



Université des Sciences de Techniques et de Technologies de Bamako (USTTB)



Faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS)

PHYSIOLOGIE GENERALE

Notes de cours préparée par :

**Bamodi SIMAGA,
MD – PhD, Physiologie
Enseignant chercheur
Maitre-assistant
USTTB / FMOS.**

Année universitaire 2019 – 2020

Sang et éléments figurés

Introduction

I. Composition du sang

A. Plasma

1. Eau
2. Protéines plasmatiques
3. Substances inorganiques
4. Minéraux

B. Cellules sanguines ou éléments figurés du sang

1. Erythrocytes ou hématies

- 1.1. Production des érythrocytes
- 1.2. Destruction des érythrocytes
- 1.3. Régulation de la production des érythrocytes
- 1.4. Fonctions des érythrocytes
 - 1.4.1. Fonction de transport
 - 1.4.2. Détermination groupe sanguin
 - 1.4.2.1. Système ABO
 - 1.4.2.2. Système Rhésus

2. Thrombocytes ou plaquettes sanguines

- 2.1. Applications cliniques
 - 2.1.1. Anémie
 - 2.1.2. Thrombocytoses

3. Globules blancs ou leucocytes

- 3.1. Granulocytes polynucléaires
 - 3.1.1. Neutrophiles
 - 3.1.2. Basophiles
 - 3.1.3. Acidophiles
- 3.2. Agranulocytes
 - 3.2.1. Lymphocytes
 - 3.2.2. Monocytes
 - 3.2.3. Macrophages

II. Fonctions du sang

A. Hémostase

1. Spasme vasculaire
2. Formation du clou plaquettaire
3. Formation du caillot sanguin : Coagulation du sang
 - 3.1. Mécanismes de coagulation
 - 3.1.1. Transformation de la prothrombine en thrombine
 - 3.1.1.1. Voies de formation de l'activateur de la prothrombine
 - 3.1.1.1.1. Voie extrinsèque
 - 3.1.1.1.2. Voie intrinsèque
 - 3.1.1.1.3. Interaction entre les voies extrinsèque et intrinsèque
 - 3.1.2. Transformation du fibrinogène en fibrine
 - 3.1.3. Formation du caillot sanguin
 - 3.2. Fibrinolyse
 - 3.2.1. Lyse des caillots –plasmine

- 3.3. Application clinique
- 3.3.1. Hémophilie
- 3.3.2. Situations thromboemboliques
 - 3.3.2.1. Thrombus et embolies
 - 3.3.2.1.1. Facteurs thromboemboliques
 - 3.3.2.1.2. Quelques pathologies thromboemboliques
 - a. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Introduction :

Le sang est un liquide biologique qui circule continuellement dans les vaisseaux sanguins et le cœur. C'est un tissu conjonctif liquidien composé d'un fluide aqueux, le plasma, dans lequel se trouve en solution des éléments cellulaires, principalement le globule rouge qui lui donne sa couleur rouge et les éléments non cellulaires. Il assure les fonctions de transport de l'oxygène et les nutriments nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus de l'organisme ainsi que les déchets, tels que le dioxyde de carbone (CO₂) les déchets azotés aussi de la chaleur vers leurs sites d'élimination (poumons, foie, intestins et peau). Il permet également la défense de l'organisme à travers les cellules et les molécules du système immunitaire. Il diffuse les hormones dans tout l'organisme et empêche l'hémorragie (facteurs de coagulation). Le volume sanguin total chez un adulte type normal varie entre 5 à 6 litres avec un pH variant entre 7.35 et 7.45. Son volume et sa composition chimique sont étroitement régulés en permanence.

I. Composition du sang :

Le sang est une suspension d'éléments cellulaires dans une solution aqueuse appelé plasma contenu dans sa propre enceinte : le vaisseau sanguin. Il est cependant constitué de deux phases : la phase aqueuse : le plasma et la phase cellulaire : les éléments figurés du sang. Environ 55 % du sang correspond au plasma et 45 % aux cellules, mais ces pourcentages varient en fonction de l'âge, du sexe, du poids corporel et des facteurs hormonaux. Le volume sanguin de « l'adulte type » est d'environ 5 litres soit à peu près 7% du poids corporel.

Les deux phases, phase cellulaire et phase aqueuse peuvent être séparées. Lorsqu'on prélève le sang sur un anticoagulant et le soumet ensuite à une centrifugation, les globules rouges se sédimentent au fond en premier, ensuite les globules blancs se superposent sur les globules rouges et le surnageant sur le tout est appelé le plasma. La fraction occupée par les globules rouges est appelée l'hématocrite. Sa valeur normale est comprise entre 30 - 40% du volume sanguin total chez les animaux. Une diminution de l'hématocrite indique une anémie et son augmentation définit une polyglobulie.

A. Plasma :

Le plasma est le composant liquide du sang (solvant) dans lequel les cellules sanguines sont en suspension. Il constitue 55% du volume total du sang. L'adulte type contient environ 2750 à 3300 ml de plasma. Il contient de l'eau, des protéines, des substances organiques et des substances minérales. Globalement le plasma sanguin est composé de :

- ✓ eau 92 %,
- ✓ protéines 6 – 8 %,
- ✓ minéraux 0.8 %,
- ✓ lipides 0,6 %,
- ✓ glucoses 0.1 %.

1. Eau :

L'eau est le principal composant du plasma soit environ 90 % dans laquelle se trouve des minéraux, les ions, les électrolytes, les protéines et les gaz en dissolution.

2. Protéines plasmatiques :

Les protéines plasmatiques sont des molécules biochimiques, fonctionnelles du plasma. Le plasma contient environ 300 protéines différentes. Les plus représentées en proportion sont :

- ✓ les albumines : 55 % et
- ✓ les globulines : 45 %.

Les globulines sont subdivisées en :

- ✓ immunoglobuline (anticorps), essentiellement les IgG : 20 %,
- ✓ fibrinogène : 5 %,
- ✓ alpha 1 antitrypsine : 4 %,

- ✓ alpha 2 macroglobuline : 4 %,
- ✓ transféline 3 %,
- ✓ lipoprotéine (HDL et LDL) : 8 %.

Il existe d'autres protéines faiblement représentées en quantité mais qui ont des fonctions essentielles pour l'organisme. La séparation des albumines et des globulines se fait par électrophorèse. Les albumines sont synthétisées par le foie. Elles jouent principalement trois rôles dans l'organisme :

- ✓ elles sont à l'origine de la pression oncotique du plasma,
- ✓ elles peuvent être une source d'énergie en cas de déficit nutritionnel chronique,
- ✓ elles assurent le transport de nombreuses molécules dans le milieu intérieur (hormones, acides gras, bilirubine, le calcium, même les molécules exogènes).

Toute perturbation de l'albuminémie entraîne une erreur sur la mesure de la concentration des molécules quelle transporte.

Les globulines sont un groupe hétérogène de protéines plasmatiques de plus grande taille ayant une moindre hydrosolubilité que l'albumine. Certaines globulines sont sécrétées par les plasmocytes, ce sont les immunoglobulines et d'autres sont issues du cholestérol : lipoprotéines, il s'agit du High Density Lipoprotein (HDL) et du Low Density Lipoprotein (LDL).

Elles sont divisées en trois fractions :

- ✓ **l'alpha globuline** : fraction qui transporte certaines substances biochimiques dans le sang : les hormones ou la vitamine A,
- ✓ **le bêta globuline** : fraction qui transporte le fer dans le sang : la transféline et
- ✓ **le gamma globuline** : sont les déterminants de l'immunité humorale. Elles contiennent principalement les anticorps (immunoglobulines) de type IgG : 75%, IgA : 20% et IgM : 5%. Par conséquent le taux des gammas globulines augmente lors des infections ou en cas de vaccination.

D'autres types de protéines plasmatiques sont impliqués dans la coagulation sanguine, ce sont les fibrinogènes. Elles sont à cet effet appelé facteurs plasmatiques de la coagulation sanguine.

3. Substances organiques plasmatiques :

Les principales substances organiques sont :

- ✓ les glucides (dont principalement le glucose 1g/l chez les monogastriques),
- ✓ les lipides (triglycérides, cholestérol, acides gras libres),
- ✓ les pigments (bilirubine, biliverdine) et
- ✓ les vitamines et hormones (liposolubles).

4. Minéraux :

Les sels minéraux existant dans le plasma sont répartis en :

- ✓ macroéléments (Na⁺, K⁺ et Cl⁻) et
- ✓ oligo-éléments (Fe, Se, Mo, Cu, Mg, Mn).

Tableau I : Constituants du plasma sanguin.

Constituants	Quantité : constituants
Eau	93 % du poids plasmatique
Electrolytes (inorganiques)	Total 1% du poids plasmatique
Na ⁺	142 mmol
K ⁺	4 mmol
Ca ⁺⁺	2,5 mmol
Mg ⁺⁺	1,5 mmol
C ⁻	103 mmol
HCO ₃ ⁻	27 mmol
Protéines :	Total = 73 g/l
Albumines	45 g/l
Globulines	25 g/l
Gaz :	
CO ₂	2 ml/100 ml
O ₂	0,2 ml/100 ml
N ₂	0,9 ml/100 ml
Composés organiques	
Glucose	1 g/l
Lipides totaux	5 g/l
Cholestérol	2 g/l
Métabolites	
Urée	0,34 g/l
Créatinine	10 mg/l
Acide urique	50 mg
Billirubine	10 g/l

B. Cellules sanguines ou éléments figurés du sang :

1. Erythrocyte ou hématie ou globule rouge :

Le globule rouge se présente sous forme de disque biconcave de 7,8 µm diamètre en moyenne et d'une épaisseur allant de 2,5 µm dans la zone la plus épaisse à 1 µm ou moins au centre. Leur volume moyen est de 90 à 95 µm³.

C'est une anucléé chez les mammifères, ne contient ni d'appareil de Golgi, ni de mitochondries mais contient essentiellement de l'eau (65 %) et 33 % d'hémoglobine contenues dans des vésicules.

Le globule rouge est la principale cellule sanguine, et lui confère sa couleur rouge. Il est produit dans la moelle osseuse dite moelle hématopoïétique, puis passe dans le courant sanguin. A l'Age adulte, il est au nombre de 4,6 à 6,2 millions / mm³ de sang chez l'homme et de 4,2 à 5,4 millions / mm³ de sang chez la femme.

Les hématies ne se divisent pas à l'état mature, leur durée de vie est en moyenne de 120 jours. Cependant 3 millions de globules rouges meurent par seconde. Lorsqu'ils meurent, ils sont digérés par les macrophages et le fer de l'hémoglobine est recyclé. L'autre portion de l'hème est utilisée pour la synthèse des pigments biliaires par le foie. Les réserves de fer doivent être suffisantes pour assurer une érythropoïèse efficace.

Les érythrocytes constituent le principal facteur de la viscosité sanguine. Ainsi la polyglobulie augmente la viscosité sanguine ce qui ralentit la vitesse d'écoulement du sang dans le vaisseau. Inversement, la diminution du nombre d'érythrocytes diminue la viscosité sanguine et par conséquent, la vitesse d'écoulement du sang augmente. La forme des hématies se modifie notablement pendant la traversée des capillaires. Comme la membrane d'un érythrocyte normal a une surface largement excédentaire par rapport au volume de matière qu'elle enferme, les déformations de la cellule n'étirent pas la membrane et le risque de déchirure est très faible, contrairement à la plupart des autres types cellulaires.

La fonction principale des globules rouges est le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus grâce à l'hémoglobine qu'elle contient. Dans certaines espèces animales phylogénétiquement plus anciennes, l'hémoglobine circule sous forme libre dans le plasma, sans être contenue dans les globules rouges.

Chez l'homme, l'hémoglobine ne reste dans le plasma qu'à condition d'être encapsulée dans les érythrocytes. Cependant environ 3 % de l'hémoglobine libre dans le plasma, traverse la membrane capillaire et passe dans le tissu interstitiel ou passe par la membrane glomérulaire rénale.

Les hématies ont la possibilité de concentrer l'hémoglobine jusqu'à 34 g/dL, valeur maximale qui correspond à la limite métabolique de la synthèse intracellulaire de l'hémoglobine.

Chez les sujets normaux, la concentration cellulaire en hémoglobine est pratiquement toujours maximale dans tous les érythrocytes. Cependant, quand la synthèse de l'hémoglobine est altérée, sa concentration corpusculaire (c'est-à-dire dans chaque hématie) peut devenir très inférieure à la valeur maximale, ce qui fait également diminuer le volume moyen de chaque globule rouge.

On appelle hématoците la proportion cellulaire (globule rouge) du sang total, qui est normalement de 40 à 45 %.

Quand l'hématoците et le contenu globulaire en hémoglobine sont normaux, la concentration sanguine en hémoglobine est en moyenne de 16 g/dl chez l'homme et 14 g/dl chez la femme. Chaque gramme d'hémoglobine peut fixer 1,39 ml d'oxygène, appelé pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine. C'est pourquoi chaque décilitre de sang peut transporter 21 ml d'oxygène combiné à l'hémoglobine chez l'homme et 19 ml chez la femme.

