

CHAPITRE 1 : MILIEU INTERIEUR ET SANG

I- Définition du milieu intérieur

Le milieu intérieur est un concept élaboré par *Claude Bernard* qui fait référence aux principaux liquides internes constitue le véritable milieu de vie des cellules de l'organisme, il est composé du plasma, de la lymphe et du liquide interstitiel.

Le milieu intérieur est en contact direct avec les cellules de l'organisme, sa composition doit permettre à chaque cellule de prélever les éléments qui lui sont nécessaires. De même, c'est dans le milieu intérieur que sont éliminés les déchets de l'activité cellulaire, déchets qui sont apportés aux sites d'élimination.

L'équilibre du milieu intérieur est une composante majeure de l'homéostasie.

I-1. L'homéostasie : (homoios: semblable; stasis: position) est l'état d'équilibre du milieu intérieur qui résulte de l'interaction constante des nombreux mécanismes de régulation de l'organisme. Il ne s'agit pas d'un état statique, mais d'un état d'équilibre dynamique dans lequel les conditions physiologiques du milieu intérieur peuvent varier.

Le milieu intérieur de notre organisme est le siège d'innombrables et continuels changements qui provoquent des déséquilibres. Les cellules doivent réagir afin de compenser ces déséquilibres. L'homéostasie est un état dynamique parce que le point d'équilibre du corps peut varier en réponse à diverses situations, mais toujours dans des limites étroites propres au maintien de la vie.

I-1. 1 Régulation de l'homéostasie et les mécanismes de régulation

Diverses stimulations provenant de l'environnement externe ou interne perturbent constamment l'homéostasie du corps humain. Certaines perturbations sont attribuables à des agressions physiques du milieu extérieur, comme le froid. D'autres proviennent du milieu intérieur, comme des vomissements lors d'un malaise digestif. Les déséquilibres homéostatiques peuvent aussi être causés par des tensions psychologiques provenant de notre environnement social. Dans la plupart des cas, la perturbation est légère et temporaire et les cellules répondent rapidement pour rétablir l'équilibre du milieu intérieur. Toutefois, dans certains cas, la perturbation est intense et prolongée, par exemple durant une intoxication, une exposition trop longue à des températures extrêmes ou une infection grave.

I-2. - Comparaison des liquides extracellulaires

La composition du liquide interstitiel et de la lymphe ressemble à celle du plasma. Ils contiennent toutefois moins de protéines que le plasma, car les grosses molécules de protéines traversent difficilement les cellules endothéliales qui forment les parois capillaires.

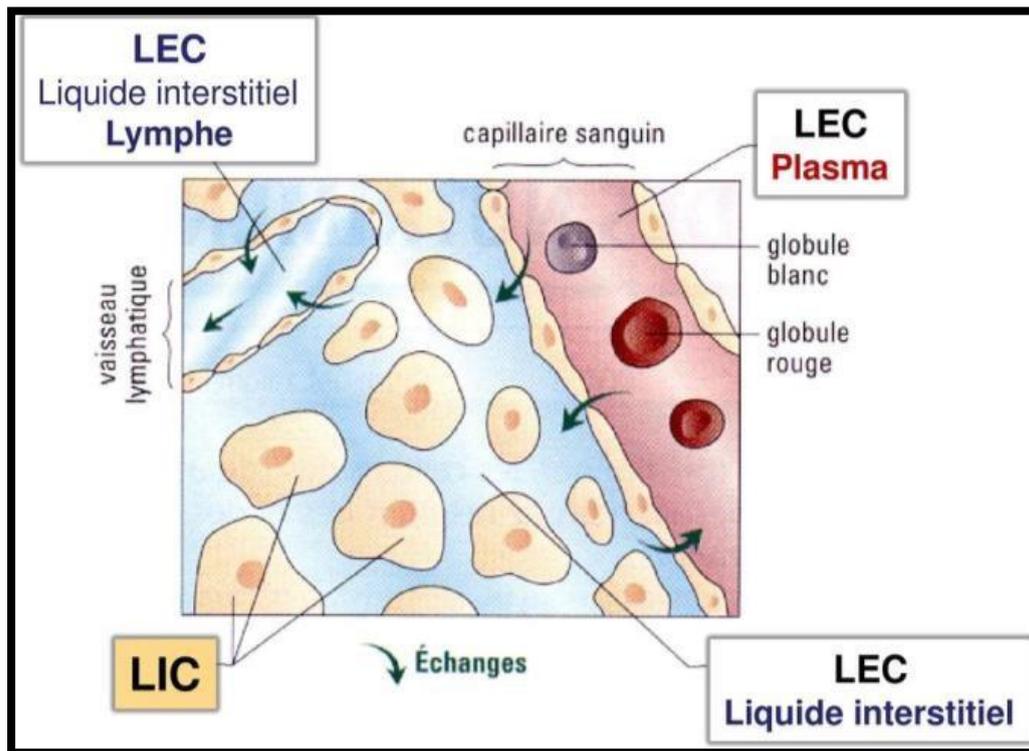


Fig.1. Compartiments liquidiens.

