

TAS 1

Date & heure :
Professeur :
Nbr de pages : 20... mais que 13 de cours le
reste ce sont des QCM

2022-2023

Histologie

Intitulé du cours :
Tissu circulant

Ronéiste : Ines Cheddad

Ronéo n° :



**Corporation des Carabins
Niçois**

UFR Médecine
28, av. de Valombrese
06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>
roneo.c2n@gmail.com



PARTENAIRES :



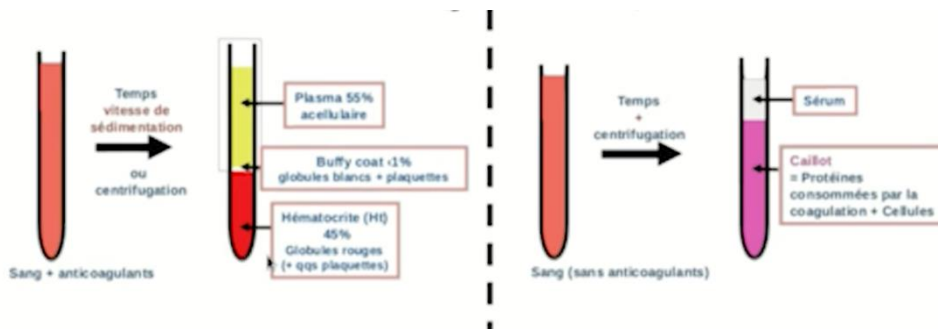
Tissu circulant

I. Introduction :

1. Définitions

Le sang est un **tissu fluide** formé de cellules qui portent également le nom **d'éléments figurés**, ces cellules sont en suspension dans une **MEC liquide : le plasma**. Le sang circule dans **les cavités vasculaires** et a un volume de **5 à 6 L** chez l'adulte.

Lorsque vous prélevez le sang dans **un tube** avec des **anticoagulants**, les cellules vont tomber au fond du tube : **les hématies** ou **les globules rouges** qui forment l'hématocrite c'est-à-dire le pourcentage de volume sanguin composé d'hématies (on pourra retrouver quelques leucocytes et plaquettes qui étaient là **au fond** du tube avant la centrifugation) au-dessus des hématies, on trouvera le **buffy coat: leucocytes (Globule blanc)+ plaquettes** et le surnageant liquide au-dessus de toutes les cellules porte le nom de **plasma acellulaire** qui contient de l'eau, du glucose, des électrolytes et de nombreuses protéines. → Maintenant, si on prélève du sang dans un tube **sans anticoagulant** et que vous le centrifugez on obtiendra au fond du tube **un caillot** qui regroupe toutes les **cellules sanguines agrégées** ensemble par les protéines de la coagulation et au-dessus le surnageant : **le sérum**



2. Méthodes d'étude

Pour étudier les éléments figurés on utilise **2** techniques majeures :

1) Le frottis : étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre colorée en première intention au *May Grunwald-Giemsa (MGG)* puis observé au microscope. Le frottis permet d'apprécier la morphologie des cellules.

2) La Numération de Formule Sanguine (NFS) : comptage des différents populations cellulaires contenues dans **un** échantillon de sang, cet examen est automatisé.

1) Voici un exemple d'hémoграмme ou de numérisation

On retrouve en **vert** la numération à proprement dite c'est-à-dire le comptage des différentes populations cellulaires avec les paramètres quantitatifs associés à ces cellules et en **rouge** la formule qui correspond au comptage des différents leucocytes et leur proportion respectives : on analysera préférentiellement le nombre de cellules en valeur absolue plutôt que la proportion.

HEMOGRAMME (Beckman Coulter LH780) (sur sang total EDTA)			
Numération globale			
HEMATIES	4.64	Millions/mm ³	(4.50 à 6.50)
Hémoglobine	14.6	g/dL	(13.0 à 17.0)
Hématocrite	40.7	%	(40.0 à 54.0)
VGM	87.8	fL	(80.0 à 100.0)
TCMH	31.4	pg	(27.0 à 32.0)
CCMH	35.7	pg	(32.0 à 36.0)
LEUCOCYTES	4.4	Millions/mm ³	(4.0 à 10.0)
Formule leucocytaire			
Polynucléaires neutrophiles	52.3	% soit	2 301 /mm ³ (1 700 à 7 500)
Polynucléaires éosinophiles	2.4	% soit	106 /mm ³ (< à 600)
Polynucléaires basophiles	0.6	% soit	26 /mm ³ (< à 200)
Lymphocytes	34.5	% soit	1 518 /mm ³ (1 200 à 4 500)
Monocytes	10.2	% soit	449 /mm ³ (< à 1 000)
PLAQUETTES	196	Millions/mm ³	(150 à 400)
(Technique Beckman Coulter LH 780)			

3. Hématopoïèse

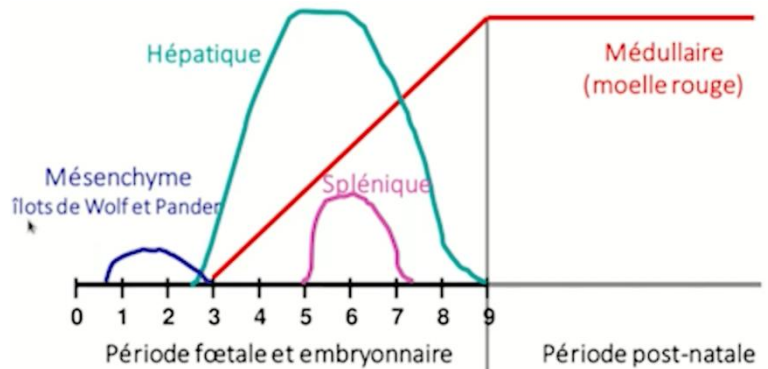
Les cellules résidentes dans le sang sont soit des **cellules résidentes** soit des **cellules en transit** qui ont vocation à gagner d'autres tissus (TC, Tissus épithéliaux et tissus nerveux). Toutes ces cellules sont produites par l'**hématopoïèse**. Elle regroupe :

- La **myélopoïèse** c'est-à-dire la production de cellule **d'origine myéloïde**
- **Lymphopoïèse** c'est-à-dire la production des **lymphocytes et cellules apparentées**

→ **Hématopoïèse = Myélopoïèse + lymphopoïèse**

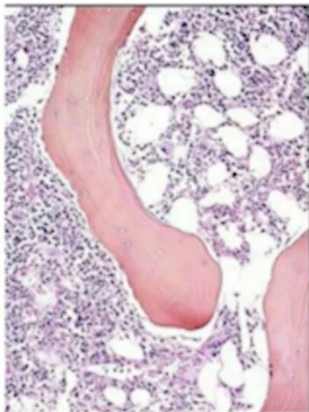
La localisation et la capacité de production sont variables selon le stade de développement, elle apparaît très tôt durant la vie embryonnaire : avant la fin du 1^{er} mois de grossesse avec les îlots de **Wolf et Pander** puis elle devient hépatique et splénique (rate) durant le reste de la grossesse.

Progressivement, elle va commencer à se localiser dans la **moelle rouge des os spongieux** dès le **troisième mois** puis elle va gagner en importance jusqu'à devenir **la seule localisation de l'hématopoïèse** après la naissance.



4. Organisation de la moelle rouge

La **moelle osseuse** est le tissu où se localise l'**hématopoïèse** après la naissance. Elle peut être divisée en 2 parties : le **stroma** et les **éléments de l'hématopoïèse** à proprement parlé



Ici, les cellules hématopoïétiques (points noirs) sont à différents stades de maturations (cellules souches, précurseurs et matures)

On va retrouver le stroma : il correspond à un **tissu conjonctif lâche réticulé** richement **vascularisé** par les **capillaires sinusoides**.

Les **capillaires sinusoides** sont des capillaires dont les cellules endothéliales ne sont **pas jointives** entre elles et qui reposent sur une **lame basale discontinue** permettant de délimiter des **fentes**.

Ils sont très **perméables** et peuvent laisser passer des éléments figurés du sang.

