



NOTES DE COURS

HÉMATOLOGIE FONDAMENTALE ET HÉMOSTASE

140-421-SH

Pondération : 3-3-2

2,66 unités

Programme de Technologie d'analyses biomédicales (140.C0)

Département des Technologies de laboratoire

SESSION HIVER 2026

Groupe 1201

A comme préalables relatifs :

Instrumentation spécialisée (140-211-SH)

Biologie humaine (101-200-SH)

Chimie appliquée aux analyses biomédicales 2 (202-200-SH)

Est préalable absolu à :

Pathologies hématologiques (140-521-SH)

Enseignante : Jean-François Lachance

joannie.bruneau@cegepsherbrooke.qc.ca

Département des Technologies de laboratoire, bureau 62-114

Tél. : 564-6350 poste: 4170

HÉMOSTASE



COURS #1

Introduction
Étapes de l'hémostase
Tests de laboratoire



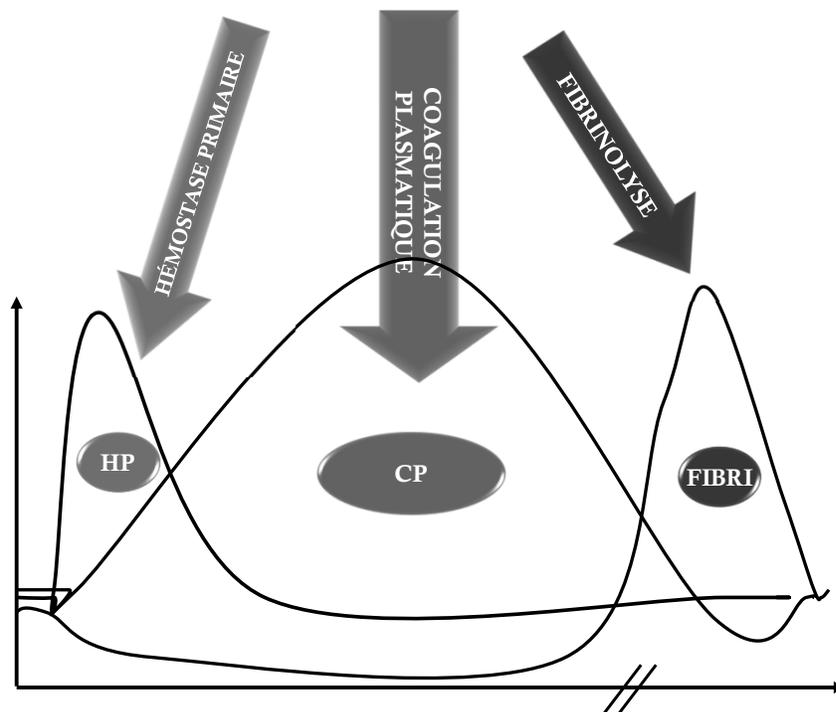
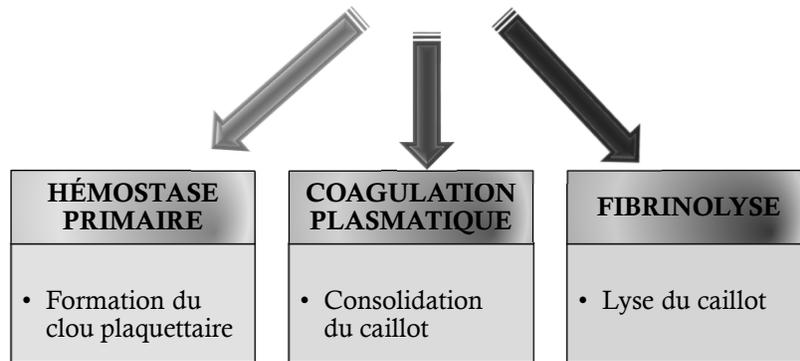
HISTORIQUE

- ◆ Les premiers signes d'un problème d'hémorragie ont été observés lors de la circoncision. Cette dernière était obligatoire à une certaine époque.
- ◆ Si le premier bébé de la famille était atteint, on pouvait donc cesser cette intervention pour les autres garçons de la famille.
- ◆ La famille de la reine Victoria était touchée par cette pathologie.
- ◆ On observait à ce moment, les complications de l'hémophilie.

HISTORIQUE

- ◆ Au 19^e siècle, des chercheurs ont commencé à s'intéresser à la formation du caillot.
- ◆ On s'intéresse aussi particulièrement aux ions calcium.
- ◆ On commence à faire des schémas de l'hémostase.
- ◆ Dans les environs de 1950, les protéines impliquées dans l'hémostase ont été numérotées.

L'HÉMOSTASE



PHÉNOMÈNE HÉMOSTATIQUE

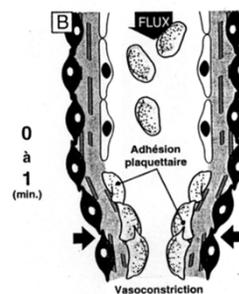
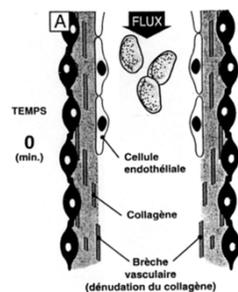
DÉFINITION :

- ◆ Phénomène simple qui se produit plusieurs fois par jour dans l'organisme.
- ◆ Phénomène physiologique qui arrête l'hémorragie.
- ◆ La propriété du système circulatoire par laquelle le sang est maintenu à l'intérieur des vaisseaux s'appelle hémostase.
- ◆ Dépend de 4 systèmes :
 - Système vasculaire
 - Système plaquettaire
 - Facteurs de coagulation
 - Système fibrinolytique

VASOCONSTRICTION RÉFLEXE

1- Aïe!!! *****!!!

⇒ Surprise : ne saigne pas!

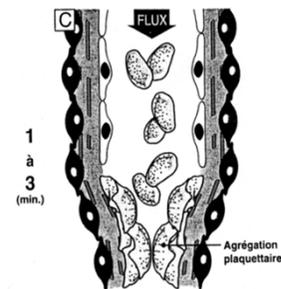


⇒ Vasoconstriction réflexe

HÉMORRAGIE EXTERNE OU INTERNE

- 2- Regarde après 10 secondes
- ❖ Sang apparaît (écoulement)
 - ❖ Pourquoi? Lésion vasculaire

Le sang rencontre
un tissu inhabituel



⇒ Adhésion plaquettaire

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

3- ARRÊT ASSEZ RAPIDE DU SAIGNEMENT

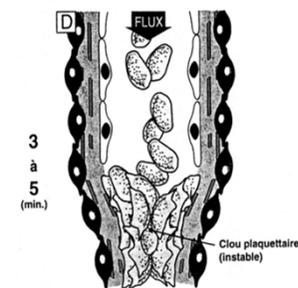
- ❖ Mécanisme d'urgence : Mais insuffisant
- ❖ Formation d'un clou plaquettaire

(pas solide) :

- Adhésion
- Activation
- Sécrétion
- Agrégation



Les plaquettes
s'attachent ensemble



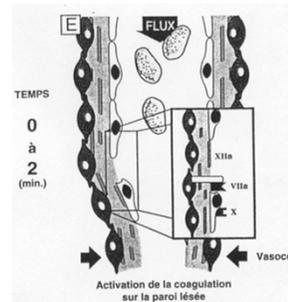
⇒ Formation du thrombus blanc

LA COAGULATION PLASMATIQUE

4- Par la suite:

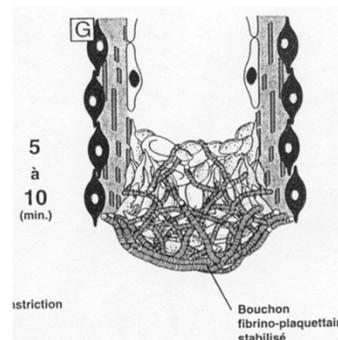
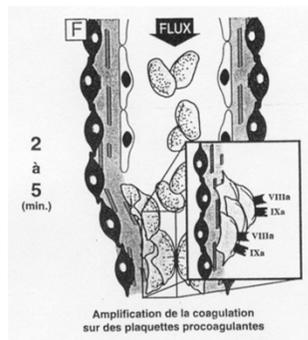
- ❖ Le caillot devient plus solide
- ❖ Il y a formation de la galle
- ❖ Si on arrache la galle ⇒ ça recommence à saigner

Consolidation du clou plaquettaire par de la fibrine



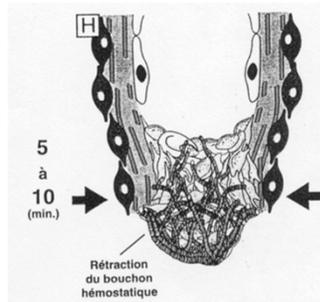
N.B.: Le facteur XII est activé par la paroi lésée et le III est expulsé des cellules endothéliales brisées (sera vu en détail au cours 3 et 4)

LA COAGULATION PLASMATIQUE



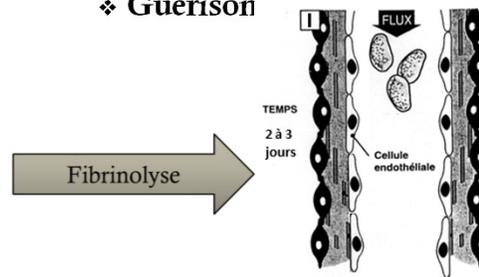
LA FIBRINOLYSE

5- Rétraction du bouchon fibro-plaquettaire

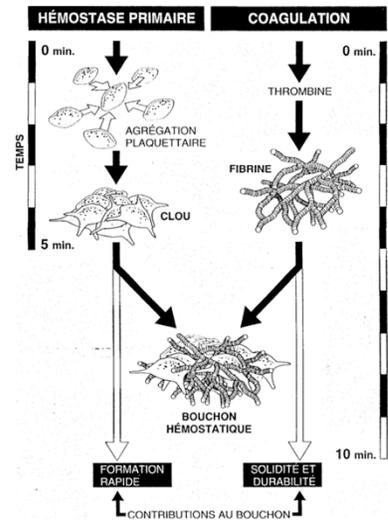


6- Régénération des tissus, le caillot est détruit

❖ Guérison



La cascade de l'hémostase primaire et de la coagulation plasmatique



CONTRÔLE DE L'HÉMOSTASE

Comment peut-on expliquer que l'hémostase reste localisée au niveau de la lésion et que le caillot ne s'étend pas très loin au-delà de la lésion?

- ⇒ Actions contrôlées + (activation) ou – (inhibition)
- ⇒ Dans lésion : Substances ou conditions qui favorisent la coagulation
- ⇒ Ailleurs : Substances ou conditions qui défavorisent la coagulation

L'ÉQUILIBRE LOCAL

EFFETS THROMBOTIQUES

Formation de thrombose

- o subst. qui favorise HP (↑)
- o subst. qui favorise CP (↑)
- o subst. qui défavorise la fibrinolyse (↓)

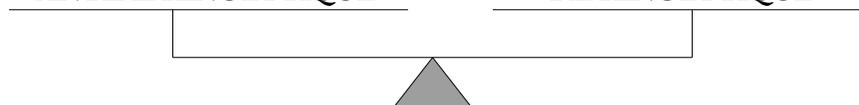
ANTIFIBRINOLYTIQUE

EFFETS ANTITHROMBOTIQUES

Pas de thrombose

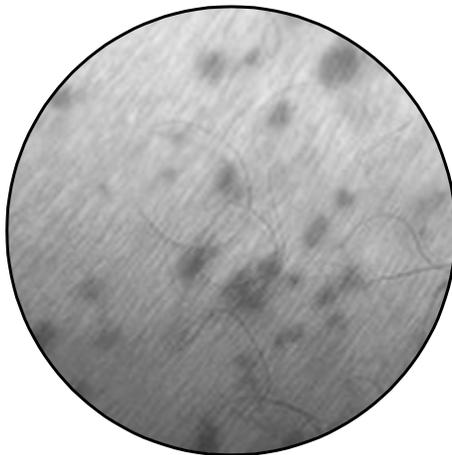
- o subst. qui défavorise HP (↓)
- o subst. qui défavorise CP (↓)
- o subst. qui favorise la fibrinolyse (↑)

FIBRINOLYTIQUE



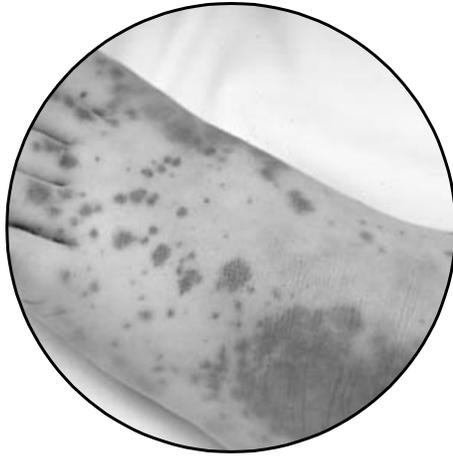
PERTURBATION DE L'HÉMOSTASE

- ◆ Lorsqu'on rencontre des perturbations du système vasculaire, du système plaquettaire, des facteurs de coagulation ou du système fibrinolytique, il est possible d'observer des signes physiques chez le patient atteint de troubles hémostatiques :
 - ◆ Pétéchies
 - ◆ Purpura
 - ◆ Ecchymose
 - ◆ Hématome
 - ◆ Hémorragie (interne ou externe)



PÉTÉCHIES

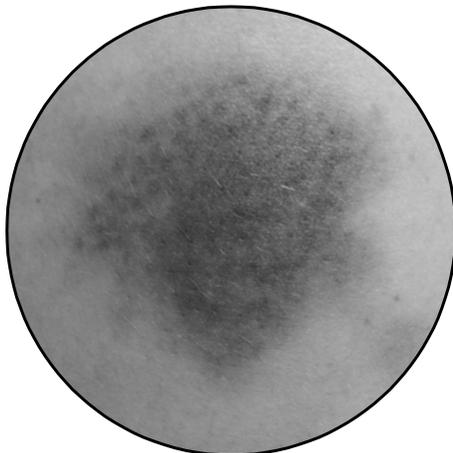
- Petits points rouges de la grosseur d'une tête d'épingle que l'on retrouve sur la peau et les muqueuses.
- Elles peuvent être dues à une ↑ de la perméabilité des VS (pas de bris de vaisseau).



PURPURA

·Lésions plus marquées que les pétéchies dues à une ↑ de la perméabilité (lésions plus grosses que celles causées par les pétéchies, elles sont regroupées et agglomérées).

·Peut être dû à une anomalie vasculaire ou une thrombopénie.



ECCHYMOSE

·Extravasation sanguine s'étendant sur quelques cm.

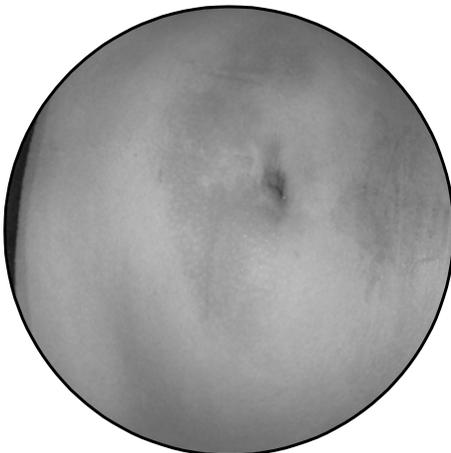
·Sortie de sang due à une maladie VS due à une lésion vasculaire que l'on décrit comme une rupture spontanée ou traumatique d'une veine ou d'une veinule.



HÉMATOME

·Infiltration de sang dans les tissus sous-cutanés (muscles).

·Il y a déformation et à la palpation, il y a une masse.



HÉMORRAGIE

·Infiltration de sang dans les tissus sous-musculaires avec diffusion dans l'espace interstitiel.

·Il y a déformation et rigidité abdominale.

