), élastine et microfibrilles de fibrilline ; la biosynthèse du collagène est détaillée au chapitre 3 ;
- **les composants de la substance fondamentale** : glycosaminoglycanes (dont l'acide hyaluronique), protéoglycanes et glycoprotéines de structure comme la **fibronectine** ;
- **des enzymes de remodelage** : métalloprotéinases matricielles (MMP), dont les collagénases, et leurs inhibiteurs tissulaires (TIMP) ; l'équilibre MMP/TIMP règle le renouvellement de la matrice.

2.2.4 Activité et propriétés

Le fibroblaste est une cellule **mobile** : il se déplace lentement dans la matrice en suivant des signaux chimiques (chimiotactisme), par exemple le PDGF libéré par les plaquettes dans une plaie. Il conserve la capacité de se **diviser**, ce qui le distingue de nombreuses cellules différenciées. Le TGF- β stimule fortement sa synthèse de collagène.

Selon l'organe, les fibroblastes portent des noms particuliers : **ténocytes** dans le tendon, **kératocytes** dans le stroma de la cornée, **cellules réticulaires** dans le tissu réticulaire des organes lymphoïdes.

2.3 Le fibrocyte

Le fibrocyte n'est pas un type cellulaire distinct : c'est le **fibroblaste au repos**, ou forme **quiescente**. On le rencontre dans les tissus adultes dont la matrice est stable, comme les tendons ou le derme réticulaire. Plus petit et plus effilé, il limite sa synthèse à l'entretien de la matrice (tableau 3).

Fibroblaste et fibrocyte sont deux états d'une même cellule, et la transition est **réversible** : à la suite d'une lésion, sous l'effet des facteurs de croissance, un fibrocyte se réactive en fibroblaste, prolifère et reprend une synthèse intense.

Tableau 3 : Fibroblaste et fibrocyte comparés

Caractère	Fibroblaste (forme active)	Fibrocyte (forme quiescente)
Taille, forme	Grande cellule fusiforme ou étoilée, prolongements nombreux	Plus petite, fusiforme, effilée, peu de prolongements
Noyau	Ovale, volumineux, chromatine fine, nucléole visible	Allongé, mince, chromatine dense (hétérochromatine), nucléole peu visible
Cytoplasme en MO	Abondant, basophile	Réduit, faiblement acidophile
RER et Golgi	Très développés	Peu développés
Activité de synthèse	Intense (croissance, cicatrisation)	Faible (entretien de la matrice)

2.4 Le myofibroblaste

Le myofibroblaste est une cellule **intermédiaire entre le fibroblaste et la cellule musculaire lisse**. Comme le fibroblaste, il synthétise de la matrice, en particulier du collagène ; comme la cellule musculaire lisse, il est **contractile**.

2.4.1 Caractères structuraux

- Cytoplasme parcouru de faisceaux de microfilaments parallèles, avec des **corps denses**, formant des **fibres de stress** ; le RER reste abondant.
- Ces microfilaments contiennent l'**actine α du muscle lisse** (α -SMA), marqueur immunohistochimique de référence du myofibroblaste ; la desmine est inconstante.
- Le **fibronexus** relie les filaments d'actine intracellulaires, par des intégrines, aux fibrilles de fibronectine de la matrice : la force de contraction est transmise au tissu environnant.

2.4.2 Origine et rôle dans la cicatrisation

Les myofibroblastes proviennent surtout de fibroblastes locaux, sous l'action conjointe du **TGF- β 1** et de la **tension mécanique** de la plaie ; d'autres peuvent naître des péricytes ou de cellules mésenchymateuses. Ils apparaissent dans le **tissu de granulation**, quelques jours après la lésion, et sont nombreux au cours de la deuxième semaine.

Leur rôle principal est la **contraction de la plaie** : par une contraction lente et prolongée, ils rapprochent les berges et réduisent la surface à réparer. Ils déposent en même temps une matrice riche en collagène de type III, progressivement remplacé par du collagène de type I. À la fin de la cicatrisation, ils disparaissent normalement par **apoptose**.

Lien avec la clinique

La persistance des myofibroblastes au-delà de la cicatrisation entretient la contraction et la production de matrice. Elle est en cause dans les **cicatrices hypertrophiques** et les **rétractions** (par exemple après une brûlure étendue), dans la **maladie de Dupuytren** (rétraction de l'aponévrose palmaire) et dans les **fibroses** d'organes comme le foie ou le poumon.

2.5 La cellule mésenchymateuse indifférenciée

C'est une cellule **souche** qui persiste dans le tissu conjonctif adulte. Elle est petite, fusiforme, peu différenciée, et siège surtout **autour des petits vaisseaux** (position périvasculaire), ce qui la rend difficile à distinguer d'un fibroblaste ou d'un péricyte en microscopie optique.

Elle est **multipotente** : selon les signaux reçus, elle peut se différencier en fibroblastes, adipocytes, chondroblastes, ostéoblastes ou cellules musculaires lisses. Elle assure ainsi le renouvellement des cellules conjonctives et participe à la réparation.

Piège fréquent en QCM

La cellule mésenchymateuse indifférenciée ne donne pas les cellules sanguines. Les cellules sanguines, comme les mastocytes et les macrophages, dérivent de la cellule souche hématopoïétique.

2.6 Le péricyte

Le péricyte est une cellule allongée, appliquée contre la paroi des **capillaires** et des **veinules post-capillaires**. Ses longs prolongements cytoplasmiques ramifiés entourent partiellement les cellules endothéliales.

- Point essentiel : il est **enveloppé dans la lame basale de l'endothélium**, qui se dédouble pour l'entourer. Il n'est donc jamais au contact direct du tissu conjonctif environnant.
- Il contient des protéines contractiles (actine, myosine, tropomyosine) et participe à la **régulation du débit capillaire**.
- Il stabilise les capillaires néoformés et, dans le système nerveux central, contribue à la **barrière hémato-encéphalique**.
- Il conserve un **potentiel de différenciation** : il peut donner des cellules musculaires lisses lors de la formation de nouvelles artérioles, ainsi que des fibroblastes.

Lien avec la clinique

Dans la rétinopathie diabétique, la perte précoce des péricytes fragilise la paroi des capillaires rétiens, qui forment des microanévrismes.

2.7 Les adipocytes

Les adipocytes sont des cellules résidentes spécialisées dans le stockage des lipides sous forme de triglycérides. Ils dérivent, comme les fibroblastes, de cellules mésenchymateuses, par l'intermédiaire de **préadipocytes** fusiformes encore dépourvus de réserves. Isolés ou en petits groupes dans le tissu conjonctif lâche, ils deviennent majoritaires dans le tissu adipeux, détaillé au chapitre 4.

- **Adipocyte blanc (uniloculaire)** : grande cellule sphérique de 50 à 150 μm , occupée par une seule vacuole lipidique qui refoule le noyau aplati et un mince liseré de cytoplasme en périphérie. Cet aspect est classiquement décrit « en bague à chaton ».
- **Adipocyte brun (multiloculaire)** : cellule plus petite, polygonale, à noyau central, contenant de nombreuses gouttelettes lipidiques et des mitochondries très abondantes qui expriment la **thermogénine (UCP1)**, protéine découplante responsable d'une production de chaleur.

La gouttelette lipidique n'est pas entourée d'une membrane : elle est bordée par des protéines de surface (périlipines) et par un réseau de filaments intermédiaires de vimentine. Chaque adipocyte est en revanche entouré d'une **lame basale**, ce qui le distingue des autres cellules conjonctives résidentes. L'adipocyte est aussi une cellule endocrine, qui sécrète notamment la **leptine**, hormone de satiété.

Piège fréquent en QCM

Sur une coupe colorée à l'hématoxyline-éosine, la vacuole paraît **vide** : les solvants de la déshydratation ont dissous les lipides. Pour colorer les graisses, il faut des coupes congelées et des colorants liposolubles (Soudan, rouge à l'huile).

2.8 Les mastocytes

2.8.1 Origine et morphologie

Les mastocytes sont des cellules d'origine **hématopoïétique**. Leurs progéniteurs quittent la moelle osseuse, circulent brièvement dans le sang sous une forme immature, non reconnaissable, puis achèvent leur différenciation une fois installés dans les tissus conjonctifs. Il n'existe donc pas de mastocyte mature circulant. Ils se répartissent préférentiellement autour des petits vaisseaux, dans le derme et dans le chorion des muqueuses respiratoires et digestives, c'est-à-dire aux interfaces avec le milieu extérieur.

Ce sont des cellules ovoïdes de 20 à 30 μm , à noyau rond et central, dont le cytoplasme est rempli de **granules sécrétoires** volumineux qui masquent souvent le noyau. Ces granules sont **métachromatiques** : colorés par le bleu de toluidine, ils prennent une teinte violet-rouge et non bleue. La métachromasie s'explique par la forte densité de charges négatives des glycosaminoglycanes sulfatés qu'ils contiennent, au premier rang desquels l'**héparine**.

2.8.2 Les médiateurs

On oppose deux catégories de médiateurs, selon le moment de leur synthèse :

- **Médiateurs préformés**, stockés dans les granules et libérés en quelques secondes : histamine, héparine, protéases neutres (tryptase, chymase), facteurs chimiotactiques des éosinophiles et des neutrophiles.
- **Médiateurs néoformés**, synthétisés à partir des phospholipides membranaires après l'activation : leucotriènes C4, D4 et E4, prostaglandine D2, facteur d'activation plaquettaire (PAF), ainsi que des cytokines comme le TNF- α .

L'**histamine** provoque une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité des veinules (d'où l'œdème), une contraction des muscles lisses bronchiques et un prurit. L'**héparine** est un anticoagulant. Les leucotriènes, plus lents mais plus durables, prolongent la bronchoconstriction.

2.8.3 Le récepteur FcεRI et la dégranulation

La membrane du mastocyte porte des récepteurs de **haute affinité pour le fragment Fc des IgE**, appelés FcεRI. Lors d'un premier contact avec un allergène, des plasmocytes produisent des IgE spécifiques qui se fixent sur ces récepteurs : c'est la **sensibilisation**, cliniquement muette. Lors d'un contact ultérieur, l'allergène se lie simultanément à deux IgE voisines et **ponte leurs récepteurs**. Ce pontage déclenche une entrée de calcium dans la cellule, la fusion des granules avec la membrane plasmique et leur exocytose massive : c'est la **dégranulation**.

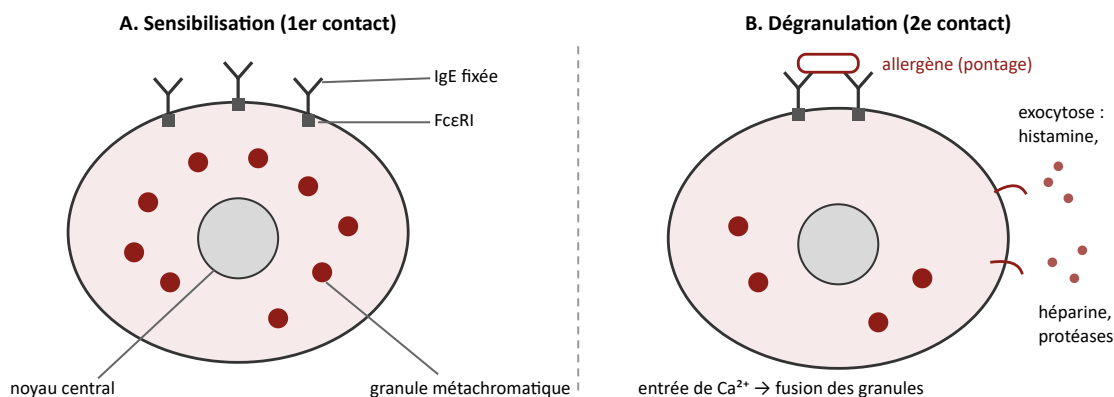


Figure 2 : Mastocyte. A, fixation des IgE sur les récepteurs FcεRI ; B, pontage de deux IgE par l'allergène et libération des médiateurs préformés.