Les globules rouges interviennent dans la régulation des paramètres physico-chimiques du sang et portent les antigènes qui servent à la détermination du groupe sanguin.

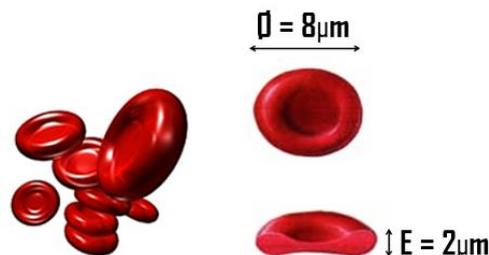


Figure 1 : Globule rouge.

1.1. Erythropoïèse :

L'érythropoïèse est le processus par lequel l'organisme assure la production des globules rouges. Dans les premières semaines de la vie embryonnaire, les globules rouges primitifs sont produits dans le sac allantoïdien. Pendant le second trimestre de la gestation, le foie assure l'essentiel de la production des hématies qui sont également fabriquées, en petite quantité, dans la rate et les ganglions lymphatiques. Puis, à partir du 9^{ème} mois de la gestation et après la naissance, les globules rouges sont produits exclusivement dans la moelle osseuse.

La moelle osseuse de presque tous les os produit des globules rouges jusqu'à l'âge de 5 ans. La moelle des os longs devenant peu à peu graisseuse et à l'exception des zones proximales de l'humérus et du tibia, ne produit plus d'hématies après l'âge de 20 ans. Par la suite, la plupart des globules rouges seront issus de la moelle des os plats, comme les vertèbres, le sternum, les côtes et les ailes iliaques. Même dans ces os, la productivité de la moelle diminue avec l'âge.

Chaque jour 200 milliards de globules rouges sont produits par la moelle osseuse chez l'adulte sain, ce qui compense exactement les pertes physiologiques et l'élimination des érythrocytes sénescents.

La formation de l'érythrocyte nécessite du :

- ✓ fer,
- ✓ l'acide folique et
- ✓ la vitamine B12.

Le fer est nécessaire à la formation de l'hémoglobine. L'acide folique est nécessaire à la synthèse de la thymine qui est essentielle pour former l'ADN et donc pour assurer une division cellulaire normale. Une déficience en acide folique entraîne une détérioration de la production des érythrocytes. L'action de l'acide folique exige une quantité infime de vitamine B12. Une carence en vitamine B12 peut donc provoquer une diminution de la production érythrocytaire.

1.1.1. Cellules souches hématopoïétiques :

La moelle osseuse contient des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes dont dérivent toutes les cellules du sang circulant. Une plus grande partie des cellules souches se différencie en d'autres cellules. Les premières cellules issues de cette différenciation ne peuvent pas être distinguées des cellules souches pluripotentes, bien qu'elles soient déjà destinées à une lignée cellulaire particulière et sont appelées cellules souches déterminées.

La croissance et la différenciation des cellules souches sont contrôlées par plusieurs protéines appelées facteurs de croissance. Quatre facteurs de croissance sont d'importance majeure, chacun ayant sa spécificité. L'un d'entre eux, l'interleukine-3, induit la croissance et la division de pratiquement toutes les cellules souches alors que les autres n'induisent la croissance que de certains types de cellules souches. Les facteurs de croissance induisent la croissance mais pas la différenciation des cellules. D'autres protéines, les facteurs de différenciation, assurent cette fonction. Ces substances initient une ou plusieurs étapes de la différenciation d'une cellule souche vers une cellule sanguine mature.

Des facteurs extérieurs à la moelle osseuse contrôlent la synthèse des facteurs de croissance et des facteurs de différenciation. Par exemple, pour les globules rouges, le maintien prolongé en atmosphère hypoxique entraîne la production, la croissance et la différenciation d'un nombre bien plus important d'érythrocytes. Par conséquent, les infections induisent la formation, la croissance et la différenciation de types spécifiques de globules blancs nécessaires à la lutte anti-infectieuse.

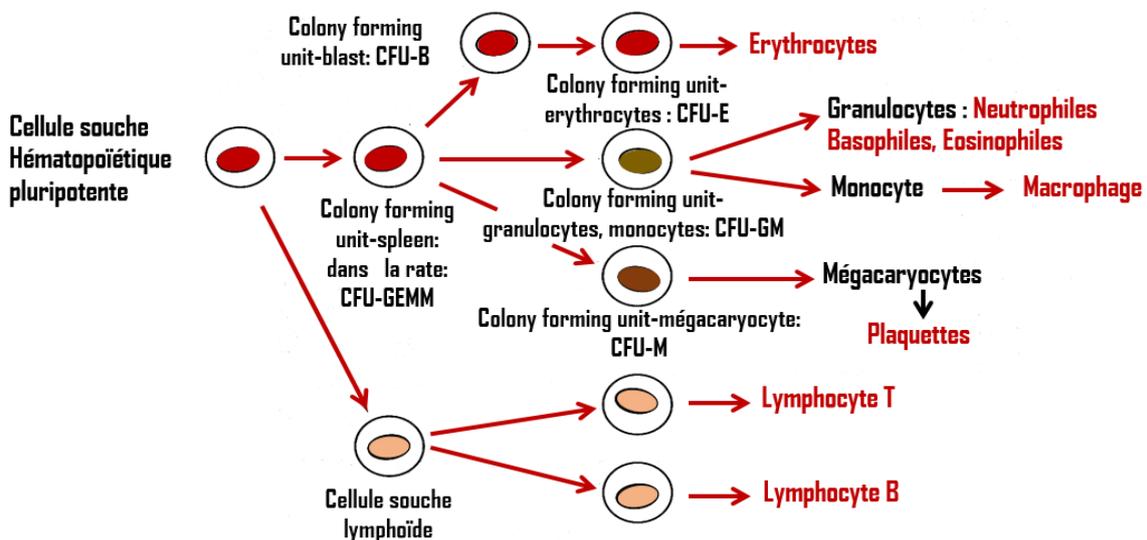


Figure 2 : Formation des différentes cellules sanguines à partir des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes de la moelle osseuse.

1.1.1.1. Progéniteurs érythroblastiques, granulocytaires, monocytaires et mégacaryocytaires :

Dans les cavités intra médullaires, un pool de cellules souches hématopoïétiques donne naissance successivement à une cellule souche myéloïde, progénitrice pluripotente appelée CFU-GEMM (Colony Forming Unit - Granulocytaire, Erythroblastique, Monocytaire et Mégacaryocytaire). La CFU-GEMM se différencie par la suite en progéniteur commun érythroblastique, mégacaryocytaire et granulocytaire, monocytaire.

Dans la lignée érythroblastique apparaissent successivement :

- ✓ les CFU-B (Colony Forming Unit – Blast), puis
- ✓ les CFU-E (Colony Forming Unit – Erythrocyte),

Les CFU-E et CFU-E sont capables d'expansion, alors que les précurseurs ne sont capables que de divisions avec différenciation.

1.1.1.2. Proérythroblastes :

Les proérythroblastes sont les premiers précurseurs morphologiquement identifiables, issus de la différenciation des CFU-E. après stimulation médullaire. Le proérythroblaste se divise plusieurs fois pour donner naissance à

plusieurs globules rouges matures. Les cellules de la première génération sont appelées érythroblastes basophiles car ils prennent des colorants alcalins ; à ce stade, la cellule ne contient que très peu d'hémoglobines. Après quatre mitoses successives ils donnent naissance en 5 à 7 jours aux réticulocytes qui se chargent peu à peu de l'hémoglobine jusqu'à une concentration d'environ 34 %. A ce stade, le noyau se condense et son reliquat est finalement expulsé de la cellule, le réticulum endoplasmique se résorbe.

La cellule est appelée réticulocyte car il persiste un peu de matériel basophile constitué des restes de l'appareil de Golgi, de mitochondries et de quelques autres organelles cytoplasmiques. C'est au stade de réticulocytes que les cellules passent de la moelle osseuse vers les capillaires sanguins par diapédèse (traversé de la membrane capillaire à travers des pores).

Le matériel basophile restant dans le réticulocyte disparaît habituellement en 1 à 2 jours et la cellule devient alors un érythrocyte mature. Du fait de leur brève durée de vie, les réticulocytes représentent moins de 1 % du total des globules rouges sanguins.

Il existe une dysérythropoïèse physiologique, correspondant à environ 15 % de la production quotidienne.

Au total la différenciation passe par :

- ✓ une réduction progressive de la taille cellulaire et de la taille du noyau,
- ✓ une condensation progressive de la chromatine dans un noyau qui reste rond et centro cellulaire tout au long de la différenciation,
- ✓ hémoglobinisaiton progressive du cytoplasme : la synthèse d'hémoglobine (acidophile) masque progressivement la basophilie cytoplasmique liée à l'ARN.

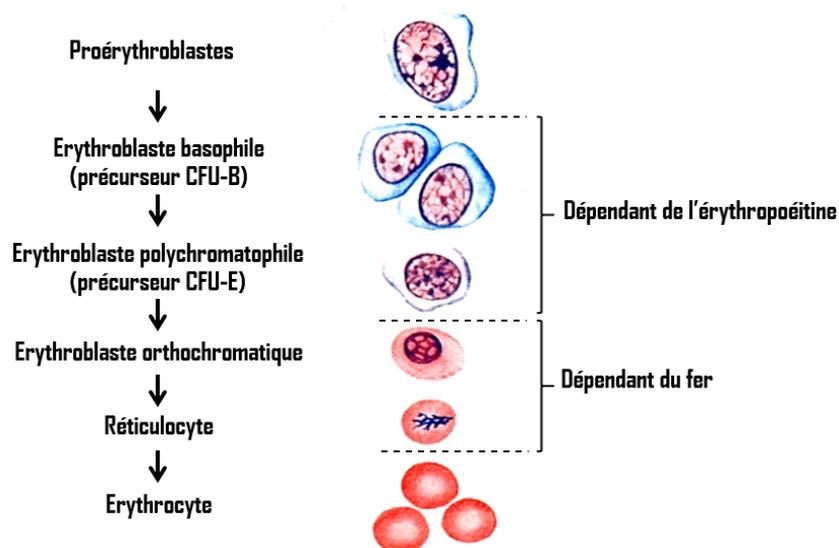


Figure 3 : Etapes de la différenciation de la cellule souche hématopoïétique dans la lignée érythroblastique.

1.1.2. Régulation de l'érythropoïèse :

La quantité totale de globules rouges circulants est étroitement régulée afin qu'ils assurent leur fonction sans atteindre une trop grande concentration.

Plusieurs substances interviennent dans l'érythropoïèse agissant à des différents niveaux parmi lesquelles on peut citer :

- ✓ les protéines,
- ✓ les métaux : le fer est, le cuivre, le cobalt et le zinc,
- ✓ les vitamines : la vitamine B2 B6, B12 et C, les folâtres.
- ✓ les hormones : notamment thyroïdiennes et androgènes, mais également l'insuline.

1.1.2.1. Oxygénation tissulaire :

L'oxygénation tissulaire est le facteur essentiel du contrôle de la production de globules rouges. Tout ce qui diminue l'approvisionnement tissulaire en oxygène augmente la production de globules rouges.

En très haute altitude la pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré est faible, de ce fait la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel diminue, ce qui stimule le rein à produire plus d'érythropoïétine qui va à son tour activer l'érythropoïèse.

Les pathologies qui diminuent le débit sanguin périphérique ou qui limitent la captation d'oxygène au niveau de l'échangeur pulmonaire peuvent également augmenter la production d'hématies. C'est le cas en particulier de l'insuffisance cardiaque chronique et de nombreuses maladies respiratoires où l'hypoxie tissulaire induit une production accrue d'hématies, et par conséquent l'augmentation de l'hématocrite et du volume sanguin total.

1.1.2.2. Régulation avec l'érythropoïétine (EPO) :

Le facteur essentiel de stimulation de la production de globules rouges en condition hypoxique est l'érythropoïétine qui est une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 34000 daltons. Elle est composée d'une chaîne polypeptidique de 165 acides aminés combinés à des hydrates de carbone. Sa demi-vie plasmatique est de 4 à 7 heures. Son taux circulant normal est de 10 à 20 UI/L de sérum, et peut augmenter de plus de 30 fois en cas d'anémie.

En l'absence d'érythropoïétine, l'hypoxie n'a pas ou très peu d'effet stimulant sur la production des globules rouges. Au contraire, quand le mécanisme de synthèse et de sécrétion de l'érythropoïétine est normalement mis en jeu, l'hypoxie induit une importante production d'érythropoïétine, qui à son tour stimule la production de globules rouges jusqu'à la correction de l'hypoxie tissulaire.