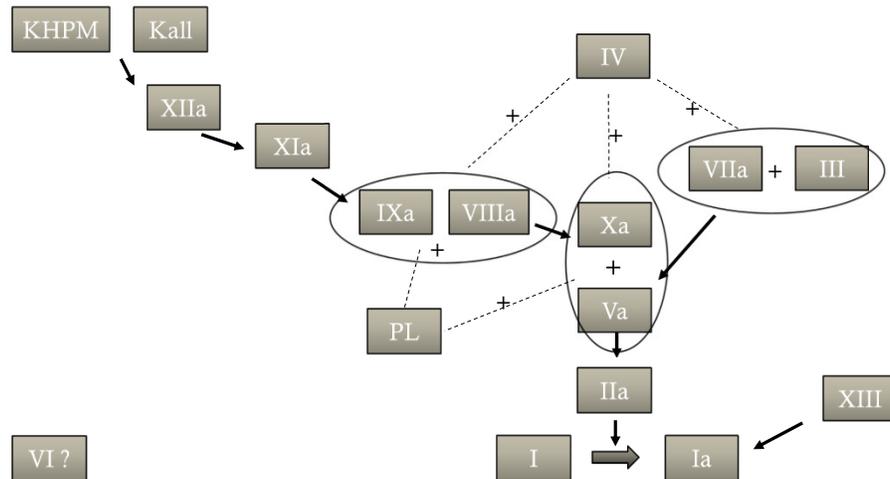
POUR ÉVALUER L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

- ◆ Numération plaquettaire
- ◆ Test d'agrégation plaquettaire
 - PFA 100
 - Agrégation plaquettaire

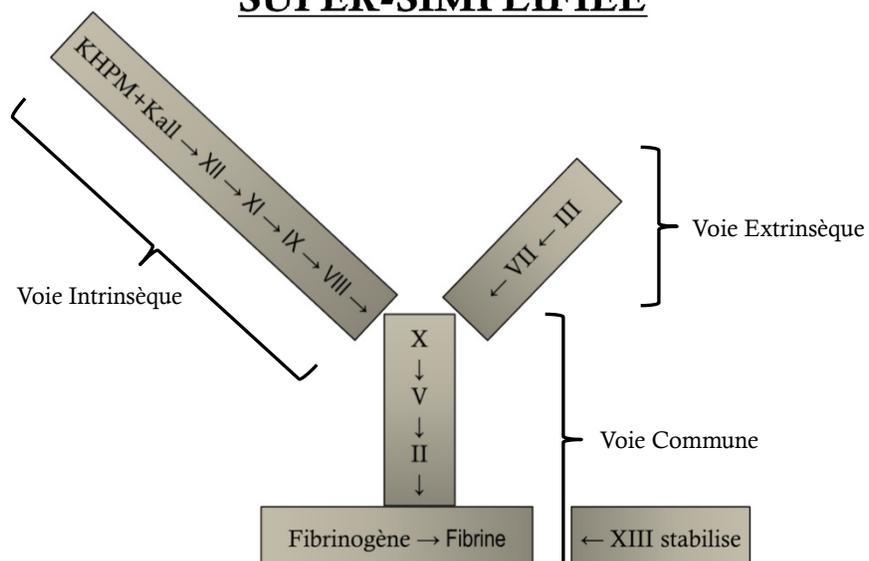
POUR ÉVALUER LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ TP (temps de prothrombine) ou (temps de Quick) : Évaluation des voies extrinsèque et commune
 - ◆ Résultat en secondes
- ◆ TTPa (temps de thromboplastine partielle activée) ou TCA (temps de céphaline activée) : Évaluation des voies intrinsèque et commune
 - Résultat en secondes
- ◆ TT (temps de thrombine) : Évaluation de la disponibilité du fibrinogène
 - Résultat en secondes
- ◆ Dosage du fibrinogène : Dosage quantitatif du fibrinogène disponible
 - ◆ Résultat en g/L

CASCADE DE LA COAGULATION PLASMATIQUE SIMPLIFIÉE



CASCADE DE LA COAGULATION PLASMATIQUE SUPER-SIMPLIFIÉE



TP (TEMPS DE PROTHROMBINE)

- ◆ Pour ce dosage, notre réactif est de la thromboplastine tissulaire avec calcium (facteurs III et IV)
- ◆ La thromboplastine calcique est ajoutée à un plasma 2 : 1 prélevé sur un tube avec du citrate de Na (Tube bouchon bleu ciel)
- ◆ Le temps requis pour l'apparition d'un caillot de fibrine est mesuré en secondes.
- ◆ C'EST TOUT !

Section de l'encart de compagnie retrouvé dans votre cahier de laboratoire

Réactifs

Contenu des coffrets

Coffret pour	8 x	2 ml : code OUHP 13, ou
Coffret pour	10 x	4 ml : code OUHP 29, ou
Coffret pour	10 x	10 ml : code OUHP 49, ou
Coffret pour	12 x	20 ml : code OUHP 47

Composition

Réactif Thrombore® S : Thromboplastine lyophilisée, obtenue à partir de placenta humain, de chlorure de calcium et de stabilisateurs

Agents de conservation : Gentamicin (0,1 g/l),
5-chloro-2-méthyl-4-isothiazol-3-on et
2-méthyl-4-isothiazol-3-on (max. 20 mg/l)

Mise en garde et précaution d'emploi

1. Ne doit être employé que pour un usage *in vitro*.
2. Réactif Thrombore® S est préparé à partir de placentas humains. Certains étapes du processus de fabrication permettent d'éliminer et/ou d'inactiver les virus éventuellement présents. Indépendamment de cela, tout produit obtenu à partir de tissu ou de liquide humain doit être manipulé avec les précautions nécessaires en cas de risque biologique, dans la mesure où on ne peut exclure totalement tout risque d'infection.

Préparation des réactifs

Reconstituer Réactif Thrombore® S avec le volume d'eau distillée indiqué sur l'étiquette du flacon, et le porter à +37 °C avant emploi. Attention : une fois atteint +37 °C, le réactif doit rester au moins 30 min à cette température, même si sur certains appareils il est maintenu à une autre température.

Stabilité et conditions de conservation

Non ouvert, le Réactif Thrombore® S se conserve à +2/+8 °C jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Stabilité après reconstitution :

8 heures à +37°C (flacon ouvert)
2 jours à +15/+25°C (flacon ouvert)
5 jours à +2/+8°C (flacon fermé)

Remarque concernant la péremption du réactif : le contrôle utilisé (par ex. le Plasma de contrôle N) est trouvé en dehors du domaine théorique.

Section de l'encart de compagnie retrouvé dans votre cahier de laboratoire

Réalisation du test

Le Réactif Thromborel® S peut être utilisé sur un grand nombre de coagulomètres. Respecter les instructions du fabricant !

Méthode manuelle :

Pipeter dans un tube à essai préchauffé à + 37 °C	
plasma citraté	100 µl
laisser incuber 1 min à + 37 °C	
Réactif Thromborel® S (thermostaté à +37 °C)	200 µl
déclencher le chronomètre ou la chambre de mesure du coagulomètre au moment de l'addition du Réactif Thromborel® S, et mesurer le temps de coagulation	

Réalisation automatique du test :

Des applications spécifiques à certains coagulomètres peuvent être demandées auprès de Dade Behring.

Contrôle de qualité interne

Domaine normal : Plasma de contrôle N, Ci-Trol® niveau 1

Domaine thérapeutique: Plasma de contrôle P, Plasma de contrôle U, Ci-Trol® niveau 2,
Ci-Trol® niveau 3

TT (TEMPS DE THROMBINE)

- ◆ Pour ce dosage, notre réactif est de la thrombine bovine (facteur IIa)
- ◆ La thrombine est ajoutée à un plasma 1 : 1 prélevé sur un tube avec du citrate de Na (Tube bouchon bleu ciel)
- ◆ Le temps requis pour l'apparition d'un caillot de fibrine est mesuré en secondes.
- ◆ C'EST TOUT !

Section de l'encart de compagnie TT retrouvé dans votre cahier de laboratoire

Réactif

Conditionnement

Thromboclotin* : coffret 10 x pour 10 ml, code 281007**

Composition

Thrombine bovine lyophilisée et stabilisée

Mises en garde et précautions d'emploi

Réservé à un usage *in vitro*.

Préparation du réactif

Reconstituer le contenu d'un flacon de Thromboclotin* avec 10 ml d'eau distillée, et mélanger avec précaution.

Une fois reconstitué, le réactif est prêt à l'emploi. Il contient environ 2,5 unités NIH de thrombine/ml. Mélanger de nouveau avec précaution avant emploi.

Stabilité et conditions de conservation

Le contenu lyophilisé du flacon non ouvert se conserve à +2/+8°C jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Stabilité après reconstitution :

1 semaine à +2/+8°C

3 jours à +15/+22°C

jusqu'à 1 mois à -20°C, à condition de congeler le réactif immédiatement après sa reconstitution (ne le congeler qu'une seule fois).

Les différents automates de coagulation ont des données de stabilité spécifiques.

Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

a) Mélanger avec précaution 9 volumes de sang veineux prélevé extemporanément + 1 volume de solution de citrate de sodium 0,11 mol/l.

b) Dès que possible, centrifuger 10 minutes à 1500 - 2000 rcf** (env. 3000 1/mn). Transférer le plasma dans un tube à essai en plastique, et le conserver dans le tube fermé jusqu'au moment du test. Le tester dans les 2 heures.

Valeurs normales

15 - 22 secondes

Des déviations systématiques par rapport à ce domaine peuvent être dues à l'automate utilisé. Eventuellement, déterminer son propre domaine de référence.

Remarque

Un allongement du temps de thrombine pouvant indiquer aussi bien un trouble de la polymérisation de la fibrine que la présence d'héparine (par ex. en cas de contamination par l'héparine due à un prélèvement sanguin mal effectué), on peut effectuer une différenciation à l'aide d'un Temps de Batroxobine (venin de serpent Bothrops atrox).

Caractéristiques du test

Précision

La précision du Thromboclotin* sur le Sysmex® CA-1500 a été testée 8 fois sur 5 jours avec le Plasma de contrôle N et un pool de plasmas pathologiques. Le coefficient de variation de répétabilité a été trouvé entre 1,3 et 1,9%, et le coefficient de variation de reproductibilité entre 2,4 et 7,6%.

Garantie

L'action de ce produit est garantie s'il est utilisé selon les indications du coffret et de cette notice. Dade Behring n'est pas responsable de la qualité ni de l'adéquation du produit si celui-ci est utilisé à d'autres fins que celles indiquées, et ne pourra en aucun cas être poursuivi pour des dommages survenus en dehors des garanties contractuelles.

Sysmex est une marque déposée de SYSMEX CORPORATION aux USA, en Allemagne et dans d'autres pays.

Ci-Trol est une marque déposée de Dade Behring Inc. aux USA, en Allemagne et dans d'autres pays.

* Thromboclotin est une marque déposée de Dade Behring Inc. ou d'une de ses sociétés associées en Allemagne ou dans d'autres pays.

** non disponible aux USA

Section de l'encart de compagnie TT retrouvé dans votre cahier de laboratoire

Réalisation du test

Réalisation manuelle :

Dans des tubes de coagulation préchauffés, pipeter selon l'ordre suivant :		
	plasma	plasma de contrôle
plasma	0,2 ml	0,2 ml
plasma de contrôle		0,2 ml
préchauffer pendant 1-2 minutes dans le bain-marie à +37°C, ou pendant 2-4 minutes dans le bloc thermal à +37°C.		
Solution de Thromboclotin* reconstituée (ne pas préchauffer)	0,2 ml	0,2 ml
Déclencher le chronomètre au moment de l'addition du Thromboclotin*.		

Toujours réaliser les mesures en double.

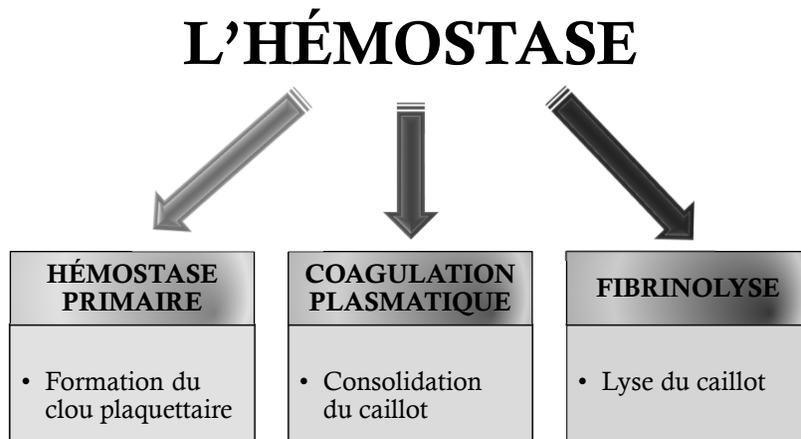
COURS #2

Hémostase primaire Coagulation plasmatique (partie 1)



L'HÉMOSTASE PRIMAIRE





HÉMOSTASE PRIMAIRE

- ◆ **Début de l'hémostase : première réaction de l'organisme face à une lésion**
- ◆ **But : formation d'un clou plaquettaire**
- ◆ **Se fait lors d'interaction entre les plaquettes et la paroi vasculaire.**
- ◆ **Les 2 principaux médiateurs sont :**
 - **Vaisseaux sanguins**
 - Cellules endothéliales
 - Collagène
 - **Plaquettes**

HÉMOSTASE PRIMAIRE

Pour bien comprendre l'HP on doit connaître la structure et le fonctionnement des médiateurs.

On verra donc :

- ◆ **La structure des plaquettes**
- ◆ **Le rôle des plaquettes**
- ◆ **Le processus de l'hémostase primaire**
 - ◆ **Activité antithrombotique**
 - ◆ **Activité thrombotique**

STRUCTURE DES PLAQUETTES (PLT)



STRUCTURE DES PLAQUETTES

GÉNÉRALITÉS

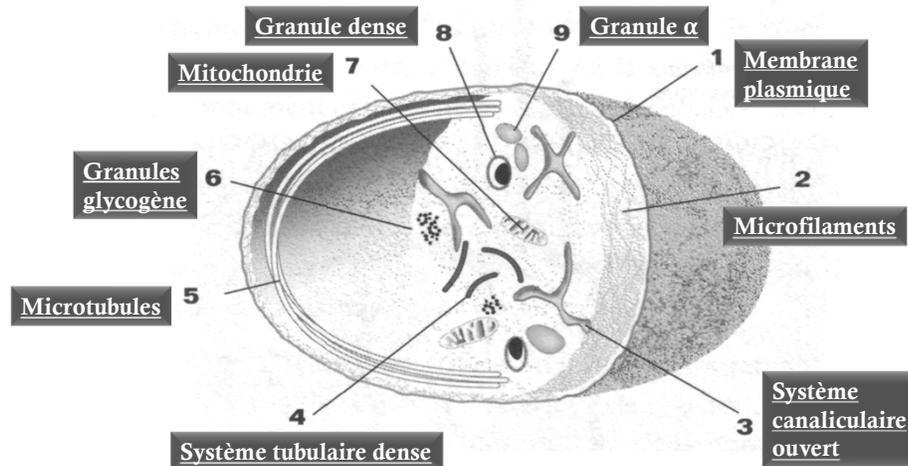
- ◆ Synonyme : thrombocyte
- ◆ Petites cellules anucléées
- ◆ Obtenues par fragmentation des mégacaryocytes
 - Le 2/3 se retrouve dans le sang
 - Le 1/3 sont mises en réserve dans la rate
- ◆ Durée de vie de 8-12 jours
- ◆ Valeurs normales : 200-400 X 10⁹/L
- ◆ Elles ont un rôle très important dans l'HP (Hémostase primaire)

STRUCTURE DES PLAQUETTES

GÉNÉRALITÉS

- ◆ **Forme :**
 - **Disque aux surfaces biconvexes**
- ◆ **Grosueur :**
 - **Diamètre : 2 - 3.5 um**
 - **Épaisseur : 0.5 - 1 um**
- ◆ **Volume :**
 - **Mesuré par impédance**
 - **VPM (volume plaquettaire moyen)**
 - **7.4 – 10 fL**
- ◆ **Aspect :**
 - **Rondes ou ovales**
 - **Contours irréguliers**
 - **Cytoplasme bleu pâle**
 - **Granulations azurophiles rouge-violet**

STRUCTURE DES PLAQUETTES

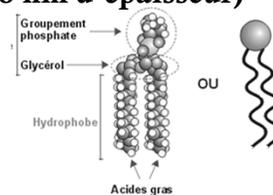


STRUCTURE DES PLAQUETTES

1- MEMBRANE PLASMIQUE

▪ Double couche phospholipidique (8 nm d'épaisseur)

- 57 % protéines
- 35 % lipides
- 8 % glucides



▪ Protéines :

- Glycoprotéines (≈ 50 Récepteurs cellulaires différents)
- Enzymes :
 - Phospholipase A2
 - Phospholipase C
 - Adenylcyclase

Les 3 plus importantes

Les plus importantes sur diapo suivante

STRUCTURE DES PLAQUETTES

GLYCOPROTÉINE	RÔLES
GP Ib	Récepteur du <u>FvW</u> et de la <u>thrombine</u> Attachement au cytosquelette
GP IIb	<u>Portion</u> du récepteur <u>du fibrinogène</u>
GP IIIa	<u>Portion</u> du récepteur <u>du fibrinogène</u>

STRUCTURE DES PLAQUETTES

1- MEMBRANE PLASMIQUE

- ◆ **Lipides (surtout phospholipides)**
- ◆ **Enrobées de glycocalyx (qui contient certaines substances plasmatiques dissoutes)**

STRUCTURE DES PLAQUETTES

2- MICROFILAMENTS SOUS-MEMBRANAIRES

- ◆ 7 nm de diamètre
- ◆ Fait majoritairement d'actine et de myosine
- ◆ Ils ont un pouvoir contractile lorsqu'ils sont associés à la membrane; ↑ dans les plaquettes activées
- ◆ Rôle :
 - Charpente protéique qui lui donne sa forme discoïde et sa forme activée

STRUCTURE DES PLAQUETTES

3- SYSTÈME CANALICULAIRE OUVERT (SCO)

- ◆ Ce système est en contact avec l'extérieur
- ◆ Invagination de la membrane plasmique dont la partie la plus profonde est près des granules
- ◆ Disposé aléatoirement
- ◆ Recouvert de glycocalyx
- ◆ Rôle :
 - Voie de communication vers l'extérieur

STRUCTURE DES PLAQUETTES

4- SYSTÈME TUBULAIRE DENSE (STD)

- ◆ Ce système n'est pas en contact avec l'extérieur
- ◆ Composé de tubules (vestiges du réticulum endoplasmique)
- ◆ Habituellement près du SCO
- ◆ Rôles :
 - Réserve de Ca^{2+} dans les plaquettes au repos
 - Fait sortir le Ca^{2+} lorsque les plaquettes sont activées

STRUCTURE DES PLAQUETTES

5- MICROTUBULES

- ◆ 25 nm de diamètre
- ◆ Filaments épais et creux
- ◆ Fait de tubuline α et β
- ◆ NON-CONTRACTILE
- ◆ Rôle :
 - Donne la forme discoïde (cytosquelette)

STRUCTURE DES PLAQUETTES

6- GRANULES DE GLYCOGÈNE

- ◆ Rôle :
 - ◆ Réserve énergétique

7- MITOCHONDRIES

- ◆ Rôle :
 - ◆ Métabolisme énergétique (production d'énergie)

STRUCTURE DES PLAQUETTES

8- GRANULES DENSES

- ◆ ≈ 10 par plaquettes
- ◆ Nucléotides de réserve (ADP, ATP, GTP, GDP)
- ◆ Sérotonine
- ◆ Ca²⁺

STRUCTURE DES PLAQUETTES

9- GRANULES α

- ◆ ≈ 20 par plaquettes
- ◆ Protéines typiquement plaquettaires
 - Thrombomoduline
 - F₄P (facteur 4 plaquettaire) N.B.: pas confondre avec facteur IV
- ◆ Protéines adhésives
 - FvW (Facteur Von Willebrand)
 - Fibronectine
 - Thrombospondine
 - Fibrinogène
 - Facteur V
 - Kallicréine, PAI-I, α 2-antiplasmine

RÔLE DES PLAQUETTES



RÔLE DES PLAQUETTES

- ◆ Leur rôle est principalement en hémostasie primaire.
- ◆ Les plaquettes circulent sans activité hémostatique, c'est-à-dire au repos. Mais elles peuvent réagir en cas de lésion en s'activant.
- ◆ Leur activité hémostatique dépend essentiellement de leur Ca^{2+} intraplaquettaire

RÔLE DES PLAQUETTES

- ◆ **PLAQUETTE AU REPOS**
 - Il y a peu d'ions Ca^{2+} libre dans le cytosol de la plaquette.
 - Le Ca^{2+} est entreposé dans :
 - Granules denses = 60%
 - STD = principale source pour augmenter le calcium
 - La concentration en ions calcium dans une plaquette au repos est de 0.1 $\mu\text{mol/L}$.
 - L'adényl cyclase de la membrane plaquettaire active l'AMPC qui force le Ca^{2+} à entrer dans STD pour qu'elle demeure au repos.

