

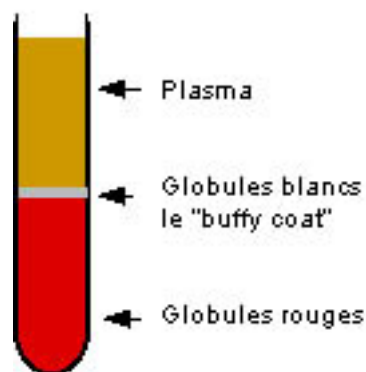
# Le sang

Traduit d'un texte en américain du Dr John W. Kimbal, accessible sur le site <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/B/Blood.html>

## 1 - Généralités :

Le sang est un tissu liquide. En suspension dans le **plasma** aqueux, on trouve sept types de cellules ou fragments de cellules :

- les **globules rouges**, ou **érythrocytes**
- les **plaquettes** ou **thrombocytes**
- cinq sortes de **globules blancs** ou **leucocytes**
  - trois sortes de **granulocytes** (ou **polynucléaires**)
    - neutrophiles**
    - éosinophiles**
    - basophiles**
  - deux sortes de leucocytes sans granules dans leur cytoplasme
    - lymphocytes**
    - monocytes**



*Si l'on centrifuge un échantillon de sang traité avec un anticoagulant :*

*-les globules rouges se regrouperont au fond*

*-les globules blancs se regrouperont au dessus, formant le **buffy coat***

*La fraction occupée par les globules rouges est appelée **hématocrite**. Elle représente normalement 45% du total. Des valeurs nettement inférieures sont signe d'anémie.*

## 2 – Les fonctions du sang :

Le sang exerce deux fonctions majeures :

- le transport dans le corps
  - de l'oxygène et du dioxyde de carbone
  - des molécules d'aliments (glucose, lipides, acides aminés)
  - des ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ )
  - des déchets (par exemple l'urée)
  - des hormones
  - de la chaleur

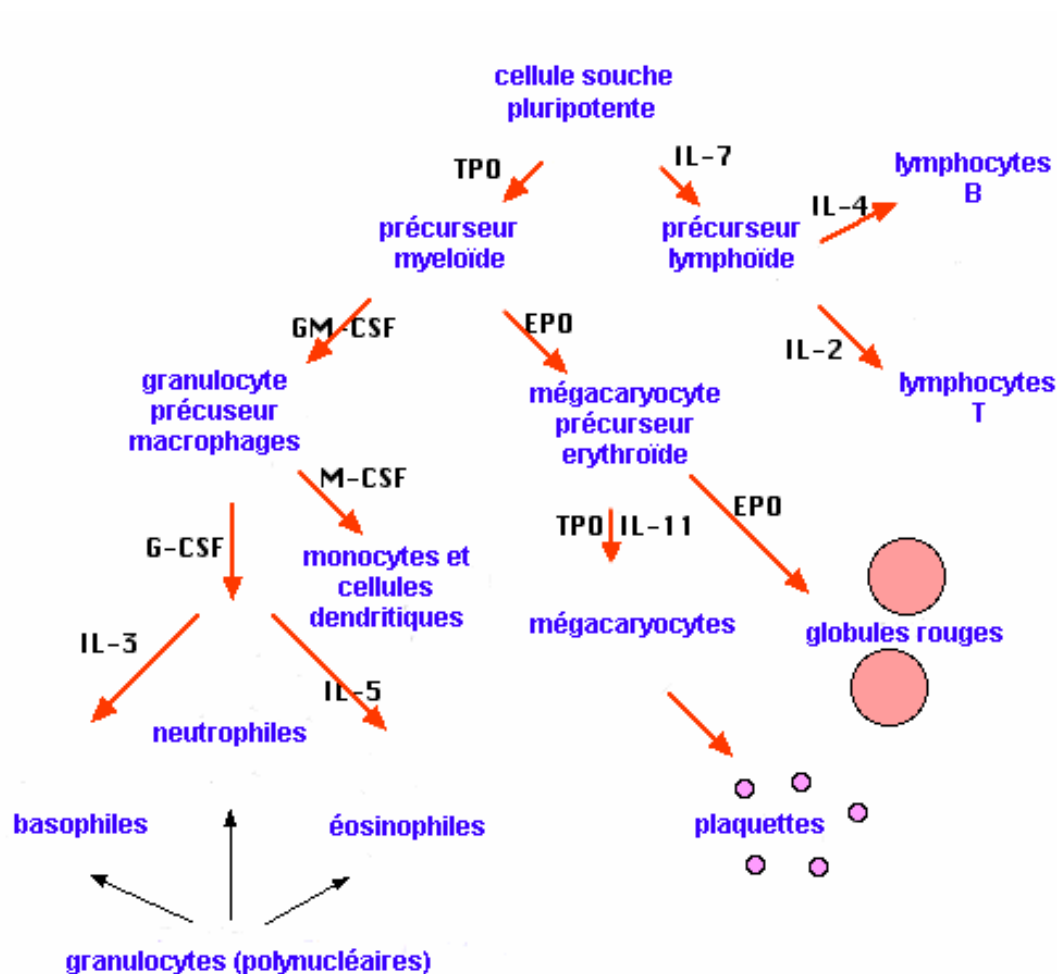
- la défense de l'organisme contre les infections et autres agressions. Tous les globules blancs participent à cette défense.