En normoxie, les cellules fabriquent en permanence un facteur de transcription pour l'érythropoïétine ainsi que pour le VEGF (Facteur de croissance des cellules endothéliales), appelé HIF (Hypoxia Hnduced Factor) dont il existe deux sous-unités alpha (α) et bêta (β). Son taux intracellulaire est très faible en normoxie, parce qu'il est détruit en permanence par une prolyl-hydroxylase qui aboutit à mécanisme d'ubiquitinylation. En cas d'hypoxie, on observe une accumulation de HIF et une transcription exagérée d'EPO et de VEGF.

1.1.2.2.1. Production de l'érythropoïétine :

Physiologiquement, l'érythropoïétine est produite en grande partie (90%) par les cellules endothéliales des capillaires péri-tubulaires (tubules proximaux) du cortex rénal. Une petite fraction (10%) est synthétisée par les hépatocytes.

L'ablation des deux reins ou leur destruction par une maladie est toujours responsable d'une anémie sévère car les 10% d'érythropoïétine essentiellement sécrétés par le foie ne permettent que la production d'un tiers ou de la moitié de la quantité normale de globules rouges.

Il pourrait y avoir une fabrication par les macrophages et les astrocytes ce qui peut expliquer la polyglobulie dans certains certaines tumeurs astrocytaires.

Les cellules endothéliales des capillaires rénaux péri-tubulaires sont stimulées par la baisse de la pression partielle de l'oxygène (PaO_2) dans le sang capillaire rénal (hypoxémie) qui produisent de l'EPO, en particulier lors de séjours en altitude et au cours de divers anémies. Aussi certaines hormones peuvent augmenter la synthèse de l'EPO comme :

- ✓ la thyroxine : qui stimule l'hypoxie tissulaire,
- ✓ les androgènes : la testostérone est un puissant stimulus de la sécrétion d'érythropoïétine. Elle pourrait donc être à l'origine de l'augmentation du nombre d'érythrocytes et d'une concentration d'hémoglobine plus élevés chez l'homme que chez la femme. Elle amplifie aussi la prolifération des cellules souches.
- ✓ la prolactine et
- ✓ l'insuline.

En cas de polykystose rénale ou d'hypernéphrome, la prolifération du cortex rénal entraîne une synthèse accrue de l'EPO.

Une fois sécrétée, l'érythropoïétine agit à travers des récepteurs couplés à la tyrosine kinase, présents sur les BFU-E tardives et dont le nombre devient maximal aux stades CFU-E, proérythroblastes, et érythroblastes basophiles.

La fixation de l'EPO sur son récepteur induit la phosphorylation d'une molécule sous membranaire appelée JAK2 (protéine de la transduction du signal), laquelle phosphoryle la molécule STAT-5, facteur de transcription qui induit la prolifération des érythroblastes.

A l'état normal, seuls les érythroblastes les plus sensibles à l'EPO (riches en EPO-R) se prolifèrent et se différencient.

En cas d'excès d'EPO, tous les érythroblastes portant des EPO-R (qu'ils soient peu ou très sensibles à l'EPO) vont se proliférer et se différencier pour produire un nombre élevé d'érythrocytes.

1.1.2.2. Rôle de l'érythropoïétine dans l'érythrogenèse :

Lorsqu'un organisme humain est placé en atmosphère hypoxique, sa production d'érythropoïétine augmente en quelques minutes ou en quelques heures, et atteint son maximum en 24 heures. Cependant, aucune cellule jeune n'apparaît dans le sang circulant avant le cinquième jour. L'érythropoïétine semble donc stimuler la production de proérythroblastes à partir des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Après formation des proérythroblastes, l'érythropoïétine accélère les étapes de l'érythrogenèse et donc la production de nouvelles cellules. Cette synthèse accélérée d'hématies dure tant que le sujet reste en atmosphère hypoxique, ou jusqu'à ce que le nombre de globules rouges permette le transport d'une quantité suffisante d'oxygène pour les besoins tissulaires, malgré l'atmosphère hypoxique; la production d'érythropoïétine diminue alors et se stabilise à une valeur suffisante au maintien du nombre nécessaire d'hématies.

En l'absence d'érythropoïétine, la moelle osseuse fabrique très peu d'hématies. A l'opposé, quand l'érythropoïétine est présente en très grandes quantités, et que les réserves en fer et en nutriments sont suffisantes, la production des globules rouges peut atteindre ou même dépasser dix fois la normale. Ainsi l'érythropoïétine joue un rôle capital dans la production des hématies.

1.2. Explorations de la lignée érythrocytaire :

1.2.1. Hémogramme et numération des réticulocytes :

Un prélèvement sanguin pour hémogramme, renseigne sur certains paramètres érythrocytaires ainsi que la valeur de l'hémoglobine. Ce test permet une première approche des perturbations de l'hématopoïèse.

1.2.1.1. Hématocrite :

L'hématocrite (Hte) est le volume occupé par les érythrocytes dans le plasma. Il s'exprime en millilitre de cellules par décilitre de sang et en volume de pourcentage. Il est déterminé par ultracentrifugation du sang rendu incoagulable. Sa valeur normale est de 0,37 – 0,47 ml de cellules / dL de sang chez l'homme et 0,42 à 0,52 ml de cellules / dL de sang chez la femme.

1.2.1.2. Taux d'hémoglobine :

L'hémoglobine est la protéine intra-globulaire qui assure la fonction de transport du globule rouge surtout des gaz du sang. Elle est responsable de la coloration rouge du sang. Sa valeur normale est de 13,5 à 17,5 grammes par décilitre de sang chez l'homme et 12,5 à 15,5 grammes par décilitre de sang chez la femme.

1.2.1.3. Volume globulaire moyen (VGM) :

Le volume globulaire moyen rend compte de la taille moyenne des globules rouges. Sa valeur normale est comprise entre 80 et 95 femtolitres.

1.2.1.4. Concentration globulaire moyenne en hémoglobine (CGMH ou TCMH) :

La concentration globulaire moyenne en hémoglobine correspond à la quantité d'hémoglobine d'environ 100 millilitres de globules rouges. Sa valeur normale varie entre 28 et 32 grammes par 100 millilitres de globules rouges.

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine correspond à la quantité moyenne d'hémoglobine comprise dans un globule rouge.

1.2.2. Myélogramme :

Le myélogramme est un examen hématologique qui permet l'étude des cellules souches réalisé à partir d'un frottis de la moelle osseuse. La moelle osseuse qui est le site de formation des précurseurs des cellules sanguines est prélevée par ponction osseuse sous anesthésie locale. Elle se fait généralement au niveau du sternum ou de la crête iliaque. Chez l'enfant, le prélèvement s'effectue uniquement au niveau de la hanche et peut aussi se faire au niveau de la crête tibiale chez le nouveau-né ou le nourrisson.

Cette analyse de la moelle osseuse permet :

- ✓ de quantifier l'érythropoïèse,
- ✓ l'étude morphologique, qui oriente vers certaines pathologies :
 - anomalies nucléaires évoquant une perturbation de la synthèse de l'ADN (carence en vit B12 ou B9, toxiques, anomalies du génome),
 - anomalies cytoplasmiques à rattacher à une perturbation de la synthèse de l'hémoglobine (carence en fer, myélodysplasies)

1.2.3. Groupage sanguin :

Les érythrocytes portent sur la face externe de leur membrane plasmique des glycoprotéines spécifiques. Celles-ci sont appelées agglutinogènes car elles provoquent l'agglutination des globules rouges dans certaines conditions. L'agglutination est par définition la propriété des globules rouges de fusionner en parfaite symbiose avec le sérum contenant des agglutinines (anticorps permettant l'agrégation des particules (molécules organiques ou cellules)) correspondants.

Ces agglutinogènes déterminent les groupes sanguins. En cas de transfusion, il importe de s'assurer de la compatibilité entre le donneur et le receveur. En effet, si l'on transfuse au receveur du sang portant un agglutinogène différent du sien, celui-ci peut développer des réactions hémolytiques graves. Il existe deux systèmes de groupage sanguin :

1.2.3.1. Système ABO :

Le système ABO sert à déterminer les groupes sanguins par type d'agglutinogène. Le groupe A possède l'agglutinogène A, le groupe B possède l'agglutinogène B, le groupe AB possède les deux et le groupe O ne possède ni l'un ni l'autre. Les individus du groupe O sont les plus nombreux. Ceux du groupe AB sont les moins nombreux. Comme ils possèdent les deux antigènes, ils ne développent aucun anticorps. Ils peuvent donc recevoir du sang des groupes A, B, AB et O.

Le groupe B développe des anticorps anti-A (ou agglutinines anti-A). Il ne peut donc recevoir du sang que des groupes B et O.

Le groupe A développe des anticorps anti-B (ou agglutinines anti-B). Il ne peut donc recevoir du sang que des groupes A et O.

Le groupe O développe des anticorps anti-A et anti-B (ou agglutinines anti-A et anti_b)). Il ne peut donc recevoir de sang que du groupe O.

Le groupe O est dit donneur universel et le groupe AB, receveur universel.

1.2.3.2. Système de protéines Rhésus (Rh) :

Le système rhésus constitue un autre groupe d'antigènes présent sur la membrane érythrocytaire. Il existe 45 antigènes de cette espèce, mais le plus important est le Rh₀ (ou D) appelé facteur Rh car il a été étudié d'abord chez le singe rhésus. Les humains sont soit porteurs de l'antigène (Rh positif) ou soit non porteurs (Rh négatif). En Amérique du Nord et en Europe 85% des individus sont rhésus positif. Leurs érythrocytes sont porteurs de l'agglutinogène D.

Si un individu Rhésus négatif reçoit du sang Rhésus positif, il produira des agglutinines anti-Rhésus pour combattre les agglutinines rhésus des globules rouges étrangers. Si la première transfusion de ce type ne pose pas de problème, les transfusions ultérieures pourront provoquer des hémolyses graves.

Quand une mère Rh négatif est porteuse d'un fœtus Rh positif, certains érythrocytes de ce fœtus peuvent traverser la barrière placentaire et pénétrer dans la circulation de la mère. Ce phénomène se déroule principalement lors de

l'expulsion du placenta au moment de l'accouchement. La mère synthétisera alors des anticorps anti-Rh sans danger pour l'enfant qui est déjà né. Cependant, en cas de seconde grossesse, si le fœtus est Rh positif, les anticorps anti-Rh de la mère peuvent traverser la barrière placentaire attaquer ses érythrocytes. Cette réaction peut provoquer une anémie grave et la mort in utero du fœtus (maladie hémolytique du nouveau-né). Elle peut être prévenue en injectant des gammaglobulines portant des agglutines anti-D qui neutralisent les globules rouges Rh positif dans les 72h qui suivent la naissance d'un bébé Rh positif.

1.3. Destruction des érythrocytes :

La durée de vie moyenne des globules rouges est de 120 jours, entre le moment où ils sont déversés par la moelle dans le sang et leur destruction. Les globules rouges matures n'ont pas de noyau, ni de mitochondries, ni de réticulum endoplasmique mais possèdent des enzymes cytoplasmiques capables de métaboliser le glucose et de synthétiser de l'adénosine triphosphate (ATP) en petites quantités. Ces enzymes sont également responsables de :

- (1) la déformabilité de la membrane cellulaire,
- (2) des transports ioniques transmembranaires,
- (3) du maintien du fer de l'hémoglobine sous forme de fer ferreux (quand il est sous forme ferrique, l'hémoglobine devient de la méthémoglobine et ne fixe plus l'oxygène) et
- (4) de la prévention de l'oxydation des protéines érythrocytaires.

Avec le vieillissement de l'hématie, ces activités métaboliques deviennent moins actives, et les cellules se fragilisent avec l'épuisement des mécanismes indispensables à leurs fonctions vitales.

Quand la membrane cellulaire est devenue très fragile, elle est capable de se rompre au passage de la cellule dans une zone circulatoire étroite. Beaucoup de globules rouges se rompent dans la rate où ils sont comprimés par la pulpe rouge. Entre les éléments de la structure trabéculaire de la pulpe rouge, la largeur des zones de passage n'est que de 3 mm alors que le diamètre des hématies est de 8 mm. Après une splénectomie, le nombre d'hématies anormales et vieilles augmente considérablement dans le sang circulant. Ils sont également détruits au niveau du foie

L'organisme renouvelle environ 1% de ses érythrocytes chaque jour soit 100 milliards de cellules / jour. La plus grande partie du fer libéré est mis en réserve au niveau du foie ou dirigé directement vers la moelle en vue de la production de nouveaux érythrocytes. Une partie du fer est éliminée dans l'urine, les selles, la sueur.

La perte journalière de fer est de ± 1.7 mg chez la femme et de ± 0.9 mg chez l'homme. De plus, chez la femme, les pertes sanguines menstruelles peuvent aggraver le déficit en fer. On estime qu'une perte de 50 ml de sang équivaut à une perte de 25 mg de fer. Pour maintenir un niveau en fer suffisant, il importe de consommer des produits riches en fer tels que : la viande, le foie, les fruits de mer, les jaunes d'œuf, les noix et les céréales. Des suppléments en fer sont distribués aux donneurs de sang.