RÔLE DES PLAQUETTES

◆ PLAQUETTE ACTIVÉE (\uparrow Ca^{2+} à 3 $\mu\text{mol/L}$)

1- \downarrow ACTIVITÉ DE L'ADENYL CYCLASE

- ◆ \downarrow activité de l'adényl cyclase causée par inhibiteur :
 - Thromboxane A2
- ◆ \downarrow AMPc = moins d'entrée de Ca^{2+} dans STD

RÔLE DES PLAQUETTES

◆ PLAQUETTE ACTIVÉE (\uparrow Ca^{2+} à 3 $\mu\text{mol/L}$)

2- \uparrow [INOSITOL TRIPHOSPHATE] (IP3)

- Normalement en faible quantité (IP3 dans cytosol)
- PLT activée :
 - \uparrow IP3
 - Agit sur le STD qui relâche du Ca^{2+}
 - Donc \uparrow Ca^{2+} dans le cytosol
- Comment?
 - Substances externes qui activent PLC qui hydrolyse les PL membranaires
 - \uparrow IP3 intracellulaire
- Probablement la première étape de l'activation plaquettaire.

RÔLE DES PLAQUETTES

◆ PLAQUETTE ACTIVÉE (\uparrow Ca^{2+} à 3 $\mu\text{mol/L}$)

3- \uparrow MÉTABOLISME DES LIPIDES DANS PLT

- **Activateurs externes comme le collagène, la thrombine = activité PLA2**
- **Dans la plaquette:**
 - Principal métabolite = THROMBOXANE A2
 - Sécrété hors de la plaquette
 - Puissant activateur de PLC et PLA2
 - \downarrow Activation de l'adényl cyclase (TXA2)
 - \uparrow Sécrétion des granules denses = \uparrow agrégation
 - Puissant vasoconstricteur

PROCESSUS DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE



L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

5 étapes de l'hémostase primaire à la suite d'une lésion vasculaire:

- ◆ Vasoconstriction réflexe
- ◆ Adhésion: Les plaquettes s'approchent de la paroi vasculaire, car la répulsion est moins forte.
- ◆ Activation: Exposition du sous-endothélium (collagène)
- ◆ Agrégation 
- ◆ Sécrétion

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE Adhésion et Activation

- ◆ La GPIb se fixe au FvW (=ADHÉSION PLAQUETTAIRE)
 - Le FvW est produit par les cellules endothéliales et par les plaquettes (granules α)
- ◆ Une fois les plaquettes accolées, les charges positives déclenchent l'activation des PLA2 et PLC (=ACTIVATION).
 - PLA2 : active TXA2 qui inhibe adénylcyclase qui arrête l'entrée de Calcium dans le STD
 - TXA2: fait une rétroaction positive en activant la PLA2
 - PLC : active l'IP3 donc favorise la sortie du calcium du STD

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Activation

- ◆ La concentration en calcium augmente dans la plaquette jusqu'à 3 umol/L.
- ◆ La plaquette se déforme :
 - Réarrangement de la plaquette (flip-flop)
 - Association actine-myosine
 - Glissement des filaments
 - Déformation de la plaquette donc activation
 - Formation de pseudopodes

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

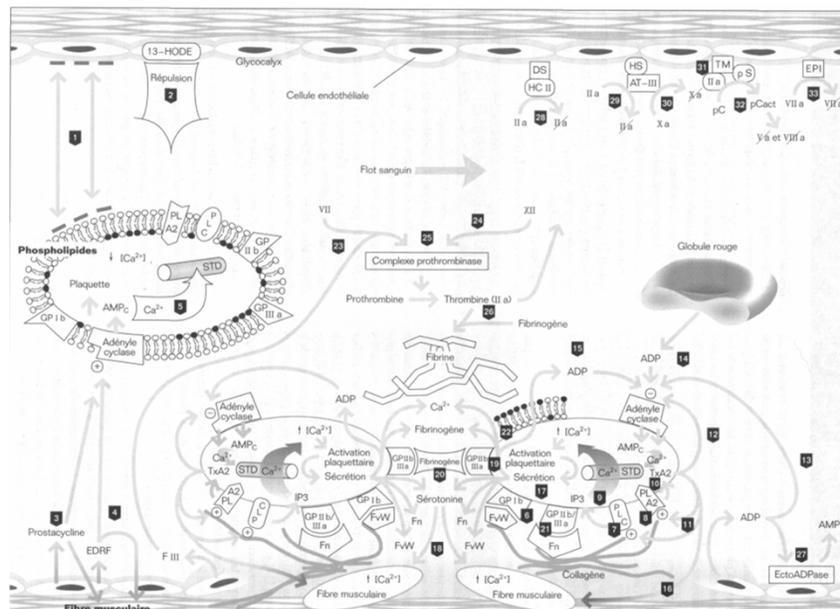
Sécrétion

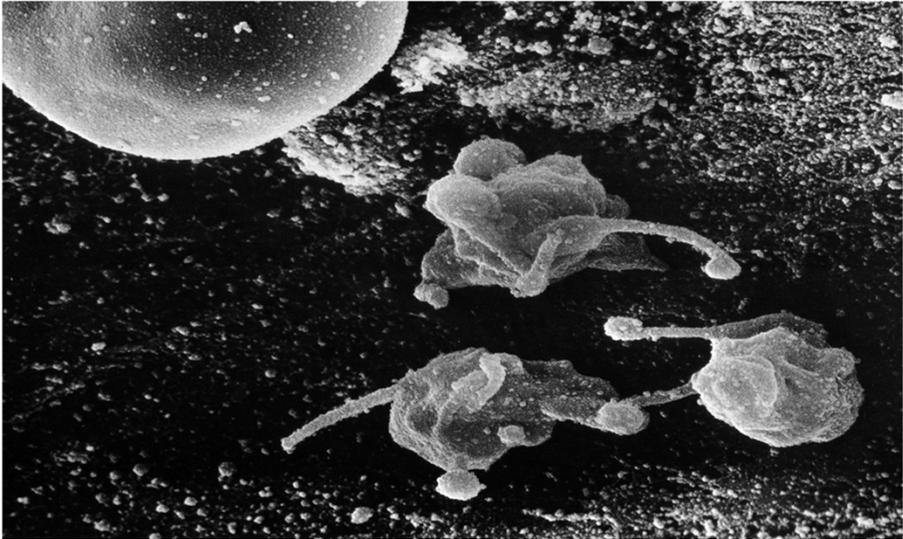
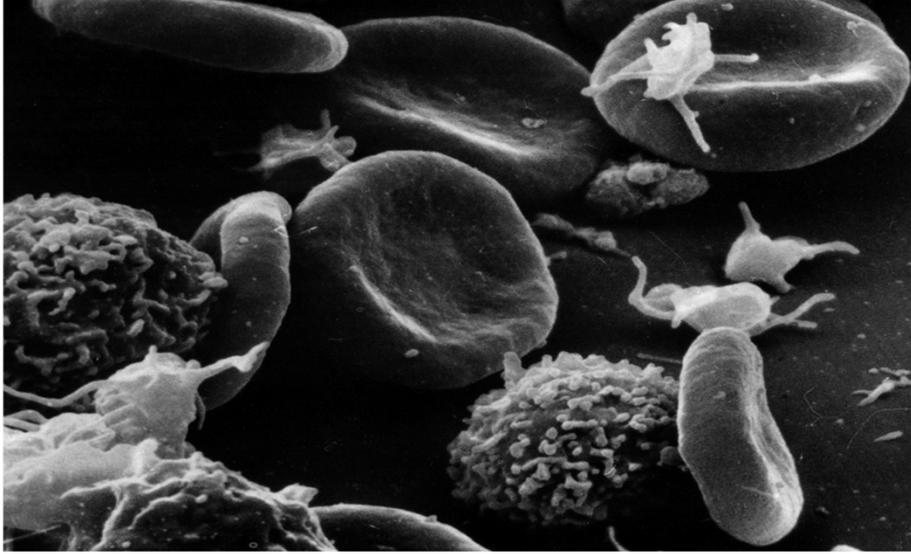
- ◆ Libération des granules par le SCO (=SÉCRÉTION)
 - Les granules alpha contiennent:
 - Thrombomoduline et F₁P
 - FvW : adhésion
 - Fibronectine : adhésion
 - Thrombospondine : adhésion
 - Fibrinogène : agrégation
 - Facteur V, Kallicréine: favorise CP
 - PAI-I: Défavorise la fibrinolyse
 - α2-antiplasmine: défavorise la fibrinolyse
 - Les granules denses contiennent:
 - Sérotonine : maintien la vasoconstriction
 - Ca²⁺

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Agrégation

- ◆ Suite à la modification de la structure de la plaquette, les glycoprotéines GPIIb et GPIIIa se sont associées pour former le site actif du fibrinogène.
 - Fibrinogène fabriqué par le foie
- ET
 - Fibrinogène fabriqué par les plaquettes, entreposé dans les granules alpha
- ◆ Le fibrinogène lie 2 sites actifs de 2 plaquettes différentes (=AGRÉGATION PLAQUETTAIRE)



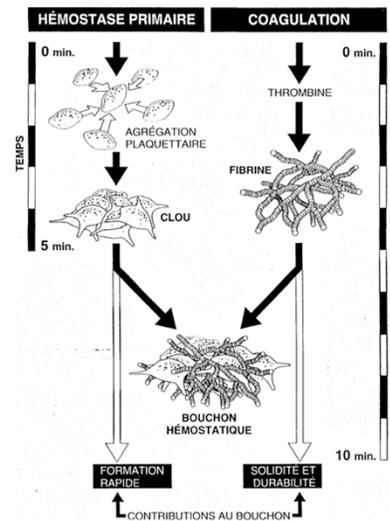




TRAVAIL SUR SCHÉMA

Hémostase
primaire

La cascade de l'hémostase primaire et de la coagulation plasmatique



COAGULATION PLASMATIQUE



LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ Constituée de 12 protéines plasmatiques, 1 protéine tissulaire et d'ions calcium. (total = 14 substances)
- ◆ Ces protéines interagissent entre elles ainsi qu'avec des surfaces cellulaires qui favorisent la coagulation.
- ◆ Certaines d'entre elles ont besoins d'ions de calcium pour être active.
- ◆ La coagulation à comme produit final la fibrine.
- ◆ La thrombine est l'enzyme pivot de l'hémostase.

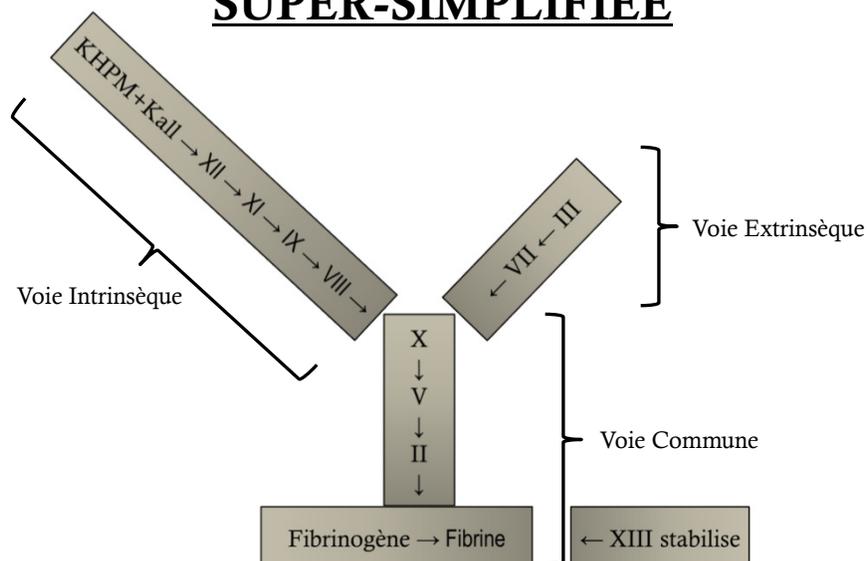
LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ La thrombine agit sur le fibrinogène (**I**) pour en arriver finalement à la formation de la fibrine (**Ia**).
- ◆ La thrombine et la fibrine stabilisent le clou plaquettaire et parachèvent le bouchon hémostatique.
- ◆ La coagulation plasmatique est composée de 2 types de médiateurs :
 - les facteurs de la coagulation (effet procoagulant)
 - les inhibiteurs physiologiques (effet anticoagulant)

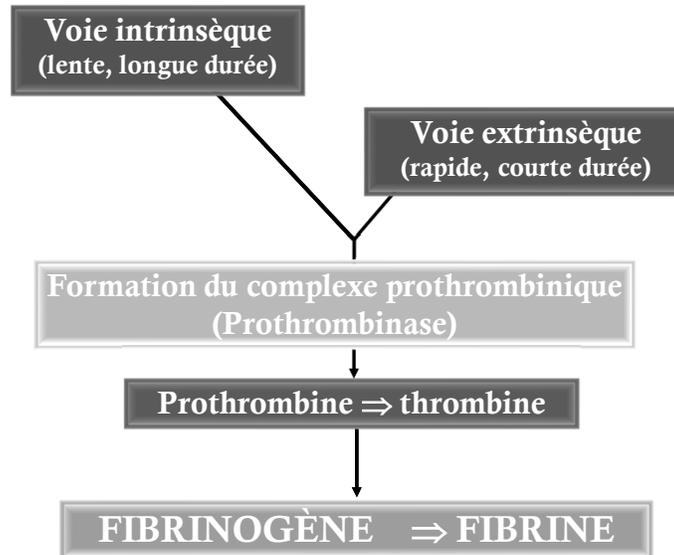
LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ La coagulation plasmatique est composée de 3 étapes :
 - Prothrombinoformation
 - Thrombinoformation
 - Fibrinoformation
- } CAILOT
FIBRINE
- ◆ La coagulation débute simultanément par deux voies distinctes qui aboutissent toutes les deux à la formation d'un complexe enzymatique : le complexe prothrombinique ou prothrombinase.
 - ◆ Est-ce que vous pouvez nommer les 2 voies ?

CASCADE DE LA COAGULATION PLASMATIQUE SUPER-SIMPLIFIÉE



CASCADE DE LA COAGULATION PLASMATIQUE (SIMPLIFIÉE)



LES FACTEURS DE LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ Substances présentes dans l'organisme qui contribuent de diverses manières à la formation de la fibrine.
- ◆ Il y a 14 substances qui seront impliquées dans la cascade.
- ◆ Cascade de coagulation : les 14 substances s'activeront OU interagiront les unes avec les autres pour en arriver à la formation finale de la fibrine.

LA NOMENCLATURE DES FACTEURS

- ◆ Les facteurs sont toujours écrits en chiffre romain SAUF: la fibrine (Ia) qui est toujours appelée par son nom, le calcium, la PK et le KHPM.
- ◆ Il y a 12 facteurs qui utilise le format « chiffre romain » c'est-à-dire de I à XIII, car le facteur VI n'existe pas. À l'origine on croyait qu'il existait un facteur VI pour se rendre compte que c'était le Va.
- ◆ « a » est toujours la forme activée du facteur.

