

Hémato – Hémostase primaire

Définition	Ensemble des phénomènes depuis la rupture de la continuité vasculaire -> formation d'un thrombus plaquettaire / « thrombus blanc »																													
Paroi vasculaire	Endothélium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Vaisseaux intéressés par hémostase</u> : capillaires, artéioles, veinules ▪ Monocouche de cell endothéliales = interface active, modulant les échges entre sang et vaisseau ▪ + rôle vasomoteur, dans angiogenèse (facteurs de croissance), réponses immunitaires, inflammatoires et réparation tissulaire <table border="1" data-bbox="528 427 1490 757"> <thead> <tr> <th>Régulations</th> <th>Molécules produites</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vasodilatation</td> <td>PGI2 (à partir de ac arachidonique)</td> </tr> <tr> <td>Vasoconstriction</td> <td>Rénine -> angiotensine -> endothéline PAF</td> </tr> <tr> <td>Inhibition agrégation plaquettaire</td> <td>PGI2</td> </tr> <tr> <td>Adhésion leucocytaire</td> <td>PAF</td> </tr> <tr> <td>Hémostase</td> <td>vWF (stocké dans corps de Weibel-Palade, sécrétion constitutive ou suite à stimulations)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Protéines d'adhésion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jonctions intercellulaires ➤ Cadhérine 5, intégrines - Adhésion cell sanguines ➤ Sélectines, ICAM 1 et 2 (inter cellular adhesion molecules), VCAM 1 (vascular adhesion molecule), PCAM (platelet adhesion molecules) <p>Inhibition coagulation et fibrinolyse</p> <p>Thrombomoduline (lie thrombine -> perte pptés anticoagulantes et active protéine C et TAFI)</p> <p>GAG (glycosaminoglycanes) : potentialisent action de anti-throbine) Héparines sulfates : interaction avec AT et 2^{ème} cofacteur de héparine) TFPI (inhibiteur plasmatique du FT) PAI-1 (inhibiteur du t-PA)</p> <p>Activation coagulation</p> <p>Facteur tissulaire (FT) = R de haute affinité pour VII et VIIa</p> <p>Initiation fibrinolyse</p> <p>Activateur du plasminogène (t-PA)</p>	Régulations	Molécules produites	Vasodilatation	PGI2 (à partir de ac arachidonique)	Vasoconstriction	Rénine -> angiotensine -> endothéline PAF	Inhibition agrégation plaquettaire	PGI2	Adhésion leucocytaire	PAF	Hémostase	vWF (stocké dans corps de Weibel-Palade, sécrétion constitutive ou suite à stimulations)																
		Régulations	Molécules produites																											
		Vasodilatation	PGI2 (à partir de ac arachidonique)																											
Vasoconstriction	Rénine -> angiotensine -> endothéline PAF																													
Inhibition agrégation plaquettaire	PGI2																													
Adhésion leucocytaire	PAF																													
Hémostase	vWF (stocké dans corps de Weibel-Palade, sécrétion constitutive ou suite à stimulations)																													
Sous-endothélium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombogène ▪ MB + collagènes III et IV, laminine, fibronectine, thrombospondine, GAG 																													
Plaquettes	Généralités	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eléments anucléés, 8-9 fl, discoïdes ▪ Viennent de fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes médullaires ▪ 150 000-450 000/mm3 ▪ Nombreuses invaginations intracytoplasmiques, cytosquelettes (MT, micro-filaments), granules intra-plaquettaires (Cf tab), système tubulaire dense (vestige du réticulum endoplasmique), mitochondries (glycolyse, voie des pentoses, synth protéiques), nbrx grains de glycogène 																												