1.3.1. Destruction de l'hémoglobine :

La rupture de la membrane des globules rouges libère de l'hémoglobine qui est aussitôt phagocytée par les macrophages, notamment par les cellules de Kupffer du foie et les macrophages de la rate et de la moelle osseuse. De quelques heures à quelques jours, les macrophages dissocient le fer de l'hémoglobine et le libèrent dans le sang, où il sera transporté sous forme de transferrine vers la moelle osseuse pour participer à la synthèse de nouvelles hématies, ou vers le foie et vers d'autres tissus pour sa mise en réserve sous forme de ferritine. Le noyau porphyrinique de la molécule d'hémoglobine est progressivement transformé par les macrophages en un pigment biliaire, la bilirubine, qui passe dans le sang avant d'être sécrété dans la bile par le foie.

1.4. Fonctions des érythrocytes :

1.4.1. Fonction de transport :

Les érythrocytes ont pour tâche essentielle le transport des gaz respiratoires : l'oxygène des poumons vers les tissus périphérique et le dioxyde de carbone des tissus vers les poumons. Le transport de ces gaz se fait grâce à l'hémoglobine qu'ils contiennent. Chaque érythrocyte contient de 200 à 300 millions de molécules d'hémoglobine soit le tiers de sa masse totale : ± 34 gr Hb / 1L d'érythrocytes.

Chaque molécule d'hémoglobine se compose de 4 sous-unités appelées hème et d'un polypeptide qui lui est attaché. On appelle globine l'ensemble des 4 polypeptides de la molécule d'hémoglobine. Chacun des 4 groupes

d'hèmes possède un atome de fer qui peut fixer une molécule d'oxygène. Ainsi chaque molécule d'hémoglobine peut transporter 4 molécules d'oxygène. Ainsi le pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine est le volume d'oxygène que peut fixer un gramme d'Hb à la température normale. Théoriquement il est de 1.39 ml d'oxygène ($4 \times 22.4 \text{ L} / 64500$).

La quantité moyenne d'Hb étant de 15 g pour 100 ml de chez l'homme, l'oxygène transporté sous forme combinée ou capacité en oxygène (CapO_2) est de 20.8 ml/100 ml de sang. Physiologiquement, 97% de l'Hb fixe l'oxygène ; de ce fait le contenu en oxygène (CcbO_2) du sang total est de :

$$\begin{aligned}\text{CcbO}_2 &= 20.8 \times 97 / 100 \\ &= 20.2 \text{ ml d'O}_2 / 100 \text{ ml de sang}\end{aligned}$$

Ainsi, chez l'homme sain, 100 ml de sang peut transporter 21 ml d'O₂ et 100 ml de sang peut transporter 19 ml d'O₂ chez la femme. La saturation en oxygène (SO_2) est définie par le rapport ($\text{CcbO}_2 / \text{CapO}_2$) x 100. C'est le pourcentage d'Hb oxygénée (HbO_2) par rapport à l'Hb totale.

La réduction de l'affinité de l'Hb pour l'O₂ dépend de plusieurs facteurs, à savoir :

- ✓ la concentration des ions H⁺,
- ✓ l'élévation de la température,
- ✓ la production de CO₂ ou de la P_{CO₂} et
- ✓ le 2.3 DPG.

Au niveau des poumons, l'oxygène diffuse de l'alvéole à travers la membrane alvéolo-capillaire vers le sang, puis pénètre dans l'érythrocyte par diffusion à travers sa membrane plasmique et se combine à l'hémoglobine pour former l'oxyhémoglobine. Cette liaison est réversible. Au niveau des capillaires musculaires, l'oxygène se dissocie du fer et il se forme la déoxyhémoglobine.

Les organes et les tissus périphériques produisent du dioxyde de carbone (CO₂) à l'issue du métabolisme oxydatif. Environ 20% du CO₂ transporté par le sang se lie à l'hémoglobine pour former la carbhémoglobine. Le CO₂ se lie à un acide aminé (lysine) et non au Fe de l'hème. Le sang transporte le CO₂ vers les poumons où il sera éliminé dans les gaz expirés.

2. Thrombocyte ou plaquette sanguine :

Un thrombocyte n'est pas une vraie cellule mais un fragment de grandes cellules (mégacaryocyte) formée dans la moelle osseuse et déversée dans la circulation sanguine. Ces fragments sont des particules anucléées de 2 à 4 microns de diamètre avec un cytoplasme contenant :

- ✓ des organites : quelques mitochondries, quelques saccules Golgiens, du cytosquelette,
- ✓ des inclusions : glycogène,
- ✓ des granulations de type :
 - **alpha (α)** : qui contient des facteurs de coagulation (fibrinogène, facteur von Willebrand), de la fibronectine (protéine adhésive) et des facteurs de croissance, également des protéines plasmatiques incorporées tels que l'albumine et des immunoglobulines,
 - **gamma (δ)** : denses, elles sont reliées à la membrane et à la surface de la cellule. Elles contiennent du calcium, de l'ADP qui favorisent l'agrégation plaquettaire et de la sérotonine qui active la vasoconstriction,
 - **Granules (λ)** : qui correspondent aux lysosomes et renferment des hydrolases acides jouant un rôle dans la lyse des thrombi,
 - **Péroxyosomes** : peu nombreux et ont une activité peroxydasique élevée due à une catalase.

Sa concentration sanguine normale est de **150 à 400 Giga** par litre de sang:

- ✓ une concentration sanguine < **150 Giga/L** définit la thrombopénie,
- ✓ une concentration sanguine > **400 Giga/L** est la thrombocytose

Sa durée de vie est d'environ 8 à 10 jours. Le lieu de dégradation des thrombocytes est la rate. Elle est un des composants indispensables à l'hémostase primaire. Cependant, elles jouent un rôle dans l'hémostase par sa faculté d'agrégation.

2.1. Production :

La thrombopoïèse s'effectue au niveau de la moelle osseuse. Elle se répartit en plusieurs étapes, mettant tour à tour en scène des divisions et des différenciations cellulaires.

Comme toute cellule différenciée, les plaquettes dérivent de la cellule souche pluripotente. Celles-ci se différencient en CFU-GEMM (Colony Forming Unit - Granulocyte-Erythrocyte-Monocyte-Megakaryocyte). Ces CFU-GEMM se différencient ensuite en précurseurs de chaque lignée, dont les CFU-MK (Colony Forming Unit - MegaKaryocytic), qui donneront les mégacaryoblastes. Après plusieurs divisions cellulaires (7 au total), on observe des cellules avec un noyau polyploïde, le mégacaryocyte. Cette dernière subit à son tour plusieurs cycles de division cellulaire avec des réplifications d'ADN. Cependant, aucune n'étant menée à son terme, le noyau double sa quantité d'ADN à chaque division.

Ces fausses divisions appelées endomitoses achèvent la thrombopoïèse : les mégacaryoblastes vont devenir mégacaryocytes basophiles, puis granuleux et thrombocytogènes. La cellule mesure alors de 100 à 150 micromètres d'où son nom de mégacaryocyte qui sont les plus grandes cellules de la moelle osseuse, mais aussi les plus rares avec un noyau comportant jusqu'à 128 fois la quantité normale d'ADN (valeur modale : 16N) : ce dernier se condense avant d'être éliminé par caryopinocytose.

Dès lors, les pro-plaquettes (de 5 à 7, dans les mégacaryocytes) vont être libérées. Ces dernières vont donner naissance à 1 000 - 1 500 plaquettes chacune par fragmentation de leurs membranes plasmiques, conférant un pouvoir de production de l'ordre de 10^4 plaquettes par mégacaryocytes, ce qui se justifie par sa courte durée de vie de 9 à 10 jours dans le sang humain. Environ 10^{11} plaquettes sont produites chaque jour pour garder un taux sanguin constant.

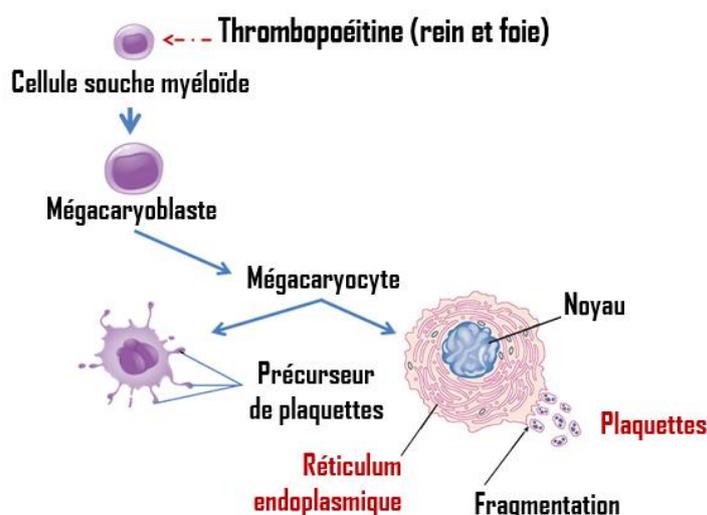


Figure 3 : Lignée plaquettaire.

1.1. Fonctions :

La principale fonction des plaquettes consiste à transformer le fibrinogène présent dans le plasma en fibrine, qui à son tour, emprisonne les autres cellules sanguines en filet de pêche. Cet ensemble colmate la brèche vasculaire, empêchant ainsi la perte sanguine. Il se forme ainsi une croûte rouge sombre, qui bouche la plaie, et qui finira par se décrocher à la fin de la cicatrisation. L'hémostase survient quand il y a «solution de continuité» au niveau de l'endothélium vasculaire ; autrement dit que le sous-endothélium est exposé au courant sanguin.

Ce phénomène induit une réaction vasculaire, de vasoconstriction ayant pour effet d'une part de diminuer la vitesse locale de passage de toutes les protéines et éléments sanguins, et d'autre part d'augmenter la concentration locale de certains médiateurs.

Les plaquettes, d'une forme discoïdale à l'état inactif, passent à une forme sphérique avec bourgeonnement à l'état activé. Les plaquettes s'agglutinent les unes sur les autres formant un thrombus blanc auquel s'accrochent les

leucocytes. Il s'ensuit la constitution d'un réseau de fibrine dans lequel les globules rouges s'enchaînent et s'immobilisent, appelé thrombus rouge.

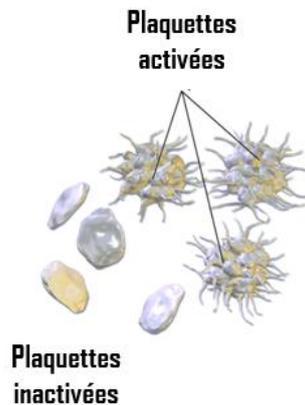


Figure 4 : Formes active et inactive des plaquettes.

1.2. Applications cliniques :

1.2.1. Anémie :

L'anémie se définit comme, soit :

- ✓ une diminution du nombre des érythrocytes (chute de l'hématocrite)
- ✓ une chute de la concentration en hémoglobine par érythrocyte
- ✓ une combinaison des deux.

Les causes d'anémie sont multiples. Les principales sont :

- ✓ une carence alimentaire en Fe, vitamine B12 (anémie pernicieuse) ou en acide folique
- ✓ une perte de sang (hémorragie) conduisant à une carence en Fe
- ✓ une destruction excessive d'érythrocytes : Exemple : anémie falciforme caractérisée par une altération de l'hémoglobine (Hg). Celle-ci est responsable d'une modification de la forme des érythrocytes (allongement en forme de faucille) et leur fragilisation
- ✓ une altération de la moelle osseuse par des agents toxiques ou des cellules cancéreuses
- ✓ une maladie rénale entraînant une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine.

Il existe :

1.2.1.1. Anémie par perte de sang :

Après une hémorragie aiguë, la restauration du volume plasmatique est effectuée en 1 à 3 jours, mais la concentration en globules rouges reste basse. En l'absence de récurrence hémorragique, l'hématocrite se normalise en 3 à 6 semaines.

En cas de pertes sanguines chroniques, l'absorption intestinale de fer est habituellement insuffisante pour la compensation des pertes. Les globules rouges produits sont alors plus petits et contiennent peu d'hémoglobine, ce qui fait parler d'anémie hypochrome microcytaire.

1.2.1.2. Anémie par aplasie médullaire :

L'aplasie médullaire désigne une moelle osseuse non fonctionnelle. La moelle osseuse étant un lieu de production de globule rouge, son atteinte réduit considérablement la production des cellules souches hématopoïétiques et par conséquent les progéniteurs de globules rouges. Un sujet irradié par des rayons X en permanence risque la destruction totale de sa moelle osseuse, ce qui conduit en quelques semaines à une anémie mortelle. De même, des doses excessives de certaines substances chimiques ou certains agents thérapeutiques peuvent provoquer des aplasies médullaires.