LA NOMENCLATURE DES FACTEURS

NOMENCLATURE	SYNONYME
Facteur I	<u>Fibrinogène</u>
Facteur II	<u>Prothrombine</u>
Facteur III	<u>Facteur tissulaire</u> <u>Thromboplastine tissulaire</u>
Facteur IV	<u>Calcium (Ca²⁺)</u>
Facteur V	Proaccélélerine
Facteur VII	Proconvertine <u>Facteur stable</u> Co-thromboplastine
Facteur VIII	<u>Facteur antihémophilique A</u> Thromboplastine plasmatique

LA NOMENCLATURE DES FACTEURS

NOMENCLATURE	SYNONYME
Facteur IX	<u>Facteur antihémophilique B</u> Facteur Christmas
Facteur X	Facteur Stuart Facteur Stuart-Power
Facteur XI	<u>Facteur antihémophilique C</u> Facteur Rosenthal
Facteur XII	Facteur Hageman
Facteur XIII	<u>Facteur stabilisateur de la fibrine</u>
Prékallicréine	Facteur Fletcher
KHPM	Facteur Fitzgerald Facteur Williams

FACTEURS DE LA COAGULATION

#	Stabilité	Nature	Origine	VIT. K dépendent	Forme / Fonction	ACT enzymatique
I	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Substrat	
II	Stable	Glyco-Protéine	Foie	O	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
III	Stable	<u>Lipo-Protéine</u>	<u>Tissus</u>	N	<u>Cofacteur</u>	
Ca (IV)	Stable	<u>Ions</u>	Aliments	N	Ca ⁺⁺	

FACTEURS DE LA COAGULATION

#	Stabilité	Nature	Origine	VIT. K dépendent	Forme / Fonction	ACT enzymatique
V	<u>Labile</u>	Glyco-Protéine	Foie	N	<u>Cofacteur</u>	
VII	Stable	Glyco-Protéine	Foie	O	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
VIII	<u>Labile</u>	Glyco-Protéine	Foie	N	<u>Cofacteur</u>	
IX	Stable	Glyco-Protéine	Foie	O	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)

FACTEURS DE LA COAGULATION

#	Stabilité	Nature	Origine	VIT. K dépendent	Forme / Fonction	ACT enzymatique
X	Stable	Glyco-Protéine	Foie	O	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
XI	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
XII	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
XIII	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Enzyme Transamidase	Zymogène → Enzyme (doit être activé)

FACTEURS DE LA COAGULATION

#	Stabilité	Nature	Origine	VIT. K dépendent	Forme / Fonction	ACT enzymatique
PK	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
KHPM	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	<u>Cofacteur</u>	

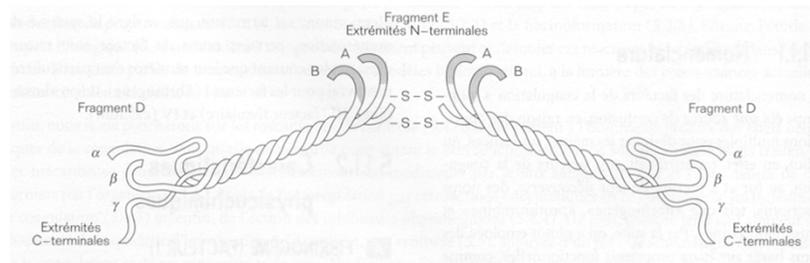
KHPM

- Kininogène de haut poids moléculaire
- Riche en histidine, glycine, et lysine donc chargées fortement (+) ce qui expliquerait que le KHPM fait des liens avec les molécules chargées (-)

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU FIBRINOGENÈ

FACTEURS	CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES
I	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Glycoprotéine ◦ Dimère donc 2 monomères reliés ensemble par des ponts disulfures ◦ 1 monomère est fait de 3 chaînes: <ul style="list-style-type: none"> α (610 a.a., 16 derniers= fibrinopeptide A) β (461 a.a., 14 derniers= fibrinopeptide B) γ (411 a.a.) ◦ Stable pour la conservation

FACTEUR I FIBRINOGENÈNE



CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU FACTEUR III

- ◆ Le facteur III diffère des autres car :
 - Il n'est pas fabriqué par le foie
 - Il est synthétisé par un grand nombre de tissus:
 - Cerveau (utilisé pour production de réactif TCA)
 - Poumons
 - Glande thyroïde
 - Tissu adipeux
 - Placenta (utilisé pour production de réactif TP)
 - Cellules endothéliales
 - N'est pas présent dans le sang donc n'est pas un facteur plasmatique, mais un facteur tissulaire.

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU CALCIUM

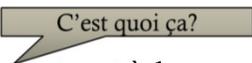
« facteur IV »

FACTEUR NON PROTÉIQUE : Calcium

- ◆ Le calcium :
 - Nutriments essentiels qui proviennent de l'alimentation
 - Retrouvé à 99 % dans les os sous forme de cristaux de phosphate de calcium
 - La concentration est contrôlée par:
 - la parathormone
 - la vitamine D
 - la calcitonine
 - Si ↓ de calcium, il peut y avoir des problèmes d'arythmie qui arriveront avant les problèmes de coagulation
 - Perte journalière dans l'urine, les fèces et la sueur

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DES FACTEURS PROTÉIQUES

FACTEURS PROTÉIQUES : Facteurs de coagulation

- ◆ Tous les facteurs protéiques sont synthétisés au FOIE par les hépatocytes sauf le facteur III et le calcium (IV).
- ◆ Présents dans le sang à des concentrations différentes et aussi avec des demi-vies différentes. 
- ◆ Les facteurs de déclenchement sont à des concentrations faibles.
- ◆ Plus on s'approche du facteur I dans la cascade, plus la concentration de facteur augmente.
- ◆ Le facteur avec la plus haute concentration plasmatique: Facteur I

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES

(facteurs vitamine K dépendant)

FACTEURS PROTÉIQUES :

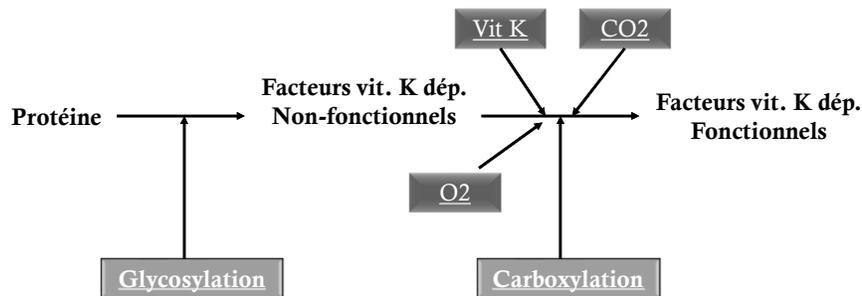
- ◆ Certains de ces facteurs nécessitent la présence de vitamine K, ils sont donc vitamine K dépendants.
- ◆ Les facteurs dépendants de la vitamine K sont : II, VII, IX, X.
- ◆ La vitamine K:
 - Vitamine liposoluble
 - Provient de l'alimentation

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES

(facteurs vitamine K dépendant)

- ◆ La vitamine K:
 - Requiert une absorption normale des graisses dans l'intestin.
 - Passe dans le sang et est transportée au foie.
 - Joue un rôle essentiel, car suite à la traduction, la vitamine K agit pour rendre fonctionnels ces facteurs en produisant une carboxylation en présence de CO₂ et d'O₂.
 - L'acide glutamique (GLU) est transformé en acide γ-carboxyglutamique (GLA).
 - Le GLA a pour rôle de chélater les ions Ca²⁺ qui sont nécessaires pour l'interaction avec les phospholipides.

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES (facteurs vitamine K dépendant)

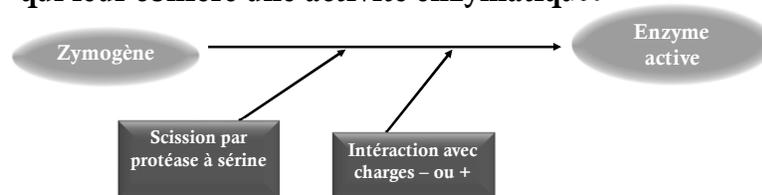


DÉFINITIONS

- ◆ **Les facteurs de la coagulation réagissent par réactions enzymatiques**
 - **La cascade de la coagulation a besoin d'enzyme, de substrat et de cofacteur**
 - **Définitions :**
 - Enzyme = protéine qui agit comme catalyseur biologique (accélère la réaction)
 - Substrat = substance à transformer (donne un produit)
 - Site actif = situé sur l'enzyme et sera le lieu de rencontre avec le substrat (composé de quelques a.a non consécutifs)
 - Cofacteur = substance qui favorise l'interaction entre le substrat et l'enzyme

ZYMOGÈNE ET ACTIVATION DES FACTEURS

- ◆ En circulation, les facteurs de coagulation ne sont pas sous leur forme active. Ce sont des zymogène (Enzyme inactive).
- ◆ Dans des conditions particulières, certains facteurs auront un réarrangement spatial avec création d'un site actif, ce qui leur confère une activité enzymatique.



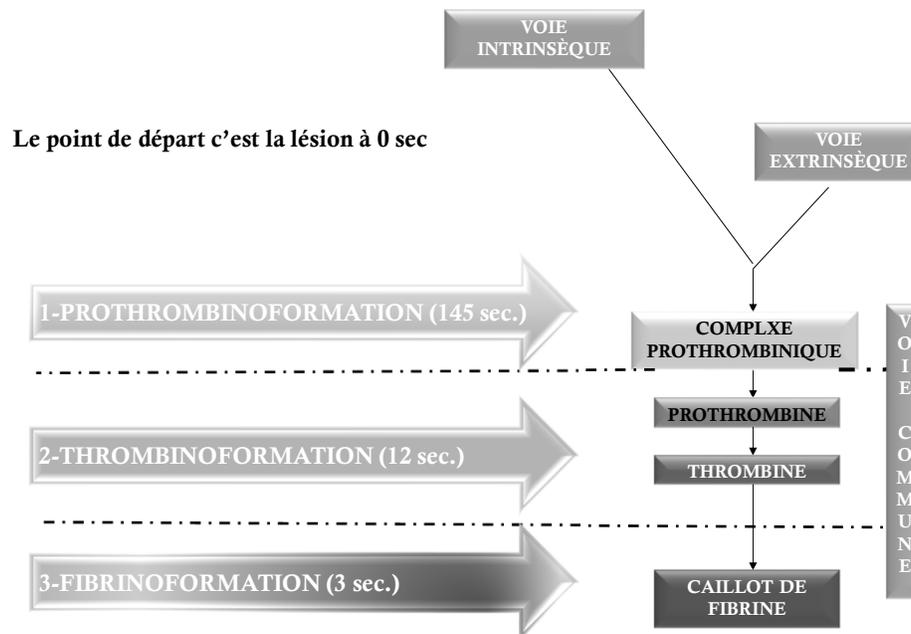
CLASSIFICATION (Zymogène ou Substrat ou Cofacteur)

FORME	FACTEURS
ZYMOGÈNE	II (PROTÉASE À SÉRINE) VII (PROTÉASE À SÉRINE) IX (PROTÉASE À SÉRINE) X (PROTÉASE À SÉRINE) XI (PROTÉASE À SÉRINE) XII (PROTÉASE À SÉRINE) PK (PROTÉASE À SÉRINE) XIII (TRANSAMIDASE)
SUBSTRAT	I
COFACTEUR	III (VE) V (VC) VIII (VI) KHPM (phase contact)

PROCESSUS DE LA COAGULATION PLASMATIQUE

◆ Introduction

- La coagulation débute dès qu'il y a lésion.
- L'hémostase primaire est la première étape qui est enclenchée.
- La coagulation plasmatique débute presque qu'en même temps que l'hémostase primaire.
- Une fois le processus enclenché, les facteurs de coagulation interagissent les uns sur les autres.
- La finalité est la production de fibrine.
- La consolidation du caillot se fait par étape et aussi par des voies différentes.



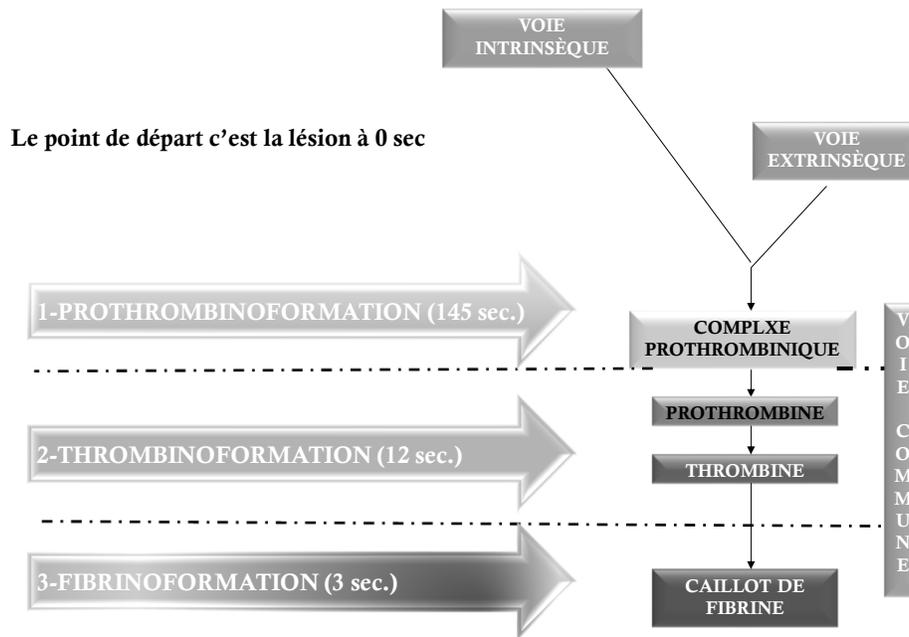
COURS #3

Coagulation plasmatique (partie 2) Anticoagulothérapie



COAGULATION PLASMATIQUE





VOIE EXTRINSÈQUE (V.E.)

- ◆ Elle se nomme ainsi parce que l'élément déclencheur est un élément extérieur au sang c'est-à-dire le :

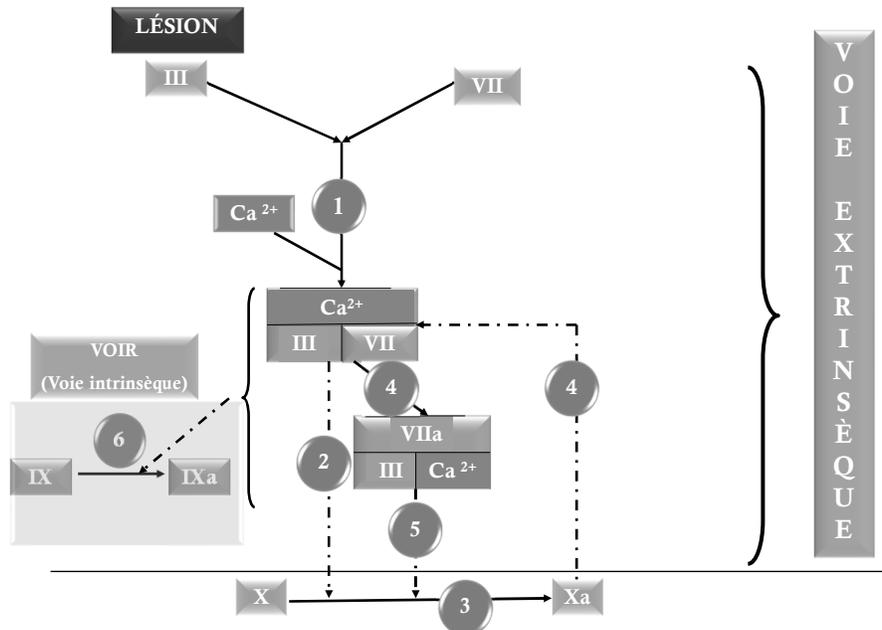
Facteur III Tissulaire

- ◆ Possède une action de courte durée parce qu'il y a épuisement du facteur III tissulaire rapidement.
- ◆ Simple ET de courte durée ⇒ VOIE D'URGENCE
- ◆ Le dosage de coagulation pour évaluer la voie extrinsèque est: Le Temps de Prothrombine (TP)

VOIE EXTRINSÈQUE (V.E.)

PROTHROMBINOFORMATION

- 1 Formation d'un complexe activateur du facteur X
 - ◆ Association du facteur VII et III (thromboplastine tissulaire)
 - ◆ Requier des ions Ca^{2+} (Pont GLA du VII et phospholipide (PL) du III)
 - ◆ \uparrow activité du Facteur VII de 1000x
- 2 Activation du Facteur X par le complexe du VII+III+ Ca^{2+}
- 3 Transformation du facteur X en Xa
- 4 Rétroaction positive; amplification de l'activité du VII en l'activant en VIIa (encore 1000x de plus)
- 5 Voie alterne: Boucle de Josso
- 6 Voie alterne: Boucle de Josso

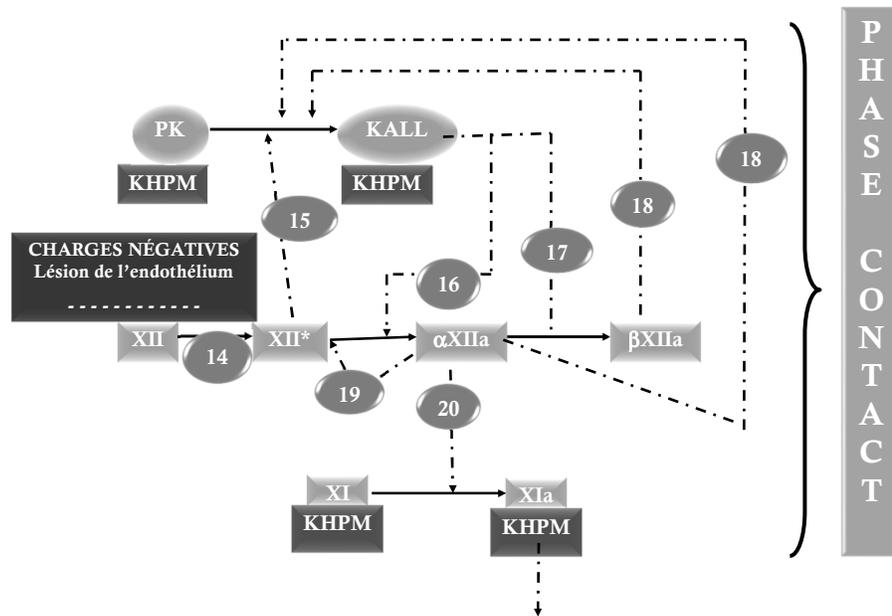


VOIE INTRINSÈQUE (V.I.)

- ◆ Se nomme ainsi parce que toutes les substances requises sont dans le sang (plasma).
- ◆ Elle est plus longue et plus complexe ce qui implique quelle prend plus de temps à commencer à activer Facteur X
- ◆ Plus durable parce que le plasma est une source inépuisable de facteurs de coagulation.
- ◆ Elle assure le maintien du caillot le temps nécessaire à la cicatrisation
- ◆ Se déroule en 2 phases :
 - Phase contact
 - Phase de formation du complexe activateur du X

PHASE CONTACT

- 14 Le facteur XII se fixe aux charges négatives du sous-endothélium, aux phospholipides des plaquettes et aux cellules endothéliales. Le XII est pré-activé en XII*.
- 15 Le XII* active la Prékallibréine (PK) en Kallibréine (Kall). Il est à noter que la PK et la Kall doivent être fixées au KHPM afin d'aider la liaison sur le caillot.
- 16 La kallibréine active le XII* en α XIIa.
- 17 La kallibréine active l' α XIIa en β XIIa.