### 3 – La formation des cellules sanguines :

Toutes les cellules sanguines :

-sont produites dans la moelle osseuse (environ  $10^{11}$  chaque jour, chez un être humain adulte ! (NdT : soit cent milliards))

- proviennent d'un seul type de cellule appelée **cellule souche hématopoïétique**, une cellule souche pluripotente (adulte).



#### Ces cellules souches :

-sont très rares (seulement une sur 10.000 cellules de moelle osseuse)  
 -sont attachées (probablement par des jonctions adhérentes) aux **ostéoblastes** qui tapissent la surface des cavités osseuses

-expriment une protéine de surface cellulaire dénommée **CD 34**

-produisent par mitoses, deux types de lignées :

- davantage de cellules souches (une souris dont toutes les cellules souches ont été tuées par une irradiation à dose mortelle peut être sauvée par l'injection d'une seule cellule souche !)

- des cellules qui commencent à se différencier en suivant des voies menant aux différentes cellules sanguines.

Chaque voie est régulée par le besoin d'accroître le type correspondant de cellule sanguine, et contrôlée en retour par des cytokines et hormones appropriées.

### Exemples :

- **L'Interleukine-7 (IL-7)** est la plus importante cytokine stimulant les cellules souches de la moelle osseuse pour évoluer vers les différents types de **lymphocytes** (essentiellement les cellules B et les cellules T).

- **L'Erythropoïétine (EPO)** produite par les reins renforce la production de **globules rouges**

- la **Thrombopoïétine (TPO)**, assistée par l'Interleukine-11 (**IL-11**), stimule la production de **mégacaryocytes**. Leur fragmentation produit les **plaquettes**.

- le **Facteur de croissance des granulocytes macrophages (GM-CSF : granulocyte macrophage colony-stimulating factor)**, comme son nom le suggère, induit les cellules à évoluer en ces différents types de cellules. Dans ces parcours, la voie suivie est déterminée