2.8.4 Hypersensibilité immédiate

La dégranulation mastocytaire est le mécanisme central de l'**hypersensibilité immédiate**, dite de **type I**, qui survient en quelques minutes après le contact. Localisée, elle donne une urticaire, une rhinite allergique ou une crise d'asthme ; généralisée, elle peut aboutir au **choc anaphylactique** par vasodilatation diffuse et fuite plasmatique. En dehors de l'allergie, les mastocytes participent à la défense contre les parasites et à l'initiation de l'inflammation. Chez l'homme, on distingue des mastocytes des muqueuses, qui ne contiennent que de la tryptase, et des mastocytes du tissu conjonctif (peau, sous-muqueuse), qui contiennent tryptase et chymase.

Lien avec la clinique

Le choc anaphylactique est une urgence vitale : son traitement de première intention est l'adrénaline, qui s'oppose à la vasodilatation et à la bronchoconstriction. Les antihistaminiques agissent sur les récepteurs de l'histamine et soulagent les formes cutanées et nasales.

Piège fréquent en QCM

Le **polynucléaire basophile** du sang porte aussi des FcεRI et contient de l'histamine et de l'héparine, mais ce n'est **pas** la forme circulante du mastocyte : les deux cellules appartiennent à des lignées distinctes. De même, la métachromasie n'est pas due à l'histamine mais aux glycosaminoglycanes sulfatés.

2.9 Les macrophages

2.9.1 Origine et système des phagocytes mononucléés

Les macrophages du tissu conjonctif, appelés aussi **histiocytes**, dérivent pour la plupart des **monocytes** sanguins. Après un à trois jours de circulation, le monocyte traverse la paroi des veinules post-capillaires par **diapédèse**, puis se différencie en macrophage dans le tissu, où il peut vivre plusieurs mois. Les macrophages sont des cellules de 15 à 25 μm , de forme irrégulière, à noyau réniforme ou ovalaire souvent excentré. Leur cytoplasme émet des pseudopodes et contient de nombreux **lysosomes**, des phagosomes et des corps résiduels.

Toutes les cellules issues de la lignée monocyttaire et douées de phagocytose forment le **système des phagocytes mononucléés** (SPM), terme qui a remplacé l'ancien « système réticulo-endothélial ». Selon l'organe, le macrophage reçoit un nom particulier :

Tableau 4 : Principaux macrophages spécialisés selon leur localisation.

Localisation	Nom	Particularité
Tissu conjonctif	Histiocyte	Macrophage « de référence », fixe ou mobile
Foie	Cellule de Kupffer	Dans la lumière des capillaires sinusoides, épure le sang portal
Poumon	Macrophage alvéolaire	Dans la lumière des alvéoles, capte les poussières inhalées
Système nerveux central	Microglie	Petites cellules ramifiées, sentinelles du parenchyme nerveux
Os	Ostéoclaste	Cellule géante plurinucléée, résorbe la matrice osseuse
Rate, ganglions	Macrophages des sinus	Filtrent le sang (rate) et la lymphe (ganglions)

Remarque : La microglie et une partie des cellules de Kupffer et des macrophages alvéolaires proviennent de progéniteurs embryonnaires et se renouvellent sur place, sans apport monocyttaire.

2.9.2 Fonctions

La **phagocytose** est la fonction emblématique du macrophage. Elle débute par la reconnaissance de la particule, facilitée lorsque celle-ci est recouverte d'IgG ou de fragments du complément (C3b) : on parle d'**opsonisation**. Des pseudopodes encerclent alors la particule et l'enferment dans un **phagosome**, qui fusionne avec des lysosomes pour former un **phagolysosome** où elle est digérée par les hydrolases acides. Les bactéries sont aussi tuées par des dérivés toxiques de l'oxygène (explosion oxydative) et le monoxyde d'azote.

Le macrophage est par ailleurs une **cellule présentatrice d'antigène** : il expose des peptides issus des protéines phagocytées sur ses molécules du **CMH de classe II**, reconnues par les lymphocytes T CD4. Il sécrète enfin des cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α) et des facteurs de croissance qui stimulent les fibroblastes.

2.9.3 Cellules géantes et états d'activation

Face à un corps étranger trop volumineux pour être phagocyté ou à certains agents infectieux persistants, les macrophages se transforment en **cellules épithélioïdes** et peuvent **fusionner** en **cellules géantes multinucléées**, regroupées au sein d'un **granulome**. Les cellules géantes de type Langhans, typiques de la tuberculose, ont des noyaux disposés en couronne à la périphérie ; les cellules géantes à corps étranger ont des noyaux dispersés.

On distingue schématiquement deux états d'activation. Le macrophage **M1** (activation classique par l'interféron γ ou les produits bactériens) est pro-inflammatoire et microbicide. Le macrophage **M2** (activation alternative par l'IL-4 et l'IL-13) participe à la résolution de l'inflammation, à la réparation tissulaire et à la fibrose.

2.10 Les cellules libres migratrices

Ces cellules d'origine hématopoïétique arrivent du sang et ne séjournent dans le tissu conjonctif que de façon transitoire. Rares à l'état normal, elles se multiplient lors d'une inflammation ; elles sont physiologiquement nombreuses dans le chorion des muqueuses digestives et respiratoires, exposées en permanence aux antigènes.

2.10.1 Les plasmocytes

Le plasmocyte est le stade terminal de différenciation du **lymphocyte B** activé par un antigène. C'est une cellule ovoïde de 10 à 20 μm , qui ne se divise plus et se consacre à la sécrétion d'**immunoglobulines** (anticorps). Sa morphologie découle de cette fonction :

- un **noyau excentré**, rond, dont la chromatine dense forme des mottes régulièrement disposées contre l'enveloppe nucléaire : aspect en « **roue de charrette** » ;
- un cytoplasme très **basophile**, rempli de citernes parallèles de **réticulum endoplasmique granulaire** ;
- une zone claire près du noyau, l'**archoplasme**, qui correspond au volumineux appareil de Golgi, non coloré : c'est l'**image de Golgi négative**.

Les immunoglobulines accumulées dans les citernes peuvent former des inclusions acidophiles, les **corps de Russell**. Dans les muqueuses, la plupart des plasmocytes produisent des **IgA**.

2.10.2 Lymphocytes, granulocytes et monocytes

Le petit **lymphocyte** mesure 6 à 8 μm ; son noyau rond et dense occupe presque toute la cellule. Les lymphocytes T, B et NK ne se distinguent pas en microscopie optique standard (il faut l'immunohistochimie) ; ils **recirculent** entre sang, tissus et lymph et s'accumulent dans les inflammations chroniques.

Le **polynucléaire neutrophile** (12 à 15 μm , noyau à 3 à 5 lobes) est la première cellule recrutée dans une **inflammation aiguë**. Phagocyte actif, il meurt sur place après quelques jours ; l'accumulation de neutrophiles morts et de débris forme le **pus**. Le **polynucléaire éosinophile**, à noyau **bilobé**, possède des granules acidophiles dont le centre cristallin contient la **protéine basique majeure**, toxique pour les parasites. Attiré par les facteurs chimiotactiques mastocytaires, il abonde dans les allergies et les parasitoses, et freine la réaction en dégradant l'histamine et les leucotriènes. Les **monocytes** enfin (15 à 20 μm , noyau réniforme) ne font que transiter, le temps de devenir macrophages.

2.11 Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont les **cellules présentatrices d'antigène professionnelles**, d'origine médullaire. Pourvues de longs prolongements, elles capturent les antigènes dans les épithéliums et les tissus conjonctifs, puis migrent par les **vaisseaux lymphatiques** jusqu'aux ganglions. Elles y sont les seules capables d'activer les **lymphocytes T naïfs**, grâce au CMH de classes I et II et aux molécules de costimulation. Dans l'épiderme, elles portent le nom de **cellules de Langerhans** et contiennent des **granules de Birbeck** en forme de raquette, visibles en microscopie électronique.

Piège fréquent en QCM

Les **cellules dendritiques folliculaires** des follicules lymphoïdes sont d'origine **mésenchymateuse**, non hématopoïétique : elles retiennent les complexes antigène-anticorps pour les lymphocytes B, mais n'expriment pas le CMH II et ne présentent pas d'antigène aux lymphocytes T.

2.12 Synthèse : les cellules du tissu conjonctif

Tableau 5 : Récapitulatif des cellules du tissu conjonctif.

Cellule	Origine	Statut	Signe morphologique clé	Fonction principale
Fibroblaste	Mésenchymateuse	Résidente	Fusifforme à prolongements, RER abondant	Synthèse de la matrice
Adipocyte blanc	Mésenchymateuse	Résidente	Vacuole unique « en bague à chaton »	Stockage des triglycérides
Mastocyte	Hématopoïétique	Résidente	Granules métachromatiques	Hypersensibilité immédiate
Macrophage	Monocyte (le plus souvent)	Résidente ou recrutée	Lysosomes, noyau réniforme	Phagocytose, présentation d'antigène
Plasmocyte	Lymphocyte B	Libre	« Roue de charrette », Golgi négatif	Sécrétion d'immunoglobulines
Neutrophile	Hématopoïétique	Libre	Noyau à 3 à 5 lobes	Inflammation aiguë, pus
Éosinophile	Hématopoïétique	Libre	Noyau bilobé, granules acidophiles	Parasites, allergie
Cellule dendritique	Hématopoïétique	Libre, migre aux ganglions	Longs prolongements	Activation des T naïfs

À retenir

Seuls fibroblastes, adipocytes et péricytes sont d'origine **mésenchymateuse** ; toutes les cellules immunitaires viennent de la moelle. Ostéoclaste, cellule de Kupffer, microglie et macrophage alvéolaire appartiennent au système des phagocytes mononucléés.

Chapitre 3 : La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) est l'ensemble des macromolécules sécrétées par les cellules et organisées dans l'espace qui les sépare. Dans le tissu conjonctif, elle occupe l'essentiel du volume et détermine les propriétés mécaniques du tissu : c'est la composition de la matrice, bien plus que celle des cellules, qui distingue un tendon d'un derme ou d'un cartilage. Elle comprend trois composants :

- les **fibres** (collagène, réticuline, fibres élastiques), qui assurent la résistance et l'élasticité ;
- la **substance fondamentale**, gel hydraté de glycosaminoglycanes, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure (fibronectine, laminine), qui résiste à la compression et permet la diffusion des molécules ;
- le **liquide interstitiel**, issu du plasma, qui assure les échanges entre capillaires et cellules.

Remarque : En microscopie optique standard, seules les fibres sont bien visibles. La substance fondamentale, riche en eau, est en grande partie extraite lors de la préparation des coupes et paraît claire.

Dans le tissu conjonctif proprement dit, la matrice est produite surtout par les **fibroblastes** ; chondroblastes, ostéoblastes ou cellules musculaires lisses prennent le relais dans d'autres tissus. Elle n'est pas un remplissage inerte : elle sert de **réservoir de facteurs de croissance**, guide la migration des cellules et leur transmet des signaux par des récepteurs membranaires, les **intégrines**. Elle est renouvelée en permanence ; sa dégradation fait intervenir des **métalloprotéinases matricielles** (MMP), freinées par leurs inhibiteurs tissulaires (TIMP). Un déséquilibre aboutit soit à une fibrose, soit à une destruction du tissu.