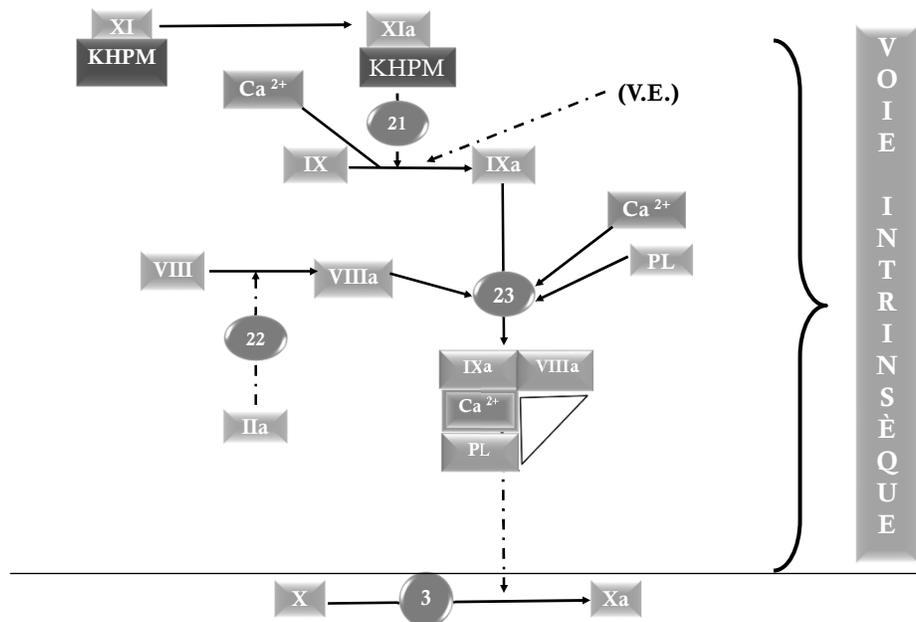
PHASE CONTACT

- 18 Rétroaction positive des formes α et β XIIIa par une \uparrow de l'activation du PK liée au KHPM.
- 19 Auto-activation du XII* par α XIIIa.
- 20 Activation du XI en XIa par la α XIIIa.

Il est à noter que le XI et le XIa doivent être fixés au KHPM afin d'aider la liaison sur le caillot.

VOIE INTRINSÈQUE

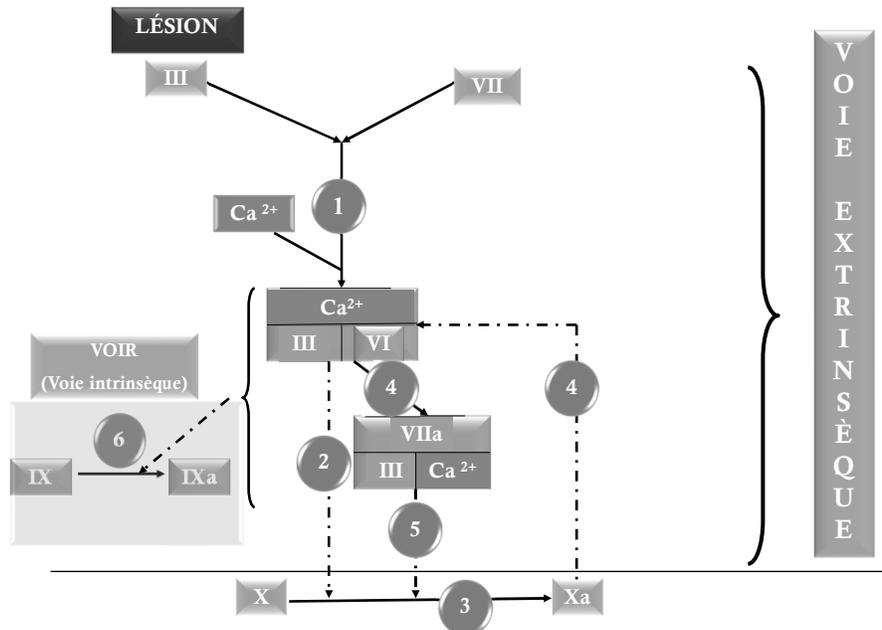
- 21 Transformation du facteur IX
- ◆ Requier la présence de Ca^{2+}
 - ◆ $\text{IX} \Rightarrow \text{IXa}$
- 22 Transformation du facteur VIII
- ◆ Sous l'effet de la thrombine IIa produite suite à l'activation de la voie extrinsèque
 - ◆ $\text{VIII} \Rightarrow \text{VIIIa}$
- 23 Formation du complexe activateur du X :
- ◆ $\text{IXa} + \text{VIIIa} + \text{PL (plaquette)} + \text{Ca}^{2+}$



BOUCLE DE JOSSO

6 Voie alterne

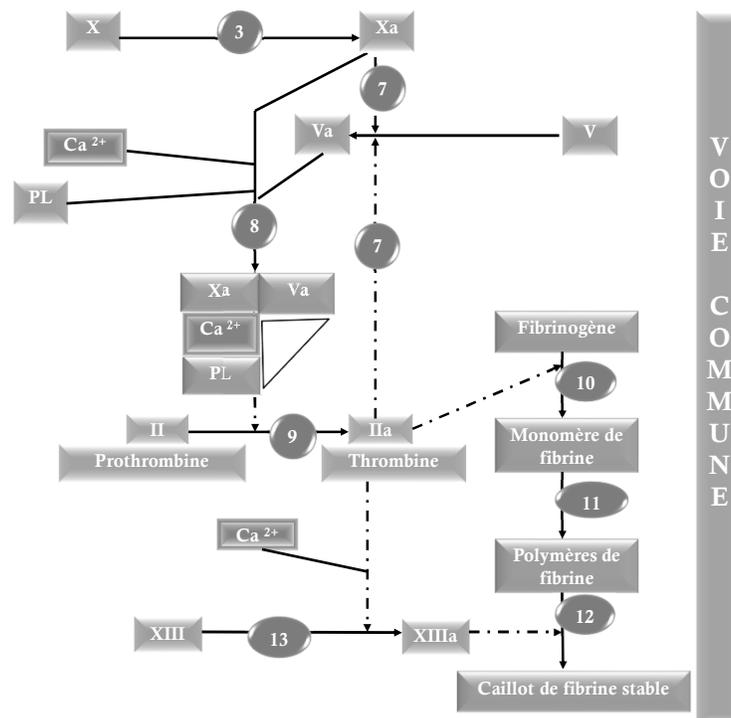
- ◆ Si la phase contacte est absente, il existe une voie alterne = Boucle de Josso
- ◆ Les complexes VII-III-Ca²⁺ et VIIa-III-Ca²⁺ sont capables de transformer le IX en IXa.
- ◆ Les troubles de facteurs contact sont rarement graves.



VOIE COMMUNE (V.C.)

THROMBINOFORMATION

- 3 Transformation du X en Xa
- 7 Transformation du V en Va
 - Débute par l'action du facteur Xa sur le facteur V
 - Ensuite par la thrombine qui provient de l'action rapide de la V.E.
- 8 Formation du complexe prothrombinique
 - Association du facteur Xa, Va, PL des plaquettes et Ca^{2+}
- 9 Transformation de la prothrombine
 - Le complexe prothrombinique présente une activité enzymatique capable de couper la prothrombine en thrombine

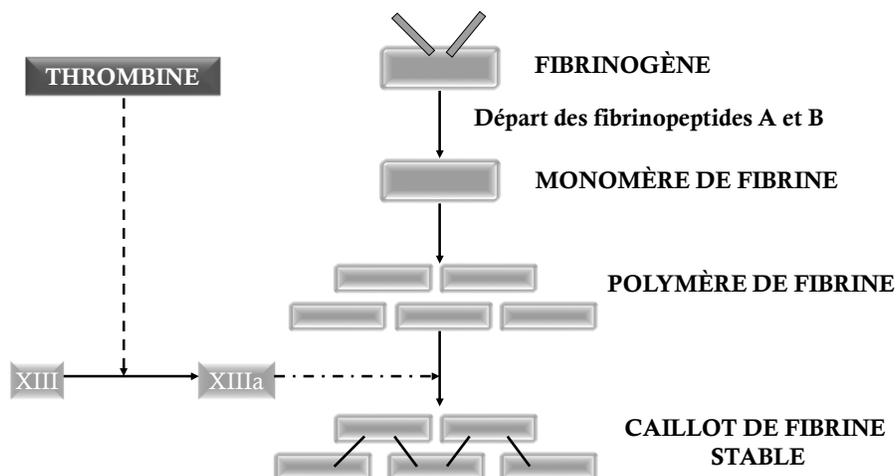


VOIE COMMUNE (V.C.)

FIBRINOFORMATION

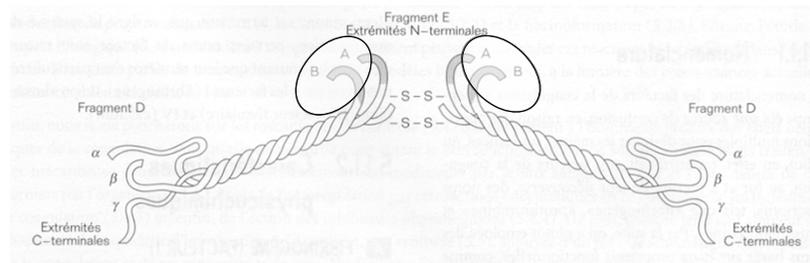
- 10 Transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine
 - Monomère de fibrine + fibrinopeptide A et B (porte beaucoup de charge)
- 11 Polymérisation de la fibrine
 - Il y a disparition des charges (-) portées par les fibrinopeptides A et B, les molécules peuvent maintenant s'approcher et se polymériser.
- 12 Stabilisation de la fibrine
- 13 Réaction de transamidation entre l'acide glutamique d'un monomère + la lysine d'un autre monomère.
 - Caillot de fibrine stable (INSOLUBLE)

FIBRINOFORMATION

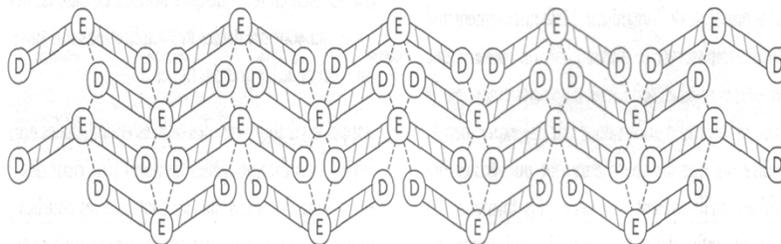


FACTEUR I

Lorsque les fibrinopeptides A et B sont enlevés, le fibrinogène devient un monomère de fibrine TRÈS COLLANT pour les extrémités (fragment D).



POLYMÉRISATION DE LA FIBRINE



TRAVAIL SUR SCHEMA

Coagulation plasmatique

INHIBITEURS THERAPEUTIQUES

- ◆ **Substances introduites artificiellement dans l'organisme afin de limiter la formation de thromboses.**
- ◆ **Utilisés lors d'états pathologiques.**
- ◆ **Il existe 2 principaux groupes :**
 - Héparines
 - Antivitamine K

Anticoagulants d'application
et d'utilité différentes

ANTICOAGULO- THÉRAPIE L'héparine



L'HÉPARINE

- ◆ Découvert au début du siècle par William Howell.
- ◆ Début de l'utilisation 1937-1938.
- ◆ Lorsqu'un effet anticoagulant est requis immédiatement (action RAPIDE, mais de COURTE DURÉE).
- ◆ NATURE :
 - Glucidique

L'HÉPARINE

◆ PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME :

- Chez l'humain :
 - Taux sanguin presque nul.
 - Retrouvée dans les cellules suivantes :
 - Mastocytes (surtout dans le sous-endothélium vasculaire)
 - Granulocytes basophiles
 - L'héparine physiologique agit de façon peu significative comme anticoagulant.
 - Pour anticoaguler, on devra utiliser des sources externes d'héparine non physiologique.

L'HÉPARINE

◆ PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME :

- Héparine thérapeutique :
 - Héparine commerciale:
 - Héparine STD : Mélange hétérogène de chaînes
 - Héparine de bpm : Mélange homogène de chaînes courtes (3000-6000)

Que signifie STD et bpm ?

- Extraite de muqueuses intestinales de porc ou de poumon de bœuf.
- Retrouvée sous forme d'héparinate de calcium ou de sodium.

L'HÉPARINE

◆ PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME :

- Héparine thérapeutique :
 - Ne peut être administrée par voie orale, car dégradée dans le système digestif.
 - Administration par voie parentérale :
 - Par injection IV
 - Par injection sous-cutanée
 - Lorsque l'héparine atteint la circulation, elle se lie à des protéines plasmatiques qui l'amènent partout dans le système cardio-vasculaire.
 - Elle sera dégradée progressivement.

L'HÉPARINE

◆ PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME :

- Antidote :
 - L'héparine est dégradée progressivement par l'organisme, mais si la réaction anticoagulante est trop prononcée, on donne du:

SULFATE DE PROTAMINE

L'HÉPARINE

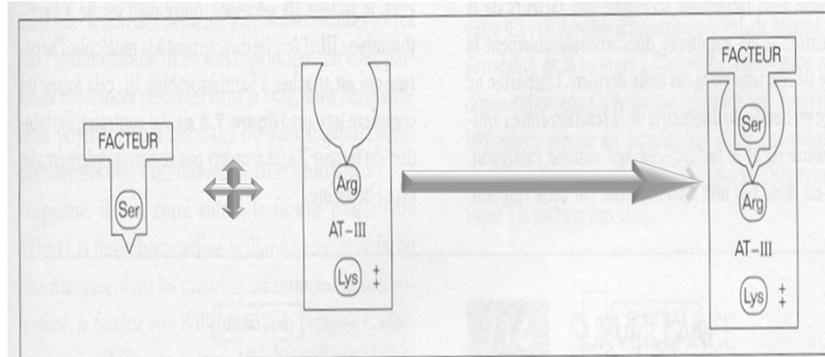
◆ MODE D'ACTION :

- L'héparine agit directement dans le sang périphérique.
- L'héparine n'agit pas sur la synthèse des facteurs.
- L'héparine agit par 3 modes d'action :
 - 1- Amplification de l'effet inhibiteur de l'antithrombine III
 - 2- Amplification de l'effet inhibiteur de HC II
 - 3- Agit indirectement sur le facteur II par le facteur Xa

L'HÉPARINE

1- AMPLIFICATION DE L'EFFET INHIBITEUR DE L'ATIII (sans héparine)

- ◆ Mécanisme majeur des activités anticoagulantes.
- ◆ L'AT-III est un inhibiteur de la CP dans le sang à la surface de la paroi vasculaire.
- ◆ Elle inhibe plusieurs facteurs, mais les principaux sont le IIa et le Xa.
- ◆ Le facteur est lié par le site actif de l'AT-III donc il ne peut plus se lier à son substrat pour jouer son rôle de protéase à sérine.
- ◆ L'ATIII reste attachée au facteur. Cette réaction est irréversible.
- ◆ Normalement, cette action se produit lentement dans le corps. Mais en présence d'héparine cette réaction est grandement accélérée.

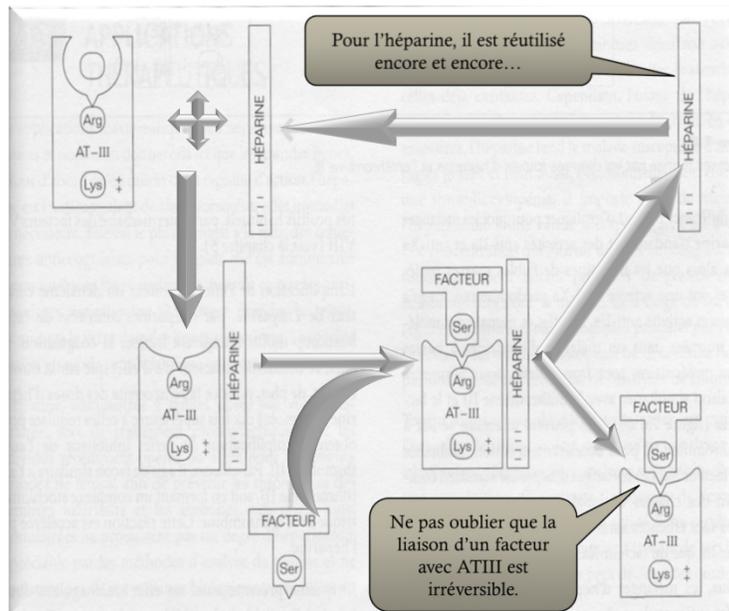


Action de l'antithrombine III sans héparine

L'HÉPARINE

1- AMPLIFICATION DE L'EFFET INHIBITEUR DE L'ATIII (AVEC Héparine)

- ◆ Le facteur IIa nécessite d'être lié à l'héparine donc est inhibé seulement lorsque l'héparine STD est utilisée.
 - ◆ L'héparine de masse moléculaire plus faible est plus courte et ne permet pas au IIa de se fixer.
- ◆ Le facteur Xa n'a pas besoin de se fixer à l'héparine donc peut être inhibé par l'héparine STD et Bpm.
 - ◆ L'héparine STD permet la fixation du Xa et du IIa étant donné sa longueur.