Le sang	La lymphe	Le liquide interstitiel
<ul style="list-style-type: none"> - Circule dans les vaisseaux sanguins grâce à la pompe cardiaque. - Liquide rouge composé d'un plasma + des globules rouges, globules blancs, et des plaquettes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Circule dans des vaisseaux lymphatiques et le réseau des ganglions. Puis il rejoint le sang dans la veine subclavière gauche - Liquide clair, jaunâtre qui contient des globules blancs de tous les types. 	<ul style="list-style-type: none"> - Occupe l'espace entre les capillaires sanguins et les cellules, et entre les cellules. - Se forme à partir du sang. - Composition ionique proche de celle du plasma sanguin. - Drainé par les capillaires lymphatiques et forme ainsi la lymphe.

4- Echanges entre les compartiments liquidiens

Le liquide plasmatique est en contact avec le milieu extérieur à travers la peau, le tube digestif, les poumons et les reins. L'échange des substances entre les compartiments liquidiens se fait par osmose, diffusion et filtration à travers l'endothélium ; et le transport actif.

A- Mouvement de l'eau

A.1. Entre le compartiment intra et extra cellulaire (au travers la membrane plasmique)

1. la pression Osmotique : osmose = diffusion de l'eau

L'eau est soumise à un transport passif à travers les membranes semi-perméable. Elle passe librement entre les compartiments et sa distribution est déterminée par le contenu osmotique de ces compartiments, (contre le gradient de la pression osmotique= de la solution la moins concentrée (hypotonique) vers la solution la plus concentrée (hypertonique).

A.2. Entre Compartiment vasculaire (plasma) et interstitiel (au travers l'endothélium)

En plus la pression osmotique, les mouvements de l'eau sont régis par deux autres pressions qui sont :

2. **La pression hydrostatique** : est une pression mécanique due à l'éjection du sang par le cœur elle favorise la filtration.

3. **La pression oncotique plasmatique** : est une pression due à la présence de des

protéines non diffusable dans le plasma, elle favorise la réabsorption.

-Dans la première moitié du capillaire (pôle artériel) $P_{Hydrostatique} > P_{oncotique}$, ce qui provoque une sortie d'eau et de substances dissoutes du plasma vers le liquide interstitiel (phénomène de filtration). -Dans la 2ème moitié du capillaire (pôle veineux) $P_{oncotique} > P_{Hydrostatique}$ ce qui provoque retour d'eau et de soluté vers le plasma (phénomène de réabsorption).

B-Mouvement des électrolytes : B.1. Transport passifs par diffusion : Les ions diffusent en fonction du gradient chimique ou électrique. La diffusion simple se fait à travers la membrane plasmique pour les gaz du sang et quelques molécules. La diffusion des ions se fait à travers des canaux ioniques sélectifs. La diffusion facilitée utilise des transporteurs membranaires.

B.2. Transport actifs (primaire et secondaire) : Transferts contre les gradients de concentration ou électrique par des pompes ioniques ATPasiques qui maintiennent des concentrations hydro électrolytiques différentes entre les 02 milieux intérieur et extérieur. Ces pompes utilisent l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP (Transport actifs primaire).

I.2. Le sang

Le sang est un tissu liquide qui circule dans notre corps grâce aux vaisseaux sanguins. Il est composé de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes qui baignent dans un liquide appelé plasma. Le sang joue un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène, des nutriments, des anticorps et des hormones. Chez un adulte, le volume sanguin est d'environ 5 litres mais ce volume varie en fonction du poids, de la taille et du sexe de l'individu.

I.2.1. Les fonctions du sang

a. Le transport.

Le sang transporte l'oxygène des poumons vers les cellules de l'organisme et le gaz carbonique des cellules vers les poumons. Il apporte également aux cellules les nutriments en provenance du tube digestif et les hormones sécrétées par les glandes endocrines. Finalement, il débarrasse les cellules de des déchets qu'elles produisent.

b. La régulation.