Dans le stroma, on retrouvera de nombreux types cellulaires : des adipocytes, des ostéoclastes, des ostéoblastes, des fibroblastes...

Le stroma a un rôle important dans le maintien et la régulation de l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse suit globalement un **schéma similaire** pour toutes les cellules sanguines. Dans la moelle osseuse, se trouve des **cellules souches multipotentes** : elles ont la capacité de donner naissance à **toutes les populations cellulaires sanguines** et une **capacité d'auto renouvellement** ce qui permet de ne **pas épuiser** notre capacité à produire des cellules sanguines matures.

Elles sont sous l'influence de plusieurs facteurs, elles peuvent donner naissance à **deux types de cellules pluripotentes** : soit **myéloïdes** soit **lymphoïdes**. Ce sont toujours des **cellules souches** car elles gardent leur **capacité d'auto-renouvellement** et elles peuvent donner naissance à **plusieurs types cellulaires** mais moins que les cellules souches multipotentes (on commence déjà à avancer dans la maturation).

Les cellules souches **myéloïdes ou lymphoïdes** peuvent donner naissance à un certain nombre de **progéniteurs**, elles peuvent aussi **s'autorenouveler** mais ce ne sont **plus des cellules souches** car elles sont à ce stade déjà engagées

dans une **voie de différenciation** : elles portent le nom de **CFU** suivi de l'initiale de la ou les lignées à laquelle elles peuvent donner naissance.

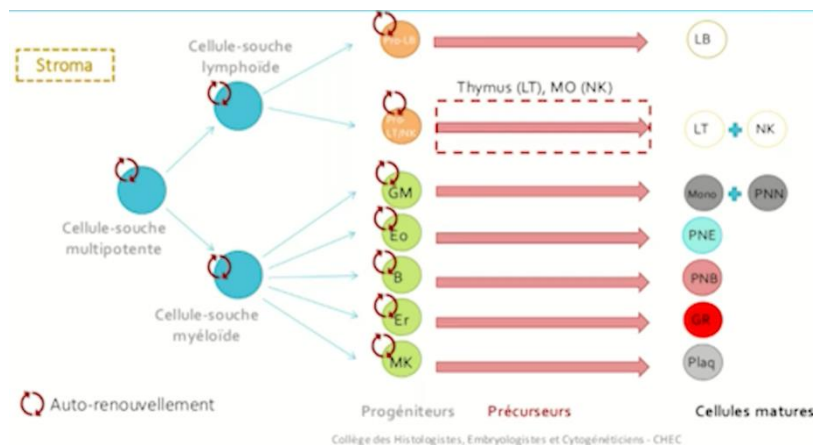
Sur le schéma, on trouve juste les initiales pour ne pas le complexifier d'avantage mais ce sigle de CFU apparait bien au stade progéniteurs. **CFU** signifie *Colorning Forming Unit* car en culture dans une boîte de Pétrie ces cellules se multiplient en formant un amas ou colonie.

Si ces progéniteurs reçoivent les **signaux appropriés** ils vont devenir des **précurseurs**. Ces précurseurs sont engagés dans un **processus de maturation irréversible** qui aboutira aux **cellules sanguines matures**. Ce processus de maturation leur permet d'acquérir progressivement leurs capacités fonctionnelles. Ce processus se passe dans la moelle osseuse pour **toutes les population cellules sanguines**, à l'exception des **lymphocytes T** dont les précurseurs vont maturer dans le **thymus**.

Ce chemin : **cellules souches** => **progéniteurs** => **précurseurs** => **cellules matures** sera suivi par toutes les cellules sanguines

→ **Récap :**

- 1) Cellules souches multipotentes : auto-renouvellement + donnent toutes les cellules
- 2) Cellules souches pluripotentes myéloïdes ou lymphoïdes : auto-renouvellement + donnent **toutes** les cellules (moins que les pluripotentes)
- 3) Progéniteurs : auto-renouvellement mais ce ne sont **PAS** des cellules souches car engagés dans voie de différenciation : **CFU**
- 4) Précurseurs : engagés dans une voie de maturation irréversible => cellules matures



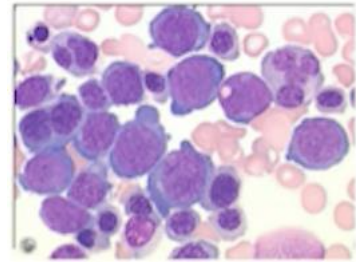
L'hématopoïèse ne se fait pas au hasard elle est **sous** le contrôle de **multiples facteurs de croissance** : des signaux qui vont contrôler la **multiplication** et la **différenciation** des cellules souches et des progéniteurs. Ces facteurs de croissance peuvent être sécrétés par les **cellules du stroma** et avoir une action **paracrine** ou être **sécrétés à distance** par d'autres organes et avoir une **action endocrine**.

Certains de **ces** facteurs vont stimuler la **production de plusieurs lignées cellulaires** comme le **GM-CSF** pour le traitement des leucopénies ou encore **l'IL3**. D'autres vont être spécifiques d'une seule lignée comme **l'EPO** pour le traitement des anémies, le **TPO** pour le traitement des thrombopénies ou le **G-CSF** pour le traitement des neutropénies.

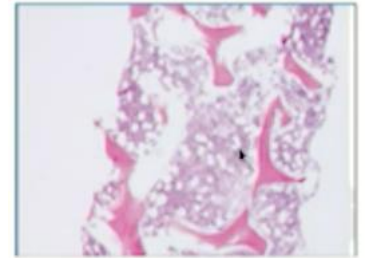
Certains de **ces facteurs** de croissance peuvent être administrés en **thérapeutique** pour stimuler la production d'une ou de plusieurs lignées sanguines chez un patient ou de manière illicite dans le cadre du dopage avec l'EPO.

Pour étudier l'hématopoïèse, il faut un **prélèvement de moelle osseuse** soit :

► Par un **myélogramme** qui consiste à aspirer un peu de moelle osseuse par ponction sternale ou au niveau de la **crête iliaque**. L'avantage c'est qu'il n'est **pas à risque hémorragique**, cependant on obtient une **ponction liquide** qui ne conserve **pas l'architecture du tissu environnant** : sur ce myélogramme étalé sur une lame en verre et coloré on trouvera **uniquement les cellules de l'hématopoïèse** à différents stades de maturation mais on ne trouvera **pas son environnement** tel que les éléments du stroma, le tissu osseux. **Le myélogramme permettra d'étudier les troubles hématologiques : thrombopénie, anémies, cellules anormales au frottis et les infections.**



► Par la **biopsie ostéo-médullaire** qui consiste à prélever une **carotte osseuse** dans la **crête iliaque**, il est à **risque hémorragique**. On obtient un fragment de **tissu solide** ce qui permet d'étudier **l'hématopoïèse dans son environnement**. Au microscope on trouvera tissu osseux (en rose) et entre ces travées osseuses : les cellules du stroma (adipocytes) et les cellules de l'hématopoïèse. Elle conserve l'architecture de la moelle osseuse. Elle permettra d'étudier les *aplasies*, les myélofibroses, les lymphomes et suspicion de *métastase* médullaire.



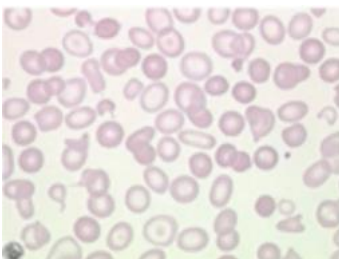
II. La lignée érythrocytaire

A. Les hématies

Les hématies sont les cellules sanguines **les plus nombreuses** de 4 à 6 millions par mm^3 à l'état normal (SI : 4 à 6×10^{12} par Litre). Elles ont un aspect de **disque biconcave** de 1 à 2 μm d'épaisseur, 7 μm de diamètre et ont un **cytoplasme acidophile**.