1.2.1.3. Anémie mégaloblastique :

En étudiant le rôle de la vitamine B₁₂, de l'acide folique et du facteur intrinsèque gastrique, nous avons vu que l'absence d'un de ces facteurs conduit à une production plus lente d'érythroblastes dans la moelle osseuse. Les érythroblastes ainsi formés sont de grande taille, irréguliers, et sont appelés mégacaryoblastes. L'atrophie de la muqueuse gastrique, qui est observée au cours de l'anémie pernicieuse, ou une gastrectomie totale peuvent être responsables d'une anémie mégaloblastique. Elle peut également survenir chez les patients atteints de sprue, qui s'accompagne d'une malabsorption de vitamine B₁₂, d'acide folique et des autres vitamines B. La lenteur de la division des érythroblastes ne permet pas la formation en nombre suffisant des globules rouges qui sont anormalement grands, irréguliers et ont une membrane fragile. Ils se rompent facilement, ce qui induit une anémie sévère.

1.2.1.4. Anémie hémolytique :

Il existe plusieurs pathologies, notamment congénitales, qui fragilisent les globules rouges et favorisent leur rupture dans les capillaires, en particulier spléniques. C'est pourquoi, même si leur production est normale voire augmentée, comme au cours des hémolyses, la durée de vie de ces hématies est si courte qu'elle ne peut être compensée, et que le sujet développe une anémie. Parmi les causes, on peut citer :

- ✓ **la microsphérocytose héréditaire** : caractérisée par des globules rouges de très petite taille et de forme sphérique. Ces cellules sont moins déformables car leur membrane n'a pas la structure d'enveloppe lâche des disques biconcaves normale. Elles se déchirent facilement sous l'effet d'une compression même faible dans les capillaires, en particulier ceux de la pulpe rouge splénique.
- ✓ **la falciformation des globules rouges au cours de la drépanocytose** : fréquemment rencontrée dans les populations noires d'Afrique de l'Ouest et d'Amérique du Nord (0,3 à 1 %), elle est due à la présence d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, dont les chaînes bêta sont anormales. En cas d'hypoxie, cette hémoglobine précipite en longs cristaux dans les hématies. Ces cristaux allongent les cellules qui perdent leur forme biconcave et prennent l'aspect d'une faucille. L'hémoglobine précipitée fragilise la membrane cellulaire, induisant une anémie sévère. L'hypoxie tissulaire induit la transformation falciforme des hématies, qui se rompent, aggravant le déficit en oxygène, ce qui conduit à un cercle vicieux avec la destruction d'autres hématies. Quand le processus est amorcé, l'aggravation est rapide et conduit à une anémie profonde ce qui entraîne souvent le décès du patient.
- ✓ **l'anémie hémolytique du nouveau-né ou érythroblastose fœtale** : est due à la reconnaissance des hématies fœtales Rhésus-positives par des anticorps maternels Rhésus-négatifs. Les globules rouges fœtaux reconnus par ces anticorps sont rapidement détruits et une anémie sévère est constituée dès la naissance. La formation très rapide de nouveaux globules rouges, qui caractérise l'érythroblastose fœtale, permet de compenser les pertes et s'accompagne du passage dans le sang d'un grand nombre de cellules jeunes, immatures, érythroblastiques.

1.2.2. Thrombocytoses :

En cas de troubles de la coagulation, on peut rencontrer aussi bien :

- ✓ une thrombocytopénie ou thrombopénie (taux plaquettaire bas). Généralement de tels taux augmentent les risques d'hémorragie bien qu'il ait des exceptions.
Exemple : thrombocytopénie immune induite par l'héparine,
- ✓ thrombocytose (taux plaquettaire élevé) : entraîne une thrombose.

Maladies entraînant une thrombocytopénie (numération plaquettaire abaissée) :

- ✓ purpura thrombopénique idiopathique (baisse des plaquettes),
- ✓ purpura thrombotique thrombocytopénique (consommation des plaquettes),
- ✓ thrombocytopénie d'origine médicamenteuse, incompatibilité foeto-maternelle,
- ✓ rougeole,
- ✓ syndrome HELLP (forme compliquée ou variante de la pré-éclampsie chez la femme enceinte),

Etats entraînant une thrombocytose (numération élevée) :

On peut les classer en :

- ✓ Thrombocytoses secondaires :
 - ✓ Splénectomie et asplénie fonctionnelle,

- ✓ Inflammation aigüe ou chronique,
- ✓ Hémorragie aigüe,
- ✓ Carence martiale,
- ✓ Hémolyse chronique,
- ✓ Thrombocytose des syndromes myéloprolifératifs :
 - ✓ Thrombocytose essentielle caractérisée par une atteinte exclusive de la lignée plaquettaire.

2. Globules blancs ou Leucocytes :

Les leucocytes ou globules blancs sont les cellules de l'immunité de l'organisme. Ils sont formés en partie dans la moelle osseuse, ce sont : les granulocytes, les monocytes et quelques lymphocytes, et en partie dans les tissus lymphoïdes, ce sont : les lymphocytes et les plasmocytes. Ces cellules immunitaires passent ensuite dans le sang pour rejoindre les différentes parties de l'organisme. La propriété primordiale des globules blancs est d'être attirés spécifiquement dans les régions où siègent une réaction inflammatoire et ou une infection, pour combattre rapidement et efficacement l'agent infectieux présent.

Un adulte type en bonne santé possède normalement entre **4,5** et **13,5 milliards** de globules par litre de sang. Ce nombre augmente en cas d'infection ou de réaction inflammatoire : on parle alors d'hyperleucocytose.

Chez certains patients atteints de leucémie, les globules blancs peuvent se multiplier de manière excessive et au maximum provoquer un syndrome de leucostase.

Elles sont caractérisées par la présence ou l'absence de granulations à l'intérieur du cytoplasme. Cependant, on distingue :

2.1. Granulocytes ou polynucléaires :

Les polynucléaires sont des globules blancs distingués par la présence de granulations dans leur cytoplasme. On les appelle polynucléaires en raison de leur noyau polylobé (deux lobes en général). Selon leur affinité pour les colorants usuels, on distingue :

2.1.1. Polynucléaire neutrophile :

Le polynucléaire neutrophile est un type de granulocyte qui ne se colore pas en présence du colorant habituel d'où son nom de granulocyte neutrophile. Il présente un noyau polylobé et un cytoplasme riche en lysosome (contenant des enzymes lytiques). C'est un phagocyte, bactéricide, le plus nombreux des globules blancs soit 40 à 75 % de sa population. Il peut traverser la paroi capillaire par diapédèse pour se rendre au site de l'infection. Il est responsable de la défense contre les infections bactériennes et certains processus inflammatoires.



Figure 5 : Polynucléaire neutrophile.

2.1.2. Polynucléaire basophiles :

Le granulocyte basophile est un leucocyte à noyau volumineux en C ou en S. Après ajout de colorants vitaux usuels, il se colore en bleu car ses grandes inclusions cytoplasmiques fixent le colorant bleu. Le polynucléaire basophile est le plus rare des granulocytes soit 0,5 à 1 % et même 0 % de sa population chez certaines personnes. Leur cytoplasme renferme de nombreux granules contenant des molécules chimiques, en particulier l'histamine et l'héparine. A la différence du mastocyte, il ne contient pas de sérotonine. L'histamine et l'héparine empêchent la coagulation du sang dans les vaisseaux sanguins et augmentent la perméabilité capillaire, ouvrant ainsi la voie à la diapédèse. Cependant le basophile est responsable des réponses inflammatoires et allergiques.

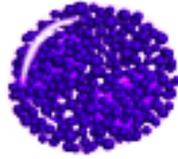


Figure 6 : Polynucléaire basophile.

2.1.3. Polynucléaire acidophile ou éosinophile :

Le qualificatif d'éosinophile vient d'une caractéristique visible en microscopie optique : après ajout de colorants vitaux usuels, il se colore en rouge car leurs inclusions cytoplasmiques fixent l'éosine. Il est acidophile. Ses vacuoles contiennent des substances toxiques pour les parasites mais aussi contre l'organisme hôte. Il est moins présent dans le sang normal soit environ 1 à 5 % des globules blancs. Leur rôle essentiel est de s'attaquer aux parasites, sans les phagocyter. Ils jouent aussi un rôle mineur dans l'allergie, et dans l'inflammation.

Une augmentation de la population d'éosinophiles est appelée « hyperéosinophilie », que l'on rencontre classiquement chez les infections parasitaires. D'autres causes d'hyperéosinophilie sont possibles :

- ✓ l'allergie (asthme, eczéma, urticaire, allergie médicamenteuse),
- ✓ la leucémie, les cancers,
- ✓ certaines maladies inflammatoires : lupus, périartérite noueuse, sarcoïdose, syndrome de Churg-Strauss,
- ✓ les maladies de la peau : pemphigus, polymyosite.

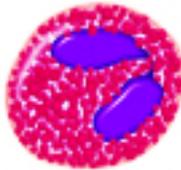


Figure 7 : Polynucléaire éosinophile.

2.2. Agranulocytes :

On en distingue principalement :

2.2.1. Lymphocytes :

Les lymphocytes sont des leucocytes ovoïdes, nucléées, dont le noyau de grande taille, environ 7 μm , soit le diamètre d'un globule rouge occupe presque tout le cytoplasme. En fonction de leur taille, on peut distinguer :

- ✓ les grandes lymphocytes (10 – 16 μ) représentant 10 % de la population lymphocytaire et
- ✓ les petites (7 – 9 μ) représentant 90 %.

En termes de structure et de fonction, on distingue deux lignées lymphocytaires différentes : les lymphocytes B et T. Ils ne peuvent être différenciés sur de seuls critères morphologiques, mais par la nature de leurs récepteurs de surface qui déterminent leurs fonctions.

Les lymphocytes T : la lettre « T » désigne le thymus, l'organe dans lequel ils achèvent leur développement. Ils jouent un grand rôle dans les réponses immunitaires primaires et secondaires. Ils sont responsables de l'immunité cellulaire et reconnaissent les bactéries, les cellules cancéreuses, comme des cellules étrangères puis les détruisent par un mécanisme complexe et spécifique.

Les lymphocytes B : l'appellation « B » vient de la bourse de Fabricius, l'organe dans lequel les cellules B arrivent à maturité. Chez les autres vertébrés, la production des lymphocytes B s'effectue dans la moelle osseuse. Ils synthétisent et libèrent les anticorps, de ce fait elles jouent un grand rôle dans l'immunité humorale, par opposition à l'immunité cellulaire induite par les lymphocytes T. ils synthétisent aussi de l'interféron et contrôlent l'activité des macrophages.



Figure 8 : Lymphocyte.

2.2.2. Monocytes :

Les monocytes sont des leucocytes de la famille des agranulocytes qui évoluent en macrophage ou en cellule dendritique. Ce sont les plus grandes cellules circulant dans le sang. Rondes ou ovales, elles mesurent entre 15 et 25 micromètres de diamètre. Leur nombre est variable, physiologiquement inférieur à $1000 / \text{mm}^3$ soit 2 à 10 % des globules blancs, tout comme leur durée de vie, s'étalant de quelques jours à quelques mois. Les monocytes partagent le rôle de « benne à ordure » (phagocytaire) avec les neutrophiles. Ils possèdent un rôle additionnel en présentant des éléments pathogènes au lymphocyte B afin qu'il y ait de nouveau reconnaissance de la pathogénéicité et l'élaboration d'une réponse par anticorps. Après présentation des fragments d'antigène, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes produisant les anticorps spécifiques.

Les monocytes et les macrophages sont des cellules ayant essentiellement une fonction de phagocytose mais ils jouent aussi un rôle dans la phase cellulaire de l'inflammation. Les monocytes sont des cellules du sang et les macrophages sont issus de la transformation des monocytes après le passage de ceux-ci dans les tissus.

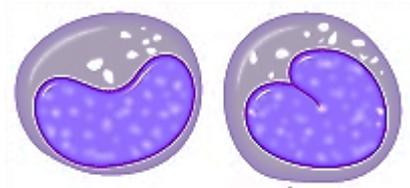


Figure 9 : Monocytes.

2.2.3. Macrophages :

Les macrophages sont de grosses cellules (20μ de diamètre) arrondies avec un noyau excentré et de nombreuses vacuoles dans son cytoplasme. Ils proviennent de la différenciation de certains leucocytes sanguins, les monocytes. C'est un phagocyte comme les macrophages. Ils participent à l'immunité innée en tant que cellule non-spécifique et participe aussi à l'immunité adaptative via le phénomène d'opsonisation. Ils phagocytent les débris cellulaires en plus des pathogènes. Comme les cellules dendritiques, ils sont capables de se comporter comme cellule présentatrice d'antigène.

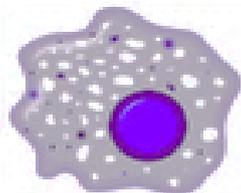


Figure 10 : Macrophage.