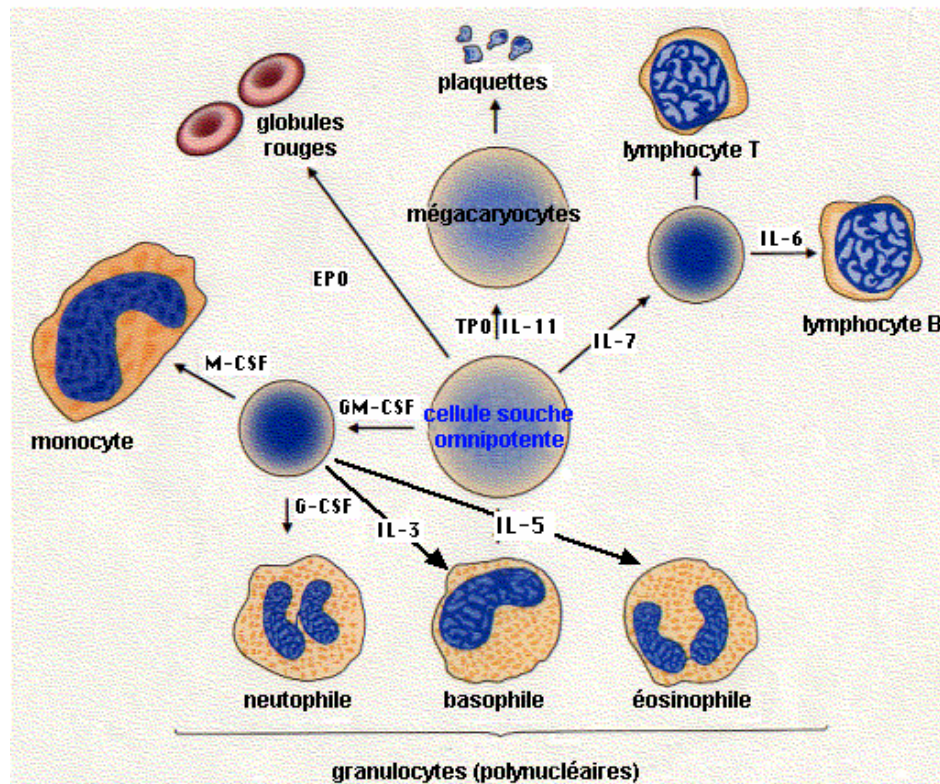
\* par l'influence du **facteur de croissance granulocytaire (G-CSF : granulocyte colony-stimulating factor)**, qui les différencie en **neutrophiles**

\* stimulés ensuite par l'interleukine-5 (**IL-5**) ils se développent en **éosinophiles**

\* l'interleukine-3 (**IL-3**) participe à la différenciation de la plupart des globules blancs, mais joue un rôle prédominant dans la formation des **basophiles** (responsables de certaines allergies)

\* stimulées par le **Facteur de croissance des macrophages (M-CSF : macrophage colony-stimulating factor)**, les lignées de granulocytes macrophages se différencient en **monocytes, macrophages, et cellules dendritiques (DCs : dendritic cells)**

### Apparence des cellules sanguines



## 4 – Les globules rouges (érythrocytes)

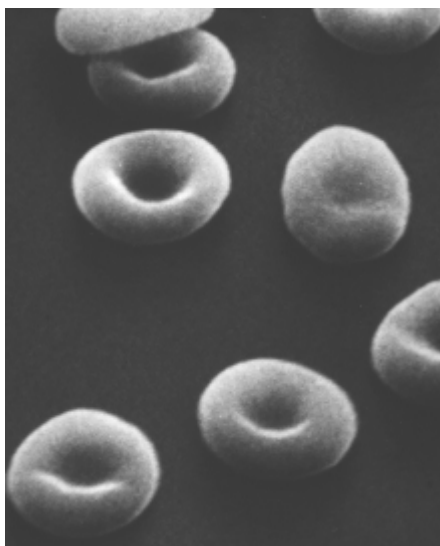
Les plus nombreux :

- pour les femmes, en moyenne 4,8 millions par  $\text{mm}^3$
- pour les hommes, en moyenne 5,4 millions par  $\text{mm}^3$
- ces valeurs peuvent varier dans une certaine mesure, en fonction de facteurs comme l'état de santé et l'altitude (Les Péruviens habitant à 5.000m ont jusqu'à 8,3 millions de globules rouges par  $\text{mm}^3$  de sang).

Les précurseurs des globules rouges mûrissent dans la moelle osseuse, étroitement liés à un macrophage :

- ils fabriquent de l'hémoglobine jusqu'à ce qu'elle représente 90% du poids sec total
- le noyau est extrait de la cellule et ingéré par le macrophage
- les protéines qui ne sont plus nécessaires à la cellule sont alors expulsées de la cellule en vésicules membranaires dénommées exosomes.