Action de l'antithrombine III avec héparine

L'HÉPARINE

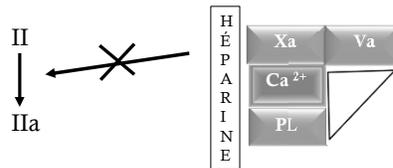
2- AMPLIFICATION DE L'EFFET INHIBITEUR DE HCII

- ◆ Contribue de façon **moins marquée que** l'AT-III.
- ◆ Le HCII a de l'effet que sur la **thrombine**.
- ◆ De plus, **la dose d'héparine doit être 10 fois plus grande** pour être capable d'amplifier l'effet du HCII.
- ◆ Il agit de façon similaire à l'AT-III.

L'HÉPARINE

3- AGIT INDIRECTEMENT SUR LE FACTEUR II PAR LE FACTEUR Xa

- ◆ Effet mineur
- ◆ Elle perturbe le facteur Xa dans le complexe prothrombinique, ce dernier ne peut agir normalement, car il ne sera pas dans sa position optimale sur la surface lipidique des plaquettes.
- ◆ Ainsi, le facteur Xa du complexe ne peut pas activer le facteur II.



L'HÉPARINE

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- ◆ Effet immédiat
- ◆ À la base de traitements aux anticoagulants (action initiale)
- ◆ Administrée durant quelques jours seulement c'est-à-dire jusqu'à ce que les antivitamines K prennent la relève.

L'HÉPARINE

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Sous-cutanée (faible dose) : (BPM)
 - **Opéré récent** C'est quoi une surveillance thérapeutique?
 - **Alité**
 - **Prévenir les thromboses inférieures ou embolies sur longue période de temps**
 - **Faible degré d'héparinémie**
 - **Pas de surveillance thérapeutique**
- IV : (STD)
 - **Thérapie des thromboses veineuses**
 - **Évite l'expansion des thromboses et embolies pulmonaires**
 - **Zone thérapeutique : 0.2-0.4 unités /mL**
 - **Nécessite une surveillance thérapeutique**

N.B.: IV avec héparine STD plus risqué, car peu provoquer hémorragie

L'HÉPARINE

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Surveillance biologique
 - **Par le dosage: TTPa (le meilleur pour l'héparine)**
N.B.: TT trop sensible et TP pas assez sensible
 - **Première mesure du TTPa s'effectue 4-6 heures après le début du traitement à l'héparine**
 - **Héparinothérapie efficace : 1.5 à 2.5 fois la valeur de TTPa normal du patient**
 - **Numération plaquettaire (car l'héparine peut entraîner une thrombocytopénie)**

NOUVELLES STRATÉGIES PARENTÉRAL

	Héparine	Héparine BPM	Fondaparinux (Arixtra)	Danaparoid (Orgaran)
Cible	Ila et Xa (1:1)	Ila et Xa (3:1)	Xa	Xa et Ila (20:1)
Pic maximal	< 30 min	3-4 h	2-3 h	4-5 h
Voie admin.	IV	SC	SC	SC
Surveillance	Requise PTT, Anti-Xa	Parfois requise Anti-Xa	Non requise Anti-Xa (calibration)	Requise Anti-Xa (calibration)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse & artérielle (thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP)) Prévention embolie en fibrillation auriculaire non valvulaire Prévention embolie en maladie valvulaire 			Alternative aux héparines en cas de thrombopénie induite par l'héparine

ANTICOAGULO- THÉRAPIE Antivitamines K



ANTIVITAMINES K

- ◆ La découverte de la molécule remonte aux années 1920.
- ◆ Découvert à la suite d'un syndrome hémorragique mortel qui cause la perte de plusieurs troupeaux bovins en Alberta.
- ◆ Poursuite des recherches par Link en 1940.
- ◆ Utilisées en clinique depuis 1954.
- ◆ EFFET LONG à obtenir, mais DURABLE
 - ◆ 24 heures requis pour premier effet et entre 72 et 96 heures pour obtenir effet optimal.

ANTIVITAMINES K

- ◆ **NATURE :**
 - Composé organique de faible poids moléculaire.
 - Structure semblable à la vitamine K.
 - Liposoluble
 - ◆ **STRUCTURE :**
 - Ce sont des **antivitamines K**, donc ils ont des structures semblables aux vitamines K, ils diffèrent que par un radical disposé sur leur anneau quinonique.
 - Noms utilisés :
 - Coumadin
 - Warfarin
 - Dicoumarol
 - Thromexan...
- Le terme antivitamine K est utilisé a tort, car ce n'est pas un anticorps. Le terme adéquat est plutôt « analogue de vit-K »

ANTIVITAMINES K

◆ PHYSIOLOGIE :

- Les antivitamines K sont normalement absents de l'organisme.
- Administration par voie orale
- Rapidement absorbé au niveau de l'estomac et du jéjunum
- Dans circulation sanguine les AVK se lient à l'albumine.
- L'albumine libère l'AVK qui pénètre dans les hépatocytes où il jouera son rôle.
- Traversent la barrière placentaire.

ANTIVITAMINES K

◆ MODE D'ACTION :

- Elles agissent en inhibant la biosynthèse des facteurs II, VII, IX et X ainsi que les protéines C et S.
- La vitamine K est essentielle à la carboxylation des groupements d'acide glutamique présents sur les facteurs de la coagulation.

ANTIVITAMINES K

◆ MODE D'ACTION :

- Ils semblent que les AVK agissent par compétition avec la vitamine K au niveau des réactions chimiques requises.
- L'antivitamine K est incapable de faire la réaction de carboxylation des facteurs et protéines vitamines K dépendants.
- En conséquence, les facteurs et protéines sont produites, mais non fonctionnelles:
 - Donc, le facteur est NON-FONCTIONNEL= PIVKA
 - PIVKA= protein induced by vitamin K antagonist

ANTIVITAMINES K

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Complémentaire à l'héparine.
- Lenteur d'action, utilisés à long terme.
- Assurent le relais de l'héparine.
- Il y a chevauchement des 2 traitements pour une période de 3 à 5 jours afin que l'AVK joue bien son rôle.
- Administration:
 - Voie orale
 - Ne nécessite pas d'hospitalisation

ANTIVITAMINES K

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Surveillance biologique
 - L'analyse de choix TP.
 - Débute à la 2e ou 3e journée.
 - Anticoagulothérapie efficace : 1.5 à 2.5 fois la valeur normale du patient
 - N.B.: Le TP est affecté par les différentes sensibilités des thromboplastines utilisées comme réactif.

ANTIVITAMINES K

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- **INR:**
 - International normalised ratio (RNI ou INR)
 - Chaque réactif de thromboplastine a un indice de sensibilité P/R à celle d'une thromboplastine de référence humain= ISI
 - ISI= international sensitivity index
 - Humain ISI = 1
 - INR= (TP malade/ TP N)^{ISI}

ANTIVITAMINES K

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES:

▪ INR:

- Plus le ISI est ↑ plus la thromboplastine est sensible (temps de coagulation plus rapide)
- EX :(24 sec/ 12 sec) ^{1.4} = 2.64
- Zone thérapeutique = 2 à 3 INR
- INR pour la thérapie aux AVK seulement, car la comparaison des thromboplastines a été faite avec des plasmas de patients en AVK thérapie.

NOUVELLES STRATÉGIES ORAL

	Warfarine (Coumadin)	Dabigatran (Pradax ou Pradaxa) ***	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
Cible	II, VII, IX, X, Prot C & S	IIa	Xa	Xa
Pic maximal	5 jours	2-3 h	3h	3h
Surveillance	Requise INR, II	Non requise Temps Écarine, TT dilué (Hemoclot) (dosage Dabi) TT trop sensible ; PTT et PT prolongé mais pas dose dépendent	Non requise Anti-Xa (Dosage Xarelto) PTT et PT prolongé mais pas dose dépendent	Non requise Anti-Xa (Dosage Apix) Peu d'effet sur le PTT et PT
Indications	Prophylaxie et traitement de la maladie thromboembolique	Prophylaxie chirurgie orthopédique Prévention en fibrillation auriculaire non valvulaire	Prophylaxie chirurgie orthopédique Prévention en fibrillation auriculaire non valvulaire Traitement thrombophlébites ou embolie pulmonaires	Prophylaxie chirurgie orthopédique Prévention en fibrillation auriculaire non valvulaire

NOUVELLES STRATÉGIES ORAL

- ◆ **Avantages des nouveaux anticoagulants oraux directs**
 - ◆ **Début d'action plus rapide**
 - ◆ **Dosage fixe**
 - ◆ **Pas d'interaction alimentaire**
 - ◆ **Peu d'interactions médicamenteuses**
 - ◆ **Pas besoin de surveillance thérapeutique (INR)**
 - ◆ **Temps de retrait court**

NOUVELLES STRATÉGIES ORAL

- ◆ **Nouveaux anticoagulants oraux sont aussi efficaces et même supérieurs au Coumadin dans la prévention de l'embolie systémique en FANV et dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse**
- ◆ **Nouveaux anticoagulants oraux ont une répercussion sur les tests de coagulations de « routine » avec une grande variabilité selon la sensibilité des réactifs**
- ◆ **Une surveillance thérapeutique demeure parfois nécessaire dans des situations particulières (chirurgie, hémorragie, thrombose) au moyen de tests standardisés et validés cliniquement**
 - ◆ **Rivaroxaban & Apixaban ; dosage anti-Xa avec courbe de calibration**
 - ◆ **Dabigatran ; dosage dabigatran par test Écarine ou TT dilué (Hemoclot)**

COURS #4

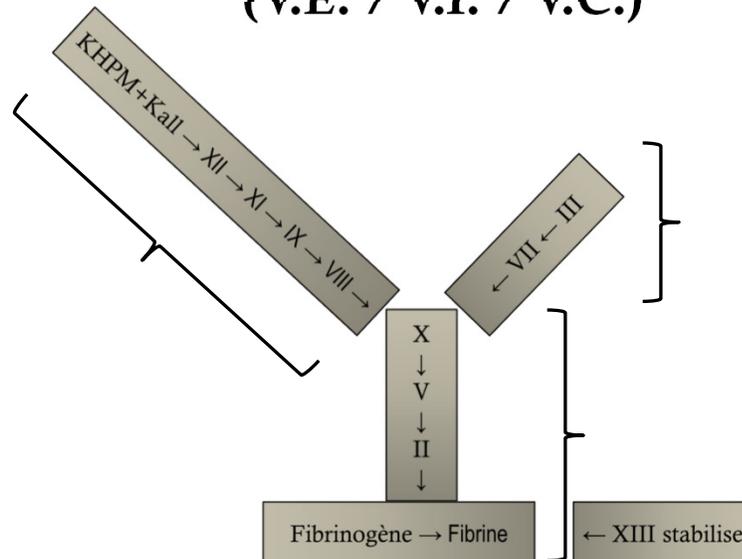
**Déficience factorielle et
anticoagulant circulant
Inhibiteurs physiologiques**



**DÉFICIENCE
FACTORIELLE ET
ANTICOAGULANT
CIRCULANT**

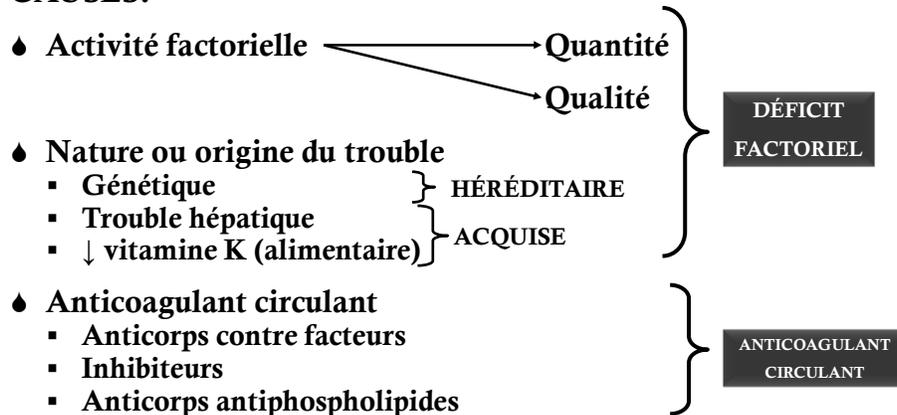


PETIT RAPPEL DE LA COAGULATION PLASMATIQUE (V.E. / V.I. / V.C.)



SITUATIONS D'HYPOCOAGULABILITÉ

CAUSES:



ANALYSES DE LA COAGULATION

- ◆ Méthodes d'étude de la coagulation
 - ◆ Dépister et identifier les troubles de la coagulation plasmatique
 - ◆ Les analyses de bases pour un dépistage sont :
 - TP
 - TTPA
 - TT
- } **N ou AN =**
Coag N ou A
- ◆ Si ces tests sont ANORMAUX, il y a deux possibilités :
 - Déficit factoriel
 - Anticoagulant circulant

ÉTUDE DE CORRECTION

(ou test de substitution ou mélange 1:1)

- ◆ Identifier s'il y a un problème de facteur ou présence d'un anticoagulant circulant.
- ◆ Principe : On refait le test qui est anormal en ajoutant des facteurs. Si le temps est corrigé on a comblé le problème des facteurs. Si non, il y a un anticoagulant circulant.
- ◆ Principe :

Plasma patient
+
Pool de plasma normal

} **1:1** } **Vérifie si ça corrige.
On refait le test anormal**

LORSQUE DES TESTS DE BASES SONT ANORMAUX

◆ Résultats:

- Si corrigé  déficit de facteur
- Si pas corrigé  anticoagulant circulant

◆ Résumé :

- Tenter de substituer le facteur déficient pour obtenir une correction du test.
- Différents réactifs fournissent différentes sources de facteurs.

RÉACTIFS UTILSÉS POUR ÉTUDE DE CORRECTION

RÉACTIF	I	II	V	VII	VIII	IX	X	XI	XII
P. Normal	+	+	+	+	+	+	+	+	+
P. adsorbé	+	0	+	0	+	0	0	+	+
Sérum frais	0	0	0	+	0	+	+	+	+

VALEURS NORMALES ET CIBLE DES CQ +/- 2ET

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	10.5-13.7	13.1 ± 2.5	32.7 ± 3.0
TTPA (sec)	25-35	33.9 ± 3.0	54.9 ± 4.0
TT (sec)	12.5-22.5	18.9 ± 2.4	17.9 ± 2.4
T.SAIGNEMENT (Minute)	3-10 min		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	130-400		

CAS #1

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	18.0	11.8	30.1
TTPA (sec)	32.6	31.5	50.9
TT (sec)	12.4	16.8	17.4
T.SAIGNEMENT (Minute)	6,5		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	225		

CAS #1

TESTS	Étude de correction
TP	Refait avec un mélange 1:1

TESTS	Étude de correction
Plasma normal	13.9
Plasma adsorbé	20.1
Sérum frais	13.4

CAS #2

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	12.2	12.7	31.0
TTPA (sec)	46.4	33.5	54.1
TT (sec)	15.8	20.9	15.8
T.SAIGNEMENT (Minute)	6,5		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	225		

CAS #2

TESTS	Étude de correction
TTPa	Refait avec un mélange 1:1

TESTS	Étude de correction
Plasma normal	28.6
Plasma adsorbé	29.1
Sérum frais	48.6

CAS #3

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	20.1	15.3	34.9
TTPA (sec)	28.6	35.2	57.8
TT (sec)	15.3	17.5	16.4
T.SAIGNEMENT (Minute)	6,5		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	225		

CAS #3

TESTS	Étude de correction
TP	Refait avec un mélange 1:1

TESTS	Étude de correction
Plasma normal	19.9
Plasma adsorbé	21.3
Sérum frais	20.4

CAS #4

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	25.5	11.8	30.5
TTPA (sec)	50.9	35.9	56.4
TT (sec)	17.6	19.0	18.2
T.SAIGNEMENT (Minute)	6,5		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	225		

CAS #4

TESTS	Étude de correction
TTPa	Refait avec un mélange 1:1

TESTS	Étude de correction
Plasma normal	33.2
Plasma adsorbé	50.5
Sérum frais	32.9

DÉFICIT FACTORIEL

NOM	TROUBLE GÉNÉTIQUE	Présent lors de trouble HÉPATIQUE	Présent lors de déficience en Vit. K	TESTS	DIVERS
PK	??	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	≠ symptôme
KHPM	Autosomal récessif	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	≠ hémorragie
XII	Autosomal récessif	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	≠ hémorragie

DÉFICIT FACTORIEL

NOM	TROUBLE GÉNÉTIQUE	Présent lors de trouble HÉPATIQUE	Présent lors de déficience en Vit. K	TESTS	DIVERS
XI	Autosomal récessif	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	↓ synthèse Hémo C (1/100000)
IX	sexuel récessif	O	O	TP: N TTPA: ↑ TT: N	Hémorragie Hémo B (1/150000)
VIII	sexuel récessif	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	Hémorragie Hémo A ↓ activité (1/10000)

DÉFICIT FACTORIEL

NOM	TROUBLE GÉNÉTIQUE	Présent lors de trouble HÉPATIQUE	Présent lors de déficience en Vit. K	TESTS	DIVERS
X	Autosomal récessif	O	O	TP: ↑ TTPA: ↑ TT: N	Hémorragie variable
V	Autosomal récessif	O	N	TP: ↑ TTPA: ↑ TT: N	≠ symptôme (hétéro) Hémorragie (homo)
II	Autosomal récessif	O	O	TP: ↑ TTPA: ↑ TT: N	Hémorragie ↓ Qualité ↓ Quantité

DÉFICIT FACTORIEL

NOM	TROUBLE GÉNÉTIQUE	Présent lors de trouble HÉPATIQUE	Présent lors de déficience en Vit. K	TESTS	DIVERS
I	Autosom récessif	O	N	TP: ± ↑ TTPA: ± ↑ TT: ↑	↓ Qualité ↓ Quantité
VII	Autosom récessif	O	O	TP: ↑ ↑ TTPA: N TT: N	Hémorragie
XIII	Autosom récessif	O	N	TP: N TTPA: N TT: N	Hémorragie (Homo)