		<table border="1" data-bbox="528 1771 1490 2110"> <thead> <tr> <th>Granules denses</th> <th>Granules α</th> <th>Lysosomes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATP, ADP</td> <td>Facteur plaquettaire 4</td> <td>Phosphatase acide</td> </tr> <tr> <td>Sérotonine</td> <td>β thromboglobuline</td> <td>Cathepsine G</td> </tr> <tr> <td>Ca2+, Mg2+</td> <td>Fibrinogène</td> <td>Collagénase</td> </tr> <tr> <td>Phosphore</td> <td>vWF</td> <td>Proélastase</td> </tr> <tr> <td>Histamine</td> <td>Fibronectine</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Thrombospondine</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>PDGF, TGF β</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Facteur V</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Protéines S</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Granules denses	Granules α	Lysosomes	ATP, ADP	Facteur plaquettaire 4	Phosphatase acide	Sérotonine	β thromboglobuline	Cathepsine G	Ca2+, Mg2+	Fibrinogène	Collagénase	Phosphore	vWF	Proélastase	Histamine	Fibronectine			Thrombospondine			PDGF, TGF β			Facteur V		
Granules denses	Granules α	Lysosomes																												
ATP, ADP	Facteur plaquettaire 4	Phosphatase acide																												
Sérotonine	β thromboglobuline	Cathepsine G																												
Ca2+, Mg2+	Fibrinogène	Collagénase																												
Phosphore	vWF	Proélastase																												
Histamine	Fibronectine																													
	Thrombospondine																													
	PDGF, TGF β																													
	Facteur V																													
	Protéines S																													

			PAI-1 Albumine IgG thromboglobuline																									
Membrane plaquettaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bicouche de PL + glycoprotéines de surface (R des protéines plasmatiques, constituants du sous-endothélium) ▪ + R (7 domaines trans-mb) : R à thrombine (coagulation et act° des plaquettes), R du thromboxane A2 (agrégation et VC) 																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Complexe glycoprotéique</th> <th>Caractéristiques</th> <th>Ligand</th> <th>Action</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GPIb-IX-V</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Composant majeur ++ - Transmb - 2 ss-u (IBα et IBβ) - Rôle prépondérant dans microcirculation </td> <td> Facteur de Willebrand (vWF) ++++ Thrombine </td> <td> Adhésion plaquettaire : 1) Activat° 2) L° vWF 3) Adhés° plaquettaire au sous-endo => hémostase 1aire </td> </tr> <tr> <td>GPIIb-IIIa</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Hétérodimère Ca2+ dpt, famille des intégrines - Sp de lignée mégacaryocytaire - Mb plasmique + 2^{ème} pool dans granules α - 2 ss-u : GPIIb chaîne lourde + chaîne légère + pont D-D ; GPIIIa chaîne unique </td> <td> Fibrinogène vWF Vitronectine Thrombospondine </td> <td> Adhésion inter-plaquettaire : 1) Adhés° ligands à MEC ou agonistes (ADP, adré, collagène, thrombine) 2) Chgt conformation : poche de l° pour ligand 3) L° fibrinogène => 2nd chgt : expression néoépitopes (LIBS) => pont de fibrinogène entre 2 plaquettes + accrochage GPIIbIIIa au cytosquelette => transduction signal activation cellulaire </td> </tr> <tr> <td>GPIa-IIa</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Hétérodimère, famille des intégrines </td> <td> Collagènes I et III (en présence de Mg2+) </td> <td>Adhésion des plaquettes au sous-endo</td> </tr> <tr> <td>GPIc-IIa</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Famille des intégrines </td> <td>Laminine</td> <td></td> </tr> <tr> <td>GPIV</td> <td></td> <td>Thrombospondine</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Complexe