3.1 Les fibres de collagène

3.1.1 Une famille de protéines

Le collagène est la **protéine la plus abondante de l'organisme**, avec environ un quart à un tiers des protéines totales. Ce terme désigne une **famille** de 28 types, numérotés en chiffres romains (I à XXVIII) dans l'ordre de leur découverte, construits à partir de chaînes polypeptidiques appelées **chaînes α** , codées par plus de 40 gènes. Tous les collagènes possèdent au moins un domaine en **triple hélice**. On distingue les collagènes **fibrillaires** (I, II, III, V, XI), qui forment des fibrilles striées ; les collagènes en **réseau** (IV, X) ; les collagènes **FACIT** (IX, XII, XIV), fixés à la surface des fibrilles ; les collagènes des **fibrilles d'ancrage** (VII) et des collagènes **transmembranaires** (XVII). Le type I représente à lui seul environ 90 % du collagène de l'organisme.

3.1.2 Structure moléculaire

L'unité de base est la molécule de collagène, ou **tropocollagène** : un bâtonnet rigide d'environ **300 nm de long et 1,5 nm de diamètre**, formé de **trois chaînes α** . Chaque chaîne adopte une hélice gauche très étirée ; les trois chaînes s'enroulent ensuite les unes autour des autres en une **super-hélice droite**. Elles peuvent être identiques (homotrimère : collagènes II et III) ou différentes (hétérotrimère : le collagène I associe deux chaînes $\alpha 1(I)$ et une chaîne $\alpha 2(I)$).

La séquence des chaînes α repose sur la répétition du triplet **Gly-X-Y**, une glycine occupant une position sur trois. La glycine, plus petit des acides aminés, est le seul résidu assez petit (sa chaîne latérale est un simple hydrogène) pour se loger au centre de la triple hélice. La position X est souvent occupée par la **proline**, la position Y par l'**hydroxyproline** : ces acides aminés cycliques rigidifient les chaînes, et l'hydroxyproline stabilise la triple hélice par des liaisons hydrogène. L'**hydroxylysine** sert de point d'attache à des sucres et permet des **liaisons covalentes** entre molécules voisines, qui donnent sa solidité à la fibrille.

Piège fréquent en QCM

L'hydroxyproline et l'hydroxylysine ne sont pas incorporées telles quelles lors de la traduction : elles proviennent de l'hydroxylation de la proline et de la lysine **après** la synthèse de la chaîne. L'hydroxyproline est quasi spécifique du collagène : son dosage urinaire reflète la dégradation de celui-ci.

3.1.3 Des molécules aux fibres

Dans le milieu extracellulaire, les molécules des collagènes fibrillaires s'assemblent spontanément en **fibrilles**, parallèles et toutes orientées dans le même sens. Chaque molécule est décalée par rapport à sa voisine d'une distance D de **67 nm**, environ le quart de sa longueur : c'est le **décalage quart**. Dans une même file, deux molécules successives sont séparées par un espace d'environ 40 nm, la **zone lacunaire**.

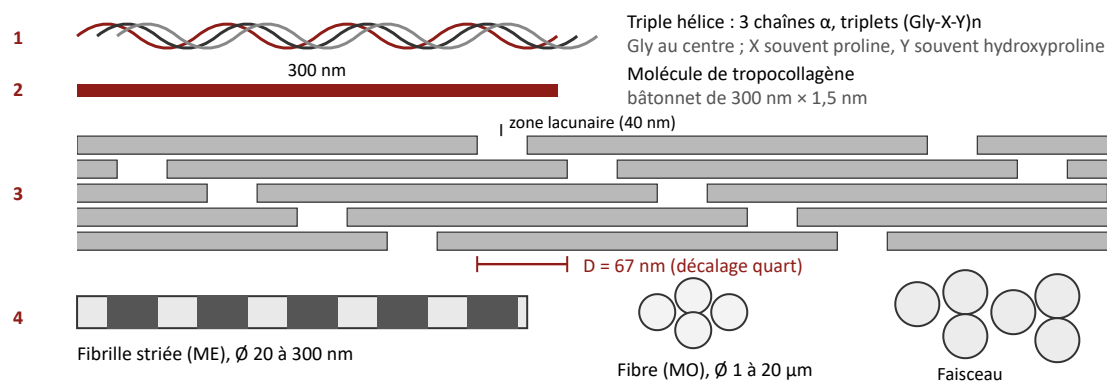


Figure 3 : Organisation du collagène fibrillaire : triple hélice (1), molécule (2), fibrille en décalage quart (3) et striée (4), fibre et faisceau.

Comme les zones lacunaires de toutes les files tombent au même niveau tous les 67 nm, la fibrille présente en microscopie électronique une **striation transversale périodique de 67 nm** (bandes sombres et claires). Les fibrilles (20 à 300 nm de diamètre) ne sont visibles qu'en **microscopie électronique** ; elles se groupent en **fibres** de 1 à 20 µm, visibles en microscopie optique, elles-mêmes réunies en **faisceaux**.

3.1.4 Propriétés

- **Résistance à la traction** très élevée, **faible extensibilité** (quelques pour cent) ; trajet **ondulé** au repos, qui se redresse sous tension. Blanches à l'état frais, elles donnent de la **gélatine** à l'ébullition.
- **Acidophiles** : roses à l'hématoxyline-éosine, vertes ou bleues au trichrome de Masson, rouges au Van Gieson. Au **rouge Sirius** en lumière polarisée, elles sont **biréfringentes**. Les fibres de type I ne sont **pas argyrophiles**, contrairement à la réticuline.

3.1.5 Les principaux types de collagène

Tableau 6 : Principaux types de collagène.

Type	Forme	Localisation principale	Point à retenir
I	Fibrillaire	Derme, tendons, ligaments, os, dentine, cornée	Environ 90 % du collagène
II	Fibrillaire	Cartilages hyalin et élastique, corps vitré	Fibrilles fines, pas de fibres en MO
III	Fibrillaire	Organes lymphoïdes, foie, vaisseaux, cicatrice jeune	Fibres de réticuline, argyrophiles
IV	Réseau	Lames basales (lamina densa)	Triplet Gly-X-Y interrompu, non strié
V	Fibrillaire mineur	Associé au type I	Règle le diamètre des fibrilles de type I
VII	Fibrilles d'ancrage	Sous la lame basale de l'épiderme	Arrime la lame basale au derme
IX	FACIT	Cartilage, surface des fibrilles de type II	Relie fibrilles et protéoglycanes
X	Réseau	Cartilage hypertrophique de croissance	Marqueur de l'ossification endochondrale
XVII	Transmembranaire	Hémidesmosomes des kératinocytes basaux	Cible de la pemphigoïde bulleuse

Piège fréquent en QCM

Le collagène IV forme un **réseau**, pas des fibrilles striées. Le cartilage hyalin contient du collagène **II**, pas du type I (os, fibrocartilage).

3.2 Biosynthèse du collagène

La synthèse du collagène est assurée surtout par les fibroblastes, mais aussi par les chondroblastes, les ostéoblastes, les cellules musculaires lisses et, pour le collagène IV des lames basales, par les cellules épithéliales et endothéliales. Elle se déroule en deux temps : une phase **intracellulaire**, qui aboutit à une molécule soluble appelée **procollagène**, puis une phase **extracellulaire**, au cours de laquelle cette molécule est maturée, assemblée en fibrilles et stabilisée.

3.2.1 Étapes intracellulaires

Synthèse des chaînes pro- α

Chaque chaîne est codée par un gène propre et traduite par des ribosomes fixés sur le **réticulum endoplasmique rugueux (RER)**. L'extrémité N-terminale porte un **peptide signal** qui dirige la chaîne naissante dans la lumière du RER, où il est aussitôt clivé. La chaîne obtenue, dite **pro- α** , comprend un domaine central fait de triplets Gly-X-Y, encadré par deux extensions non hélicoïdales : le **propeptide N-terminal** et le **propeptide C-terminal**.

Hydroxylation des prolines et des lysines

Dans la lumière du RER, certaines prolines en position Y sont transformées en **4-hydroxyproline** par la **prolyl-hydroxylase**, et certaines lysines en **hydroxylysine** par la **lysyl-hydroxylase**. Ces deux enzymes ont les mêmes exigences :

- le **fer ferreux (Fe^{2+})** au site actif ;
- l'**oxygène moléculaire (O_2)** et l' α -cétoglutarate comme cosubstrats ;
- la **vitamine C (acide ascorbique)**, qui maintient le fer à l'état réduit.

L'hydroxylation doit précéder la formation de l'hélice, car une hélice déjà enroulée n'est plus un substrat de ces enzymes. L'hydroxyproline établit des liaisons hydrogène qui stabilisent la triple hélice à la température du corps ; l'hydroxylysine sert de point d'ancrage aux sucres et aux futures liaisons croisées.

Glycosylation

Toujours dans le RER, des résidus de **galactose** ou de **glucosyl-galactose** sont greffés sur certaines hydroxylysines (O-glycosylation). Le propeptide C-terminal reçoit en plus une N-glycosylation. Le collagène III et surtout le collagène IV sont plus glycosylés que le collagène I.

Assemblage en triple hélice

Trois chaînes pro- α se reconnaissent par leurs **propeptides C-terminaux**, qui s'alignent et se lient par des **ponts disulfure** intra- et intercaténaux. L'enroulement en triple hélice démarre alors de l'extrémité **C-terminale** et progresse vers l'extrémité N-terminale, à la manière d'une fermeture éclair. Des protéines chaperonnes du RER, comme HSP47, accompagnent ce repliement. La molécule obtenue, hélicoïdale en son centre et encore pourvue de ses deux propeptides, est le **procollagène**.

Transport et sécrétion

Le procollagène gagne l'**appareil de Golgi**, où les oligosaccharides du propeptide C sont remaniés, puis il est concentré dans des **vésicules de sécrétion**. Ces vésicules, guidées par les microtubules, fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent le procollagène par **exocytose**. Grâce à ses propeptides, le procollagène reste soluble : il ne peut pas s'agréger en fibrilles tant qu'il est dans la cellule.

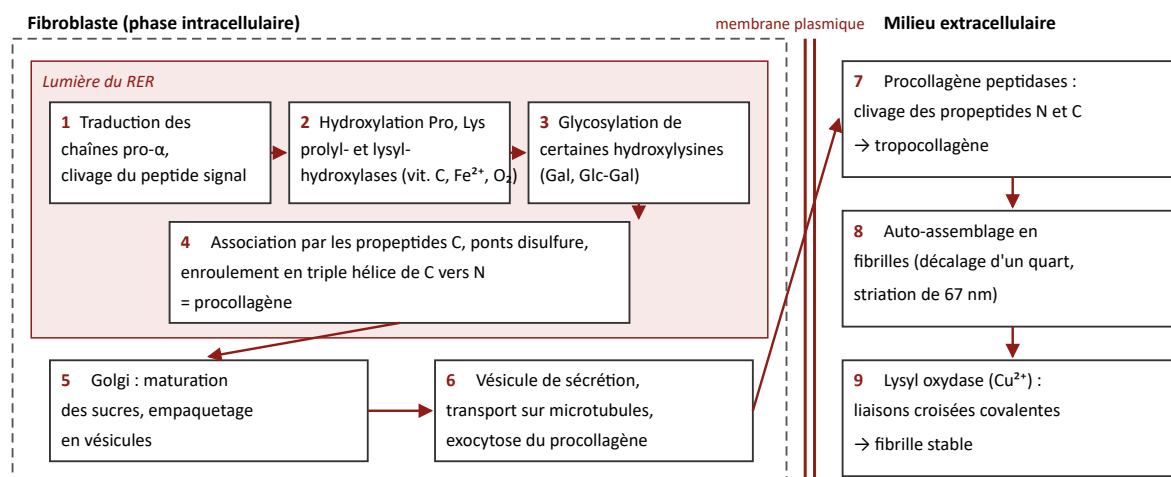


Figure 4 : les neuf étapes de la biosynthèse du collagène fibrillaire (étapes 1 à 4 dans le RER, 5 et 6 dans la voie de sécrétion, 7 à 9 hors de la cellule).