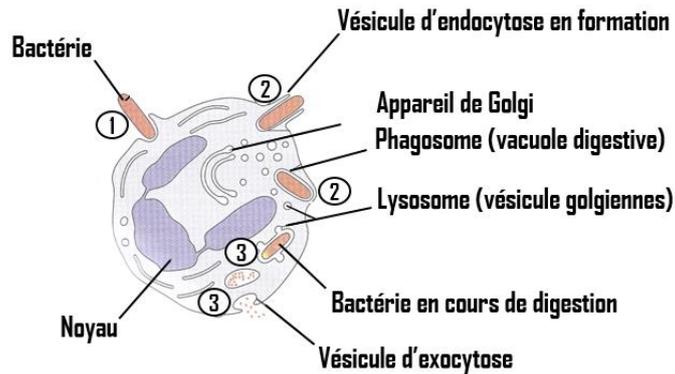


Figure 11 : Phases du processus de phagocytose par un macrophage : (1) adhésion, (2) internalisation (absorption), (3) digestion, (4) externalisation (rejet de déchets).

Tableau II : Constituants du plasma (valeurs exprimées en moyenne).

Éléments figurés du sang	Valeurs normales	
	Homme	Femme
Hématies	4,2 - 5,7 millions /mm ³	4 - 5,4 millions /mm ³
Hémoglobine (Hb)	13 - 18 g / 100 ml	12 - 16 g / 100 ml
Hématocrite (Ht)	45 - 52 %	37 - 46 %
Volume globulaire moyen (VGM)	80 - 95 µm ³	
Concentration corpusculaire		
Moyenne en hémoglobine (CCMH)	32 - 36 %	
Leucocytes	4 000 - 10 000 / mm³	
Polynucléaire neutrophiles	40 - 75 %	
Polynucléaires éosinophiles	1 - 4 %	
Polynucléaires basophiles	0 - 1 %	
Lymphocytes	20 - 45 %	
Monocytes	2 - 8 %	
Plaquettes	150 000 - 350 000 / mm³	

II. Grandes fonctions du sang :

En plus des fonctions de transport des gaz respiratoires et des nutriments précédemment décrites, le sang assure :

A. Hémostase :

L'hémostase est l'arrêt du saignement à travers un vaisseau lésé. Il vient du mot grec : **Haima** : sang et **Stasis** : arrêt.

Il regroupe l'ensemble des mécanismes naturels qui concourt à l'arrêt de saignement. L'hémostase est différente de l'homéostasie.

Pour qu'il y ait saignement il faut une brèche dans la paroi des vaisseaux par laquelle le sang sort sous l'effet de la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur du vaisseau. Grâce à une très grande capacité régulatrice, le système de l'hémostase contrôle la fluidité du sang à l'intérieur de l'arbre vasculaire et assure l'arrêt du saignement lors d'une blessure vasculaire. Il s'agit d'un des systèmes enzymatiques et cellulaires les plus complexes de l'organisme. Les principaux intervenants sont :

- ✓ les facteurs plasmatiques de la coagulation
- ✓ les plaquettes sanguines et
- ✓ la paroi vasculaire.

Les mécanismes naturels de l'hémostase sont normalement adéquats pour obturer la brèche et arrêter le saignement à travers les petits vaisseaux (artérioles et les veinules).

L'hémostase s'effectue en trois phases :

- ✓ le spasme vasculaire,
- ✓ la formation du clou plaquettaire et
- ✓ la coagulation ou formation du caillot.

Le succès de l'opération d'arrêt de l'hémorragie ainsi que le retour ad integrum de la circulation sanguine dépend leur coordination, par contre dans les conditions normales, un équilibre fragile prévient à la fois la thrombose et l'hémorragie.

Les plus rares saignements provenant de vaisseaux de moyen ou grand calibre ne sont pas en règle générale arrêtés par les seuls mécanismes classiques de l'hémostase.

Les saignements d'origine artérielle sont souvent plus graves que ceux d'origine veineuse parce que la pression artérielle est beaucoup plus haute que la pression veineuse. Cependant le premier manœuvre pour l'arrêt de saignement à travers une artère est la compression qui consiste à appliquer sur la blessure, une pression supérieure à la pression artérielle en attendant que le vaisseau lésé puisse être réparé chirurgicalement.

N.B: Si l'hémorragie veineuse survient dans les tissus, elle peut former un hématome (poche de sang cloisonnée). L'augmentation de pression au sein des tissus peut comprimer le vaisseau et arrêter l'hémorragie.

2. Spasme vasculaire :

La réaction immédiate d'un vaisseau blessé est le spasme par stimulation du muscle lisse vasculaire qui tente de réduire le diamètre du vaisseau à la zone de lésion. Ce spasme vasculaire peut provoquer l'adhérence des surfaces endothéliales opposées du vaisseau. Ce processus permet de stopper l'hémorragie en attendant la formation d'un caillot. Cependant, l'occlusion du vaisseau par constriction et adhérence des surfaces n'est possible que pour des vaisseaux de petites tailles. L'arrêt de l'hémorragie dépend finalement de la formation d'un clou plaquettaire et de la coagulation du sang. Les plaquettes participent à ces deux processus.

3. Formation du clou plaquettaire :

Les très petites déchirures de la paroi vasculaire sont très souvent obstruées par un clou plaquettaire plutôt que par un caillot sanguin. La réparation des déchirures vasculaires repose les activités des plaquettes sanguines. Lorsque celles-ci entrent en contact avec la surface vasculaire endommagée surtout la matrice sous-endothéliale dénudée, elles modifient aussitôt profondément certaines de leurs propriétés :

- ✓ elles s'hypertrophient et prennent une forme irrégulière avec formation de nombreux pseudopodes à leur surface,
- ✓ leurs protéines contractiles se contractent fortement, provoquant l'éclatement des granules et la libération de plusieurs substances actives,
- ✓ elles deviennent adhérentes et se fixent aux fibres de collagène du tissu lésé et à une protéine plasmatique appelée facteur von Willebrand,
- ✓ elles sécrètent aussi de l'ADP en abondance et fabriquent du thromboxane A₂.

L'ADP et le thromboxane A₂ stimulent à leur tour les plaquettes voisines qui, devenues adhérentes, s'accrochent à celles qui sont activées.

Ainsi, au niveau de la lésion, les tissus de proximité déclenchent un phénomène d'activation plaquettaire qui s'auto-amplifie aboutissant à l'accumulation des plaquettes et formation du clou plaquettaire. Au début, celui-ci est un peu lâche mais permet de circonscire la perte sanguine si l'ouverture vasculaire est petite. Ensuite, au cours de la coagulation sanguine, apparaissent des filaments de fibrine qui se fixent solidement aux plaquettes, formant un clou étanche et bien fixé.

Quand la lésion vasculaire est petite, le clou plaquettaire suffit à interrompre la fuite sanguine, mais si la brèche est importante, le saignement ne cessera que si un caillot sanguin s'ajoute au clou plaquettaire.

Les plaquettes sont en plus douées de contraction grâce à ses fibres de myosine et d'actine comme ceux des fibres musculaires. Pour éviter le développement d'un clou plaquettaire trop important, les cellules endothéliales sécrètent de la prostacycline et l'oxyde nitrique qui sont de puissants inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Le mécanisme d'obturation des minuscules déchirures par les plaquettes est capital et se déroulent plusieurs milliers de fois par jour dans les très petits vaisseaux. En effet, de nombreuses petites fentes dans la couche endothéliale sont le plus souvent obstruées par les plaquettes qui fusionnent avec les cellules endothéliales pour reconstituer la paroi endothéliale. Chez un individu qui possède peu de plaquettes, de très nombreuses petites hémorragies se produisent chaque jour dans tous ses tissus, notamment sous la peau, alors que ceci ne se produit pas chez les sujets sains.

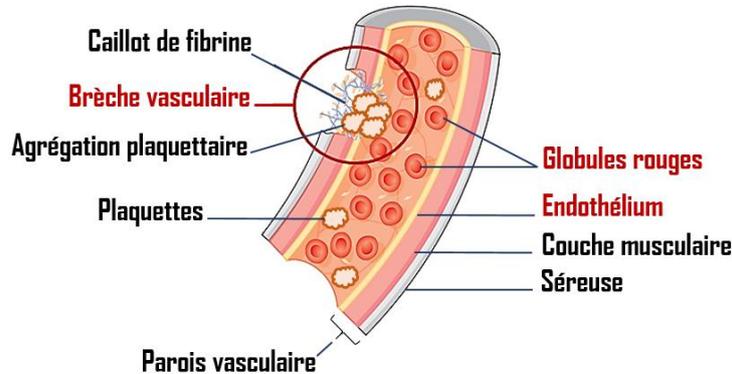


Figure 12 : Mécanismes d'activation plaquettaire et de dépôt de fibrine au niveau de la brèche vasculaire.

4. Formation du caillot sanguin : Coagulation du sang

La coagulation du sang est sa transformation en un gel solide appelé caillot ou thrombus. Celui-ci est constitué de filet de fibrine emprisonnant les cellules sanguines. La coagulation dépend de l'équilibre entre deux groupes de substances : les anticoagulants et les facteurs de coagulation. Si les substances anticoagulantes prédominent dans le plasma, le sang circulant ne se coagule pas, par contre si les facteurs de coagulation sont importants dans le plasma, le sang se coagule. Le sang se coagule plus vite en dehors des vaisseaux sanguins. La coagulation prend place autour du clou plaquettaire qu'elle renforce.

Les phénomènes qui aboutissent à la coagulation débutent dès l'apparition de l'effraction vasculaire. Le contact du sang avec le tissu sous-endothélial déclenche une cascade de réactions biochimiques et d'activation cellulaire. A chaque étape, une protéine plasmatique (facteur) est activée et catalyse la production d'autres facteurs. Ainsi l'action des facteurs pro coagulants « activés » dans la zone de la lésion domine par rapport à celle des anticoagulants, cet état de fait est à la faveur de la formation du caillot.

Les facteurs de coagulations sont numérotés de I à XIII suivant l'ordre dans lequel ils ont été découverts et non pas celui dans lequel ils interviennent. La plupart de ces facteurs sont des protéines plasmatiques secrétées par le foie et circulant sous forme inactives dans le sang jusqu'à ce qu'elles soient utilisées et activées dans le processus de coagulation.

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans le processus de coagulation. Lorsqu'elles sont activées, elles expriment à leur surface un phospholipide appelé facteur plaquettaire 3 (PF3). Celui-ci sert de co-facteur dans certaines étapes du processus de coagulation. La coagulation peut emprunter deux voies :

1. la voie intrinsèque ainsi nommée car tous les éléments qui lui sont indispensables sont dans le sang. Cette voie est plus lente.
2. la voie extrinsèque, ainsi nommée parce que les éléments cellulaires extérieurs du sang lui est nécessaire. Elle est la plus rapide.

Ces deux voies aboutissent à l'activation du facteur X qui favorise la formation de l'activateur de la prothrombine, cette dernière convertit la prothrombine en thrombine. La prothrombine formée, catalyse la transformation de fibrinogène en fibrine.

3.4. Mécanisme de la coagulation :

La coagulation se déroule en trois étapes principales :

- ✓ en réponse à une lésion vasculaire, une cascade de réactions biochimiques se produit, impliquant plus de douze facteurs différents de la coagulation. Le résultat final est la formation d'un complexe de substances active appelée facteur activateur de la prothrombine,
- ✓ l'activateur de la prothrombine catalyse la transformation de la prothrombine en thrombine,
- ✓ la thrombine agit comme un enzyme et catalyse la transformation du fibrinogène en filaments de fibrine qui enveloppent les plaquettes, les cellules sanguines et le plasma et donnent corps au caillot.

3.4.1. Transformation de la prothrombine en thrombine :

La lésion vasculaire ou la stimulation des substances activatrices plasmatiques active le facteur d'activation de la prothrombine, qui en présence du calcium, transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine ainsi formée, déclenche en 10 - 15 secondes, la polymérisation des molécules de fibrinogène en filaments de fibrine. Dans cette réaction, le facteur limitant est généralement la formation de l'activateur de la prothrombine car les réactions qui suivent sont très rapides.

Les plaquettes jouent également un rôle important dans la transformation de la prothrombine en thrombine. En effet, la majeure partie des prothrombines se lie initialement aux récepteurs de la prothrombine sur les plaquettes qui adhèrent au tissu lésé. Cette liaison accélère sa transformation en thrombine, qui se produit alors dans les tissus où le caillot est nécessaire.