glycoprotéique	Caractéristiques	Ligand	Action	GPIb-IX-V	<ul style="list-style-type: none"> - Composant majeur ++ - Transmb - 2 ss-u (IBα et IBβ) - Rôle prépondérant dans microcirculation 	Facteur de Willebrand (vWF) ++++ Thrombine	Adhésion plaquettaire : 1) Activat° 2) L° vWF 3) Adhés° plaquettaire au sous-endo => hémostase 1aire	GPIIb-IIIa	<ul style="list-style-type: none"> - Hétérodimère Ca2+ dpt, famille des intégrines - Sp de lignée mégacaryocytaire - Mb plasmique + 2^{ème} pool dans granules α - 2 ss-u : GPIIb chaîne lourde + chaîne légère + pont D-D ; GPIIIa chaîne unique 	Fibrinogène vWF Vitronectine Thrombospondine	Adhésion inter-plaquettaire : 1) Adhés° ligands à MEC ou agonistes (ADP, adré, collagène, thrombine) 2) Chgt conformation : poche de l° pour ligand 3) L° fibrinogène => 2 nd chgt : expression néoépitopes (LIBS) => pont de fibrinogène entre 2 plaquettes + accrochage GPIIbIIIa au cytosquelette => transduction signal activation cellulaire	GPIa-IIa	<ul style="list-style-type: none"> - Hétérodimère, famille des intégrines 	Collagènes I et III (en présence de Mg2+)	Adhésion des plaquettes au sous-endo	GPIc-IIa	<ul style="list-style-type: none"> - Famille des intégrines 	Laminine		GPIV		Thrombospondine	
	Complexe glycoprotéique	Caractéristiques	Ligand	Action																								
	GPIb-IX-V	<ul style="list-style-type: none"> - Composant majeur ++ - Transmb - 2 ss-u (IBα et IBβ) - Rôle prépondérant dans microcirculation 	Facteur de Willebrand (vWF) ++++ Thrombine	Adhésion plaquettaire : 1) Activat° 2) L° vWF 3) Adhés° plaquettaire au sous-endo => hémostase 1aire																								
	GPIIb-IIIa	<ul style="list-style-type: none"> - Hétérodimère Ca2+ dpt, famille des intégrines - Sp de lignée mégacaryocytaire - Mb plasmique + 2^{ème} pool dans granules α - 2 ss-u : GPIIb chaîne lourde + chaîne légère + pont D-D ; GPIIIa chaîne unique 	Fibrinogène vWF Vitronectine Thrombospondine	Adhésion inter-plaquettaire : 1) Adhés° ligands à MEC ou agonistes (ADP, adré, collagène, thrombine) 2) Chgt conformation : poche de l° pour ligand 3) L° fibrinogène => 2 nd chgt : expression néoépitopes (LIBS) => pont de fibrinogène entre 2 plaquettes + accrochage GPIIbIIIa au cytosquelette => transduction signal activation cellulaire																								
	GPIa-IIa	<ul style="list-style-type: none"> - Hétérodimère, famille des intégrines 	Collagènes I et III (en présence de Mg2+)	Adhésion des plaquettes au sous-endo																								
GPIc-IIa	<ul style="list-style-type: none"> - Famille des intégrines 	Laminine																										
GPIV		Thrombospondine																										
Voie des prostaglandines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synthèse des prostaglandines à partir des PL mbaires : Acide arachidonique libéré grâce phospholipase A2 -> transfo par COX -> transfo par thromboxane-synthétase en thromboxane A2 (TXA2) ▪ TXA2 = agrégant ++, VC, métabolisé en TXB2 inactif (thromboxane B2) 																											
Formation du clou plaquettaire	Temps vasculaire	1) Rupture vasculaire 2) VC : ralentissement du flux + meilleure interaction plaquettes-endothélium																										
	Temps plaquettaire	Adhésion à la paroi vasculaire	3) Adhésion grâce vWF aux cellules endo activées ou au sous-endo exposés (GPIb-IX, GPIIb-IIIa)																									

		Activation plaquettaire	4) Changt morpho : sphériques + émission pseudopodes. Granules se regroupent au centre, fusion des mb (avec système canaliculaire pour granules denses, mb plasmique pour granules α)				