Le sang régularise le pH au moyen de systèmes tampons ; il règle aussi la température corporelle grâce aux propriétés d'absorption de chaleur et de refroidissement de son contenu aqueux. De plus, le surplus de chaleur corporelle est transporté par le sang jusqu'à la peau d'où il est éliminé dans l'environnement. La pression osmotique du sang influence aussi la teneur en eau des cellules, surtout par l'intermédiaire des ions et des protéines dissous dans le sang.

c. La protection. Le sang protège l'organisme contre les pertes sanguines grâce au mécanisme de la coagulation. Il contient, en outre, des globules blancs phagocytaires et des protéines plasmatiques spécialisées, dont les anticorps, l'interféron et le complément, qui défendent l'organisme contre les toxines et les microbes étrangers.

I.2.2. Les composants du sang :

Le sang entier se compose de deux parties : le plasma sanguin, liquide aqueux qui contient des substances en solution, représente 55 % du sang et les éléments figurés, des cellules et des fragments cellulaires, 45 %.

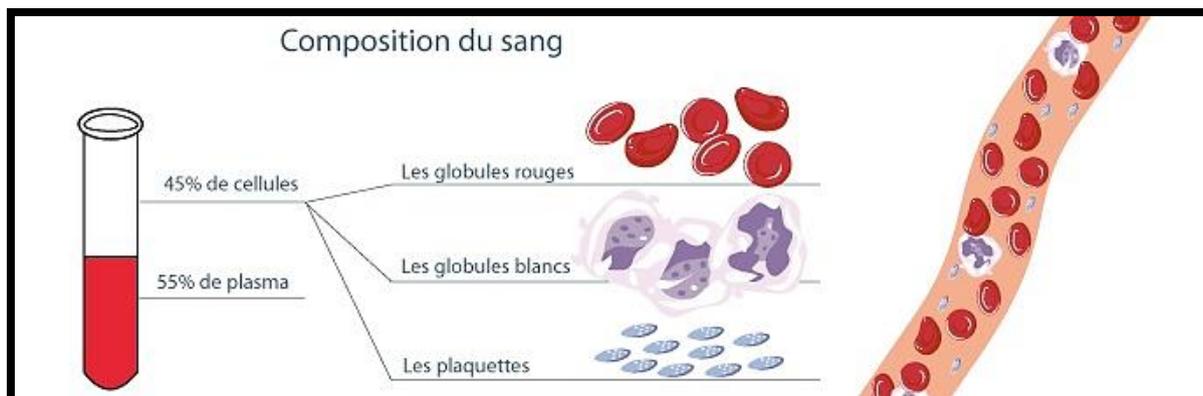


Fig. 2: Composition du sang

I.2.2.1. Le plasma sanguin

Si l'on retire les éléments figurés du sang, il reste un liquide jaune paille nommé plasma composé d'eau (91,5 %) et de substances diverses (8,5 %), dont des protéines (7 %). Certaines d'entre elles se trouvent aussi ailleurs dans l'organisme, mais celles qui composent le sang sont dites protéines plasmatiques. Elles servent à maintenir la pression osmotique du sang et jouent ainsi un rôle de premier plan dans l'équilibre des liquides corporels. Le foie fabrique la plupart d'entre elles : les albumines (54 %), les globulines (38 %) et le fibrogène (7 %).

Le plasma contient également des déchets comme l'urée, l'acide urique, la créatinine, l'ammoniaque et la bilirubine. Il se compose aussi de nutriments, de vitamines, de substances à fonction régulatrice, telles que les enzymes et les hormones, de gaz et d'électrolytes.

Composition du plasma

Le plasma représente environ 54 % du volume sanguin (**fig.3**).

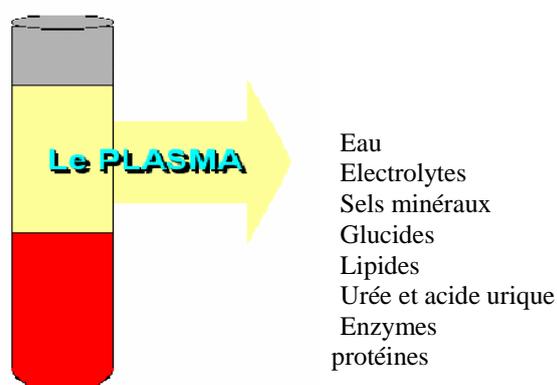


Fig. 3 : Composition du plasma sanguin

Le plasma est une solution aqueuse de substances organiques et inorganiques. Ses constituants fonctionnels sont essentiellement des protéines (de transport, de défense, facteurs de coagulation, enzymes, etc).