La photo ci-après montre la forme biconcave caractéristique des globules rouges.



Les globules rouges sont définitivement différenciés, c'est-à-dire qu'ils ne peuvent jamais se diviser. Ils vivent environ 120 jours puis sont ingérés par les cellules phagocytes du foie et de la rate. La plus grande partie du fer de leur hémoglobine est récupérée et réutilisée. Le reste de l'hème (la molécule contenant le fer) est dégradé en pigments biliaires et excrété par le foie. Chaque seconde, environ trois millions de globules rouges meurent et sont éliminés par le foie.

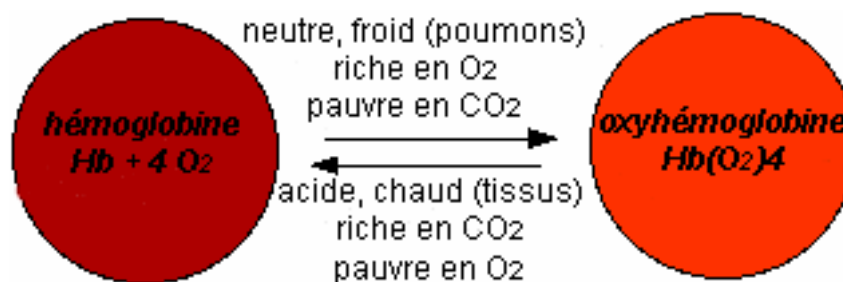
Les globules rouges sont chargés du transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone.

### Le transport de l'oxygène

Chez l'humain adulte, la molécule d'hémoglobine (Hb) :

- est formée de quatre polypeptides
  - deux **chaînes alpha** ( $\alpha$ ) de 141 acides aminés
  - deux **chaînes bêta** ( $\beta$ ) de 146 acides aminés
- chaque chaîne est liée au groupe prosthétique hème
- il y a un atome de fer au centre de chaque hème
- une molécule d'oxygène peut se lier à chaque hème.

Cette réaction est réversible :



-dans des conditions d'abaissement de la température, d'augmentation du pH et d'augmentation de la pression d'oxygène dans les capillaires pulmonaires, la réaction se produit.

-dans des conditions d'élévation de la température, de réduction du pH et de diminution de la pression d'oxygène dans les tissus, la réaction inverse est déclenchée et l'oxyhémoglobine cède son oxygène.

### Le transport du dioxyde de carbone

Le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) se combine à l'eau pour donner de l'acide carbonique, qui se dissocie en ions hydrogène (H<sup>+</sup>) et ions bicarbonates :



95% du CO<sub>2</sub> généré dans les tissus est transporté par les globules rouges :

- il entre (et sort) probablement de la cellule en diffusant à travers les canaux transmembranaires de la membrane cellulaire (L'une des protéines constituant le canal est l'**antigène D**, qui est le plus important facteur du système Rhésus des groupes sanguins).

- une fois entré, environ la moitié du CO<sub>2</sub> est directement lié à l'hémoglobine (sur un site différent de celui qui lie l'oxygène)

- Le reste est converti (selon la réaction décrite ci-dessus) par l'enzyme anhydrase carbonique en

- ions bicarbonates qui diffusent en retournant dans le plasma

- ions hydrogène qui se lient à la partie protéique de l'hémoglobine (en n'ayant ainsi pas d'influence sur le pH).

Seulement 5% du CO<sub>2</sub> généré dans les tissus se dissout directement dans le plasma (Une bonne chose d'ailleurs : si tout le CO<sub>2</sub> que nous produisons était transporté par le plasma, le pH sanguin chuterait de son niveau 7,4 normal au niveau immédiatement fatal de 4,5 !)

Quand les globules rouges atteignent les poumons, ces réactions sont inversées et le CO<sub>2</sub> est libéré dans l'air des alvéoles.

### L'anémie

L'anémie provient d'un manque

- de globules rouges et/ou

- d'hémoglobine dans ces globules.

Elle peut avoir de nombreuses causes. L'une des plus fréquentes est une alimentation carencée en fer.