ANTICOAGULANT CIRCULANT

NOM	TESTS	REMARQUES
Anti-VIII	TP: N TTPA: ↑ TT: N	Le plus fréquent S'associe au VIII et le neutralise
Anti-IX	TP: N TTPA: ↑ TT: N	Plus rare
Anti-I,II,V,VII,X,XI,XII,XIII	TP: TTPA: TT: Résultat variable	Très rare

ANTICOAGULANT CIRCULANT

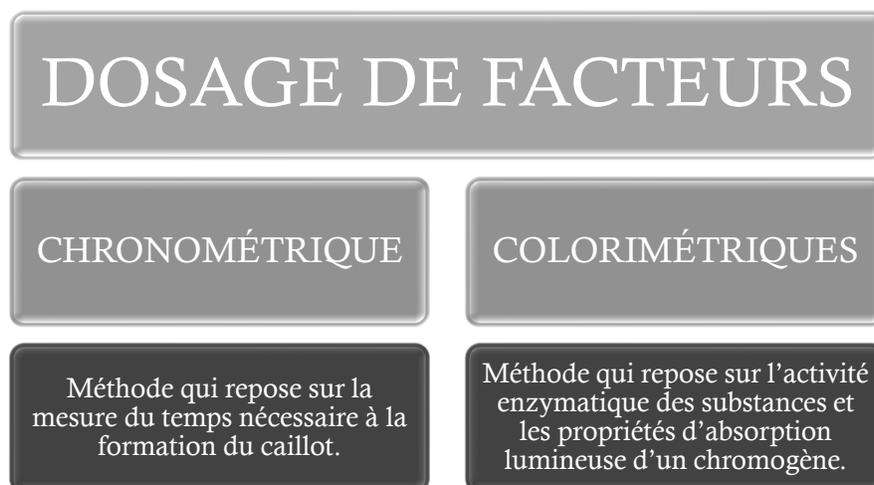
NOM	TESTS	REMARQUES
Inhibiteurs de la fibrinoformation	TP: ↑ parfois TTPA: ↑ parfois TT: N	Hyper fibrinogénolyse Hyper fibrinolyse
Anti-phospholipides	TP: ↑ parfois TTPA: ↑ légèrement TT: N	Idiopathique Auto-immun Infection Souvent asymptomatique

TRAVAIL CAS CLINIQUES

Études de
correction

DOSAGES DES FACTEURS

- ◆ Sert à évaluer l'importance des déficits factoriels ou encore du degré d'activité.
- ◆ Principes utilisés:
 - Chronométrique (% activité)
 - Colorimétrique (% activité)
 - Immunologique (quantité)
- ◆ Évalue:
 - La qualité
 - La quantité



DOSAGE DU FIBRINOGENÈ (chronométrique)

- ◆ **Déterminer la quantité de fibrinogène**
- ◆ **Faire une courbe étalon à partir d'un standard**
- ◆ **Utiliser le principe du temps de thrombine pour effectuer le test**
- ◆ **Établir la courbe standard pour ainsi lire ses inconnus.**

DOSAGE DES AUTRES FACTEURS (chronométrique)

- ◆ **Déterminer le % d'activité du facteur déficient.**
- ◆ **Utiliser le test qui évalue ce facteur déficient.**
- ◆ **Faire une courbe standard avec un pool de plasma normal.**
- ◆ **Utiliser un plasma déficient pour ce facteur.**
- ◆ **Amène tous les facteurs de coagulation en excès sauf celui à doser.**
- ◆ **Le seul facteur qui peut limiter la coagulation c'est celui à doser.**

DOSAGE COLORIMÉTRIQUE

- ◆ **Synonyme: dosage chromogénique**
- ◆ **Utilisation d'un substrat synthétique**
- ◆ **Méthode mise au point qui peut doser tous les facteurs**
- ◆ **Moyennement utilisé étant donné son coût élevé**
- ◆ **Utilisé le plus souvent pour les facteurs VIII et X**
- ◆ **Dosage direct: lorsque l'on dose un facteur qui a le rôle d'enzyme**
- ◆ **Dosage indirect: lorsque l'on dose un facteur qui a le rôle de cofacteur**

TEST DE SOLUBILITÉ DU CAILOT

SYNONYME	Test de solubilité dans l'URÉE ou acide monochloracétique
PARAMÈTRES ÉVALUÉS	Facteur évalué: XIII (stabilisateur de la fibrine)
EXÉCUTION	1- Forme un caillot dans le plasma avec la thrombine calcique à 37°C 2- Dissolution du caillot dans l'urée 5M ou l'acide monochloracétique 2% 3- On mesure le temps que prend la dissolution T°pi Si > 24 heures = N Si < 24 heures = AN caillot instable

SITUATIONS D'HYPERCOAGULABILITÉ

- ◆ **Entraîne des thromboses:**

- Embolies pulmonaires
- Embolies cérébrales
- Phlébites

CAUSES:

- ◆ **Facteurs physiologiques responsables:**
 - Déficiences d'inhibiteurs physiologiques (ATIII et Prot C)
- ◆ **Facteurs secondaires favorisant les thromboses:**
 - Ralentissement du débit sanguin
 - Alimentation, cigarette
 - Anovulants
 - Hérité

INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES



INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES

- ◆ **Substances normalement produites par l'organisme:**
 - Sont présentes en quantité suffisante pour inhiber la coagulation de façon significative.
- ◆ **Contrebalancent les effets procoagulants des facteurs de la coagulation:**
 - Empêchent l'extension excessive des thromboses.
 - Empêchent la formation inutile des thromboses délocalisées.
- ◆ **Les inhibiteurs se divisent en 2 groupes :**
 - Serpine (serine protéase inhibiteur)
 - Composantes du système de la protéine C

INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES

- ◆ **SERPINE** (serine protéase inhibiteur)
 - ATIII (le plus important)
 - α 2-macroglobuline
 - C1-inhibiteur
 - α 1-antitrypsine
 - HC II
 - EPI

- ◆ **SYSTÈME DE LA PROTÉINE C**

- Protéine C
 - Protéine S
- (le 2^{ème} plus important)

Et
Thrombomoduline

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

ANTITHROMBINE III

- Aussi appelée 1^{er} cofacteur de l'héparine
- Principale serpine
- Agit par protéolyse
- La plus importante physiologiquement
- Glycoprotéine produite par le foie dans le plasma et les cellules endothéliales pour être près des vaisseaux
- Inactive le IIa et Xa surtout, mais aussi VIIa, IXa, XIa, XIIa, et Kallicréine
- Seule, elle a une faible activité mais elle est rehaussée par l'héparine et l'Héparane Sulfate (HS)
- Donc, elle limite la coagulation en fixant principalement la thrombine libre échappée et le Xa libre (ainsi que VII, IX, XIa, XIIa et Kall)

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

EPI

- Extrinsic Pathway Inhibitor
- Protéine produite au foie et un peu par cellules endothéliales
- Se lie à la paroi vasculaire et aussi présent en circulation
- Agit en 3 étapes:
 - 1- L'EPI s'associe au Xa
 - 2- Se lie au complexe (VII-III-Ca²⁺)
 - 3- Rend le facteur VII du complexe incapable d'activer le X
- Donc l'inaction du VII sur l'activation du X entraîne une ↓ de l'activité du Xa

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

PROTÉINE C	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Circule dans le sang sous forme de zymogène ◦ Le 2^e plus important physiologiquement ◦ Glycoprotéine produite au foie ◦ Vitamine K dépendante ◦ Inhibe les cofacteurs Va et VIIIa ◦ <u>Mécanisme de la protéine C:</u> <ul style="list-style-type: none"> ◦ La thrombine active la Prot C en Prot Ca (lent) ◦ La Thombomoduline (TM) fixe la thrombine (↑ de l'activation de la Prot Ca de 20 000X) ◦ La protéine S stabilise le complexe en se liant aux PL des plaquettes non-activé et des cellules endothéliales saines (↑ de 10X l'activation en prot Ca) ◦ Le système de la protéine C inhibe les facteurs Va et VIIIa
-------------------	---

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

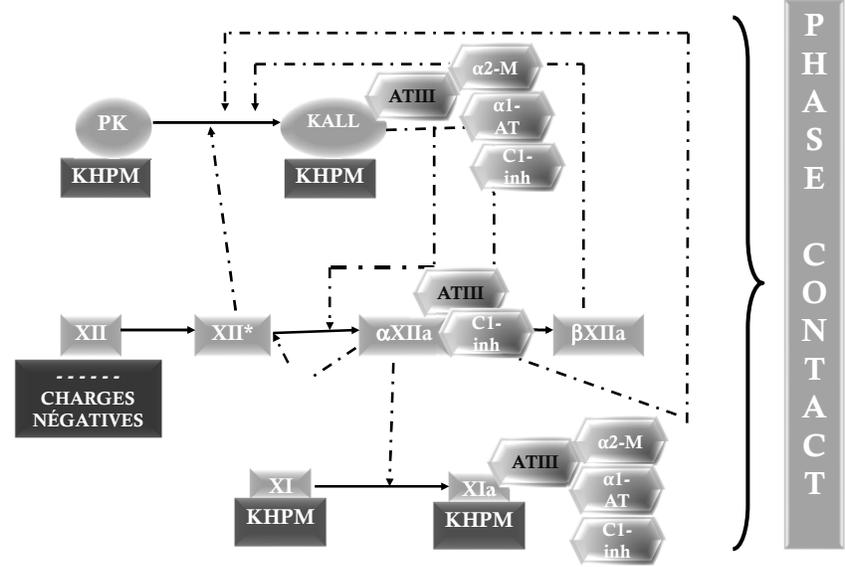
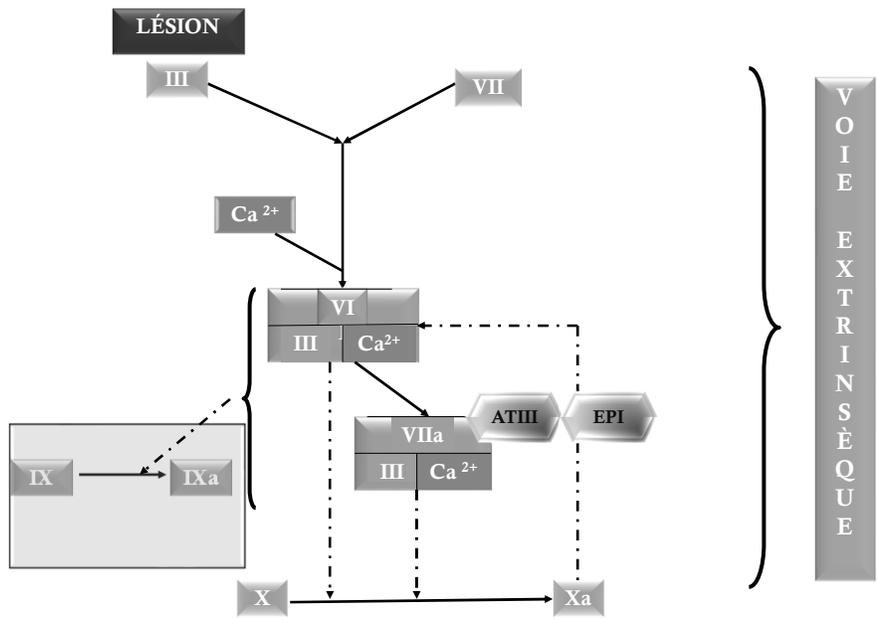
PROTÉINE S	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Glycoprotéine produite par le foie et les cellules endothéliales ◦ Dépendante de la vitamine K ◦ Cofacteur de la protéine Ca ◦ Permet de stabiliser le complexe protéine Ca-TM-IIa en se fixant aux PL membranaires ◦ Augmente de 10X l'activité de la protéine Ca
TM	<ul style="list-style-type: none"> ◦ TM= Thrombomoduline ◦ La protéine C a une faible activation, mais est rehaussée par la TM (de 20 000X) ◦ TM est produite dans les membranes des cellules endothéliales

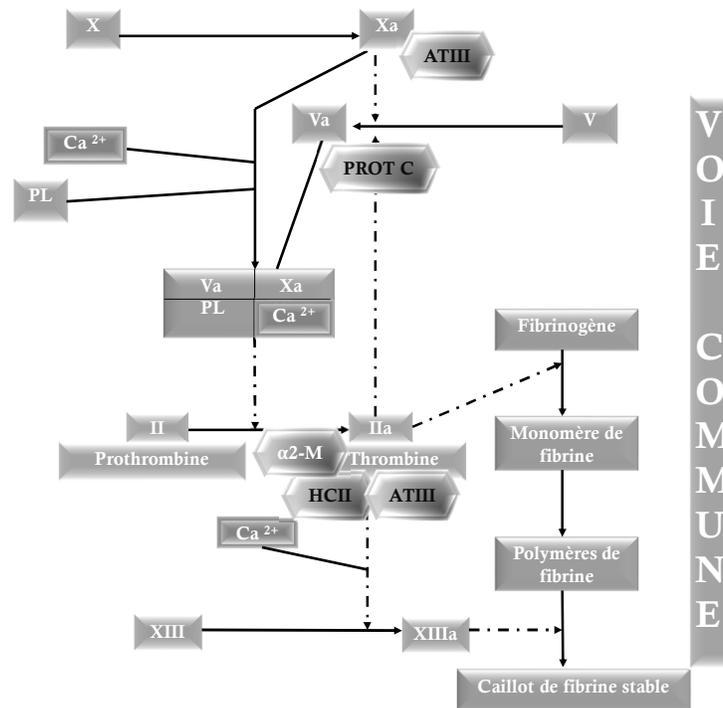
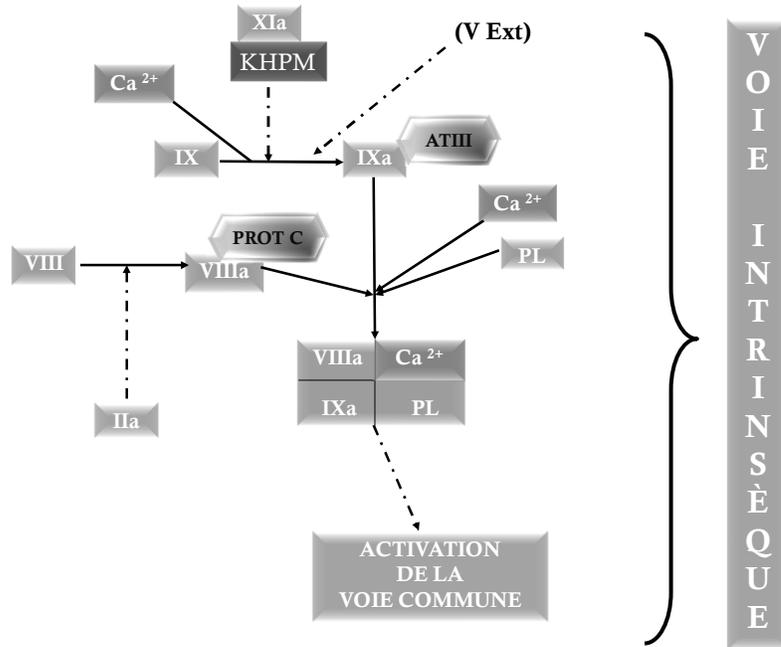
MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

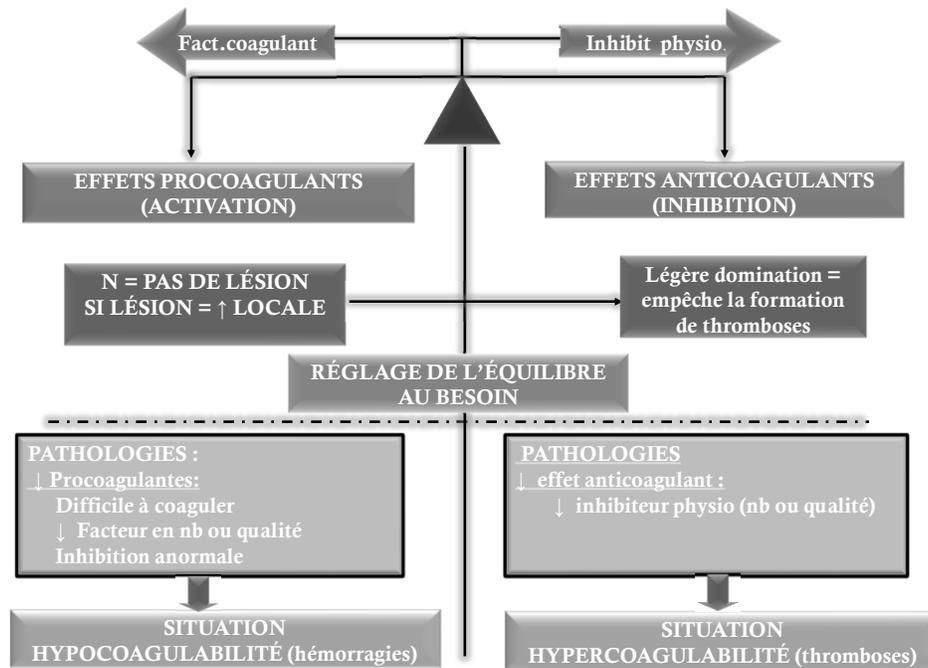
α 2-M	<ul style="list-style-type: none"> ◆ α2-Macroglobuline ◆ Inhibe le <u>IIa</u> ◆ Inhibe la kallikréine
C1-INH	<ul style="list-style-type: none"> ◆ C1-Inhibiteur ◆ Principal inhibiteur de la phase contact ◆ Inhibe XIIa, le XIa et la kallikréine

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

α 1AT	<ul style="list-style-type: none"> ◆ α1-antitrypsine ◆ Inhibiteur du XIa et la kallikréine
HC-II	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 2e cofacteur de l'héparine ◆ Inhibe le <u>IIa</u> seulement