On y trouve des éléments nutritifs (glucose, acides aminés, acides gras, ...), des produits de déchets du métabolisme cellulaire (urée, acide urique, bilirubine,) des éléments minéraux (ions et oligo-éléments) et des hormones.

I.2.2.2. Les éléments figurés du sang

Seuls les globules rouges et les plaquettes sont des cellules sanguines proprement dites. Les globules blancs utilisent le sang comme moyen de transport depuis la moelle osseuse, où ils sont produits, vers les tissus, où ils exercent leurs fonctions.

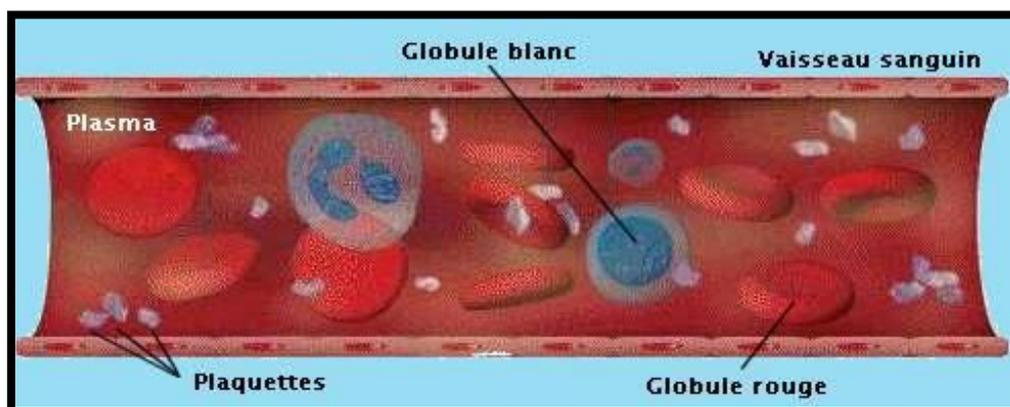


Fig.4 : Aspects morphologiques des cellules sanguines

a. Les globules rouges

Les globules rouges ou érythrocytes ou hématies, sont des cellules dépourvues de noyau et d'organites cytoplasmiques mais renferment l'hémoglobine. Ils ont la forme d'un disque biconcave dont le diamètre est de 7.5 µm et dont l'épaisseur maximale est de 1.9 µm (figures 3 et 4A).

Leur nombre est de 5 à 5.4 millions/ml de sang chez l'homme et 4.5 à millions chez la femme ; leur surface membranaire totale est en moyenne de 3.800m².

Ils sont déformables grâce à la plasticité du cytosquelette, qui leur permet de s'adapter aux contraintes mécaniques importantes subies au cours de leur transit dans les

capillaires.

Dans un frottis sanguin coloré au MGG, les globules rouges ont une forme ronde avec une zone centrale pâle ; la zone périphérique est homogène et acidophile car elle contient un pigment rouge, l'hémoglobine (**fig. 4**).

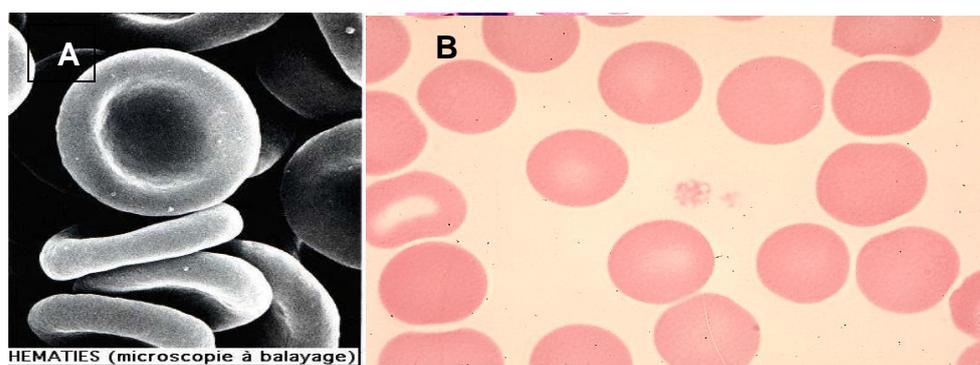


Figure 4 : Structure des globules rouges en microscopie électronique (A) et optique (B)

Certains globules rouges contiennent quelques ribosomes dans leur cytoplasme ; ce sont des GR immatures, les réticulocytes qui représentent environ 1 % des globules rouges et sont un peu plus grands et plus sphériques que les globules rouges mûrs ; leur cytoplasme est aussi plus basophile (**fig. 5**).