## Les groupes sanguins

Les globules rouges possèdent des antigènes de surface qui diffèrent entre les individus, et conduisent à les différencier par groupes sanguins, comme dans les systèmes ABO ou Rh.

## 5 - Les globules blancs (leucocytes)

Les globules blancs :

- sont beaucoup moins nombreux que les rouges (dans un rapport d'environ 1/700)
- possèdent un noyau
- participent à la protection de l'organisme contre les infections
- sont constitués de lymphocytes et monocytes avec un cytoplasme relativement clair, et de trois types de granulocytes, dont le cytoplasme est rempli de granules.

### Les lymphocytes

Il existe plusieurs types de lymphocytes (bien qu'ils soient d'aspect semblables, examinés au microscope), chacun ayant une fonction différente. Les plus communs sont :

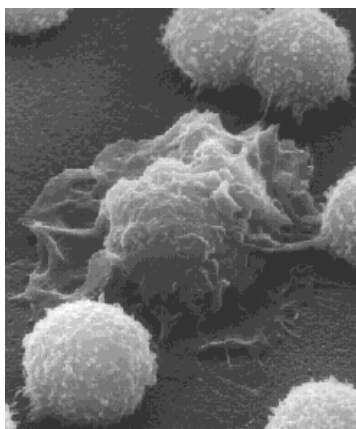
- les **lymphocytes B**, responsables de la création des anticorps
- les **lymphocytes T**, avec plusieurs sous-ensembles, dont
  - les cytotoxiques (CD8), qui tuent les cellules infectées
  - les auxiliaires ou sécréteurs (CD4) qui accroissent la production d'anticorps

Bien que la moelle osseuse soit la source primaire des lymphocytes, ceux qui deviendront des lymphocytes T émigrent de la moelle osseuse vers le **thymus** où ils mûrissent. Les deux types de lymphocytes B et T rejoignent également les ganglions lymphatiques, la rate et d'autres tissus où ils

- rencontrent des antigènes
- continuent de se diviser par mitoses
- mûrissent en cellules pleinement fonctionnelles.

### Les monocytes

Les monocytes quittent le sang et deviennent des **macrophages** et des **cellules dendritiques**.



Les macrophages sont de grandes cellules phagocytaires qui avalent

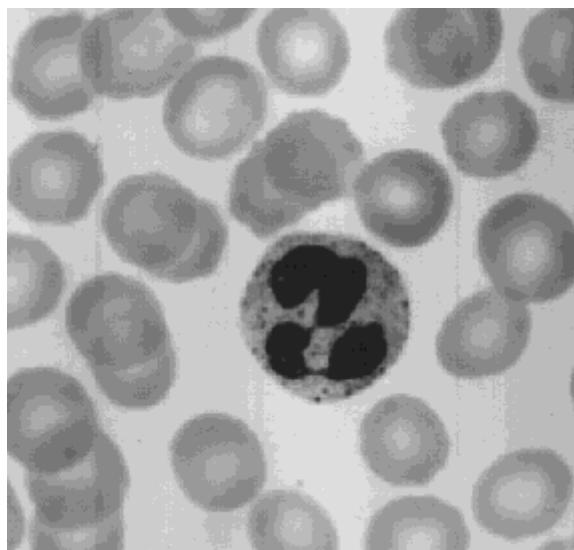
- les corps étrangers (antigènes) pénétrant dans l'organisme
- les cellules mortes ou mourantes de l'organisme

La photographie ci-dessus en microscopie électronique, des Dr Jan M.Orenstein et Emma Shelton, montre un macrophage unique entouré de plusieurs lymphocytes.

### **Les neutrophiles**

Ce sont les plus abondants des globules sanguins.

La microphotographie ci-dessous montre un unique neutrophile entouré par des globules rouges.



Les neutrophiles se faufilent au travers des parois capillaires et dans les tissus infectés où ils détruisent les envahisseurs (bactéries) et en absorbent les restes par phagocytose.