Elles assurent le **transport de l'O₂ et du CO₂** grâce à **l'hémoglobine (Hb)**. La numération sanguine donne plusieurs constantes érythrocytaire, en plus de leur nombre, qui sont importantes en clinique :

- On a déjà évoqué **l'hématocrite (volume GR/ volume sanguin total)** **ATTENTION** pas sur volume de plasma)
- On a aussi la **concentration en hB**
- **Le volume corpusculaire moyen** (ou globulaire moyen) qui correspond au volume moyen des GR (HT/nombre de GR): on parlera de **macrocytose** s'il est augmenté ou **microcytose** si il est diminué
- La **teneur corpusculaire moyenne en HB (HB/HT)**



L'érythrocyte n'a ni **noyau** ni **organite**, il possède un **important cytosquelette** sous membranaire (spectrine, ankirine, actine) qui lui confère des propriétés de **déformabilité** et donc de passer dans des capillaires de très petit diamètre.

Un tiers de son volume correspond à l'Hb, elle est elle-même composée de **deux structures** :

- **Une protéique** composée de **4 sous-unités de globine** : il existe **6 types de globine**, le type le plus fréquent à l'âge adulte est le **type alpha et bêta** mais le type de globine variera en fonction du stade de développement de l'individu.
- La deuxième structure est **l'hème** : cofacteur contenant un atome de **fer**, plus précisément un cation ferreux Fe^{2+} qui sert à fixer l'oxygène ou le CO_2 .

La membrane érythrocytaire comporte de nombreuses **glycoprotéines** qui sont les **déterminants des groupes sanguins** : système ABO, rhésus, kell

→ Par exemple, sur ce tableau du système ABO :

	Groupe A	Groupe B	Groupe AB	Groupe O
Globule Rouge				
Anticorps			Aucun	
Antigène	Antigène A	Antigène B	Antigène A et B	Pas d'antigène

- Un individu du **groupe A** portera des **glycoprotéines A** et aura donc des Ac dirigés contre les glycoprotéines B. Il ne faut donc pas transférer à cet individu des érythrocytes qui comportent des glycoprotéines B car ils réagiront avec les Ac anti-B du patient, idem pour B.

- Un individu **AB** aura des **glycoprotéines A et B**, il n'aura donc **ni Ac antiA ni antiB** puisque ces protéines sont constitutives chez lui, il est donc **receveur universel**.

- Un individu du **groupe O** n'aura sur sa membrane **ni de glycoprotéines A ni B**, il sera **donneur universel**. Il produira en revanche **des Ac anti A et antiB** puisqu'aucune de ces protéines n'est constitutives chez lui → il peut être transfusé uniquement

avec un donneur du groupe O.

De même pour le Rhésus, un rhésus négatif aura des Ac anti Rhésus, on peut le transférer qu'avec un rhésus négatif.

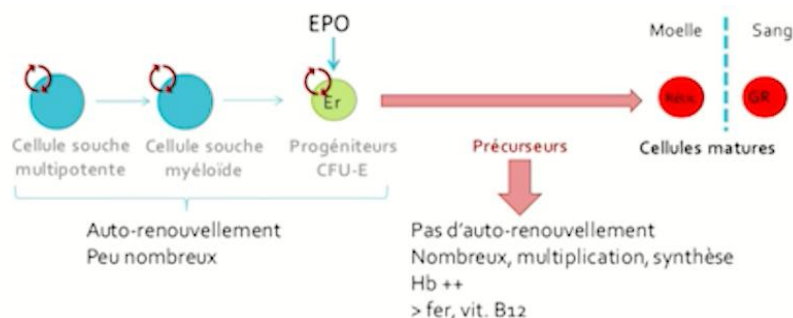
B. L'érythropoïèse

Elle suit le schéma général de l'hématopoïèse : Les érythrocytes sont issues des cellules souches **myéloïdes** qui se différencient en **progéniteur CFU-E**. Ces progéniteurs vont se multiplier sous l'influence de l'**EPO**, ils s'engagent ensuite dans le voie de **différenciation érythrocytaire** et forment des **précurseurs de maturité croissante** qui vont avoir une importante activité de **synthèse de l'Hb** nécessitant du **fer et de la vitamine B12**.

Ces précurseurs aboutissent au **réticulocyte** : jeune GR qui n'a **pas encore éliminé ces organites**, ces organites qui apparaissent comme des **ponctuations bleues** sur un frottis colorée au **bleu de crésyl**. Si le frottis est coloré au **MGG**, ces ponctuations ne seront **pas visibles**. Une fois ces **organites éliminées** l'érythrocyte est mature.

Si on observe un grand nombre de réticulocytes circulant c'est-à-dire supérieur à **120 millions par litre** cela signifie que l'érythropoïèse est **intense** : cela doit être cependant interprété en **fonction du taux d'HB** c'est-à-dire s'il y a présence ou pas d'une anémie.

Un érythrocyte **vit 120 jours** et est détruit dans le **foie, la rate ou la moelle**.



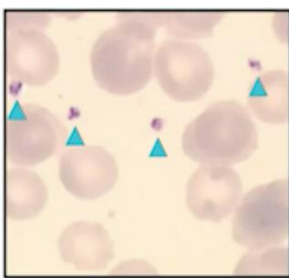
C. Les anémies

C'est le **trouble hématologique le plus fréquent**. Elle est définie comme un taux de Hb inférieur à 13g/dL chez l'homme **et** 12g/dL chez la femme.

Face à une anémie, on regarde sur la numération sanguine le **taux de réticulocytes et leur nombre** :

- Si ce nombre est élevé cela témoigne d'une **érythropoïèse intense**, la moelle est **fonctionnelle** et produit des GR en grand nombre pour compenser une perte périphérique extra médullaire de GR : soit une hémorragie, soit une hémolyse (destruction intravasculaire des GR), on parle d'anémie **régénérative (ou périphérique)**.
- Si au contraire, le taux de réticulocytes est **bas** c'est que l'organisme n'est **pas capable** de répondre correctement à la baisse d'Hb soit parce qu'il n'y a plus de progéniteurs, soit parce qu'ils ne sont pas stimulés par l'EPO, soit parce que les précurseurs n'ont pas à leur disposition les éléments nécessaires pour synthétiser leurs composants : l'Hb par exemple, on parle d'**anémie arégénérative (ou centrale)**.

III. La lignée plaquettaire



Le nombre de plaquettes est d'environ $150 \text{ à } 400 \times 10^3$ par mm^3 . Ce sont des fragments de cytoplasme et elles sont donc anucléées. Elles sont discoïdes ou étoilées selon leur état d'activation et leur diamètre est de 1 à 3 μm . Elles comportent des lysosomes, des mitochondries, des granulations (contenant des facteurs de coagulation et du calcium), des myofilaments contractiles et des microtubules.

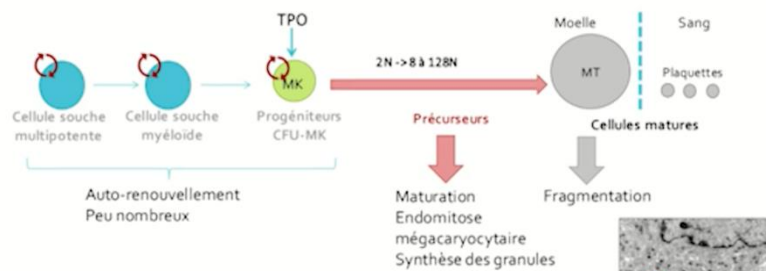
L'ensemble de ce contenu cytoplasmique est dédié à l'hémostase (**attention piège, ne pas confondre avec Hématose**) et permet aux plaquettes d'adhérer à une lésion de l'endothélium de s'agréger entre elles et de favoriser la vasoconstriction.

A. *La thrombopoïèse*

Pour la thrombopoïèse, on va encore une fois retrouver l'organisation générale de l'hématopoïèse. Les plaquettes sont issues des **cellules souches myéloïdes** qui se différencient en progéniteurs **CFU-MK** qui se multiplient sous l'action du **TPO**.