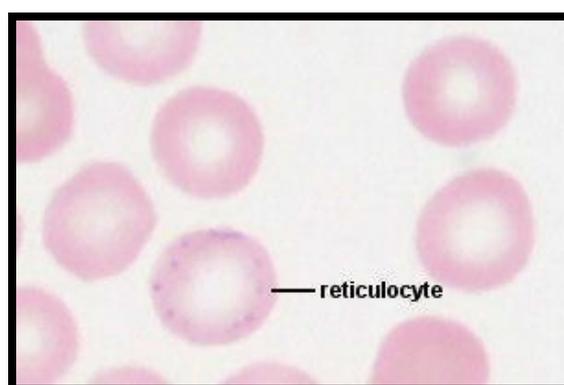


Figure 5 : Frottis sanguin montrant un réticulocyte

Leur pourcentage reflète le rythme de la régénération des globules rouges. La durée de vie des globules rouges est limitée à 120 jours

La fonction principale des globules rouges est le transport de l'oxygène aux tissus et l'anhydride carbonique aux poumons.

La membrane du globule rouge porte à sa surface les déterminants des groupes sanguins.

b. Plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines ou thrombocytes, sont de petits éléments anucléés provenant de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes, cellules géantes de la moelle hématopoïétique.

Leur nombre est de 150000 à 300000 par mm³. Ils jouent un rôle primordial dans l'hémostase (l'arrêt de l'hémorragie) en formant le clou plaquettaire.

Dans un frottis, les plaquettes ont l'aspect de petits corpuscules rond ou ovales. Leur diamètre est compris entre 2 et 4 µm et leur épaisseur entre 0.5 et 1 µm. Leur cytoplasme basophile, contient des grains rond et denses (**Fig. 6**).

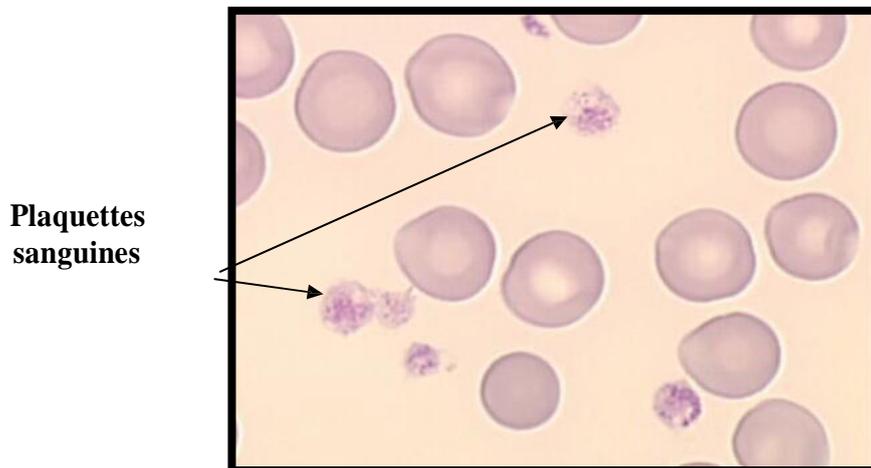
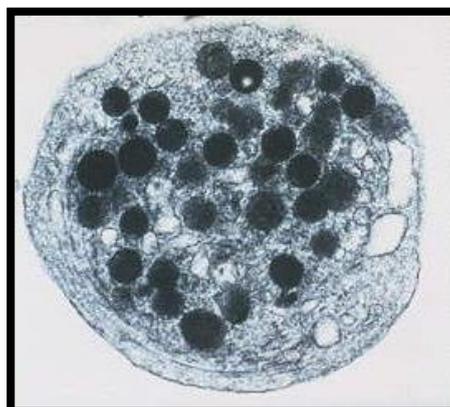


Fig. 6. Frottis sanguin montrant des plaquettes

Les plaquettes ont la forme de petits disques biconvexes, ronds ou ovales. Le cytoplasme contient des grains denses d'environ 300 nm, délimités par une membrane.



La plupart des grains contiennent des activateurs de l'hémostase (**fig. 7**).