C'est une tâche sans fin, même chez les individus en bonne santé : notre gorge, nos fosses nasales, et notre colon abritent un grand nombre de bactéries. La plupart d'entre elles sont commensales (*NdT* : avec qui nous sommes en coexistence pacifique) et ne nous font aucun mal, parce que les neutrophiles les tiennent en échec.

Cependant,

- de fortes doses de rayonnements
- une chimiothérapie
- et beaucoup d'autres types de stress

peuvent réduire le nombre de neutrophiles de telle manière que des bactéries initialement inoffensives commencent à proliférer. L'infection opportuniste qui en résulte peut faire courir un risque mortel.

### **Les éosinophiles**

Le nombre d'éosinophiles dans le sang est normalement faible (entre 0 et 450 par  $\text{mm}^3$ ). Cependant ce nombre croît rapidement avec certaines maladies, notamment dans les parasitoses. Les éosinophiles sont cytotoxiques, et libèrent leur charges de granules dans l'envahisseur.

### **Les basophiles**

Le nombre des basophiles croît également lors d'infections. Ils quittent le sang et s'accumulent au site de l'infection ou de l'inflammation. Ils y délivrent alors leurs granules, libérant un nombre varié de médiateurs comme

- l'histamine

- la sérotonine  
 - les prostaglandines et leukotriènes  
 qui augmentent le débit sanguin dans la région ainsi que les processus inflammatoires. Les médiateurs libérés par les basophiles jouent également un rôle important dans certaines réponses allergiques comme

- le rhume des foins
- la réponse anaphylactique aux piqûres d'insectes

## Les plaquettes

Les plaquettes sont des fragments de cellules provenant des **mégacaryocytes**.  
 Le sang en contient normalement 150.000 à 350.000 par mm<sup>3</sup>. Ce nombre est normalement stabilisé par un mécanisme de rétroaction.

Si ce nombre descend trop au dessous de 50.000, il existe un danger d'hémorragie, en raison du rôle essentiel joué par les plaquettes dans la coagulation sanguine.

Quelques causes :

- certains médicaments et traitements à base de plantes
- les auto-immunités (*NdT : processus par lequel le système immunitaire réagit contre les propres tissus du corps*)

Lorsque les vaisseaux sanguins sont coupés ou endommagés, la perte de sang peut être interrompue avant que n'intervienne un état de choc, sinon un risque mortel. Ceci est obtenu par solidification du sang, par le processus de la coagulation ou du caillot.

Un caillot sanguin est constitué par

- un **amas de plaquettes** emprisonnées dans
- un réseau de molécules insolubles de **fibrine**.

## Le plasma

C'est le liquide jaune paille dans le quel les globules sont en suspension.

Sa composition est la suivante :

- eau : environ 92 %
- protéines : 6 à 8 %
- sels : 0,8 %
- lipides : 0,6 %
- glucose (sucre sanguin) 0,1 %

Le plasma transporte les matériaux nécessaires aux cellules et ceux qui doivent être éliminés des cellules :

- de nombreux ions (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, etc.).
- le glucose et des traces d'autres sucres
- les aminoacides
- d'autres acides organiques
- le cholestérol et d'autres lipides
- les hormones
- l'urée et d'autres déchets

La plupart de ces matériaux sont en transit depuis une localisation « source » où ils sont introduits dans le sang

- des organes d'échange comme les intestins
  - des dépôts comme le foie
- vers des emplacements « excréteurs » où ils sont retirés du sang



- les cellules
- des organes d'échange comme les reins , la peau

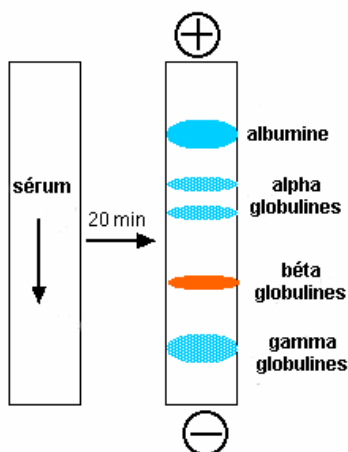
## Les protéines sériques

Constituant 6 à 8% du sang, les protéines se composent de deux parties sensiblement équivalentes : l'**albumine** et les **globulines sériques**.