Tableau I : Différents facteurs sanguins de la coagulation :

Facteurs de coagulation	Synonymes
Fibrinogène	Facteur I
Prothrombine	Facteur II
Thromboplastine tissulaire	Facteur III ; facteur tissulaire
Calcium	Facteur IV
Facteur V	Pro accélélerine ; facteur labile ; immunoglobuline (IgG)
Facteur VII	Accélérateur sérique de la conversion de la prothrombine ; proconvertine ; facteur stable
Facteur VIII	Facteur anti hémophilique ; globuline anti hémophilique ; facteur anti hémophilique A
Facteur IX	Fraction plasmatique de la thromboplastine ; facteur Christmas ; facteur anti hémophilique B
Facteur X	Facteur Stuart ; facteur Stuart-Prower
Facteur XI	Antécédent plasmatique de la thromboplastine ; facteur anti hémophilique C
Facteur XII	Facteur Hageman
Facteur XIII	Facteur stabilisant de la fibrine
Prékallcréine	Facteur Fletcher
Kininogène de forte masse moléculaire	Facteur Fitzgerald ; HMWK
Plaquettes	

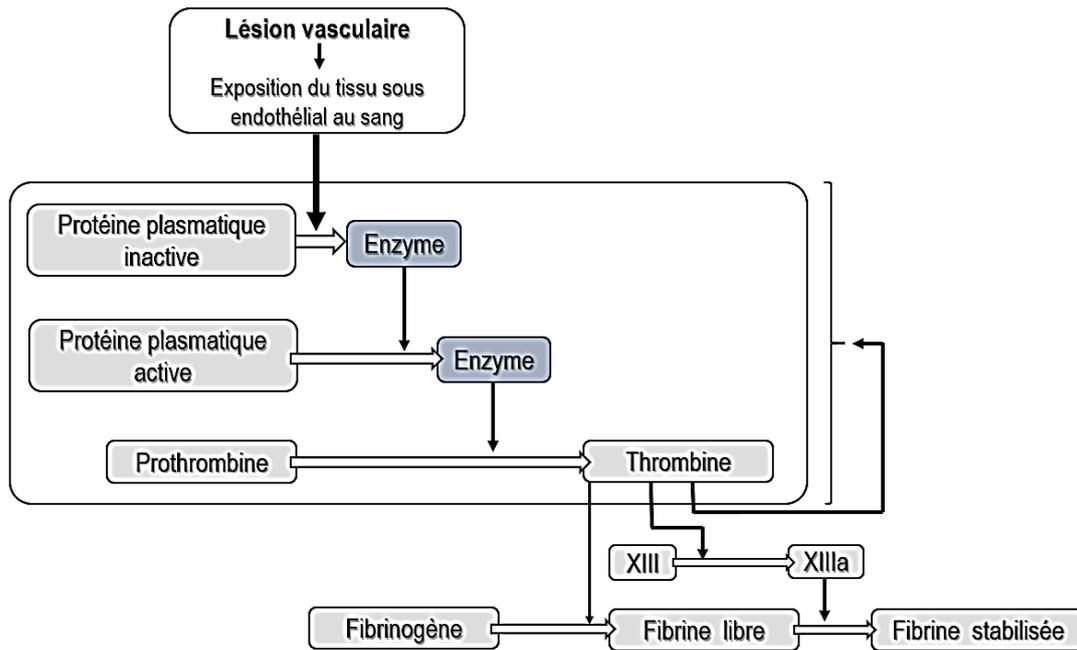


Figure 13 : Cascades de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de la fibrine stabilisée.

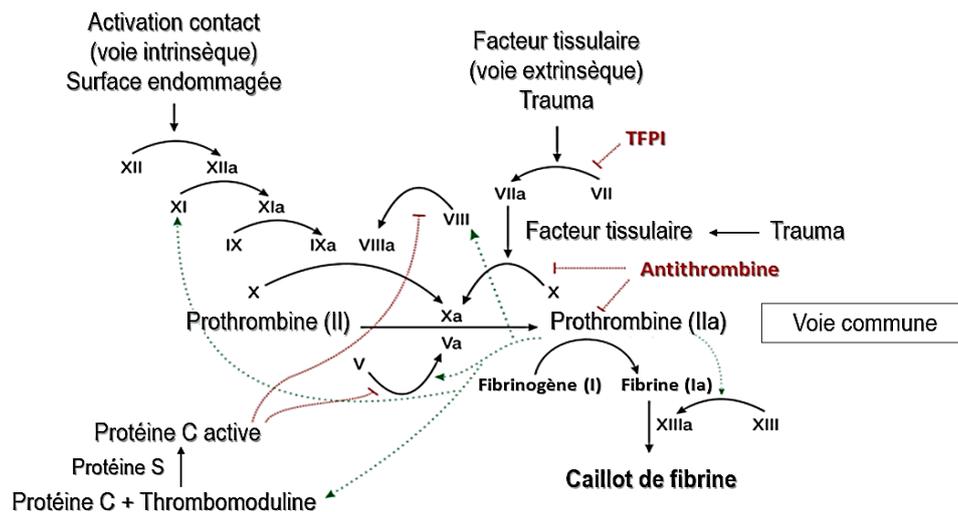


Figure 14 : Principales étapes de la formation du caillot de fibrine.

A noter que la thrombine active la production de fibrine, active le facteur XIII et stimule par effet rétroactif la chaîne de réaction aboutissant à sa propre production.

La prothrombine est une protéine plasmatique appartenant à la famille des α_2 -globulines, ayant un poids moléculaire de 68,7 kD. Sa concentration plasmatique normale est d'environ 15 mg/dl. Elle est instable et se scinde facilement en éléments plus petits parmi lesquels la thrombine, qui a un poids moléculaire de 33,7 kD, soit presque la moitié de celui de la prothrombine.

Continuellement synthétisée dans le foie, la prothrombine est consommée en permanence dans l'organisme pour la coagulation.

La thrombine est une protéine enzymatique ayant une activité protéolytique faible. Elle détache de chaque molécule de fibrinogène quatre peptides de petit poids moléculaire et laisse un monomère de fibrine qui, spontanément peut se polymériser avec d'autres monomères de fibrine pour former la fibrine.

3.4.1.1. Voies de formation de l'activateur de la prothrombine :

Il existe deux voies principales de formation de l'activateur de la prothrombine qui, en réalité, interagissent en permanence :

- ✓ la voie intrinsèque : commence dans le sang lui-même et
- ✓ la voie extrinsèque : commence par une lésion de la paroi vasculaire et des tissus environnants.

Dans ces deux voies, les protéines plasmatiques, appelées facteurs de la coagulation, jouent un rôle essentiel. Ce sont pour la plupart des formes inactives d'enzymes protéolytiques. Après leur conversion en facteurs actifs, leurs actions enzymatiques sont responsables des réactions successives aboutissant à la coagulation.

a) Voie extrinsèque :

La voie extrinsèque débute par le contact entre le sang et la paroi vasculaire lésée ou les tissus extravasculaires environnants, et déclenche la formation du complexe activateur de la prothrombine. Elle passe par :

- ✓ la libération de thromboplastine tissulaire : les tissus lésés libèrent un ensemble de substances qu'on appelle thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire. Elle contient notamment des phospholipides des membranes tissulaires et un complexe lipoprotéique qui se comporte en enzyme protéolytique.
- ✓ l'activation du facteur X : le complexe lipoprotéique de thromboplastine tissulaire s'associe au facteur VII en présence d'ions calcium pour transformer le facteur X inactif en facteur X activé (Xa).
- ✓ le facteur X activé se combine immédiatement aux phospholipides tissulaires issus de la thromboplastine tissulaire ou les phospholipides libérés par les plaquettes, et avec le facteur V. Cet ensemble forme le facteur activateur de la prothrombine. En quelques secondes, en présence d'ions calcium (Ca^{++}), celui-ci scinde la prothrombine en thrombine.

D'abord inactif au sein du complexe activateur de la prothrombine, le facteur V est activé par l'action protéolytique de la thrombine et le facteur V activé accélère fortement la formation de la thrombine.

La thrombine exerce une rétroaction positive par l'intermédiaire du facteur V qui accélère l'ensemble du phénomène dès qu'il a commencé.

b) Voie intrinsèque :

L'amorce de la formation de l'activateur de la prothrombine qui aboutit à la coagulation, consiste en une agression du sang lui-même, le contact du sang avec le collagène présent dans la paroi vasculaire lésée. Il se produit :

- ✓ l'activation du facteur XII et
- ✓ la libération de phospholipides plaquettaires.

Le contact direct du sang avec les fibres collagènes de la paroi vasculaire ou l'agression du sang modifie le comportement de deux facteurs de coagulation importants, le facteur XII et les plaquettes. Le facteur XII change sa conformation moléculaire, ce qui lui confère une activité enzymatique protéolytique. Il est alors appelé facteur « XII activé ».

Le « traumatisme » du sang active les plaquettes qui libèrent des phospholipides parmi lesquels se trouve une lipoprotéine appelée facteur plaquettaire III.

La voie intrinsèque de la coagulation passe par :

- ✓ l'activation du facteur XI. Le facteur XII activé est l'activateur enzymatique du facteur XI, et constitue la seconde étape de la voie intrinsèque. Cette réaction requiert la présence de kininogène HMW (high-molecular weight ou haut poids moléculaire), et est accélérée par la prékallistéine,
- ✓ l'activation du facteur IX par le facteur XI activé,
- ✓ l'activation du facteur X - rôle du facteur VIII :

Le facteur IX activé intervient conjointement au facteur VIII activé, aux phospholipides plaquettaires et au facteur III des plaquettes lésées pour activer le facteur X. Si le facteur VIII ou les plaquettes sont en quantité limitée, cette étape ne s'effectue pas correctement. Le facteur VIII manque chez les sujets hémophiles, et est pour cette raison appelé facteur anti hémophilique. Dans la thrombocytopénie, une autre maladie hémorragique, c'est le nombre de plaquettes qui est insuffisant.

- Le facteur X activé contribue à la formation du facteur activateur de la prothrombine - rôle du facteur V : Cette étape est identique dans la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. Le facteur V, les phospholipides plaquettaires ou tissulaires et le facteur X activé se combinent pour former le complexe activateur de la

prothrombine. Ce complexe scinde en quelques secondes la prothrombine en thrombine et déclenche ainsi la séquence finale de la coagulation.

c) Interaction entre les voies extrinsèque et intrinsèque :

En cas de lésion vasculaire, la coagulation débute simultanément dans les voies extrinsèque et intrinsèque. La thromboplastine déclenche la voie extrinsèque, alors que le contact du facteur XII et des plaquettes avec le collagène de la paroi déclenche la voie intrinsèque.

La principale différence entre les deux voies est que la voie extrinsèque peut être mise en jeu très rapidement, de manière explosive ; une fois commencée, sa vitesse d'activation n'est limitée que par la quantité de thromboplastine tissulaire libérée par les tissus lésés, et par les quantités de facteurs X, VII et V disponibles dans le sang. En cas de traumatisme tissulaire sévère, la coagulation peut survenir en 15 secondes. La voie intrinsèque est beaucoup plus lente et ne réalise la coagulation qu'en 1 à 6 minutes.

3.4.2. Transformation du fibrinogène en fibrine :

Le fibrinogène est une protéine plasmatique de grand poids moléculaire (340 kD). Il est synthétisé par le foie. Sa concentration plasmatique est de 100 à 700 mg/dl.

Les atteintes hépatiques peuvent être responsables d'une diminution de sa concentration plasmatique. Du fait de leur grande taille, peu de molécules de fibrinogène passent du compartiment sanguin vers les espaces interstitiels, et comme il est essentiel à la coagulation, les liquides interstitiels ne coagulent pratiquement pas. Cependant, lorsque la perméabilité capillaire augmente anormalement, le fibrinogène passe dans les liquides interstitiels en quantité suffisamment importante pour provoquer une coagulation similaire à celle du plasma et du sang.

La thrombine détache de chaque molécule de fibrinogène quatre peptides de petit poids moléculaire et laisse un monomère de fibrine qui, spontanément, peut se polymériser avec d'autres monomères de fibrine pour former la fibrine.

Ainsi, de nombreux monomères de fibrine se polymérisent en quelques secondes et forment de longs filaments de fibrine qui constituent les mailles du réseau du caillot. Au début de cette polymérisation, les monomères de fibrine sont maintenus entre eux par des liaisons hydrogènes faibles non covalentes, et les filaments nouvellement formés ne se croisent pas.

Ce caillot initial est fragile et facile à briser. Mais pendant les minutes suivantes, un autre processus consolide fortement le réseau de fibrine. Ce phénomène met en jeu le facteur stabilisant la fibrine normalement présente en petite quantité dans les globulines plasmatiques, mais également libéré par les plaquettes piégées dans le caillot. Le facteur stabilisant de la fibrine doit être activé pour agir sur les filaments de fibrine. La thrombine responsable de la formation de la fibrine active le facteur stabilisateur de la fibrine. Activé, le facteur stabilisant se comporte en enzyme et forme des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine, ce qui crée de multiples entrecroisements des filaments adjacents de fibrine et renforce considérablement la structure tridimensionnelle du réseau.

3.4.3. Formation du caillot sanguin :

Le caillot se compose d'un réseau de filaments disposés dans toutes les directions qui emprisonnent les cellules sanguines, les plaquettes et du plasma. Les filaments de fibrine adhèrent aux parois lésées des vaisseaux sanguins et empêchent la perte de sang.

Une fois formé, le caillot peut évoluer de deux façons différentes :

- ✓ il est peut être envahi par des fibroblastes qui y fabriquent du tissu conjonctif ou
- ✓ il peut se résorber.

D'ordinaire, le caillot formé sur une petite brèche de la paroi vasculaire est colonisé par des fibroblastes dans les heures qui suivent sa formation (lié en partie au moins à l'action d'un facteur de croissance sécrété par les plaquettes).