3.2.2 Étapes extracellulaires

Clivage des propeptides

Dès la sortie de la cellule, deux enzymes distinctes, les **procollagène peptidases**, retirent les extensions terminales : une **N-protéinase** coupe le propeptide N-terminal, une **C-protéinase** coupe le propeptide C-terminal. La molécule ainsi raccourcie est le **tropocollagène** (ou collagène proprement dit) : un bâtonnet rigide d'environ **300 nm de long** et **1,5 nm de diamètre**, dont les deux extrémités gardent de courts segments non hélicoïdaux, les **télopeptides**. Les propeptides libérés passent dans la circulation ; leur dosage sanguin sert de marqueur de la synthèse du collagène, par exemple osseuse.

Auto-assemblage en fibrilles

Privées de leurs propeptides, les molécules de tropocollagène perdent leur solubilité et s'assemblent **spontanément**, sans enzyme, en fibrilles. Elles s'alignent parallèlement, chacune décalée d'environ un quart de sa longueur par rapport à sa voisine, ce qui crée la striation périodique de 67 nm décrite plus haut. Cet assemblage commence souvent dans des replis de la membrane plasmique du fibroblaste, qui orientent les fibrilles. Le diamètre final dépend du type de collagène et de protéoglycanes associés comme la décorine.

Réticulation par la lysyl oxydase

Une fibrille fraîchement assemblée est encore fragile. La **lysyl oxydase**, enzyme extracellulaire **cuivre-dépendante**, désamine oxydativement certaines lysines et hydroxylysines des téllopeptides en aldéhydes réactifs. Ces aldéhydes réagissent avec des résidus de molécules voisines pour former des **liaisons croisées covalentes**, d'abord entre molécules d'une même fibrille. Ce pontage confère à la fibrille sa **résistance à la traction** ; il augmente avec l'âge, ce qui rend le collagène plus rigide et moins soluble.

Lien avec la clinique

Une carence en vitamine C, le **scorbut**, produit un collagène insuffisamment hydroxylé, instable à 37 °C et vite dégradé : fragilité des vaisseaux et des gencives, cicatrisation lente. Le **lathyrisme**, dû à une toxine de certaines gesses (le β -aminopropionitrile), bloque la lysyl oxydase : les fibrilles se forment mais restent non pontées. Ces pathologies sont détaillées au chapitre 6.

Piège fréquent en QCM

- La prolyl- et la lysyl-hydroxylase agissent **dans le RER**, avant l'enroulement de l'hélice ; la **lysyl oxydase** agit **hors de la cellule**, après l'assemblage des fibrilles. Ne pas confondre lysyl-hydroxylase et lysyl oxydase.
- La vitamine C est le cofacteur des **hydroxylases** ; le **cuivre** est celui de la **lysyl oxydase**.
- La triple hélice se forme dans la cellule (procollagène), de **C vers N** ; les fibrilles se forment toujours **hors** de la cellule.
- Le **tropocollagène** est la molécule **sans** propeptides ; le **procollagène** est la molécule **avec** propeptides.

3.3 Les fibres réticulaires

Les fibres réticulaires sont des fibres **fin**es (0,5 à 2 µm de diamètre), **ramifiées** et **anastomosées** en un réseau tridimensionnel, la réticuline. Elles ne forment jamais de gros faisceaux. Leur rôle est de constituer une charpente souple qui soutient des cellules isolées ou des cellules qui circulent.

3.3.1 Composition

Les fibres réticulaires sont faites de **collagène de type III**. En microscopie électronique, elles apparaissent comme des faisceaux de fibrilles minces (environ 20 à 50 nm), qui présentent la même striation périodique de 67 nm que les fibrilles de collagène I : il s'agit donc d'une variété de collagène, et non d'une protéine différente. Ces fibrilles sont entourées d'une quantité importante de glycoprotéines et de protéoglycanes, et le collagène III lui-même est riche en sucres.

3.3.2 Propriétés tinctoriales

- Elles sont **invisibles** ou presque après une coloration standard par l'hématéine-éosine.
- Elles sont **argyrophiles** : l'**imprégnation argentique** les colore en noir, alors que les grosses fibres de collagène I apparaissent brun-jaune. C'est la méthode de référence pour les montrer.
- Elles sont **PAS positives** (réaction à l'acide périodique et au réactif de Schiff), en raison de leur richesse en glucides.

3.3.3 Localisation

On trouve des fibres réticulaires :

- dans la charpente des **organes lymphoïdes** (ganglions, rate) et de la **moelle osseuse** hématopoïétique, où elles retiennent les cellules libres ;
- dans le **foie**, où elles soutiennent les travées d'hépatocytes et la paroi des capillaires sinusoides (espace de Disse) ;
- dans les **glandes endocrines**, autour des cordons cellulaires et des capillaires ;
- autour des **adipocytes**, des cellules musculaires (endomysium) et des fibres nerveuses ;
- dans la couche profonde de la membrane basale (lame réticulaire, voir chapitre 5) ;
- dans le tissu conjonctif embryonnaire et dans le tissu de cicatrisation précoce, où le collagène III précède le collagène I.

3.3.4 Cellules productrices

Dans les organes lymphoïdes et la moelle, les fibres sont produites par les **cellules réticulaires**, des fibroblastes spécialisés étoilés dont les prolongements s'appliquent sur les fibres et les recouvrent. Ailleurs, elles proviennent des fibroblastes, des cellules musculaires lisses, des cellules de Schwann ou, dans le foie, des cellules étoilées (cellules de Ito). L'association des cellules réticulaires et de leurs fibres forme le **tissu réticulaire**, décrit au chapitre 4.

3.4 Les fibres élastiques

Les fibres élastiques donnent aux tissus la capacité de reprendre leur forme après une déformation. Elles sont plus fines que les fibres de collagène (0,2 à 1 µm en général), se ramifient et s'anastomosent, mais peuvent aussi former des lames continues. À l'état frais, elles sont jaunâtres et très réfringentes ; elles se colorent mal par l'hématéine-éosine.

3.4.1 Structure

En microscopie électronique, une fibre élastique mature associe deux composants :

- une **partie centrale amorphe**, peu dense aux électrons, faite d'**élastine**, qui représente environ 90 % de la fibre ;
- des **microfibrilles** périphériques de 10 à 12 nm de diamètre, faites surtout de **fibrilline 1 et 2**, deux glycoprotéines qui forment une gaine autour de l'élastine et pénètrent dans son épaisseur.

L'élastine

L'élastine est une protéine hydrophobe dont la composition s'oppose à celle du collagène sur plusieurs points :

- elle est riche en **glycine** (environ un tiers des résidus), en **proline**, en alanine et en **valine** ;
- elle contient **peu d'hydroxyproline** et **pas d'hydroxylysine** ;
- elle n'est pas glycosylée et ne présente pas la répétition régulière Gly-X-Y ;
- elle renferme deux acides aminés qui lui sont propres, la **desmosine** et l'**isodesmosine**, chacun formé à partir de quatre lysines de chaînes voisines.

Formation

Le précurseur soluble, la **tropoélastine** (environ 70 kDa), est synthétisé sur le RER puis sécrété par les fibroblastes, les **cellules musculaires lisses** de la paroi artérielle et les chondrocytes du cartilage élastique. Dans l'espace extracellulaire, les microfibrilles de fibrilline sont déposées **en premier** et servent d'échafaudage : la tropoélastine s'y fixe, puis la **lysyl oxydase** (cuivre-dépendante) relie les molécules par des ponts desmosine et isodesmosine. Il en résulte un réseau insoluble et très stable. L'élastine est produite surtout pendant le développement et l'enfance ; son renouvellement chez l'adulte est extrêmement lent, de sorte qu'une fibre détruite est mal remplacée.

Remarque : Des fibres faites de microfibrilles seules (fibres **oxytalanes**, ligament alvéolo-dentaire) ou pauvres en élastine (fibres **élaunines**) correspondent à des stades de cette formation.

3.4.2 Colorations

Les fibres élastiques se mettent en évidence par des colorations électives : l'**orcéine**, qui les teinte en brun-rouge, et la **résorcine-fuchsine** (de Weigert), qui les teinte en violet noir. L'aldéhyde-fuchsine est également utilisée.

3.4.3 Propriétés mécaniques

Au repos, les chaînes d'élastine sont repliées au hasard. Sous une traction, elles se déplient et la fibre peut s'allonger jusqu'à environ **150 % de sa longueur initiale** ; dès que la force cesse, les ponts desmosine ramènent le réseau à sa forme de départ, comme un élastique. Le collagène, au contraire, s'étire très peu mais résiste à la traction. Dans les tissus, les deux fibres coopèrent : l'élastine assure le retour, le collagène limite l'étirement et évite la déchirure.

3.4.4 Localisation

- **Artères** : limitante élastique interne et externe, et lames élastiques fenêtrées concentriques de la média des artères de gros calibre (aorte), qui amortissent l'onde de pression systolique ;
- **peau** (derme), d'où sa souplesse ; la perte de fibres élastiques participe au relâchement cutané du vieillissement ;
- **poumon** : paroi des alvéoles et des bronches, responsable du retour passif du poumon lors de l'expiration ;
- **ligaments jaunes** qui unissent les lames vertébrales, très riches en élastine (d'où leur couleur) ;
- **cartilage élastique** (pavillon de l'oreille, épiglote) et cordes vocales.

3.4.5 Dégradation

L'élastine est dégradée par des **élastases**, sécrétées principalement par les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. Leur activité est freinée par des inhibiteurs plasmatiques, au premier rang desquels l' **α 1-antitrypsine**. Un déséquilibre en faveur des élastases (tabac, déficit en α 1-antitrypsine) détruit les parois alvéolaires et conduit à l'emphysème. Une anomalie de la fibrilline 1 est à l'origine du syndrome de Marfan ; ces maladies sont reprises au chapitre 6.

Tableau 7 : comparaison des fibres de collagène I et des fibres élastiques

Critère	Fibres de collagène (type I)	Fibres élastiques
Protéine principale	Collagène I, triple hélice	Élastine amorphe + microfibrilles de fibrilline
Séquence	Gly-X-Y régulière	Pas de répétition Gly-X-Y
Hydroxyproline	Abondante	Peu abondante
Hydroxylysine	Présente (glycosylée)	Absente
Liaisons croisées	Lysyl oxydase, ponts entre télopeptides	Lysyl oxydase, desmosine et isodesmosine
Microscopie électronique	Fibrilles striées (67 nm)	Pas de striation, centre amorphe
Propriété mécanique	Résiste à la traction, peu extensible	Extensible ($\approx 150\%$), retour élastique
Coloration élective	Trichrome (vert ou bleu), rouge Sirius	Orcéine, résorcine-fuchsin
Enzyme de dégradation	Collagénases (MMP)	Élastases

Piège fréquent en QCM

L'élastine est **riche en glycine et en proline**, comme le collagène : ce ne sont donc pas ces acides aminés qui les distinguent. Ce qui distingue l'élastine, c'est le **peu d'hydroxyproline**, l'**absence d'hydroxylysine**, l'absence de triplets Gly-X-Y et la présence de **desmosine**. La lysyl oxydase, elle, est commune aux deux fibres.

3.5 La substance fondamentale

La substance fondamentale est le constituant non fibrillaire de la matrice extracellulaire. Transparente et amorphe, elle remplit l'espace entre les cellules et les fibres. Elle se présente comme un **gel très hydraté**, de consistance variable selon les tissus : fluide dans le tissu conjonctif lâche, ferme dans le cartilage, minéralisée dans l'os.

Elle contient trois familles de macromolécules : les **glycosaminoglycanes** (GAG), les **protéoglycanes** et les **glycoprotéines de structure**, baignant dans le **liquide interstitiel**, filtrat du plasma riche en eau, ions et petites molécules. Par ce gel diffusent l'oxygène, les nutriments, les déchets et les signaux entre les capillaires et les cellules.