Lorsqu'un prélèvement de sang veineux coagule, le caillot se réduit progressivement, libérant un fluide clair appelé sérum. Le **sérum** est le plasma sans fibrinogène ni autres facteurs de coagulation.

Les protéines du sérum peuvent être séparées par **électrophorèse** :

- \* une goutte de sérum est placée sur une fine bande de matériau support, comme du papier, préalablement imbibée d'une solution faiblement alcaline
- \* au pH de 8,6, généralement utilisé, toutes les protéines sont chargées négativement, mais certaines plus fortement que d'autres.
- \* un courant électrique continu peut traverser le papier grâce à la solution tampon dont il est imbibé
- \* pendant le passage du courant, les protéines sériques se déplacent vers l'électrode positive
- \* plus la charge négative de la protéine est importante, plus sa vitesse de déplacement est élevée



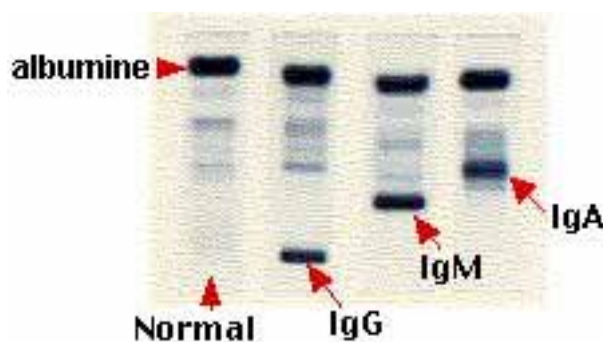
*Séparation des protéines du sérum sanguin par électrophorèse*

- \* après un certain délai (classiquement 20 minutes), le courant est interrompu et les protéines sont alors teintées pour les rendre visibles (la plupart étant normalement incolores)
- \* les protéines apparaissent alors en bandes distinctes
- \* la plus importante d'entre elles, qui se déplace le plus rapidement vers l'électrode positive est l'**albumine sérique**
- \* l'albumine sérique
  - est fabriquée par le foie
  - s'attache à de nombreuses petites molécules pour les transporter dans le sang
  - contribue au maintien de la pression osmotique sanguine
- \* les autres protéines sont les **globulines sériques**
- \* elles se déplacent dans l'ordre suivant :

- **alpha globulines** (les protéines qui transportent la thyroxine et le rétinol (vitamine A))
  - **bêta globulines** (la protéine transferrine de transport du fer)
  - **gamma globulines**
    - ♦ les gamma globulines sont les protéines sériques les plus faiblement chargées (Si faiblement qu'en pratique certaines sont entraînées dans le flot de retour du liquide tampon vers l'électrode négative)
    - ♦ la plupart des anticorps sont des gamma globulines
    - ♦ en conséquence les gamma globulines sont plus abondantes après infections ou immunisations.
- si le précurseur d'une cellule sécrétant un anticorps devient cancéreux, il se divise de façon incontrôlée pour générer des clones de cellules plasmatiques sécrétant **un seul type de molécule anticorps**.

L'image ci-après de Beckman Instruments Inc. montre, de gauche à droite, la séparation par électrophorèse de :

- 1 - sérum humain **normal** avec ses bandes diffuses de gamma globulines
- 2 - sérum de patient atteint de myélome multiple, produisant une protéine de myélome IgG
- 3 - sérum de patient atteint d'une macroglobulinémie de Waldenström, où le clone cancéreux sécrète une globulines IgM
- 4 - sérum avec protéine de myélome IgA.



- les gamma globulines peuvent être récoltées par dons du sang (généralement issus de milliers de donneurs) et injectées à des personnes exposées à certaines maladies comme la varicelle ou les hépatites. De telles préparations d'**immunoglobulines** contenant des anticorps dirigés vers les antigènes de la plupart des maladies infectieuses courantes, ces patients bénéficient ainsi d'une protection temporaire contre la maladie.

## Les lipides sériques

En raison de leur relation avec les maladies cardiovasculaires, l'analyse des lipides sériques est devenue un indicateur de santé important.