L'organisation fibreuse du caillot se poursuit pendant 1 à 2 semaines.

Par contre, en cas d'hémorragie tissulaire, quand des caillots se forment dans les tissus, des substances du caillot lui-même entrent en jeu et se comportent comme des enzymes qui dissolvent le caillot. Quelques minutes après sa formation, le caillot commence à se rétracter et en 20 à 60 minutes expulse la plus grande partie du liquide qu'il contient.

On appelle sérum le liquide expulsé, qui n'est plus du plasma puisqu'il ne contient plus de fibrinogène et quasiment plus de facteurs de coagulation. Le sérum ne peut pas coaguler en raison de l'absence de ces facteurs.

Les plaquettes sont indispensables à la rétraction du caillot. Elles contribuent à cette rétraction du caillot à l'aide de :

- ✓ la thrombosténine,
- ✓ l'actine et
- ✓ la myosine qu'elles contiennent ;

Ces protéines contractiles tirent sur les spicules plaquettaires fixés à la fibrine, ce qui contribue à réduire les dimensions du réseau de fibrine.

L'absence de rétraction du caillot témoigne d'un faible nombre de plaquettes dans le sang.

La rétraction du caillot est favorisée et accélérée par la thrombine et les ions calcium qui proviennent des mitochondries, du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi plaquettaire.

En se rétractant, le caillot rapproche les bords de la plaie vasculaire, ce qui contribue vraisemblablement à la dernière étape de l'hémostase.

3.5. Fibrinolyse :

Un caillot est un dispositif transitoire mis en place jusqu'à la réparation définitive du vaisseau. La fibrinolyse permet l'élimination du caillot dès que la cicatrisation est définitive. Ce processus est enclenché par la sécrétion, au départ des cellules endothéliales saines, de l'activateur tissulaire du plasminogène. Cette substance va activer la transformation du plasminogène (présent au sein du caillot) en plasmine. Cette enzyme protéolytique (capable de détruire des protéines) désintègre la fibrine du caillot. La fibrinolyse débute dans les 48 heures suivant la lésion et se poursuit pendant plusieurs jours jusqu'à l'élimination du caillot.

3.5.1. Lyse des caillots –plasmine :

Parmi les protéines plasmatiques, se trouve une globuline, le plasminogène ou profibrinolyse qui, après activation, devient la plasmine ou fibrinolyse.

La plasmine est un enzyme protéolytique analogue à la trypsine, l'enzyme digestif protéolytique le plus important de la sécrétion pancréatique. La plasmine digère les filaments de fibrine et d'autres protéines de la coagulation comme le fibrinogène, les facteurs V, VIII, XII et la prothrombine. C'est pourquoi, lorsque la plasmine est produite, elle peut lyser un caillot en détruisant la plupart de ces composants, causant parfois une hypocoagulabilité du sang.

Lors de la formation d'un caillot, de grandes quantités de plasminogène sont piégées dans le caillot avec d'autres protéines plasmatiques. Mais tant qu'il n'est pas activé, il ne devient pas de la plasmine et ne peut lyser le caillot. Les tissus lésés et l'endothélium vasculaire libèrent très lentement un puissant activateur, l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) qui, environ 24 heures après l'arrêt du saignement par le caillot, transforme le plasminogène en plasmine, qui peut alors éliminer le caillot. En fait, c'est de cette manière que sont réperméabilisés beaucoup de petits vaisseaux sanguins dans lesquels la circulation avait été interrompue par des caillots. Ainsi, un des rôles les plus importants de ce système est d'éliminer de très petits caillots situés dans de très petits vaisseaux périphériques qui pourraient être occlus si cette voie n'existait pas.

3.6. Application clinique :

Généralement dans les pathologies hépatiques, la concentration plasmatique de la prothrombine diminue en 24 heures à un niveau ne permettant plus d'assurer la coagulation normale. Ainsi la cirrhose, les hépatites et les atrophies hépatiques favorisent le saignement par diminution de la coagulation. La production hépatique des facteurs de coagulation est également diminuée dans l'avitaminose K.

La vitamine K est indispensable à la synthèse hépatique de cinq des facteurs de coagulation les plus importants :

- ✓ la prothrombine,
- ✓ le facteur VII,
- ✓ le facteur IX
- ✓ le facteur X et
- ✓ la protéine C.

En l'absence de vitamine K, le déficit sanguin en ces facteurs de coagulation expose à de sérieux risques hémorragiques.

La vitamine K est synthétisée en permanence par les bactéries intestinales et il est donc très rare qu'une avitaminose K résulte simplement de son absence dans l'alimentation (excepté chez le nouveau-né, avant qu'il n'ait constitué sa flore bactérienne intestinale).

Par contre, on observe souvent une carence en vitamine K dans les pathologies gastro-intestinales qui s'accompagnent d'une mauvaise absorption intestinale des graisses, car la vitamine K est liposoluble et est généralement absorbée dans le sang en même temps que les graisses.

Une des causes les plus fréquentes de carence en vitamine K est une insuffisance de sécrétion biliaire

- ✓ soit du fait d'une obstruction des canaux biliaires,
- ✓ soit du fait d'une maladie hépatique) car en l'absence de bile, la digestion et l'absorption des graisses se font très mal, ce qui diminue dans le même temps l'absorption de vitamine K.

C'est ainsi que les maladies hépatiques sont souvent responsables d'une diminution de la production de prothrombine et d'autres facteurs de la coagulation en raison d'une mauvaise absorption de la vitamine K et d'un défaut de synthèse par les cellules hépatiques malades.

Pour cette raison, les patients qui présentent une maladie hépatique ou une obstruction des canaux biliaires sont traités par une injection de vitamine K avant toute intervention chirurgicale.

En principe, si les cellules du parenchyme hépatique assurent 50 pour cent de la fonction hépatique normale, l'administration de vitamine K 4 à 8 heures avant l'intervention permet de produire suffisamment de facteurs de coagulation pour éviter les saignements excessifs pendant l'opération.

Saignement : est une anomalie de l'hémostase qui survient en cas de déficit en l'un des facteurs de la coagulation.

Nous retenons trois circonstances favorisant les saignements :

- (1) le déficit en vitamine K,
- (2) l'hémophilie et
- (3) la thrombocytopénie ou thrombopénie (manque de plaquettes).

Héparine :

Autre agent anticoagulant puissant, l'héparine n'est normalement présente qu'en faible quantité dans le sang et n'a d'action anticoagulante que dans certaines conditions physiologiques. Par contre, elle est largement utilisée en thérapeutique, à concentration beaucoup plus élevée, pour empêcher la coagulation intra vasculaire.

La molécule d'héparine est un polysaccharide conjugué fortement chargé négativement qui n'a pas ou peu de propriété anticoagulante intrinsèque ; par contre, sa liaison avec l'antithrombine III multiplie par cent à mille fois la capacité de fixation de l'antithrombine III avec la thrombine, ce qui lui confère ses propriétés anticoagulantes. Ainsi, en présence d'un excès d'héparine, l'épuration de la thrombine du sang circulant est quasiment instantanée.

Outre la thrombine, le complexe héparine-antithrombine III élimine plusieurs autres facteurs de coagulation, ce qui renforce l'effet anticoagulant. Il s'agit en particulier des Facteurs XII, XI, IX et X.

L'héparine est synthétisée par de nombreuses cellules de l'organisme, mais en quantités particulièrement importantes par les mastocytes basophiles situés dans le tissu conjonctif péri capillaire. Ces cellules sécrètent continuellement de petites quantités d'héparine qui diffusent dans la circulation.

Les polynucléaires basophiles sanguins, qui sont fonctionnellement identiques aux mastocytes, libèrent également de petites quantités d'héparine dans le plasma.

Les mastocytes sont très nombreux dans le tissu péri capillaire des poumons et dans une moindre mesure du foie.

On comprend bien que de grandes quantités d'héparine soient utiles dans ces régions si l'on sait que les capillaires du poumon et du foie reçoivent beaucoup de caillots formés dans le sang veineux qui s'écoule à faible débit ; la présence d'héparine prévient alors l'extension de ces caillots.

3.6.1. Hémophilie :

L'hémophilie est une maladie hémorragique qui touche presque exclusivement les sujets de sexe masculin. Dans 85 pour cent des cas, elle est liée à une anomalie ou un déficit en facteur VIII ; ce type d'hémophilie est appelé hémophilie A, ou hémophilie classique, et touche un homme sur 10 000 aux Etats-Unis.

L'hémophilie est liée dans 15 pour cent des cas restants à un déficit en facteur IX. Les facteurs VIII et IX sont génétiquement transmis par un chromosome X sur le mode récessif, ce qui explique la quasi-absence de femmes hémophiles car le plus souvent l'autre chromosome X porte le gène normal.

Par contre, si l'un des chromosomes X porte un gène muté, la femme est porteuse de l'hémophilie et peut transmettre la maladie à la moitié de sa descendance masculine alors que la moitié de sa descendance féminine sera porteuse de l'hémophilie.

Le risque hémorragique associé à l'hémophilie peut être plus ou moins sévère en fonction du type de l'anomalie génétique. En principe, les saignements ne se produisent qu'après un traumatisme mais chez certains patients, une hémorragie grave et prolongée peut résulter d'un traumatisme minime. De plus, le saignement peut souvent se poursuivre des semaines après l'extraction d'une dent.

Le facteur VIII est constitué d'un élément de grand poids moléculaire, de l'ordre de 1 000 kD, et d'un plus petit élément d'environ 230 kD. Cet élément plus petit joue un grand rôle dans la voie intrinsèque d'activation de la coagulation et le déficit en cet élément est responsable de l'hémophilie A. La perte du plus grand des deux éléments du Facteur VIII est responsable d'une autre maladie hémorragique aux caractéristiques légèrement différentes, appelée maladie de Willebrand.

L'injection de facteur VIII purifié est le seul traitement efficace chez un patient atteint d'hémophilie A qui présente une hémorragie sévère et prolongée. Le coût de ce traitement est très élevé et son utilisation est limitée car il peut être extrait uniquement à partir de sang humain, et en très petites quantités.

3.6.2. **Situations thromboemboliques :**

3.6.2.1. **Thrombus et emboles :**

On appelle thrombus, un caillot anormalement formé dans un vaisseau sanguin. Quand un caillot s'est formé, le courant sanguin qui le longe continuellement risque de le détacher et de l'entraîner dans la circulation, et

On appelle embolies des caillots qui flottent ainsi librement dans le courant sanguin. Les embolies provenant des artères de gros calibre ou du cœur gauche vont vers la périphérie et peuvent obstruer de petites artères du cerveau, du rein ou d'autres territoires. Les embolies nées dans le réseau veineux ou du cœur droit migrent dans les vaisseaux pulmonaires et peuvent provoquer des embolies pulmonaires.

3.6.2.1.1. **Facteurs thromboemboliques :**

Deux facteurs favorisent les maladies thromboemboliques chez l'Homme :

(1) La rugosité de la surface endothéliale vasculaire : Survient au cours de l'athérosclérose, d'un état infectieux ou d'un traumatisme. Elle est susceptible de déclencher le processus de la coagulation.

(2) Le sang a tendance à coaguler lorsqu'il s'écoule très lentement (Stase) dans les vaisseaux sanguins cependant de petites quantités de thrombine et d'autres facteurs pro coagulants sont formés en permanence.

Ces substances sont normalement éliminées du sang par le système macrophagique, essentiellement par les cellules de Kupffer hépatiques. En cas d'écoulement sanguin lent, les concentrations locales de facteurs pro coagulants augmentent suffisamment pour déclencher la coagulation, alors qu'en cas d'écoulement sanguin rapide les facteurs pro coagulants formés sont rapidement dilués dans le flux sanguin puis éliminés du sang lors de leur passage hépatique.

3.6.2.1.2. **Quelques pathologies thromboemboliques :**

a. **Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :**

Il arrive parfois que la coagulation se déclenche dans un territoire vasculaire étendu et conduise à ce qu'on appelle une coagulation intra vasculaire disséminée. Celle-ci résulte souvent de la présence dans l'organisme de grandes quantités de tissus lésés qui libèrent dans le sang de grandes quantités de thromboplastine tissulaire. Les caillots sont souvent de petite taille mais nombreux, et obstruent une grande partie des petits vaisseaux périphériques.

Au cours du choc septique, les bactéries ou les toxines bactériennes, en particulier les endotoxines déclenchent les mécanismes de la coagulation. L'obstruction des petits vaisseaux périphériques réduit de façon importante l'approvisionnement tissulaire en oxygène et en nutriments, ce qui aggrave encore le tableau de choc. Ces phénomènes expliquent en partie l'importance de la mortalité (au moins 85 pour cent) au cours du choc septique. La coagulation intra vasculaire disséminée se traduit notamment par la survenue d'hémorragies chez le patient, liées à la consommation en grande quantité des facteurs de la coagulation par les phénomènes thrombotiques disséminés, qui sont alors en quantité insuffisante pour assurer une hémostase.