3.5.1 Les glycosaminoglycanes

Les GAG sont de longues chaînes polysaccharidiques **non ramifiées**, formées par la répétition d'une **unité disaccharidique**. Cette unité associe en général :

- un **acide uronique** : acide glucuronique ou acide iduronique ;
- une **osamine** (sucre aminé) : N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine, souvent sulfatée.

Le kératane-sulfate fait exception : il contient du **galactose** à la place de l'acide uronique. On distingue les GAG **sulfatés**, liés de façon covalente à une protéine au sein d'un protéoglycane, et un GAG **non sulfaté**, l'acide hyaluronique.

Tableau 8 : les principaux glycosaminoglycanes

GAG	Unité disaccharidique	Sulfaté	Localisation principale
Acide hyaluronique	Ac. glucuronique + N-acétylglucosamine	Non	Tissu conjonctif lâche, liquide synovial, corps vitré, cartilage
Chondroïtine-sulfate	Ac. glucuronique + N-acétylgalactosamine	Oui	Cartilage, os, paroi artérielle
Dermatane-sulfate	Ac. iduronique + N-acétylgalactosamine	Oui	Derme, tendons, valves cardiaques, vaisseaux
Kératane-sulfate	Galactose + N-acétylglucosamine	Oui	Cornée, cartilage, disque intervertébral
Héparane-sulfate	Ac. glucuronique ou iduronique + N-acétylglucosamine	Oui	Lames basales, surface des cellules
Héparine	Ac. iduronique (surtout) + glucosamine	Oui, le plus	Granules des mastocytes (intracellulaire)

L'acide hyaluronique, un GAG à part

L'acide hyaluronique (ou hyaluronane) se distingue des autres GAG sur quatre points : il n'est **pas sulfaté**, il n'est **pas lié de façon covalente à une protéine**, il est **immense** (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de disaccharides, soit plusieurs millions de daltons) et il est synthétisé **à la face interne de la membrane plasmique** par des hyaluronane synthases, qui l'extrudent directement dans la matrice, alors que les autres GAG sont assemblés dans l'appareil de Golgi. Il retient de très grandes quantités d'eau, lubrifie les articulations et facilite la migration des cellules pendant le développement et la cicatrisation.

Charges, hydratation et colorations

Les groupements **carboxyle** des acides uroniques et les groupements **sulfate** portent des **charges négatives**. Ces charges attirent des cations, surtout Na^+ , qui attirent l'eau par osmose : les GAG occupent ainsi un volume considérable et forment un gel gonflé qui **résiste à la compression** tout en laissant diffuser les petites molécules. Les mêmes charges expliquent leurs affinités tinctoriales :

- la **métachromasie** : un colorant basique comme le bleu de toluidine colore les GAG en **rose-violet** et non en bleu, sa couleur propre ;
- la coloration par le **bleu alcian** : à pH 2,5, il colore tous les GAG acides ; à pH 1, seuls les GAG sulfatés restent colorés.

3.5.2 Les protéoglycanes

Un protéoglycane est formé d'un **axe protéique** (core protein) sur lequel sont fixées, de façon covalente, une ou plusieurs chaînes de GAG sulfatés. La partie glucidique représente l'essentiel de la masse, souvent plus de 90 %. L'axe protéique est synthétisé dans le RER ; les chaînes de GAG y sont greffées et allongées dans l'appareil de Golgi, où elles sont aussi sulfatées.

L'agrécan et les agrégats de protéoglycanes

L'**agrécan** est le protéoglycane majeur du cartilage. Son axe protéique porte une centaine de chaînes de chondroïtine-sulfate et quelques dizaines de chaînes de kératane-sulfate, disposées comme les poils d'un goupillon. Par son extrémité N-terminale, il se fixe de façon **non covalente** sur un long filament d'**acide hyaluronique** ; cette liaison est stabilisée par une petite **protéine de liaison**. Une centaine d'agrécanes peuvent se fixer sur un même filament : l'**agrégat** obtenu mesure plusieurs micromètres et retient une énorme quantité d'eau, ce qui donne au cartilage sa résistance à la compression.

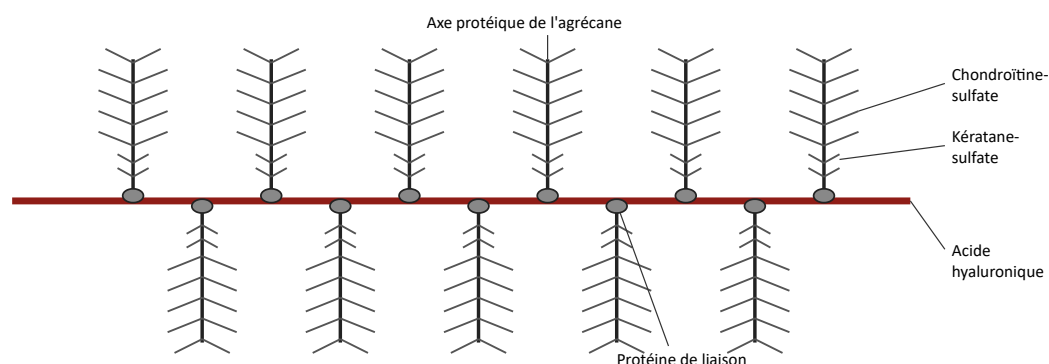


Figure 5 : agrégat de protéoglycanes du cartilage. Les agrécans se fixent latéralement sur un filament d'acide hyaluronique, chaque fixation étant stabilisée par une protéine de liaison.

Autres protéoglycanes à connaître

- La **décorine**, petit protéoglycane à une seule chaîne de chondroïtine- ou dermatane-sulfate, se lie aux fibrilles de collagène I et règle leur diamètre ; elle fixe aussi le facteur de croissance TGF- β .
- Le **perlécan**, protéoglycane à héparane-sulfate des **lames basales**, participe à leur charge négative, par exemple dans le filtre glomérulaire du rein.
- Les **syndécans** sont des protéoglycanes **transmembranaires** : leur domaine extracellulaire porte des chaînes d'héparane- et de chondroïtine-sulfate qui lient la matrice et des facteurs de croissance (FGF), leur domaine intracellulaire est relié au cytosquelette d'actine. Ils servent de corécepteurs.

3.5.3 Les glycoprotéines de structure

Ces glycoprotéines, appelées aussi glycoprotéines d'adhérence, sont **multiadhésives** : chacune possède plusieurs domaines, qui lient d'un côté des composants de la matrice (collagène, protéoglycanes) et de l'autre des récepteurs de la surface cellulaire.

- La **fibronectine** est un dimère de deux sous-unités unies par des ponts disulfure près de leur extrémité C-terminale. Elle possède des sites de fixation pour le collagène, l'héparine, la fibrine et les cellules. Son site cellulaire contient la séquence **RGD (Arg-Gly-Asp)**, reconnue par les intégrines. Il en existe une forme **plasmatique**, soluble, produite par les hépatocytes, et une forme **tissulaire**, fibrillaire, produite par les fibroblastes. Elle guide la migration cellulaire pendant l'embryogenèse et la cicatrisation.
- La **laminine**, glycoprotéine des lames basales, est un hétérotrimère de trois chaînes (α , β , γ) disposées en croix ; elle est étudiée au chapitre 5.
- La **ténascine**, grande glycoprotéine à six bras, est abondante dans les tissus embryonnaires et les plaies ; elle module l'adhérence, souvent en la diminuant, ce qui favorise la migration.
- L'**ostéonectine** se lie au collagène I et au calcium ; elle intervient dans la minéralisation de la matrice osseuse.

3.5.4 Les intégrines, récepteurs de la matrice

Les cellules adhèrent aux glycoprotéines de la matrice surtout par les **intégrines**, des glycoprotéines **transmembranaires** formées de deux sous-unités, α et β , associées de façon non covalente (**hétérodimère**). La combinaison des différentes sous-unités produit une vingtaine d'intégrines aux ligands différents. Leur fixation au ligand nécessite des **cations divalents** (Ca^{2+} , Mg^{2+}).

- Le domaine **extracellulaire** reconnaît une séquence du ligand, comme le motif RGD de la fibronectine.
- Le domaine **intracellulaire** de la sous-unité β se lie, par des protéines d'ancrage (taline, vinculine, α -actinine), aux **filaments d'actine** du cytosquelette, au niveau des contacts focaux. L'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ des hémidesmosomes se lie, elle, aux filaments intermédiaires.
- Elles assurent une **continuité mécanique entre la MEC et le cytosquelette** et transmettent des signaux dans les **deux sens** : la matrice influence la forme, la migration, la prolifération et la survie de la cellule.

3.5.5 Le renouvellement de la matrice

La matrice est en remaniement permanent, à une vitesse variable selon les tissus. Sa dégradation extracellulaire est assurée par les **métalloprotéinases matricielles (MMP)**, des endopeptidases dont le site actif contient du **zinc** et qui dépendent du calcium. Elles sont sécrétées sous forme de **précurseurs inactifs** (pro-MMP), activés par le clivage de leur propeptide. On distingue notamment :

- les **collagénases** interstitielles, seules capables de couper la triple hélice native du collagène fibrillaire, en un point unique, en deux fragments de trois quarts et un quart ;
- les **gélatinases**, qui dégradent le collagène dénaturé et le collagène IV des lames basales ;
- les **stromélysines**, actives sur les protéoglycanes et les glycoprotéines ; certaines MMP sont ancrées à la membrane.

Leur activité est contrôlée par des inhibiteurs tissulaires spécifiques, les **TIMP**, qui se lient aux MMP actives. L'équilibre MMP/TIMP conditionne l'état de la matrice : un excès de dégradation accompagne l'invasion tumorale et l'arthrose, un défaut de dégradation favorise la fibrose.

Chapitre 4 : Les variétés de tissus conjonctifs

Les tissus conjonctifs proprement dits partagent tous les mêmes constituants (cellules, fibres, substance fondamentale), mais ils diffèrent par les proportions de ces éléments et par l'organisation des fibres. Ces différences ne sont pas anecdotiques : elles déterminent directement la fonction mécanique ou métabolique du tissu. Le cartilage, l'os et le sang, conjonctifs spécialisés, sont traités dans d'autres enseignements.

Critères de classification. La classification repose sur deux questions simples, que l'on se pose devant toute coupe histologique.

- **Quel est le constituant prédominant ?** Un tissu riche en cellules et en substance fondamentale, pauvre en fibres, est dit *lâche*. Un tissu où les fibres de collagène occupent l'essentiel du volume est dit *dense*. Lorsqu'un type de fibre ou de cellule domine nettement, il donne son nom au tissu : tissu élastique, réticulaire, adipeux.
- **Comment les fibres sont-elles orientées ?** Dans un tissu dense, les faisceaux peuvent être entrecroisés sans ordre (tissu *non orienté*, ou irrégulier) ou disposés selon une ou plusieurs directions définies (tissu *orienté*, ou régulier). L'orientation reflète la direction des contraintes mécaniques que subit le tissu.

Remarque : Le passage d'une variété à l'autre est progressif : le derme, par exemple, comporte un derme papillaire de type lâche sous l'épiderme et un derme réticulaire de type dense non orienté en profondeur.

4.1 Le tissu conjonctif lâche (aréolaire)

4.1.1 Composition

Le tissu conjonctif lâche est la variété la plus répandue de l'organisme, souvent considérée comme le « modèle » du tissu conjonctif. Sa substance fondamentale est abondante et très hydratée, ce qui lui donne en coupe un aspect clair, parsemé d'espaces (d'où le terme d'aréolaire). Les fibres de collagène (types I et III), les fibres élastiques et les fibres réticulaires y sont présentes mais peu nombreuses, fines et lâchement entrelacées dans toutes les directions.

La population cellulaire est à la fois abondante et variée. On y trouve les cellules résidentes (fibroblastes, macrophages, mastocytes, quelques adipocytes isolés) et des cellules migratrices venues du sang : lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Ce tissu est richement vascularisé et innervé.