La première étape des précurseurs plaquettaires porte le nom de **mégacaryoblaste** et ils vont avoir une évolution particulière lors de la maturation : ils vont réaliser une **endocytose mégacaryocytaire**. C'est-à-dire ils vont entrer en mitose, dupliquer leur génome mais au lieu de terminer leur mitose en générant deux cellules filles, ils vont reprendre un cycle G1 S G2, si bien qu'à la fin de la maturation de ces cellules on obtient des **mégacaryocytes thrombocytemies** qui contiennent chacun plusieurs copies de leur matériel génétique et qui ont un aspect de cellules géantes.

Ils vont ensuite **fragmenter leur cytoplasme** pour donner les plaquettes. Ces fragments vont ensuite être envoyés dans la circulation sanguine. Les plaquettes ont une durée de vie de **10 à 15 jours** et sont stockées dans la **rate**.



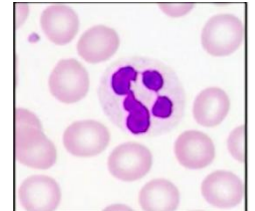
IV. La lignée granuleuse

Elle compte les polynucléaires basophiles, neutrophiles, éosinophiles et les mastocytes. Ils forment avec les lymphocytes la population des leucocytes (**les GB**)

A. Les polynucléaires neutrophiles

Ce sont **les plus** nombreux ($2,5 \text{ à } 7,5 \times 10^3 \text{ par mm}^3$: 25 à 75% des leucocytes), ils ont un aspect de cellules avec un **noyau polylobé** et comportent deux types de granulations :

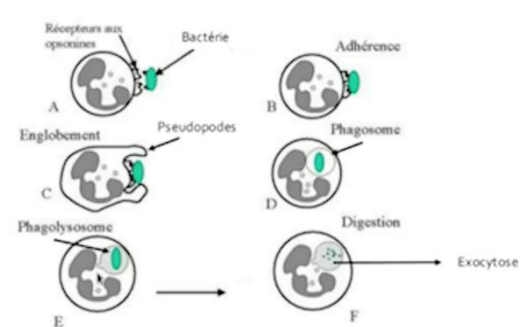
- **Azurophiles** qui contiennent des **enzymes** comme la **myélopéroxydase** ou la **collagénase**
- **Neutrophiles** majoritaires qui contiennent des **substances antibactériennes**.



Il existe deux populations de PNN : une **circulante** et une **marginée**, c'est-à-dire dans le flux sanguin mais **accrochée aux cellules endothéliales** et mobilisable si besoin. Ils ont un rôle important dans la **défense antibactérienne**.

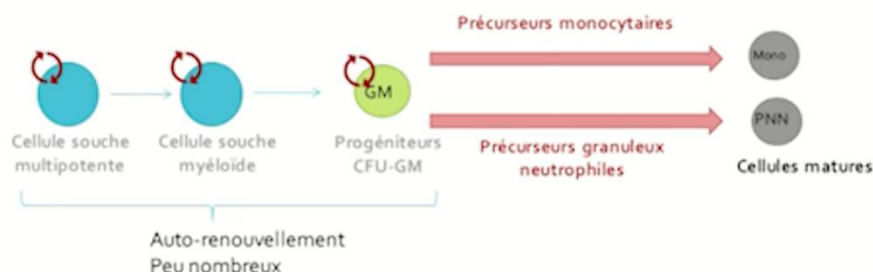
1. Défense anti bactérienne : phagocytose

En effet, les PNN ont des **récepteurs** capables de se fixer aux bactéries qu'ils croisent, ils **adhèrent** aux bactéries et leur membrane va former des **pseudopodes** pour englober ces bactéries dans une vésicule qui va porter le nom de **phagosome**. Ce phagosome va fusionner avec les **lysosomes** présents dans le cytoplasme du PNN et former un **phagolysosome** puis les **enzymes du lysosomes** libérés dans ce phagolysosome vont permettre de lyser la bactérie. Une fois la bactérie lysée, les débris vont être **éjectés** hors de la cellule par **exocytose** et formera ce qu'on appelle le **pus**.



2. Granulopoïèse neutrophile

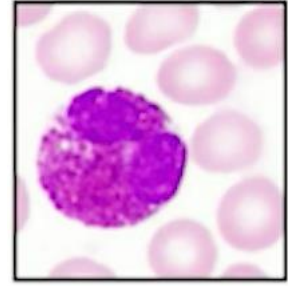
Concernant la granulopoïèse neutrophile, nous allons retrouver encore une fois la même organisation que l'hématopoïèse. Ils sont issus des cellules souches **myéloïdes** qui se différencient en **progéniteurs CFU-GM**. Ces progéniteurs peuvent s'engager dans **deux voies de différenciation** : vers les précurseurs **monocytaires** qui donneront les **monocytes** ou vers les précurseurs **granuleux neutrophiles** qui donneront les **PNN**.



B. Les polynucléaires éosinophiles

Ils représentent 1 à **3%** des leucocytes (100 à 300 par mm^3), ils possèdent un **noyau unique bilobé** et contiennent un grand nombre de **granulations éosinophiles** qui contiennent des **péroxydases**, des **cytokines**, des **RNAse**.

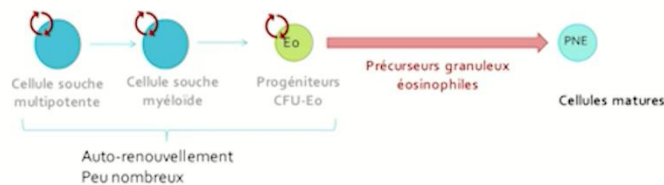
Ils ont un rôle important dans la **défense antiparasitaire** et **antitumorale**. Après reconnaissance du pathogène ou stimulation par d'autres cellules immunitaires, le PNE va **libérer ces granules** au contact de la cible et participer également à la **régulation de l'activité des PNB et des mastocytes**.



Les PNE sont des cellules en **transit** dans le sang **et** se localisent essentiellement au niveau du **chorion des muqueuses**.

1. La granulopoïèse éosinophile

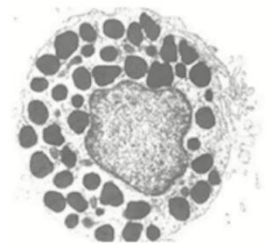
Ils sont issus des cellules souches **myéloïdes** qui se différencient en progéniteur **CFU-EO**, qui donneront ensuite des **précurseurs PNE** qui après maturation donneront les PNE.



C. Les polynucléaires basophiles

Ce sont les **moins nombreux** des leucocytes (< 1% des leucocytes soit < 100 par mm^3). Ils ont un **noyau unique en forme de S** et présentent des **granulations abondantes** basophiles et métachromatiques contenant de l'histamine, des péroxydases, de l'héparine...

Ils ont un rôle important dans **l'allergie et l'inflammation**. Certaines cytokines où la fixation de **IgE-Ag** sur les récepteurs de surface des PNB va entraîner leur **dégranulation** et la **synthèse de facteurs pro inflammatoires**.

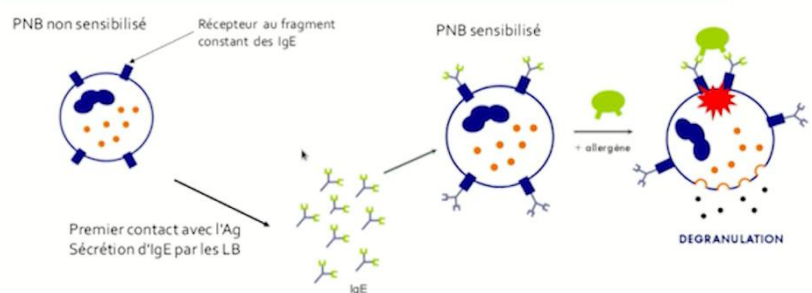


1. Sensibilisation et allergie

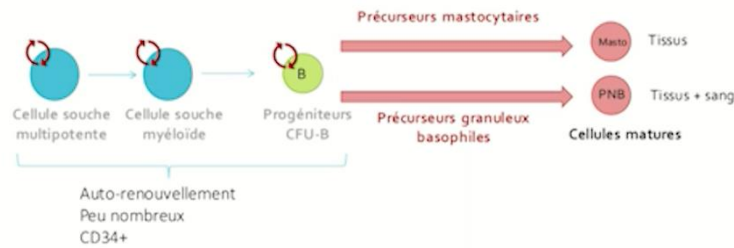
Un PNB que l'on dit **non sensibilisé** va avoir sur sa membrane des récepteurs aux **fragments constants** des IgE. Lors d'un premier contact avec un Ag, certains lymphocytes (les LB) vont être activés et sécréter des **IgE** dirigés contre l'Ag. Ces IgE vont se fixer sur le **Rc membranaires** du PNB : il sera alors **sensibilisé** à l'Ag (ou aux Ags) dont il porte désormais les IgE spécifiques sur ses Rc membranaires. Lorsque le PNB sera de nouveau mis en contact avec cet Ag, il **libérera le contenu de ces granules** dans la circulation sanguine et déclenchera ainsi une **allergie ou une inflammation**.