Le tableau ci-après montre leurs valeurs normales ainsi que les valeurs supérieures ou inférieures à partir desquelles apparaît un risque de développer une athérosclérose. (Ndt : accumulation de graisses dans les parois artérielles).

Lipides	Valeurs normales en g/l	Valeurs souhaitables En g/l
Cholestérol total	170-210	< 200
LDL	60-140	< 100
HDL	35-85	> 40
Triglycérides	40-160	< 160

- le cholestérol total est la somme des HDL et LDL et de 20% des triglycérides.
- à noter que les valeurs élevées de LDL sont mauvaises, mais que les valeurs élevées de HDL sont bonnes.

En utilisant ces valeurs, on peut calculer un taux de risque cardiaque.

- le **risque cardiaque = cholestérol total divisé par le cholestérol HDL**
- un taux supérieur à 7 est à considérer comme une alerte.

## Les transfusions sanguines

Aux USA en 2001, environ 15 millions de poches (de 475 centilitres) de sang ont été collectées auprès de donateurs. ( *NdT : en France, en 2005, 2 176 018 poches ont été collectées et 2 013 863 ont été fractionnées.<sup>1)</sup>*)

\* certaines de ces poches (de « sang complet ») ont été directement transfusées à des patients (pour remplacer le sang perdu lors de blessures ou durant des opérations chirurgicales )

\* la plupart ont été fractionnées en leurs composants, incluant :

- les globules rouges. Réfrigérés, ils peuvent être utilisés durant 42 jours.
- les plaquettes. Elles doivent être conservées à température ambiante, et peuvent être conservées ainsi durant 5 jours seulement.
- le plasma. Il peut être congelé et conservé jusqu'à un an

### Garantir l'innocuité du sang collecté

Des agents infectieux variés peuvent être présents dans le sang et peuvent être transmis aux receveurs :

- des virus (HIV, hépatite B et C, oncovirus HTL V, virus West Nile...)
- des bactéries comme la spirochète de la syphilis
- des protozoaires comme les agents de la malaria et de la piroplasmose
- des prions (comme la **vMCJ** variante de la maladie de Creutzfeld-Jakob )

Pour minimiser ces risques,

- les donateurs sont interrogés sur leur exposition éventuelle à ces agents
- chaque poche de sang est testée pour une variété d'agents infectieux.

La plupart de ces tests est réalisée par des méthodes immunoenzymatiques (EIA) et détectent les anticorps de ces agents. Cependant un délai est nécessaire pour que le système immunitaire produise des anticorps à la suite d'une infection, et durant cette période (« fenêtre »), le virus infectieux est présent dans le sang. Pour cette raison, le sang est maintenant testé également pour la présence d'acide ribonucléique (ARN) de ces virus ARN :

- HIV
- hépatite C
- virus West Nile

au moyen du test d'amplification d'acide nucléique (NAT). Grâce à ces précautions, le risque de contracter une infection par l'un de ces agents est extrêmement réduit. Cependant, certaines personnes – anticipant un besoin - procèdent à un prélèvement de leur sang (« don autologue ») avant une opération chirurgicale.

---

1. Source : Etablissement français du Sang. Rapport d'activité 2005

### **Le typage sanguin**

Le sang collecté doit aussi être testé au regard de certains antigènes de parois cellulaires qui peuvent provoquer des réactions de transfusions dangereuses chez un receveur non compatible. (Pour plus de détails, s'informer sur les groupes sanguins)

### **Les substituts sanguins**

Des années de recherches pour essayer de parer au problème de la périssabilité du sang ont conduit à développer de nouvelles substances. La plupart se sont centrées sur des substances permettant d'apporter les quantités adéquates d'oxygène dans les tissus.

- certaines sont entièrement synthétiques
- d'autres sont des dérivés de l'hémoglobine

Bien que certaines aient atteint le stade des essais cliniques, aucune n'a encore été approuvée pour un usage de routine.

*(Texte original du 25 avril 2007. Traduction du 20.08.2007).*