4.1.2 Localisations

- Le **chorion** (ou lamina propria) des muqueuses digestives, respiratoires et urinaires.
- La couche **sous-épithéliale** de nombreux organes, notamment le derme papillaire.
- Les gaines conjonctives qui entourent les **vaisseaux** et les **nerfs**, ainsi que les espaces entre les organes et entre les faisceaux musculaires.
- Une partie de l'**hypoderme**, où il s'associe au tissu adipeux.

4.1.3 Fonctions

Sa richesse en cellules immunitaires en fait un lieu majeur de **défense** : c'est dans le chorion que les agents pathogènes ayant franchi l'épithélium rencontrent macrophages, mastocytes et plasmocytes. Il assure aussi les **échanges** : les épithéliums n'étant pas vascularisés, l'oxygène et les nutriments diffusent depuis les capillaires du conjonctif sous-jacent à travers la substance fondamentale. Enfin, sa souplesse permet le glissement des organes les uns par rapport aux autres.

Lien avec la clinique

L'**œdème** correspond à une accumulation de liquide interstitiel dans la substance fondamentale du tissu conjonctif lâche. Il apparaît lorsque la filtration capillaire dépasse les capacités de réabsorption veineuse et de drainage lymphatique (insuffisance cardiaque, baisse de l'albumine plasmatique, inflammation). La pression du doigt y laisse un godet.

4.2 Les tissus conjonctifs denses

Dans les tissus denses, les fibres de collagène de type I forment l'essentiel du volume. Les cellules, presque exclusivement des fibroblastes, sont peu nombreuses et la substance fondamentale est réduite. Ces tissus sont peu vascularisés et ont pour rôle principal la **résistance à la traction**.

4.2.1 Tissu dense non orienté

Les faisceaux de collagène y sont épais et entrecroisés dans toutes les directions de l'espace, ce qui permet de résister à des tractions venant de directions variables. On le rencontre dans le **derme réticulaire**, dans les **capsules** qui entourent de nombreux organes (rein, rate, ganglions lymphatiques, testicule avec l'albuginée) et dans le périchondre et le périoste.

4.2.2 Tissu dense orienté unitendu : le tendon

Dans le tissu unitendu, toutes les fibres de collagène sont parallèles entre elles et à la direction de la traction. Le tendon, qui transmet la force du muscle à l'os, en est l'exemple type. Son organisation est hiérarchisée :

- les fibres de collagène I, serrées et parallèles, se regroupent en **faisceaux primaires** ;
- entre ces fibres s'alignent les **ténocytes**, fibroblastes aplatis disposés en **rangées** longitudinales ; en coupe transversale, leurs fins prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les fibres et leur donnent un aspect étoilé (cellules « ailées ») ;
- plusieurs faisceaux primaires forment un **faisceau secondaire**, délimité par une mince cloison de conjonctif lâche, l'**endotendon**, qui transporte vaisseaux et nerfs ;
- le tendon entier est enveloppé par le **péritendon** (ou épitendon), gaine de conjonctif plus dense qui se prolonge vers l'intérieur par l'endotendon.

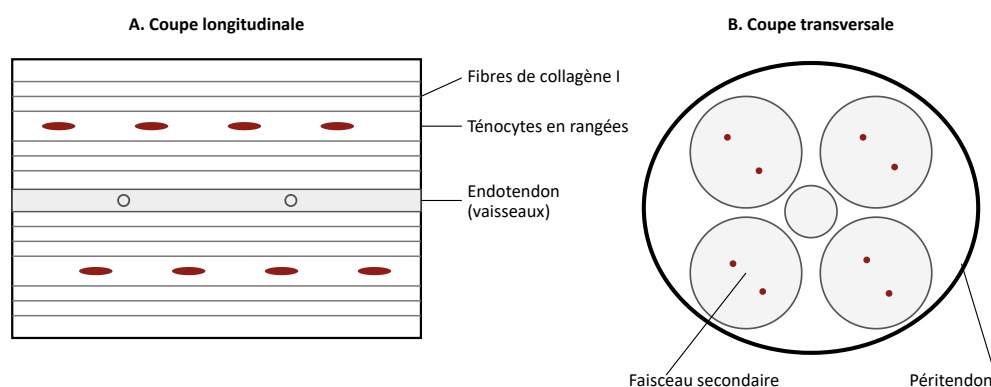


Figure 6 : organisation d'un tendon (tissu dense orienté unitendu). Les points rouges figurent les ténocytes, les cloisons grises l'endotendon.

Le tendon est pauvre en vaisseaux et ses cellules se renouvellent lentement : sa cicatrisation après rupture est longue (plusieurs mois) et aboutit à un tissu d'abord moins bien orienté, donc moins résistant.

4.2.3 Tissu dense orienté bitendu (croisé)

Ici, les fibres sont organisées en **lamelles superposées** ; dans chaque lamelle les fibres sont parallèles, mais leur direction change d'une lamelle à la suivante, souvent à angle droit. Ce montage en contreplaqué résiste à des tractions exercées dans deux directions d'un même plan. On le trouve dans les **aponévroses**, certaines **capsules** d'organes et le stroma de la **cornée**.

Exemple corrigé

Pourquoi la cornée est-elle transparente alors que le tendon, fait du même collagène I, est blanc nacré ? Dans le stroma cornéen, les fibrilles ont un diamètre très régulier et sont espacées de façon régulière, au sein de lamelles croisées pauvres en cellules (les kératocytes) et non vascularisées. Cet ordre limite la diffusion de la lumière.

4.3 Le tissu conjonctif élastique

Les **fibres élastiques** y prédominent, épaisses et parallèles, accompagnées de quelques fibres de collagène et de fibroblastes. Il est jaunâtre à l'état frais. Il se met en évidence par des colorations électives des fibres élastiques, comme l'orcéine ou la fuchsine-résorcine. Il s'étire sous la contrainte puis revient à sa forme initiale.

- Les **ligaments jaunes**, qui unissent les lames des vertèbres adjacentes et participent au redressement du rachis après la flexion.
- La **média de l'aorte** et des grosses artères élastiques, formée de nombreuses **lames élastiques fenêtrées** concentriques. Particularité importante : ces lames ne sont pas produites par des fibroblastes mais par les **cellules musculaires lisses** de la média. Leur élasticité amortit l'onde systolique et maintient un débit sanguin continu pendant la diastole.

4.4 Le tissu conjonctif réticulaire

Il est formé d'un fin réseau tridimensionnel de **fibres réticulaires** (collagène de type III), associées à des **cellules réticulaires**, fibroblastes spécialisés dont les prolongements recouvrent les fibres. Invisibles en coloration standard, ces fibres sont révélées par l'imprégnation argentique (elles sont argyrophiles) et par la réaction au PAS.

Ce réseau constitue le **stroma**, c'est-à-dire la charpente de soutien, des organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques, rate) et de la **moelle osseuse hématopoïétique**. Les mailles du réseau ménagent des espaces où circulent et se fixent lymphocytes, macrophages et cellules sanguines en maturation.

Piège fréquent en QCM

Le **thymus** est un organe lymphoïde dont le stroma n'est PAS conjonctif réticulaire : il est formé de cellules épithéliales étoilées (cellules épithélioréticulaires).

4.5 Le tissu conjonctif muqueux

C'est un tissu de type embryonnaire, dont l'exemple classique est la **gelée de Wharton** du cordon ombilical. Sa substance fondamentale, très abondante et gélatineuse, est particulièrement riche en **acide hyaluronique**, glycosaminoglycane qui retient une grande quantité d'eau. Les cellules sont des fibroblastes étoilés à longs prolongements, et les fibres de collagène sont rares et fines. Ce tissu protège les vaisseaux ombilicaux (deux artères et une veine) contre la compression et la couture.

4.6 Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est un tissu conjonctif dans lequel les **adipocytes** prédominent, regroupés en lobules séparés par de fines cloisons conjonctives qui portent les vaisseaux et les nerfs. Chaque adipocyte est entouré d'une **lame basale** et d'un réseau de fibres réticulaires, et se trouve au contact d'au moins un capillaire. On distingue deux variétés, le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun, très différentes par leur structure et leur fonction.

4.6.1 Le tissu adipeux blanc

Structure de l'adipocyte blanc

L'adipocyte blanc est une grande cellule sphérique, de 50 à 150 μm de diamètre, dite **uniloculaire** : son cytoplasme est presque entièrement occupé par une **vacuole lipidique unique** de triglycérides. Cette gouttelette n'est pas limitée par une membrane, mais entourée de protéines de surface (les périlipines). Le noyau, aplati et refoulé contre la membrane plasmique, forme avec le mince liseré cytoplasmique l'aspect classique en « **chaton de bague** ».

En technique histologique standard, les solvants organiques dissolvent les lipides : l'adipocyte apparaît alors optiquement vide, réduit à un anneau. Pour visualiser les lipides, il faut travailler sur coupes congelées et utiliser des colorants liposolubles (Soudan, rouge à l'huile).

Métabolisme : stockage et libération des lipides

- **Lipogenèse** (stockage, période post-prandiale) : la *lipoprotéine lipase*, synthétisée par l'adipocyte et exposée à la face luminale de l'endothélium capillaire, hydrolyse les triglycérides des chylomicrons et des VLDL. Les acides gras libérés pénètrent dans l'adipocyte et y sont réestérifiés avec du glycérol-3-phosphate issu du glucose. L'**insuline** stimule ce stockage (entrée du glucose par GLUT4, activation de la lipoprotéine lipase).
- **Lipolyse** (mobilisation, jeûne, effort, stress) : les catécholamines, par les récepteurs β -adrénergiques, augmentent l'AMPc ; la protéine kinase A phosphoryle et active la **lipase hormono-sensible** ainsi que les périlipines. Les triglycérides sont hydrolysés en **acides gras**, transportés dans le sang liés à l'albumine, et en **glycérol**, utilisé par le foie pour la néoglucogenèse. L'insuline freine la lipolyse.

Fonctions

Le tissu adipeux blanc est la principale **réserve énergétique** de l'organisme : à masse égale, les triglycérides stockent plus de deux fois plus d'énergie que le glycogène, et sans eau associée. L'hypoderme constitue un **isolant thermique**, et certains coussinets adipeux (plante du pied, paume, orbite) jouent un rôle d'**amortisseur mécanique** peu mobilisé même au cours du jeûne.

C'est enfin un véritable **organe endocrine**. Il sécrète la **leptine**, dont la concentration est proportionnelle à la masse grasse et qui agit sur l'hypothalamus pour réduire la prise alimentaire, et l'**adiponectine**, qui augmente la sensibilité des tissus à l'insuline et dont le taux diminue paradoxalement dans l'obésité. Il produit aussi des cytokines inflammatoires (TNF- α , interleukine 6) et convertit les androgènes en œstrogènes grâce à l'aromatase.

Remarque : La prise de poids chez l'adulte passe surtout par l'augmentation de taille des adipocytes (hypertrophie) ; leur nombre peut aussi augmenter (hyperplasie) à partir de préadipocytes d'origine mésenchymateuse.

4.6.2 Le tissu adipeux brun

L'adipocyte brun est plus petit que l'adipocyte blanc et **plurivacuolaire** (multiloculaire) : ses lipides sont répartis en nombreuses petites gouttelettes, et son noyau, arrondi, reste **central**. Son cytoplasme contient de très nombreuses **mitochondries** à crêtes abondantes : avec la riche vascularisation, leurs cytochromes donnent la couleur brune. Chaque adipocyte reçoit une **innervation sympathique noradrénergique** directe, alors que dans le tissu blanc l'innervation est surtout destinée aux vaisseaux.