2. Granulopoïèse basophile

Les PNB sont issus des cellules souches **myéloïdes** qui vont se différencier en progéniteur **CFU-B**, ils peuvent s'engager dans deux voies de différenciation : les



précurseurs mastocytaires pour donner les **mastocytes** ou vers les **précurseurs basophiles** qui donneront les **PNB**.



→ Récap

rôle polynucléaires

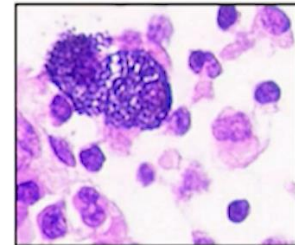
PNN : Défense antibactérienne

PNE : Défense anti-parasitaire et anti-tumorale

PNB : Allergie et inflammation

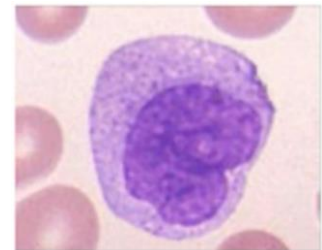
D. Les mastocytes

Ils ne sont **pas ou peu visibles** dans le sang car ils ont une **localisation tissulaire**. Ils possèdent un noyau **unique ovalaire** recouvert de **nombreuses** granulations (contenant des histamines, des héparines et des peroxydases) **basophiles et métachromatiques**. Ils ont un rôle similaire aux PNB : **allergie et inflammation**.



E. Les monocytes

On trouve moins de 1000 monocytes par mm³, on les reconnaît à leur **noyau irrégulier encoché**. Ce sont des **cellules immatures** en transit dans la circulation sanguine qui termineront leur **maturation dans les tissus**. Ils peuvent donner plusieurs types de cellules selon leur localisation tissulaire : ostéoclastes, cellules présentatrice d'Ag et surtout macrophages (=histiocyte).

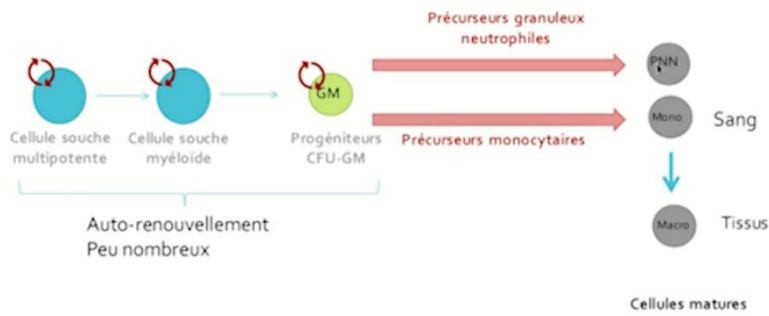


Comme le PNN, les macrophages sont des cellules capables de **phagocyter les pathogènes** de façon **aspécifique**, ils se différencient des PNN sur plusieurs points :

- Morphologiquement, **ce** sont des cellules **plus grandes** avec un noyau **en fer à cheval**
- Ils ont une **durée de vie plus longue** allant jusqu'à quelque mois
- Enfin, après la phagocytose les PNN rejettent les débris du pathogène sous la **forme de pus** tandis que les macrophages positionnent **les débris sur des Rc** qu'ils portent sur sa membrane afin **d'activer un LT** qui reconnaîtrait **ce** débris particulier : **cet AG**. Les macrophages sont donc **des cellules présentatrices d'Ag** capacité que n'ont pas les PNN.

1. *Production de monocytes :*

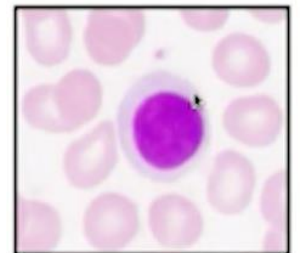
Les monocytes **sont issus** des progéniteurs **CFU-GM** qui donnent **également les PNN**. Les précurseurs monocytaires vont mûrir dans la **moelle**. Les monocytes vont être relargués dans la circulation et terminer leur **maturation dans leur tissu de destination**. (Ici, le monocyte devient un macrophage à titre d'exemple mais il peut donner d'autres types de cellules matures.)



V. Lymphocytes et lymphopoïèse

On retrouve **2000 à 4000** par *mm*³ de sang, (soit **20 à 40%** des leucocytes). On les reconnaît à leur **noyau central, unique, dense** et leur cytoplasme **peu abondant**. Il en existe trois types selon le type de récepteur membranaire à l'Ag :

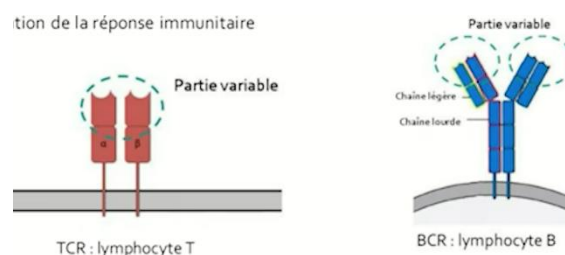
- Les LT qui ont un Rc tissulaire (TCR) => Majoritaire (70 à 80%)
- Les LB qui ont un « BC récepteur » (BCR) (10 à 20%)
- Les lymphocytes Neutral Killer qui n'ont pas de récepteur spécifique à l'Ag (10 à 15%)



Les lymphocytes jouent un rôle primordial dans l'immunité innée pour les NK ou acquise pour les LB ou LT en permettant la reconnaissance d'Ag spécifique et en organisant la réponse immunitaire.

A. Structure des LB et LT

Les LB et LT ont un rôle important dans l'**immunité acquise**, ils ont la capacité de reconnaître un **Ag spécifique** grâce à leurs **Rc de surface** (contrairement aux NK, aux PNN ou aux macrophages qui vont être activés par des substances ou des protéines d'un pathogène non spécifique d'un pathogène particulier). Ce récepteur soit **BCR** soit **TCR** va avoir une **partie constante**, identique pour tous les LB et les LT et une **partie variable** qui va être spécifique d'un AG.



B. La lymphopoïèse :

Elle est caractérisée par **deux stades** : la **primaire** qui se rapproche de l'**hématopoïèse** et qui va concerner les **trois types de lymphocytes** et la lymphopoïèse **secondaire** qui concerne **uniquement les LB et les LT**.

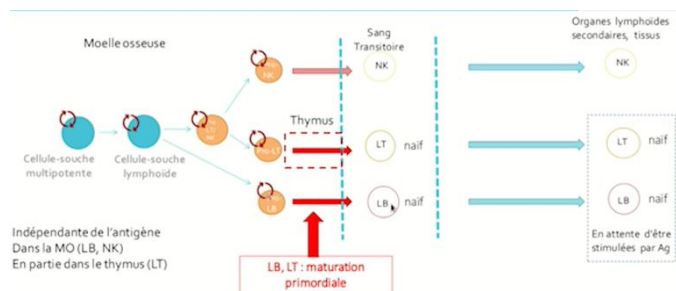
1. La lymphopoïèse primaire

Elle est indépendante d'une stimulation par un Ag, elle débute dans la **moelle osseuse** lorsqu'une cellule souche multipotente devient une **cellule souche lymphoïde**. Cette cellule souche lymphoïde va avoir trois devenir possibles : progéniteur NK, progéniteur Lb, progéniteur LT.