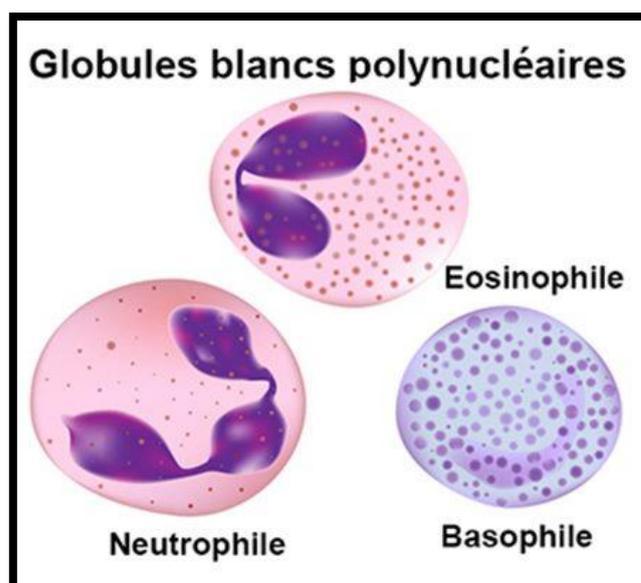
Fig. 7. Ultrastructure d'une plaquette sanguine

c. Les globules blancs ou leucocytes

Les globules blancs constituent une famille polymorphe de cellules dont la fonction principale est la défense de l'organisme contre les agents pathogènes.

Selon la présence ou l'absence de granules cytoplasmiques spécifiques, et selon la forme du noyau, on distingue :

- **Les polynucléaires ou granulocytes** : qui possèdent un noyau polylobé et des granulations spécifiques. Ils sont classés suivant les affinités tinctorielles de leurs granules en neutrophiles, éosinophiles et basophiles.



- **Les leucocytes mononucléaires et agranulaires** : dépourvus de granulations spécifiques et ayant un noyau rond non lobulé; ce sont les monocytes et les lymphocytes

Dans le sang, le nombre de globules blancs varie entre 5000 et 9000 par mm³. Les proportions relatives des différents types de globules blancs constituent la formule leucocytaire :

- Polynucléaires neutrophiles : 55 à 60 %
- Polynucléaires éosinophiles : 1 à 3 %
- Polynucléaires basophiles : 0.1 à 0.7 %

- Lymphocytes : 25 à 33 %
- Monocytes : 3 à 7 %

Polynucléaires ou granulocytes :

a- Polynucléaires neutrophiles :

Les polynucléaires neutrophiles sont les leucocytes les plus abondants. Ils ont un diamètre de 10 à 12 μm .

Dans un frottis coloré au May-Grunwald-Giemsa, le noyau est composé le plus souvent de 3 à 4 lobes. Le nombre de lobes augmente avec l'âge de la cellule. Le cytoplasme contient des petites granulations spécifiques (0.2 μm), qui apparaissent comme une fine poussière sur le fond gris-mauve du cytoplasme. Elles contiennent des substances bactéricides et de la phosphatase alcaline.



La fonction principale des neutrophiles est de phagocyter les bactéries et les débris cellulaires en les détruisant à l'aide de leurs enzymes granulaires. Ils n'agissent en général qu'une seule fois, puis ils dégènèrent et meurent. Leur durée de vie est de quelques heures.

b) Polynucléaires éosinophiles :

Les polynucléaires éosinophiles ont un diamètre compris entre 9 et 12 μm . Ils doivent leur nom à leurs gros granules spécifiques acidophiles et réfringents. Leur noyau est habituellement bilobé.

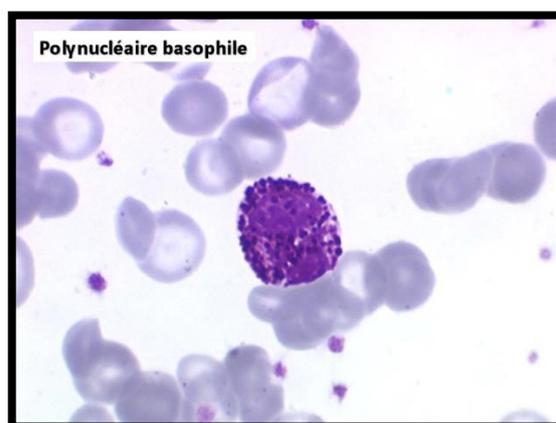


Les éosinophiles interviennent dans les allergies et les infections parasitaires en phagocytant et détruisent les complexes antigène- anticorps.

c- Polynucléaires basophiles

Ils sont un peu plus petits que les neutrophiles : leur diamètre est d'environ 10 μm . Leur noyau est moins segmenté que celui des autres granulocytes. Leur granulation spécifique sont grosses (1.2 μm), et très basophiles de forme ronde ou ovale. Elles masquent le noyau. Ces granules contiennent de la peroxydase, de l'histamine qui augmente la perméabilité vasculaire, et de l'héparine, un anticoagulant.