Mécanisme de la thermogenèse sans frisson

Exposé au froid, l'organisme stimule les fibres sympathiques : la **noradrénaline** se fixe aux **récepteurs β_3 -adrénergiques** de l'adipocyte brun, augmente l'AMPc et déclenche la lipolyse. Les acides gras libérés servent à la fois de combustible (β -oxydation) et d'activateurs de l'**UCP1**, ou **thermogénine**. Cette protéine de la membrane mitochondriale interne laisse les protons revenir dans la matrice sans passer par l'ATP synthase : elle **découple** la chaîne respiratoire de la phosphorylation. L'énergie du gradient de protons est alors dissipée sous forme de **chaleur** au lieu d'être stockée en ATP.

Répartition

Le tissu brun est abondant chez le **nouveau-né**, qui ne peut pas encore frissonner efficacement : il se situe dans la **région interscapulaire**, autour des gros vaisseaux du cou et du médiastin, dans les régions axillaires et autour des reins. Il régresse ensuite mais persiste chez l'adulte en petits amas cervicaux et supraclaviculaires.

Tableau 9 : comparaison des tissus adipeux blanc et brun

Critère	Tissu adipeux blanc	Tissu adipeux brun
Adipocyte	Grand (50 à 150 μ m), uniloculaire	Plus petit, plurivacuolaire
Noyau	Aplati, périphérique (chaton de bague)	Arrondi, central
Mitochondries	Peu nombreuses	Très nombreuses, riches en UCP1
Fonction principale	Réserve, isolant, endocrine	Thermogenèse sans frisson
Répartition	Hypoderme, viscères	Nouveau-né ; résiduel chez l'adulte

Tableau 10 : récapitulatif des variétés de tissus conjonctifs

Variété	Élément prédominant	Exemples
Lâche (aréolaire)	Cellules, substance fondamentale	Chorion, gaines des vaisseaux et nerfs
Dense non orienté	Collagène I entrecroisé	Derme réticulaire, capsules d'organes
Dense unitendu	Collagène I parallèle	Tendons
Dense bitendu	Collagène I en lamelles croisées	Aponévroses, cornée
Élastique	Fibres élastiques	Ligaments jaunes, média de l'aorte
Réticulaire	Collagène III et cellules réticulaires	Ganglions, rate, moelle osseuse
Muqueux	Acide hyaluronique	Gelée de Wharton
Adipeux	Adipocytes	Hypoderme (blanc), nouveau-né (brun)

Chapitre 5 : La lame basale

5.1 Définition et localisations

La lame basale est une fine couche de matrice extracellulaire spécialisée, de l'ordre de 50 à 100 nm d'épaisseur, située à l'**interface entre un épithélium et le tissu conjonctif** sous-jacent. Elle n'est visible qu'en microscopie électronique. Elle est principalement synthétisée par les cellules qui reposent sur elle.

Elle ne se limite pas aux épithéliums : une lame basale entoure aussi individuellement les **cellules musculaires** (striées, lisses et cardiaques), les **adipocytes** et les **cellules de Schwann** des nerfs périphériques. Elle sépare ainsi ces cellules du conjonctif environnant.

5.2 Ultrastructure

En microscopie électronique, on décrit de la cellule vers le conjonctif :

- la **lamina lucida** (ou lamina rara), bande claire aux électrons au contact de la membrane plasmique, traversée par les molécules d'ancrage cellulaire ;
- la **lamina densa**, bande dense aux électrons, formée surtout du réseau de collagène IV.

Ces deux couches constituent la lame basale proprement dite. Sous l'épithélium, elles sont doublées côté conjonctif par la **lamina reticularis** (ou lamina fibroreticularis), produite par les fibroblastes : elle contient des fibres réticulaires de **collagène III** et des **fibrilles d'ancrage de collagène VII**. Ces fibrilles partent de la lamina densa et forment des boucles qui enserrant les fibres de collagène du derme, solidarissant la lame basale au conjonctif.

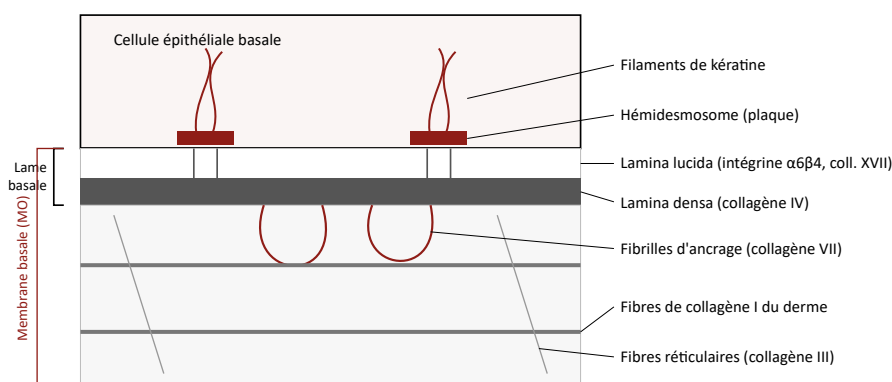


Figure 7 : jonction entre un épithélium malpighien et le tissu conjonctif sous-jacent (vue en microscopie électronique, schématique).

Piège fréquent en QCM

Ne pas confondre **lame basale** et **membrane basale**. La lame basale (lucida + densa) est une notion de microscopie électronique. La membrane basale est ce que l'on voit en **microscopie optique** : lame basale plus lamina reticularis. Riche en glycoprotéines, elle est **PAS positive** et se colore aussi par l'imprégnation argentique.

5.3 Composition moléculaire

Quatre molécules forment l'essentiel de toute lame basale :

- le **collagène IV**, collagène non fibrillaire dont la triple hélice est interrompue par des segments non hélicoïdaux qui la rendent flexible ; ses molécules s'associent bout à bout et latéralement en un **réseau** (treillis) qui forme l'armature de la lamina densa ;
- la **laminine**, grande glycoprotéine en forme de croix composée de trois chaînes (α , β , γ) ; elle se polymérise en un second réseau et se fixe aux récepteurs de la membrane plasmique (intégrines, dystroglycane), reliant ainsi la cellule à la lame basale ;
- le **nidogène** (ou entactine), petite glycoprotéine qui fait le **pont** entre le réseau de laminine et celui de collagène IV ;
- le **perlécane**, protéoglycane à chaînes d'**héparane-sulfate**, très chargé négativement.

5.4 Fonctions

- **Support et ancrage** de l'épithélium sur le conjonctif.
- **Filtre sélectif** : elle laisse diffuser les petites molécules mais arrête les grosses protéines et les cellules. L'exemple type est la **membrane basale glomérulaire** du rein, épaisse (environ 300 nm) car issue de la fusion des lames basales de l'endothélium et des podocytes ; ses charges négatives (héparane-sulfate) s'opposent au passage de l'albumine.
- **Polarité cellulaire** : son contact définit le pôle basal de la cellule épithéliale.
- **Migration et réparation** : elle guide les cellules lors du développement et, conservée après une lésion, la régénération de l'épithélium, du muscle ou du nerf périphérique (la lame basale des cellules de Schwann guide la repousse de l'axone).

5.5 Les hémidesmosomes

Les hémidesmosomes fixent la face basale des cellules épithéliales, comme les kératinocytes basaux, à la lame basale. Ils comportent une **plaque cytoplasmique** (plectine, BP230) sur laquelle s'insèrent les **filaments intermédiaires de kératine**, et des protéines transmembranaires :

- l'**intégrine $\alpha 6 \beta 4$** , qui se lie à la laminine (laminine 332) de la lame basale ;
- le **collagène XVII** (ou BP180), collagène transmembranaire dont la partie extracellulaire traverse la lamina lucida.

Le desmosome unit deux cellules par des cadhérines ; l'hémidesmosome attache une cellule à la matrice par des intégrines.

Lien avec la clinique

Dans la **pemphigoïde bulleuse**, des auto-anticorps dirigés contre BP180 (collagène XVII) et BP230 décollent l'épiderme : bulles sous-épidermiques tendues. Dans l'**épidermolyse bulleuse dystrophique**, héréditaire, c'est le collagène VII des fibrilles d'ancrage qui est anormal.

À retenir

Lame basale = lamina lucida + lamina densa (ME). Membrane basale = lame basale + lamina reticularis (MO, PAS+). Ancrage : intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et collagène XVII côté cellule, collagène VII côté conjonctif.

Chapitre 6 : Fonctions, réparation et pathologies

Les chapitres précédents ont décrit les constituants du tissu conjonctif un par un. Ce chapitre les remet en situation : ce que fait le tissu dans l'organisme, comment il se répare après une plaie, comment il vieillit, et ce qui se passe lorsqu'un de ses composants est défectueux.

6.1 Les rôles du tissu conjonctif

6.1.1 Rôle mécanique

Le tissu conjonctif assure le soutien, la cohésion et la protection des autres tissus. Les fibres de collagène de type I résistent à la traction (tendons, ligaments, derme), les fibres élastiques permettent le retour à la forme initiale après étirement (paroi des grosses artères, poumon, derme), et la substance fondamentale, très hydratée, amortit les forces de compression. Le tissu conjonctif forme aussi la charpente des organes : capsule, cloisons et stroma.

6.1.2 Rôle trophique et échanges

Les épithéliums n'étant pas vascularisés, tous les échanges entre le sang et les cellules épithéliales passent par le tissu conjonctif sous-jacent, puis par la lame basale. Le milieu qui baigne les cellules est le **liquide interstitiel**, retenu par les glycosaminoglycanes de la substance fondamentale.

Les mouvements d'eau à travers la paroi des capillaires obéissent aux **forces de Starling**. Deux forces s'opposent principalement : la **pression hydrostatique** capillaire, qui chasse le liquide vers l'interstitium, et la **pression oncotique** du plasma, due surtout à l'albumine, qui le retient dans le vaisseau. Classiquement, la filtration l'emporte à l'extrémité artérielle du capillaire et la réabsorption à l'extrémité veineuse ; le faible excès de liquide filtré est repris par les **capillaires lymphatiques**.

L'**œdème** est une accumulation excessive de liquide dans l'interstitium. Il a quatre grands mécanismes :

- une hausse de la pression hydrostatique capillaire (insuffisance cardiaque, compression veineuse) ;
- une baisse de la pression oncotique par hypoalbuminémie (cirrhose, syndrome néphrotique, dénutrition) ;
- une hausse de la perméabilité capillaire (inflammation, réaction allergique) ;
- un défaut de drainage lymphatique (lymphœdème après curage ganglionnaire).

6.1.3 Rôle de défense

Le tissu conjonctif est le lieu où se déroule la **réaction inflammatoire**, réponse non spécifique à une agression (infection, traumatisme, brûlure). Elle se traduit cliniquement par quatre signes cardinaux : rougeur, chaleur, gonflement (tuméfaction) et douleur.

Temps vasculaire

Les **mastocytes** activés libèrent par exocytose le contenu de leurs granules, en particulier l'**histamine**. Celle-ci provoque une vasodilatation des artérioles (rougeur, chaleur) et une hausse de la perméabilité des veinules post-capillaires : un exsudat riche en protéines passe dans l'interstitium et forme l'œdème inflammatoire.

Temps cellulaire

Les leucocytes quittent le sang au niveau des veinules post-capillaires par la **diapédèse**, qui comporte plusieurs étapes : margination le long de l'endothélium, roulement grâce aux **sélectines**, adhésion ferme par les **intégrines** leucocytaires liées à des ligands endothéliaux (ICAM-1), puis passage entre les cellules endothéliales et migration orientée par chimiotactisme.

Les **polynucléaires neutrophiles** (PNN) arrivent en premier, dans les premières heures, et phagocytent les bactéries. Les **monocytes** les suivent en un à deux jours ; une fois dans le tissu, ils se différencient en **macrophages**, qui phagocytent les débris et les PNN morts, présentent les antigènes aux lymphocytes et sécrètent des cytokines (IL-1, TNF- α) et des facteurs de croissance qui préparent la réparation.

6.1.4 Rôle de réserve

Le tissu conjonctif stocke de l'**eau** et des ions (sodium fixé par les glycosaminoglycanes chargés négativement) et, surtout, des **lipides** sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux blanc, première réserve énergétique de l'organisme.