Les **progéniteurs NK et LB** vont poursuivre leur maturation dans la **moelle** tandis que les progéniteurs LT vont la poursuivre dans le **thymus**.

L'étape de maturation est **primordiale** pour les LB et les LT. Les LB, LT ou NK matures sont relargués dans le sang pour aller ensuite se localiser dans leurs organes de destinations : organes lymphoïdes secondaires ou tissus.

Les LB et les LT sont **en attente** d'être stimulés pour la première fois par leur **Ag spécifique**, on dit qu'ils sont **naïfs**. Les NK, dès qu'ils ont gagné leur tissu de destination sont **pleinement fonctionnelles** et ne connaîtront pas d'autre étapes de maturation.

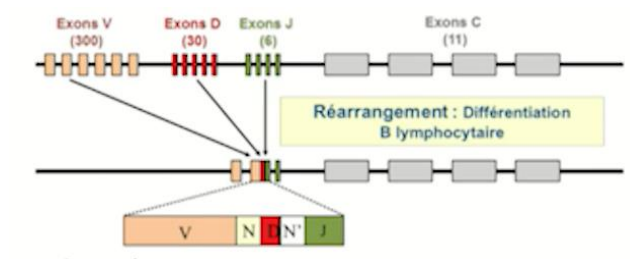


a. La maturation des précurseurs des LB et LT

Elle a deux objectifs majeurs : générer une grande **diversité de récepteurs** aux Ag, en effet chaque cellule mature aura la capacité de reconnaître un AG qui lui est propre et supprimer **les cellules qui** reconnaîtraient **le soi** c'est-à-dire une protéine présente à l'état normal dans l'organisme.

Le schéma représente les étapes de maturation des récepteurs membranaires des lymphocytes B.

Les parties variables du BCR sont codées par des gènes ici simplifiés en VDJ comportant de nombreuses copies légèrement différentes les unes des autres qui vont se recombinaison entre elles de **façon aléatoire** (un peu comme un puzzle), c'est ce qu'on appelle **le réarrangement ou recombinaison VDJ**. Ces exons réarrangés vont s'associer aux gènes qui codent pour les **parties constantes** du BCR pour former un **récepteur unique**. Ce réarrangement peut donner près de **2 millions de récepteurs différents**.

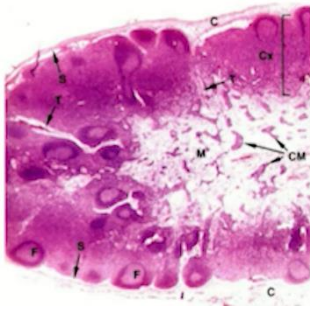


Pour les LT, le mécanisme est **quasiment identique** à l'exception des gènes **D** qui sont **absents** dans la conception des TCR, ce sera donc un **réarrangement uniquement V et J**.

Ces Rc BCR ou TCR sont ensuite « testés » par les cellules du **stroma** pour les **LB** et les cellules dendritiques du **thymus** pour les **LT** qui vont présenter des **protéines du soi** afin d'identifier les lymphocytes qui reconnaîtraient ces protéines et ensuite **les éliminer**.

2. La lymphopoïèse secondaire B

Nous allons ensuite détailler la **lymphopoïèse secondaire** des LB, cette étape survient lorsqu'un LB a rencontré l'**Ag spécifique** de son BCR. Les **LB matures naïfs** sont localisés dans les **ganglions lymphatiques** dans un **follicule primaire**. Un follicule primaire est un **amas de lymphocytes naïfs** apparaissant comme une



zone ovale sombre à la périphérie des ganglions. La **lymphe** va pénétrer dans les ganglions et va amener les **Ag** dans ce ganglion jusqu'au **follicule primaire**, si un des Ag se fixe sur le **BCR**, on observera la **réponse primaire de la lymphopoïèse secondaire**.

Le LB qui a été stimulé par la fixation de l'Ag sur son BCR va commencer à se **diviser** : c'est la **prolifération clonale** pour générer un **follicule secondaire** que l'on verra dans le ganglion sous l'aspect d'une zone ovale avec une couronne sombre de lymphocytes en prolifération clonale à la périphérie et un centre plus clair où vont aller se fixer les lymphocytes stimulés matures.

Ces lymphocytes vont alors sécréter une **IgM** dans le sang. Le type d'Ig est défini par la **fraction constante** de cette Ig ; cette fraction constante va influencer sur la **conformation de l'Ig** et les cellules auxquelles elle va pouvoir **se lier et stimuler**.

Si l'agression persiste on observera alors la **réponse secondaire lymphopoïèse secondaire** : Les lymphocytes vont subir une autre étape de maturation au cours de laquelle on observe deux mécanismes conjoints :

- **L'hypermutation somatique** : des **mutations** de l'ADN vont survenir de **manière aléatoire** dans les **séquences VDJ** réarrangées lors lymphopoïèse primaire ayant pour but de générer un **Ig plus spécifique** encore de l'Ag
- **La commutation isotopique** : Les lymphocytes vont **changer la fraction constante** de l'Ig qu'ils sécrètent afin que cet Ig entraîne une réponse cellulaire **plus adaptée aux pathogènes**.

Ces lymphocytes vont migrer vers la **rate**, la **moelle osseuse** devenir des **plasmocytes** et produire des **Ac** une vingtaine de **jours**. Certains de **ces** lymphocytes vont devenir des **lymphocytes mémoires** qui resteront **quiescents** dans les ganglions et qui seront prêts à se **multiplier de nouveau** lorsqu'ils seront de nouveau stimulés par leur Ag spécifique. Ils ont une durée de vie de **20 ans**.

→ Récap lymphopoïèse primaire et secondaire :

- La lymphopoïèse primaire concerne les NK, LB, LT : semblable à l'hématopoïèse
- Étape de maturation pour LT (Thymus), LB (moelle) : réarrangement des séquences codant pour la partie variable + élimination des lymphocytes qui reconnaissent le soi
- La lymphopoïèse secondaire concerne que les LB et LT (détaillée au-dessus pour les LB)
- LB naïfs dans le ganglion => Follicule primaire
- Lymphocyte apporte les Ag => Ag se fixe au BCR => Réponse Primaire
 - LB stimulé va se diviser => prolifération clonale => Follicule secondaire + sécrétion IgM
- Si agression persiste => Réponse secondaire
 - Hypermutation Somatique : mutations aléatoires dans les séquences VDJ
 - Commutation Isotypique : Changement de la fraction constante de l'Ig sécrétée
- Migration des lymphocytes vers la rate et la moelle => Plasmocytes sécrètent des Ac
- Certains deviennent des lymphocytes mémoires : quiescents dans les ganglions

VI. Conclusion :

Le tissu circulant assure **plusieurs fonctions primordiales** dans l'organisme :

- Oxygénation des tissus, élimination du CO₂

ECUE 8 histo-embryo

- Coagulation
- Circulation des acteurs du système immunitaire
- Diffusion des éléments vitaux pour les cellules des autres tissus et élimination des métabolites (peu abordés dans ce cours)

La plupart de ces fonctions sont assurés par des **cellules hautement spécialisées** tels que les **hématies** et les **plaquettes**. La production de ces cellules (hématopoïèse et lymphopoïèse) débute dès **la vie embryonnaire** et se poursuit **tout au long de la vie de l'individu**. L'hématopoïèse est processus **complexe** et finement **régulé** afin de s'adapter **aux besoins de l'organisme**.

Voilà la partie de cours est terminée, on passe maintenant aux exercices ! Faites une pause avant hein !