L'héparine est un protéoglycan très sulfaté responsable de la propriété de métachromasie des granules.



Les basophiles interviennent dans les crises d'allergie aigues par la libération brusque et massive de toutes les substances chimiques qu'ils contiennent. Celles-ci sont à l'origine des symptômes cliniques liés à une crise d'allergie.

2. Mononucléaires :

a- Lymphocytes :

Les lymphocytes sont les principales cellules du système immunitaire. Ils sont

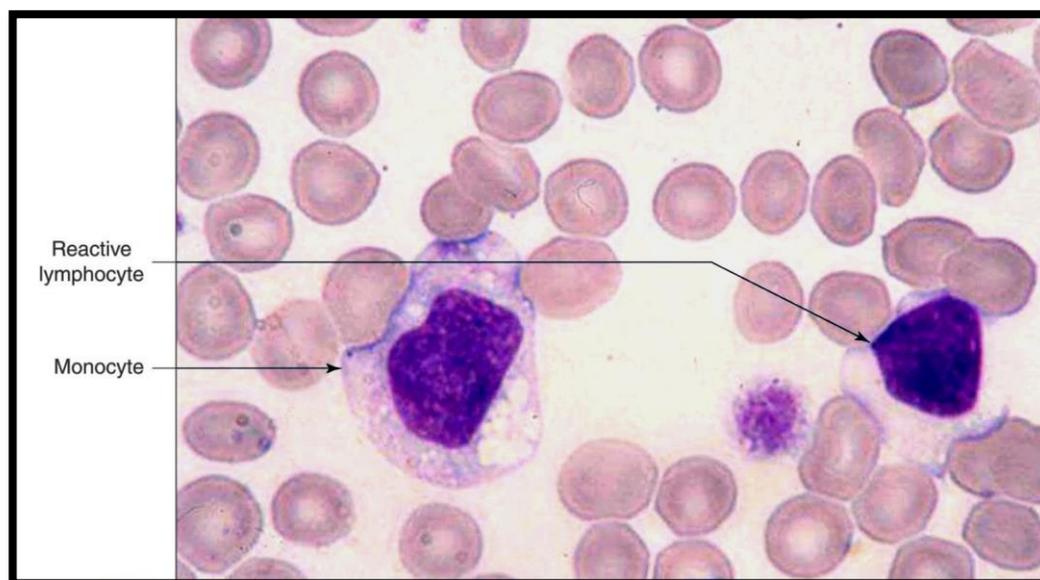
caractérisés par un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, un noyau rond, central et un cytoplasme d'une basophilie variable, due à la présence de ribosomes libres. Ils sont habituellement classés en petits (7 à 10 μm), moyens (10 à 12 μm) et grands (> 12 μm).

Les petits lymphocytes sont à peine plus grands que les globules rouges. Leur noyau dense, souvent légèrement échancré, est composé de masses d'hétérochromatine qui cachent le nucléole. Il est entouré par un mince liseré cytoplasmique, légèrement basophile, qui contient de nombreux organites cytoplasmiques. On trouve dans le sang une majorité de petits lymphocytes et quelques moyens lymphocytes.

b- Monocytes :

Les monocytes sont les plus grandes cellules sanguines : leur diamètre varie entre 12 et 15 μm . Le noyau clair est excentrique, échancré ou réniforme ; sa chromatine est diffuse et les nucléoles sont bien visibles. Le cytoplasme abondant est pâle gris-bleuâtre par la coloration de May-Grünwald-Giemsa. Il contient souvent des vacuoles claires.

Les monocytes migrent dans les tissus conjonctifs de divers organes où ils deviennent des macrophages. Ils peuvent y survivre pendant des mois et s'y multiplier.



II- Hématopoïèse

L'hématopoïèse, ou production des cellules sanguines, se déroule dans les organes hématopoïétiques. Elle assure le maintien du nombre constant des cellules sanguines dont la durée de vie est courte. Elle comprend des étapes de multiplication, de différenciation

et de maturation cellulaires.

L'hématopoïèse débute dès la vie intra-utérine dans le sac vitellin puis, successivement dans le foie et la rate. A partir du 5^{ème} mois du développement embryonnaire, l'hématopoïèse commence dans la moelle osseuse à mesure que l'hématopoïèse hépatique et splénique diminue.

