

Hémato – Hémostase primaire

Définition	Ensemble des phénomènes depuis la rupture de la continuité vasculaire -> formation d'un thrombus plaquettaire / « thrombus blanc »			
Paroi vasculaire	Endothélium	▪ <u>Vaisseaux intéressés par hémostase</u> : capillaires, artérioles, 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		
		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)	
		Protéines d'adhésion : - 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)		
		Inhibition coagulation et fibrinolyse Thrombomoduline (lie thrombine -> perte pptés anticoagulantes et active protéine C et TAFI) 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)		
		Activation coagulation	Facteur tissulaire (FT) = R de haute affinité pour VII et VIIa	
	Initiation fibrinolyse	Activateur du plasminogène (t-PA)		
	Sous-endothélium	▪ Thrombogène ▪ MB + collagènes III et IV, laminine, fibronectine, thrombospondine, GAG		
Plaquettes	Généralités	▪ 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-plaquettares (Cf tab), système tubulaire dense (vestige du réticulum endoplasmique), mitochondries (glycolyse, voie des pentoses, synth protéiques), nbrx grains de glycogène		
		Granules denses	Granules α	Lysosomes
		ATP, ADP Sérotonine Ca2+, Mg2+ Phosphore Histamine	Facteur plaquettaire 4 β thromboglobuline Fibrinogène vWF Fibronectine Thrombospondine PDGF, TGF β Facteur V Protéines S	Phosphatase acide Cathepsine G Collagénase Proélastase

			PAI-1 Albumine IgG thromboglobuline	
	Membrane plaquettaire	- 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)		
		Complexe glycoprotéique	Caractéristiques	Ligand
		GPIb-IX-V	- Composant majeur ++ - Transmb 2 ss-u (IBα et IBβ) - Rôle prépondérant dans microcirculation	Facteur de Willebrand (vWF) ++++ Thrombine
		GPIIb-IIIa	- 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
Voie des prostaglandines		GPIa-IIa	Hétérodimère, famille des intégrines	Collagènes I et III (en présence de Mg2+)
		GPIc-IIa	Famille des intégrines	Laminine
		GPIV		Thrombospondine
		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, adr, sérotonine, acide arachidonique, TXA2, trypsine, cplx immuns, PAF Présence nécessaire de : fibrinogène et GPIIb-IIIa stabilisé par Ca2+ 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 Ca2+) va entrainer flip-flop des PL chargés – (phosphatidylsérine et phosphatidyléthanolamine) qui vont être exprimés en surface 10) L° avec facteurs Va et Xa (+ Ca2+) => formation de prothrombinase							
Explorations de hémostase primaire	Tests globaux	<u>Temps de saignement TS</u> ▪ Dg thrombopathies et maladie de Willebrand +++ ▪ Test in vivo ▪ A faire si histoire hémorragique avec NFS normale ▪ Inutile chez thrombopéniques ou sous anti-plaquettares ▪ 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 : - Vérifier par 2^{ème} test - Contrôler NFS-plaquettes - Vérifier Hb - Vérifier abs IRn ou autres pathos - Faire enquête médicamenteuse ▪ Causes de TS allongé :								
		<table><tr><th>Acquises</th><th>Constitutionnelles</th></tr><tr><td>○ Médocs : AINS, aspirine, clopidogrel, ticlopidine, abciximab, ATB</td><td>○ Jean Bernard Soulier : déficit en GPIb</td></tr><tr><td>○ Pathos : IRn, dysglobulinémie, hémopathies, anémie profonde</td><td>○ Maladie du Pool vide : déficit en ADP intra-plaquettaire ; défaut de libération du contenu granulaire</td></tr><tr><td></td><td>○ Thrombasténie de Glanzmann : déficit du IIb-IIIa</td></tr></table>	Acquises	Constitutionnelles	○ Médocs : AINS, aspirine, clopidogrel, ticlopidine, abciximab, ATB	○ Jean Bernard Soulier : déficit en GPIb	○ Pathos : IRn, dysglobulinémie, hémopathies, anémie profonde	○ Maladie du Pool vide : déficit en ADP intra-plaquettaire ; défaut de libération du contenu granulaire		○ Thrombasténie de Glanzmann : déficit du IIb-IIIa
		Acquises	Constitutionnelles							
	○ Médocs : AINS, aspirine, clopidogrel, ticlopidine, abciximab, ATB	○ Jean Bernard Soulier : déficit en GPIb								
	○ Pathos : IRn, dysglobulinémie, hémopathies, anémie profonde	○ 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> ▪ Test in vitro ▪ Très Se au déficit en vWF et certaines anomalies plaquettares ▪ 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 plaquettares</u> : ADP, collagène, acide arachidonique, adrénaline, ristocétine									
	<u>Dosage du vWF cofacteur de ristocétine et antigène (ELISA)</u> Analyse des glycoprotéines de mb plaquettares									