Exercice :

1. A propos du tissu sanguin

- A) Le plasma est obtenu à partir de sang circulant prélevé dans un tube contenant des anticoagulants
- B) Dans la formule sanguine, on analyse uniquement le taux relatif des différentes populations leucocytaires
- C) Le nombre de plaquette par unité de volume de sang circulant est supérieur à celui des érythrocytes
- D) L'anémie est une diminution du volume des hématies du sang circulant
- E) Les ponctuations des réticulocytes sont mis en évidence par la coloration May Gruwald Giemsa

2) A propos du tissu circulant :

- A) Le sérum est obtenu à partir de sang prélevé dans un tube sans anticoagulant
- B) Le myélogramme peut être réalisé chez un patient présentant un risque hémorragique
- C) La biopsie ostéo-médullaire peut être réalisé chez un patient présentant un risque hémorragique
- D) Le myélogramme concerne l'architecture du stroma
- E) L'espèce humaine est capable de synthétiser trois types de globines
- F) Toutes les propositions sont inexactes

3) Chez l'Homme dans les conditions physiologiques, l'hématopoïèse est :

- A) Assurée par les îlots de Wolf et Panders au 4^{ème} mois de développement
- B) Uniquement splénique et hépatique au 6^{ème} mois de développement
- C) Splénique, médullaire et hépatique au 6^{ème} mois de développement
- D) Uniquement hépatique au 5^{ème} mois de développement
- E) Uniquement médullaire après la naissance
- F) Toutes les propositions sont inexactes

4) Les globules rouges dans des conditions physiologiques

- A) Ont l'aspect de disques biconcaves
- B) Ont un cytoplasme basophile
- C) Ont une épaisseur d'environ 1 à 2 micromètre
- D) Sont dépourvus de mitochondries
- E) Ont un cytosquelette développé
- F) Toutes les propositions sont inexactes

5) A propos de la lignée plaquettaire

- A) Elles sont issues de la fragmentation péri-vasculaire du cytoplasme des mégacaryoblastes
- B) Un mégacaryoblaste se divise pour former plusieurs mégacaryocytes
- C) Le mégacaryocyte est une cellule diploïde
- D) Les granulations des plaquettes correspondent à des fragments de noyau
- E) Les hématies ont une taille inférieure à celle des plaquettes
- F) Toutes les propositions sont inexactes

6) A propos de la lymphopoièse

- A) La lymphopoïèse primaire B a lieu dans la moelle osseuse
- B) La lymphopoïèse primaire T a lieu dans le thymus
- C) La lymphopoïèse primaire NK a lieu dans le thymus
- D) Le réarrangement des gènes des immunoglobulines survient au cours de la lymphopoïèse primaire B
- E) Les lymphocytes T naïfs expriment un récepteur à l'IgE à leur surface
- F) Toutes les propositions sont inexactes

7) Vous interprétez l'hémogramme d'un patient âgé de 20 ans :

Hématies : $5,5 \times 10^{12}/L$	Hémoglobine : 15g/100 mL
Plaquettes : $385 \times 10^9/L$	Volume globulaire moyen : $89 \mu m^3$
Leucocytes : $8,4 \times 10^9/L$	

Ce patient présente :

- A) Une thrombopénie
- B) Une anémie
- C) Une macrocytose
- D) Une microcytose
- E) Une leucopénie
- F) Toutes les propositions sont inexactes

8) Votre patiente, Mme X, 30 ans, vous montre la numération sanguine que vous lui avez prescrit. Elle présente :

Globules rouges: $3,4 \times 10^{12}/L$	Hémoglobine: 10,2g/100 mL
Plaquettes: $390 \times 10^9/L$	
Leucocytes: $9 \times 10^9/L$	

- A) Anémie régénérative
- B) Anémie Arégénérative
- C) Thrombopénie
- D) Hyperleucocytose
- E) Lymphopénie
- F) La numération est normale

9) Vous voulez réaliser une transfusion chez un patient de groupe sanguin A rhésus négatif. Quels sont les donneurs potentiels ?

- A) Un donneur A rhésus positif
- B) Un donneur O rhésus négatif
- C) Un donneur AB rhésus négatif
- D) Un donneur B rhésus négatif
- E) Un donneur A rhésus négatif
- F) Un donneur O rhésus positif

10) A propos des lymphocytes et de la lymphopoïèse :

- A) La commutation isotopique a lieu durant la lymphopoïèse primaire B
- B) Un lymphocyte B peut reconnaître plusieurs Ags
- C) Un lymphocyte B activé peut se transformer en plasmocyte
- D) Le réarrangement des gènes des Ig permet d'augmenter la spécificité vis-à-vis de l'Ag
- E) Les lymphocytes NK sont des cellules de l'immunité adaptative
- F) Toutes les propositions sont inexactes

11) A propos des plaquettes :

- A) Les plaquettes achèvent leur maturation dans la rate
- B) Les plaquettes peuvent se fixer à l'endothélium normal
- C) Les plaquettes peuvent contenir des mitochondries
- D) Les plaquettes peuvent contenir des lysosomes
- E) La durée de vie des plaquettes est normalement de 120 jours
- F) Toutes les propositions sont inexactes

12) Vous interprétez l'hémogramme d'une patiente âgée de 20 ans :

Globules Rouges : $3,23,4 \times 10^{12}/L$ Hémoglobine : 10g/dL Réticulocytes : $150\,000 \times 10^6/L$
Plaquettes : $3503,4 \times 10^9/L$ Volume Globulaire Moyen : $81\,\mu m^3$
Leucocytes : $6 \times 10^9/L$
-Lymphocytes : 18% -PNE: 1%
-Monocytes : 4% -PNB: 0%
-PNN : 77% -Cellules anormales: 0%

Un (des) élément(s) de l'hémogramme pourrait(ent) faire évoquer :

- A) Une pathologie médullaire
- B) Des menstruations importantes
- C) Un saignement d'origine digestive
- D) Une thrombopénie
- E) Une hyperleucocytose

13) A propos des monocytes :

- A) Les granulations cytoplasmiques azurophiles mises en évidence après coloration au MGG correspondent au réticulum endoplasmique rugueux
- B) Ce sont des cellules en transit dans le sang
- C) Les macrophages sont des cellules dérivées des monocytes
- D) Les ostéoclastes sont des cellules dérivées des monocytes
- E) Les mastocytes sont des cellules dérivées des monocytes
- F) Toutes les propositions sont inexactes

14) A propos des polynucléaires :

- A) Ils portent ce nom car ils ont plusieurs noyaux
- B) Ils sont tous issus du même précurseur
- C) On distingue les polynucléaires basophiles, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires neutrophile et les polynucléaires azurophiles
- D) Ils n'ont aucun rôle dans l'allergie
- E) Ce sont des sous-populations lymphocytaires
- F) Toutes les propositions sont inexactes

15) Concernant les polynucléaires neutrophiles :

- A) Ils sont des cellules présentatrices d'antigène
- B) Ce sont les leucocytes les plus nombreux
- C) Ils terminent leur maturation dans les tissus
- D) Le contenu des lysosomes permet de lyser les pathogènes phagocytés
- E) Ils sont tous circulants
- F) Toutes les propositions sont inexactes

16) Généralités sur l'hématopoïèse :

- A) Chez l'enfant, on peut observer une hématopoïèse hépatique en conditions physiologiques
- B) A partir de 30 ans, le stock de cellules-souches multipotentes hématopoïétiques s'épuise
- C) Une cellule souche multipotente peut donner naissance à plusieurs types de cellules matures
- D) Une cellule souche pluripotente peut donner naissance à plusieurs types de cellules matures
- E) Un progéniteur est un type de cellule-souche
- F) Un précurseur peut donner naissance à plusieurs types de cellules matures

17) Concernant les groupes sanguins :

- A) Un individu O rhésus négatif est donneur universel
- B) Un individu O rhésus négatif est receveur universel
- C) Un individu AB rhésus positif est donneur universel
- D) Un individu AB rhésus positif est receveur universel
- E) Un individu A possède des anticorps anti-B à la surface de ses érythrocytes
- F) Un individu A rhésus positif peut recevoir du sang du groupe A et O

18) Concernant les lymphocytes :