La moelle osseuse est un tissu conjonctif réticulé contenant de nombreux vaisseaux sanguins et un tissu hématopoïétique riche en cellules hématopoïétiques et en adipocytes. Les cellules hématopoïétiques appartiennent aux différentes lignées des cellules sanguines :

- La lignée rouge qui produit les globules rouges
- La lignée granulocytaire/monocytaire qui produit les granulocytes et les monocytes ;
- La lignée thrombocytaire qui produit les plaquettes sanguines.
- La lignée lymphoïde, qui aboutit aux lymphocytes. Dans cette lignée, les lymphoblastes, quittent la moelle pour les organes lymphoïdes centraux dans lesquels ils se multiplient, se différencient et mûrissent (**fig.8**).

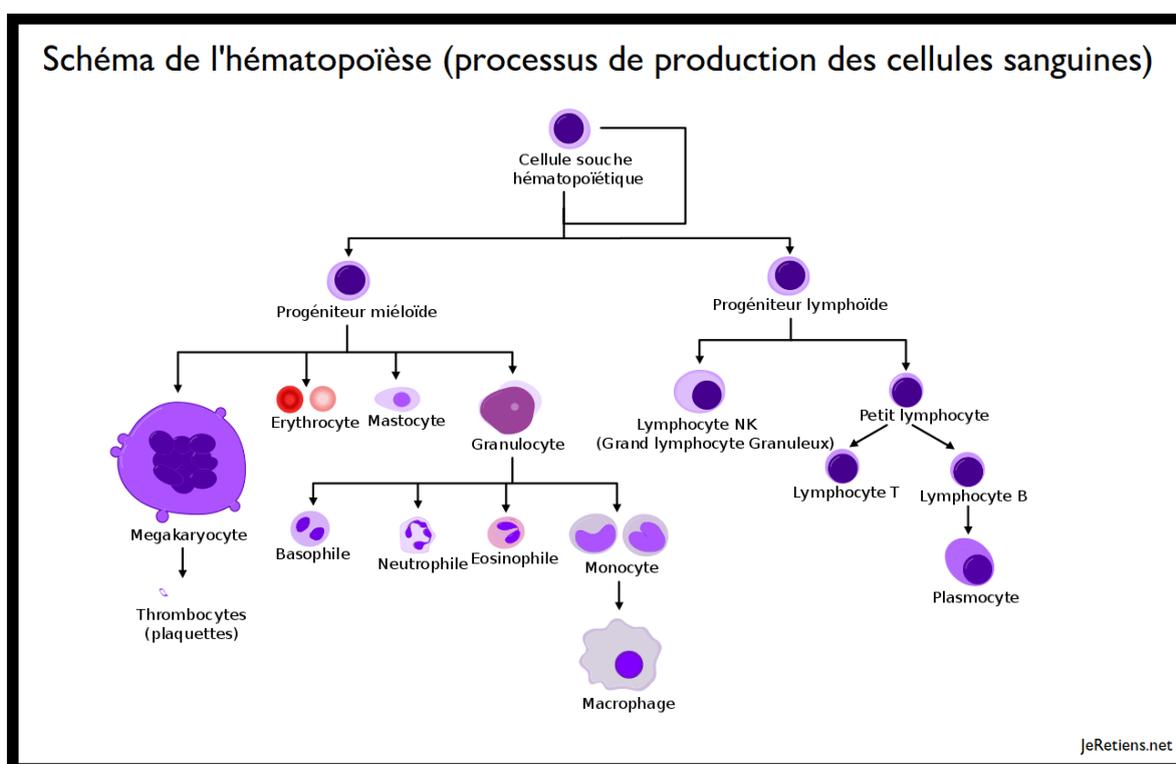


Figure 08: Différentes lignées sanguines issues de l'hématopoïèse

Références bibliographiques

- [1] Nurden, A., & Nurden, P. (2011). Advances in our understanding of the molecular basis of disorders of platelet function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 76-91.
- [2] Rendu, F., & Brohard-Bohn, B. (2001). The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*, 12(5), 261-273.
- [3] Springer, T. A. (2014). von Willebrand factor, Jedi knight of the bloodstream. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 124(9), 1412-1425.
- [4] Shattil, S. J., & Newman, P. J. (2004). Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood*, 104(6), 1606-1615.
- [5] Cines, D. B., Pollak, E. S., Buck, C. A., Loscalzo, J., Zimmerman, G. A., McEver, R. P., ... & Stern, D. M. (1998). Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 91(10), 3527-3561.
- [6] Geddings, J. E., & Mackman, N. (2014). Recently identified factors that regulate hemostasis and thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*, 111(4), 570.
- [6] Taylor, F. B., Toh, C. H., Hoots, W. K., Wada, H., & Levi, M. (2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART-*, 86(5), 1327-1330.