		Agrégation plaquettaire	5) Induction par : ADP, colégène, thrombine, adrè, sérotonine, acide arachidonique, TXA2, trypsine, cplx immuns, PAF Présence nécessaire de : fibrinogène et GPIIb-IIIa stabilisé par Ca^{2+} 6) Modif confo GPIIb-IIIa => fixat° fibrinogène 7) Agrégation inter-plaquettaire 8) Production TXA2 par plaquettes + libération contenu des granules => irréversibilité de agrégation + consolidation du clou plaquettaire				
		Vers la coagulation	9) Act° plaquettes => réarrangement des PL mbaires : protéine « scramblase » (activée par Ca^{2+}) va entrainer flip-flop des PL chargés – (phosphatidylsérine et phosphatidyléthanoline) qui vont être exprimés en surface 10) L° avec facteurs Va et Xa (+ Ca^{2+}) => formation de prothrombinase				
Explorations de hémostase primaire	Tests globaux	<u>Temps de saignement TS</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dg thrombopathies et maladie de Willebrand +++ ▪ Test in vivo ▪ A faire si histoire hémorragique avec NFS normale ▪ Inutile chez thrombopéniques ou sous anti-plaquettaires ▪ Dépend de : qualité paroi vasculaire, qualité et quantité de plaquettes, qualité et quantité vWF, fibrinogène ▪ Méthode de Duke, méthode d'Ivy ++++ (incision sous 40mmHg à la face ant de avant-bras) ▪ Si TS allongé : <ul style="list-style-type: none"> - Vérifier par 2^{ème} test - Contrôler NFS-plaquettes - Vérifier Hb - Vérifier abs IRn ou autres pathos - Faire enquête médicamenteuse ▪ Causes de TS allongé : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Acquises</th> <th style="width: 50%;">Constitutionnelles</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ○ Médocs : AINS, aspirine, clopidogrel, ticlopidine, abciximab, ATB ○ Pathos : IRn, dysglobulinémie, hémopathies, anémie profonde </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ○ Jean Bernard Soulier : déficit en GPIb ○ Maladie du Pool vide : déficit en ADP intra-plaquettaire ; défaut de libération du contenu granulaire ○ Thrombasténie de Glanzmann : déficit du IIb-IIIa </td> </tr> </tbody> </table>		Acquises	Constitutionnelles	<ul style="list-style-type: none"> ○ Médocs : AINS, aspirine, clopidogrel, ticlopidine, abciximab, ATB ○ Pathos : IRn, dysglobulinémie, hémopathies, anémie profonde 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Jean Bernard Soulier : déficit en GPIb ○ Maladie du Pool vide : déficit en ADP intra-plaquettaire ; défaut de libération du contenu granulaire ○ Thrombasténie de Glanzmann : déficit du IIb-IIIa
		Acquises	Constitutionnelles				
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Médocs : AINS, aspirine, clopidogrel, ticlopidine, abciximab, ATB ○ Pathos : IRn, dysglobulinémie, hémopathies, anémie profonde 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Jean Bernard Soulier : déficit en GPIb ○ Maladie du Pool vide : déficit en ADP intra-plaquettaire ; défaut de libération du contenu granulaire ○ Thrombasténie de Glanzmann : déficit du IIb-IIIa 				
<u>Temps d'occlusion (TO) sur PFA-100</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Test in vitro ▪ Très Se au déficit en vWF et certaines anomalies plaquettaires ▪ Si TO > valeur seuil => investigations complémentaires 							
Tests analytiques	<u>Numération plaquettaire</u> Toujours vérifier 2 fois sur 2 tubes différents (1 à EDTA et 1 au citrate) + contrôle au microscope optique sur frottis sanguin coloré au May-Grunwald-Giemsa						
	<u>Etude des fonctions plaquettaires</u> : ADP, collagène, acide arachidonique, adrénaline, ristocétine						
	<u>Dosage du vWF cofacteur de ristocétine et antigène (ELISA)</u>						
	<u>Analyse des glycoprotéines de mb plaquettaires</u>						