- A) Les lymphocytes T sécrètent des immunoglobines
- B) Le plasmocyte a une durée de 20 ans
- C) Les cellules folliculaires permettent de repérer les LB immatures qui reconnaissent le soi
- D) Les cellules stromales permettent de repérer les LT Immatures qui reconnaissent le soi
- E) Les lymphocytes qui reconnaissent le soi sont éliminés lors de la lymphopoïèse secondaire
- F) Toutes les propositions sont inexactes

19) A propos de la moelle osseuse et du stroma :

- A) La moelle osseuse n'est pas fonctionnelle tant que la croissance osseuse n'est pas terminée
- B) La moelle osseuse est richement vascularisée par des capillaires continues
- C) Le stroma a uniquement un rôle architectural dans la moelle osseuse
- D) Tous les facteurs de croissance hématopoïétique sont sécrétés par le stroma
- E) Certains facteurs de croissance stimulent la formation de plusieurs lignées cellulaires
- F) Chaque facteur de croissance est spécifique d'une lignée cellulaire

VIII. Correction des exercices

1) **A**

- B : FAUX : taux absolu, l'analyse du taux relatif vient dans un second temps
- C : FAUX : inférieur à celui des érythrocytes
- D : FAUX : diminution de la concentration en Hb
- E : FAUX : au bleu de crésyl

2) **AB**

- C : FAUX : On ne peut pas réaliser la biopsie ostéo-médullaire chez un patient présentant un risque hémorragique puisque c'est un examen à risque hémorragique
- D : FAUX : le myélogramme permet d'obtenir une ponction donc un prélèvement liquide et ne permet pas de conserver l'architecture du tissu à la différence de la biopsie ostéo-médullaire
- E : FAUX : 6 types de globine mais qui ne seront pas synthétisée en même temps pendant une même période de développement

3) **CE**

- A : FAUX : cesse à la fin du 3^{ème} mois
- B : FAUX : dès le 4^{ème} mois, il existe une hématopoïèse médullaire également
- D : FAUX : cf B

⇒ Apprenez le schéma avec les courbes : page 3

4) **ACDE**

- B : FAUX : Les hématies ont un cytoplasme acidophile

5) **F : tout est faux**

- A : FAUX : des mégacaryocytes thrombocytogènes
- B : FAUX : le mégacaryoblaste subit l'endomitose mégacaryocytaire c'est-à-dire qu'il ne va pas produire de cellules filles
- C : FAUX : Le mégacaryocyte (du fait de l'endomitose mégacaryocytaire) est une cellule polyploïde qui va contenir plusieurs fois la copie du génome (afin de se fragmenter après)
- D : FAUX : à des vésicules contenant les facteurs de l'hémostase
- E : FAUX : c'est l'inverse

6) **ABD**

- C : FAUX : dans la moelle osseuse
- E : FAUX : Qu'ils soient naïfs ou pas les LT expriment à leur surface un TCR (les cellules qui expriment un Rc à l'IgE à leur surface ce sont les PNB)

7) **F : tout est faux** : les données de l'hémogramme sont normales

8) **B** : Sur l'hémogramme on voit que le nombre de GR est abaissé mais ce qui nous intéresse vraiment c'est que le taux d'Hb est bas et le nombre de réticulocytes est effondré ces 2 informations correspondent à une anémie arégénérative (le reste des valeurs est normale)

9) **BE**

- A : FAUX : le receveur étant rhésus négatif, il a des AcAntiRhésus : il ne peut pas être transfusé par un rhésus négatif
- B : VRAI : Groupe O : donneur universel
- C : FAUX : le receveur étant A, il a des AcAntiB
- D : FAUX : le receveur étant A, il a des AcAntiB
- E : VRAI : Même groupe sanguin
- F : FAUX : le receveur étant rhésus négatif, il a des AcAntiRhésus : il ne peut pas être transfusé par un rhésus négatif

10) C

A : FAUX : durant la lymphopoïèse secondaire B (plus précisément durant la réponse secondaire de la lymphopoïèse secondaire B)

B : FAUX : un LB ne reconnaît qu'un Ag

C : VRAI : un plasmocyte est un lymphocyte B qui dévolu à la sécrétion d'Ac

D : FAUX : l'hypermutation somatique permet d'augmenter la spécificité vis-à-vis de l'Ag

E : FAUX : les NK sont des cellules de l'immunité innée

11) CD

A : FAUX : la rate est uniquement un lieu de stockage des plaquettes, elles sont relarguées matures dans la circulation sanguine à partir de la moelle osseuse

B : FAUX : endothélium lésé afin de débiter la cascade de la coagulation (=de l'hémostase), pas de fixation sur l'endothélium sain sinon on ferait spontanément des thromboses

E : FAUX : 10 à 15 jours (120 jours pour les GR)

12) BC : On voit sur cet hémogramme, un taux de GR abaissé, le taux d'Hb également et le nombre de réticulocytes est augmenté.

Le taux d'Hb étant bas et le nombre de réticulocytes étant élevé, on est face à une anémie régénérative : la moelle compense la baisse d'Hb dans le sang en faisant une hématopoïèse intense d'où le nombre élevé de réticulocytes. On a une anémie parce qu'on a une perte de GR (hémolyse ou hémorragie) : ce qui correspond ici aux menstruations abondantes ou à un saignement digestif.

Si on avait une pathologie médullaire, la moelle ne serait pas capable de compenser l'anémie : on serait dans un cas d'anémie arégénérative (le taux de réticulocytes serait normal ou bas)

Le taux de plaquettes et de leucocytes sont normaux.

13) BCD

A : Ce sont les lysosomes

E : Les mastocytes sont des cellules matures de bases qui sont apparentés aux PNB

14) F : Tout est faux

A : FAUX : noyau unique polylobé

B : FAUX : Chaque type de polynucléaire aura un nombre de précurseur qui lui sera propre car les précurseurs sont déjà engagés dans une voie de différenciation

C : FAUX : Les PNE et surtout les PNB auront un rôle dans l'allergie

D : FAUX : sous-populations leucocytaires : les polynucléaires et les leucocytes appartiennent à la famille des leucocytes

15) BD

A : FAUX : ce sont les macrophages qui sont présentatrices

C : FAUX : ils sont matures quand ils quittent la moelle osseuse

E : FAUX : il existe une population marginée, accrochée à l'endothélium

16) CD

A : FAUX : l'hématopoïèse hépatique est visible que lors de la grossesse. A la naissance, l'hématopoïèse est uniquement médullaire

B : FAUX : le stock de cellules souches hématopoïétiques ne s'épuise pas en conditions physiologiques

E : FAUX : il est déjà engagé dans une voie différenciation, ce n'est pas une cellule souche même s'il a une capacité d'auto-renouvellement comme les cellules souches.

F : FAUX : le précurseur peut donner naissance à un seul type de cellules matures

17) ADF

- B : FAUX : il est donneur universel car il n'a ni AgA ni AgB mais produit des AcAntiA et des AcAntiB et aussi des AcAntirhésus ainsi il n'est donc pas receveur universel
- C : FAUX : il est receveur universel mais peut donner qu'à des individus AB
- E : FAUX : les Ac sont circulants dans son plasma, ce sont les glycoprotéines qui sont à la surface des érythrocytes

18) F : tout est faux

- A : FAUX : les LB
- B : FAUX : 20 jours
- C : FAUX : Ce sont les cellules du stroma
- D : FAUX : Ce sont les cellules folliculaires du thymus
- E : FAUX : lors de la lymphopoïèse primaire

19) E

- A : FAUX : progressivement fonctionnelle dans la moelle osseuse au cours de la grossesse
- B : FAUX : capillaire sinusoïde : les fentes dans ces capillaires permettent aux cellules matures de quitter la moelle osseuse pour rejoindre la circulation
- C : FAUX : rôle dans le maintien et le bon fonctionnement l'hématopoïèse en sécrétant certains facteurs de croissance
- D : FAUX : certains sont sécrétés par d'autres organes à distance (de manière endocrine) comme l'EPO par le rein
- F : FAUX : Certains sont pour plusieurs lignées cellulaires comme le GM-CSF