6.2 La cicatrisation d'une plaie cutanée

Toute plaie qui atteint le derme se répare par un tissu conjonctif nouveau : la **cicatrice**. La réparation suit trois phases qui se chevauchent dans le temps (figure 8).

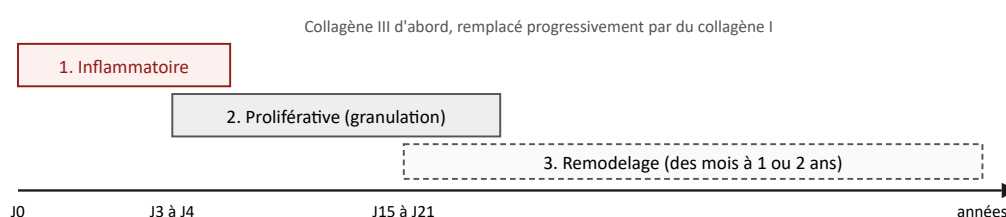


Figure 8 : chronologie des trois phases de la cicatrisation d'une plaie cutanée (durées indicatives).

6.2.1 Phase inflammatoire (J0 à J4 environ)

L'hémostase forme un caillot de **fibrine** qui ferme la brèche et sert de matrice provisoire. Les plaquettes libèrent des facteurs de croissance (PDGF, TGF- β) qui attirent PNN, macrophages et fibroblastes. Le **macrophage** est la cellule pivot de la transition vers la phase suivante : sans lui, la cicatrisation est très ralentie.

6.2.2 Phase proliférative (J3 à la 3^e semaine environ)

Elle construit le **tissu de granulation** (ou bourgeon charnu), rouge et granuleux à l'œil nu, qui comble la perte de substance. Il associe :

- des néocapillaires issus de l'**angiogenèse** (bourgeoisement de vaisseaux préexistants, stimulé notamment par le VEGF) ;
- des **fibroblastes** activés qui prolifèrent et synthétisent une matrice lâche, riche en fibronectine, en acide hyaluronique et en **collagène de type III** ;
- des **myofibroblastes**, fibroblastes différenciés qui expriment l'actine α du muscle lisse (α -SMA) et rapprochent les berges : c'est la **contraction de la plaie**.

Parallèlement, les kératinocytes des berges migrent sur le tissu de granulation et reconstituent l'épiderme (épithélialisation).

6.2.3 Phase de remodelage (de la 3^e semaine à 1 ou 2 ans)

Le collagène III est progressivement remplacé par du **collagène de type I**, en faisceaux plus épais et mieux orientés. Ce renouvellement repose sur l'équilibre entre la dégradation par les **métalloprotéinases matricielles** (MMP, dont les collagénases) et leurs inhibiteurs tissulaires (TIMP). Les myofibroblastes et une partie des capillaires disparaissent par apoptose : la cicatrice blanchit.

À retenir

Une cicatrice mature ne retrouve jamais la résistance de la peau saine : elle plafonne à environ **70 à 80 %** de la résistance initiale (environ 20 % seulement à la 3^e semaine). Elle ne contient ni poils, ni glandes sébacées, ni glandes sudoripares, et son réseau élastique est pauvre.

6.2.4 Cicatrice hypertrophique et chéloïde

Ce sont deux excès de cicatrisation, par dépôt exagéré de collagène, qu'il faut savoir distinguer.

Tableau 11 : cicatrice hypertrophique et chéloïde

	Cicatrice hypertrophique	Chéloïde
Limites	Reste dans les limites de la plaie	Déborde les limites de la plaie initiale
Évolution	Apparaît en quelques semaines, régresse au moins en partie	Peut apparaître tardivement, ne régresse pas, récidive souvent après exérèse
Terrain	Zones de tension, brûlures, plis	Peaux fortement pigmentées, prédisposition familiale ; lobe de l'oreille, région présternale, épaules
Histologie	Nodules riches en myofibroblastes	Gros faisceaux de collagène épais, hyalins, désorganisés

Lien avec la clinique

Une plaie infectée, mal vascularisée (artérite, diabète), soumise à une corticothérapie prolongée ou survenant chez un patient dénutri cicatrise lentement : chacun de ces facteurs freine l'afflux des macrophages, la prolifération des fibroblastes ou la synthèse du collagène. La carence en vitamine C (scorbut, voir 6.4) en est l'exemple biochimique le plus direct.

6.3 Le vieillissement du tissu conjonctif

Avec l'âge, les fibroblastes deviennent moins nombreux et synthétisent moins de collagène, tandis que la dégradation persiste : le derme s'amincit. La teneur en **acide hyaluronique** diminue, ce qui réduit l'hydratation de la substance fondamentale.

La **glycation** est une fixation non enzymatique de sucres sur les protéines à longue durée de vie comme le collagène. Elle aboutit aux produits de glycation avancée, qui créent des **pontages anormaux** entre fibres : le tissu devient rigide et cassant. Elle est accélérée par l'hyperglycémie du diabète.

Les **fibres élastiques** sont très peu renouvelées chez l'adulte : elles se fragmentent et se raréfient, d'où la perte d'élasticité de la peau. Dans la peau exposée au soleil, les UV activent les MMP et provoquent au contraire l'accumulation d'un matériel élastique anormal et non fonctionnel dans le derme (élastose solaire). L'ensemble explique l'apparition des **rides** et le relâchement cutané.

6.4 Pathologies du tissu conjonctif

Une anomalie d'un seul constituant de la matrice suffit à fragiliser tous les organes qui en dépendent. On distingue les maladies **génétiques**, qui touchent le plus souvent un gène de collagène, de fibrilline ou une enzyme de dégradation, et les maladies **acquises**, carencielles ou liées à un excès de dépôt de matrice. Le tableau 12, page suivante, rassemble celles qu'il faut connaître en première année.

Tableau 12 : principales pathologies génétiques et acquises du tissu conjonctif

Maladie	Anomalie en cause	Signes à connaître
Scorbut (acquis)	Carence en vitamine C , cofacteur des prolyl et lysyl hydroxylases : défaut d' hydroxylation , triple hélice instable	Saignement des gencives, déchaussement dentaire, purpura autour des poils, retard de cicatrisation
Ostéogenèse imparfaite	Collagène I (COL1A1 ou COL1A2), le plus souvent autosomique dominante	Fractures pour des traumatismes minimes, sclérotiques bleues , surdité, dents fragiles
Ehlers-Danlos (syndromes)	Groupe hétérogène : collagène V (forme classique), collagène III (forme vasculaire)	Hyperlaxité articulaire, peau hyperextensible et fragile ; forme vasculaire : ruptures artérielles ou digestives
Marfan	Fibrilline 1 (g�ne FBN1), autosomique dominant	Grande taille , doigts longs, ectopie du cristallin , dilatation aortique, dissection aortique
Alport	Collagène IV des membranes basales (forme liée à l'X la plus fréquente)	Hématurie puis insuffisance rénale, surdité, atteinte oculaire
Mucopolysaccharidoses	Déficit d'une enzyme lysosomale de dégradation des GAG , qui s'accumulent	Dysmorphie, atteinte osseuse, gros foie et grosse rate (maladies de Hurler, de Hunter)
Fibroses (acquises)	Excès de collagène I déposé par des myofibroblastes stimulés par le TGF-�	Le tissu fibreux remplace le parenchyme : cirrhose, fibrose pulmonaire
Sclérodermie	Maladie auto-immune, fibrose et atteinte des petits vaisseaux	Peau épaissie et indurée, phénomène de Raynaud

Piège fréquent en QCM

Le Marfan touche la **fibrilline**, pas l'élastine ni le collagène. Dans le scorbut, le collagène est synthétisé mais mal hydroxylé. L'Alport concerne le collagène IV, donc les membranes basales et non les fibres.

Chapitre 7 : Fiches de synthèse

7.1 Colorations et techniques utiles

Tableau 13 : colorations et techniques d'étude du tissu conjonctif

Technique	Cible	Résultat
HES (hémalun, éosine, safran)	Coloration de routine	Noyaux bleu-violet, cytoplasmes roses, collagène jaune orangé
Trichrome de Masson	Collagène	Collagène vert (vert lumière) ou bleu (bleu d'aniline) ; cytoplasmes rouges
Rouge Sirius + lumière polarisée	Collagène fibrillaire, biréfringent	Type I jaune orangé à rouge, fines fibres de type III verdâtres
Orcéine ; résorcine-fuchsine	Fibres �lastiques	Brun-rouge ; violet foncé à noir
Imprégnation argentique	Fibres réticulaires (argyrophiles)	Noires ; le collagène I reste brun clair
PAS	Glycoprotéines, glycogène, membranes basales	Rose magenta
Bleu alcian	GAG acides	Bleu
Bleu de toluidine	Granules des mastocytes	M�tachromasie : violet-rouge

La **métachromasie** est le virage de couleur d'un colorant basique (bleu) vers le violet-rouge au contact d'un substrat très chargé négativement, comme l'héparine sulfatée des mastocytes.

7.2 Qui synthétise quoi, et où le trouver

Tableau 14 : cellules productrices et localisations

Molécule	Cellule productrice	Localisations typiques
Collagène I	Fibroblaste, ostéoblaste	Derme, tendons, ligaments, os, cornée
Collagène II	Chondroblaste	Cartilage hyalin et élastique
Collagène III	Fibroblaste, cellule réticulaire	Organes lymphoïdes, moelle osseuse, foie
Collagène IV, laminine	Cellules épithéliales, endothéliales	Lame basale
Élastine, fibrilline	Fibroblaste ; muscle lisse artériel	Aorte, poumon, derme, ligaments jaunes
Histamine, héparine	Mastocyte	Autour des petits vaisseaux, sous les épithéliums
Immunoglobulines	Plasmocyte (issu du lymphocyte B)	Chorion des muqueuses digestive et respiratoire
UCP1 (thermogénine)	Adipocyte brun	Nouveau-né : région interscapulaire, péri-rénale

7.3 Quinze erreurs fréquentes en QCM

Chaque affirmation ci-dessous est **juste** : elle corrige une confusion classique.

1. L'**acide hyaluronique** est le seul GAG non sulfaté ; il n'est pas lié à une protéine centrale et naît à la membrane plasmique.
2. L'hydroxylation de la proline et de la lysine a lieu **dans le réticulum endoplasmique** et nécessite la vitamine C.
3. La **lysyl oxydase**, enzyme à cuivre qui pontre le collagène et l'élastine, agit **hors de la cellule**.
4. La triple hélice se forme dans le réticulum ; les propeptides sont clivés dans l'espace extracellulaire.
5. Le **collagène IV** ne forme pas de fibrilles striées : il s'assemble en réseau dans la lame basale.
6. Les **fibres réticulaires** sont du collagène III, argyrophiles et PAS positives.
7. Les fibrilles de collagène I ont une striation périodique d'environ **67 nm** en microscopie électronique.
8. Les fibres élastiques ne sont pas striées : élastine amorphe entourée de microfibrilles de fibrilline.
9. L'**adipocyte brun** est plurivacuolaire et riche en mitochondries ; le blanc est univacuolaire.
10. Le macrophage dérive du **monocyte sanguin**, d'origine médullaire, et non du fibroblaste.
11. Mastocyte et polynucléaire basophile sont deux cellules distinctes, aux granules tous deux métachromatiques.
12. Le **plasmocyte** dérive du lymphocyte B ; chromatine « en rayons de roue », cytoplasme basophile.
13. Le tissu conjonctif est vascularisé ; il nourrit l'épithélium sus-jacent par diffusion à travers la lame basale.
14. Le tendon, conjonctif dense orienté, est pauvre en cellules et en substance fondamentale.
15. Une cicatrice mature reste moins résistante que le tissu sain et ne régénère pas les annexes cutanées.