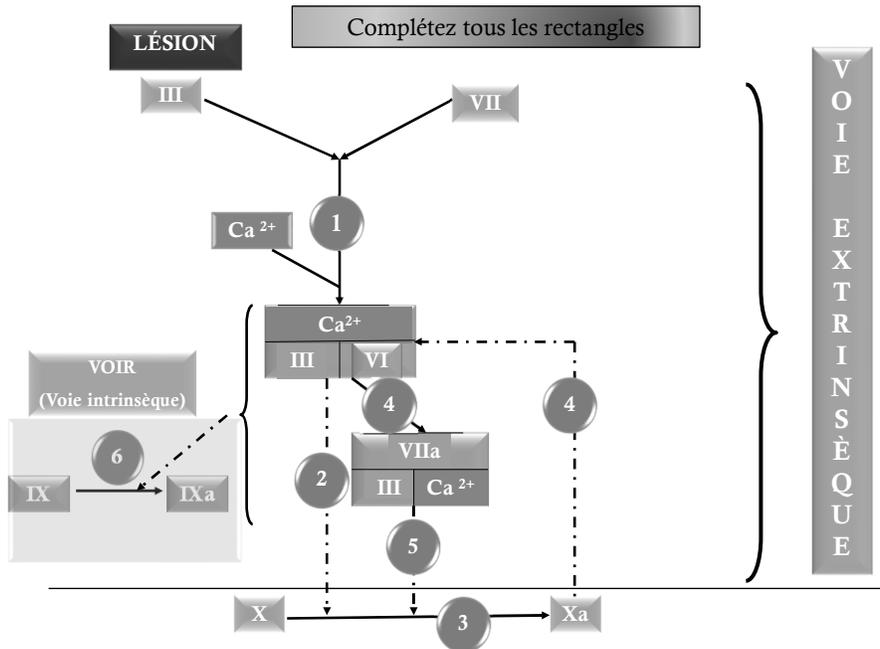
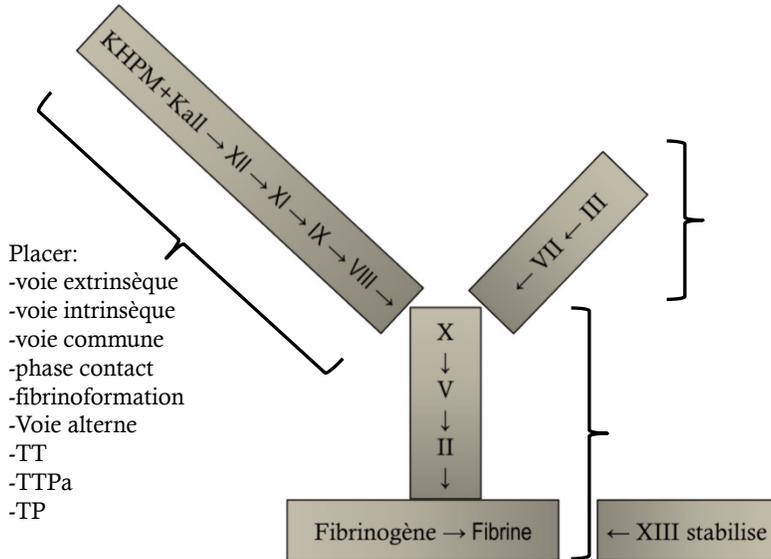


COURS #5

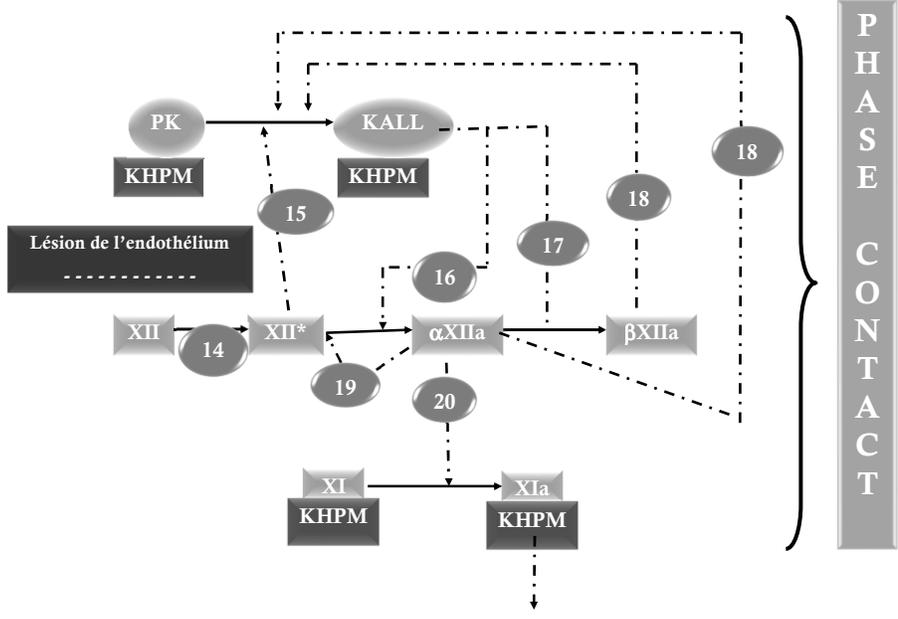
Fibrinolyse



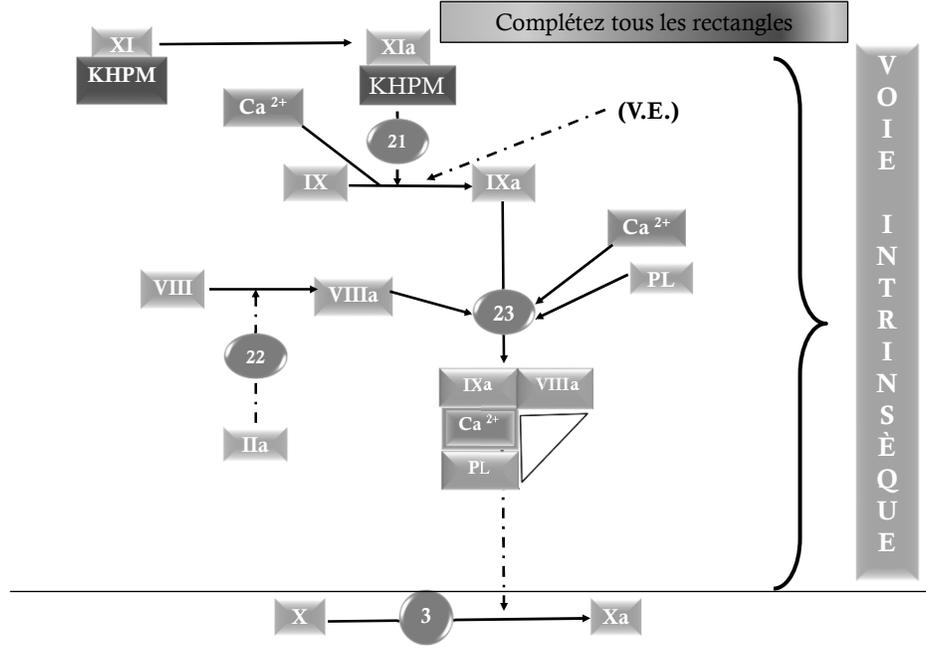
RÉVISION DE LA CASCADE DE COAGULATION

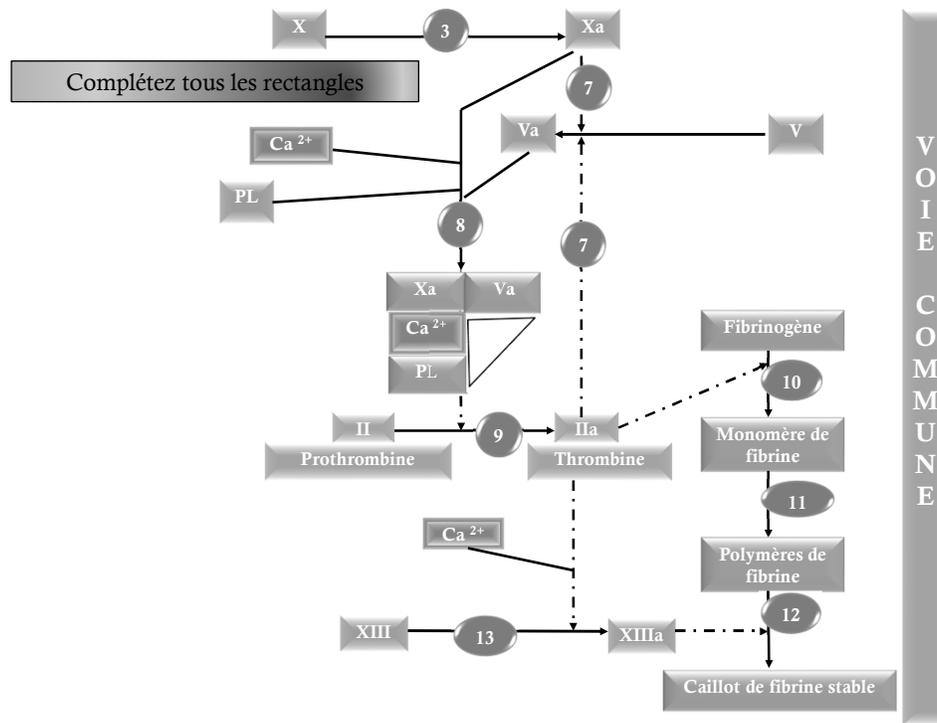


Complétez tous les rectangles



Complétez tous les rectangles





LA FIBRINOLYSE



L'HÉMOSTASE

HÉMOSTASE PRIMAIRE	COAGULATION PLASMATIQUE	FIBRINOLYSE
• Formation du clou plaquettaire	• Consolidation du caillot	• Lyse du caillot

LA FIBRINOLYSE

- ◆ **Lyse ou dégradation des caillots de fibrine:**
 - **Contrebalancer la formation de fibrine par la coagulation plasmatique.**
 - **Limiter l'expansion de fibrine dans les vaisseaux.**
- ◆ **Processus :**
 - **Activation du Plasminogène**
 - **Action de la Plasmine**

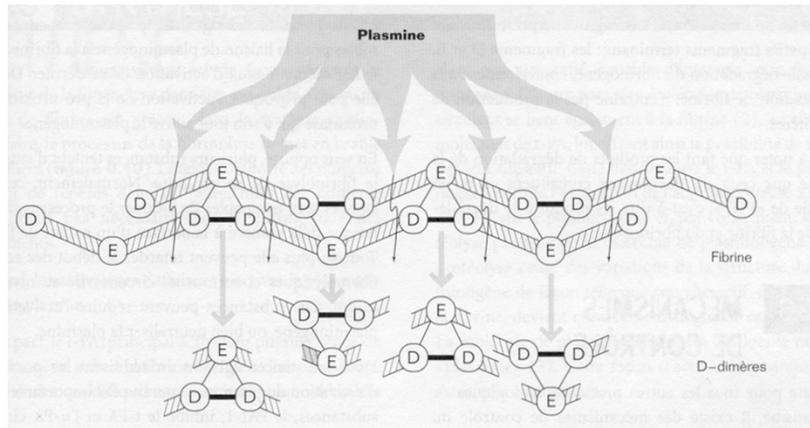
ACTIVATION DU PLASMINOGÈNE

- 1 Le plasminogène en circulation doit se fixer à la fibrine du caillot.
- 2 Il doit être activé par ses activateurs.
- 3 Il est ensuite transformé en plasmine (enzyme qui dégrade la fibrine).

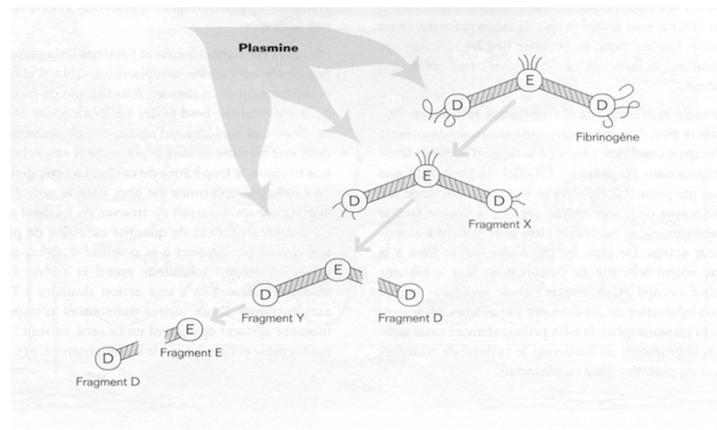
ACTION DE LA PLASMINE

- 1 Dégradation de la fibrine.
- 2 Dégradation du fibrinogène.
- 3 Production de fragments en circulation sanguine.
- 4 Retrait des fragments par SRE ou excrétés par les reins.

DÉGRADATION DE LA FIBRINE PAR LA PLASMINE



DÉGRADATION DU FIBRINOGENÈ PAR LA PLASMINE



PRODUIT DE DÉGRADATION (PDF)

Fibrine (PDFn)	Fibrinogène (PDFg)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ D-dimères 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fragment X (D-E-D) ➤ Fragment Y (D-E) ➤ Fragment D (D) ➤ Fragment E (E)

PLASMINOGENÈNE

- ◆ **Glycoprotéine**
- ◆ **Synthétisée au FOIE**
- ◆ **Retrouvé :**
 - 20 % sous forme libre
 - 50 % associé à une HRGP
 - 15 % lié au fibrinogène et à l' α 2-antiplasmine circulant
 - 5-10 % lié à la fibrine
- ◆ **États pathologiques:**
 - [] ↑ dans réactions inflammatoires
 - [] ↓ dans atteintes hépatiques

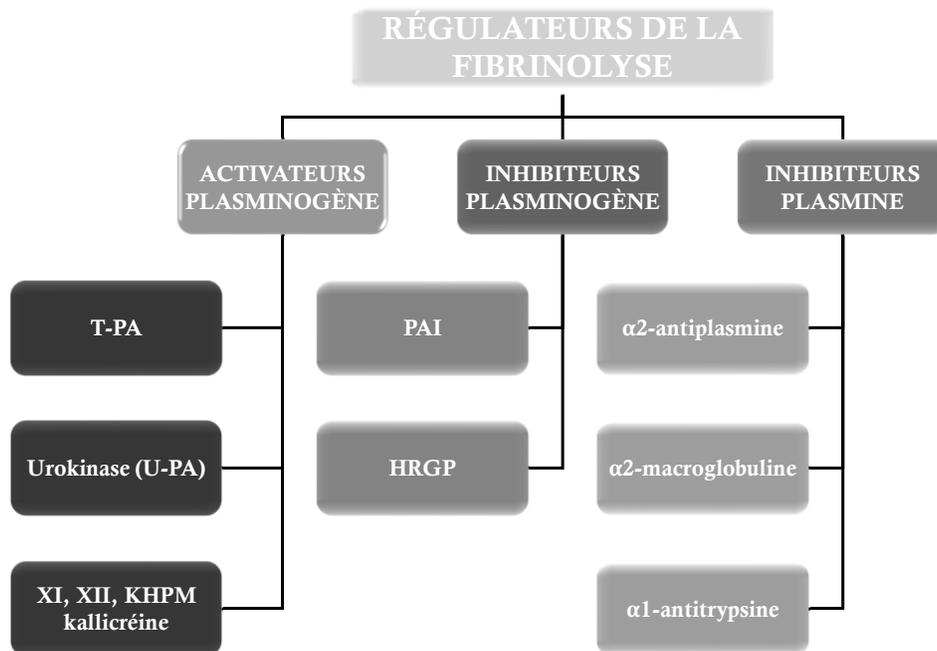
PLASMINOGÈNE

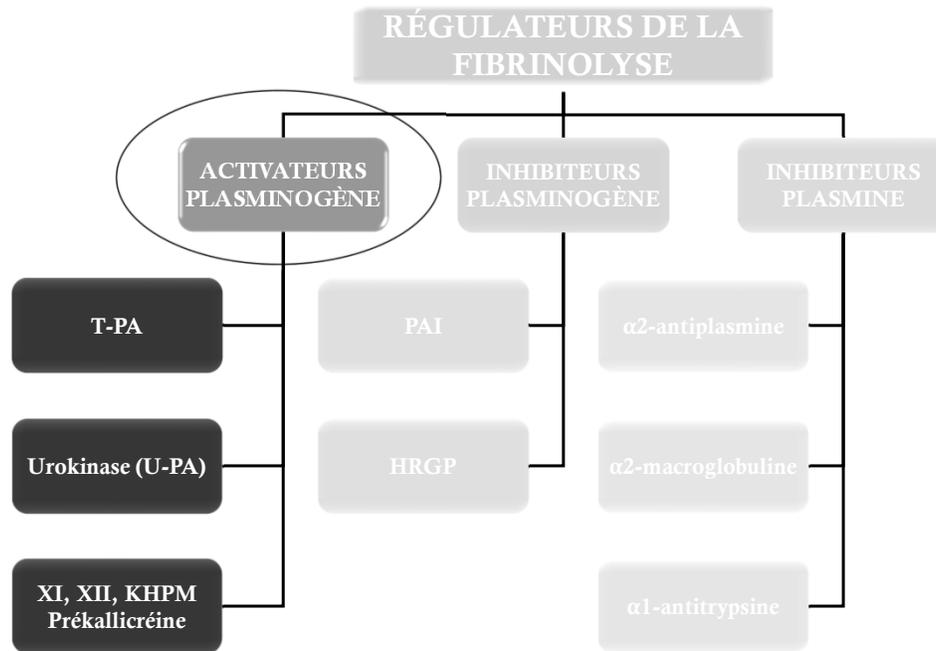
- ◆ C'est un Zymogène = protéase à sérine
- ◆ Précurseur de la plasmine
- ◆ Possède 2 formes moléculaires :
 - Glu-plasminogène
 - Lys-plasminogène

PLASMINE

- ◆ C'est la forme active du plasminogène.
- ◆ Protéase à sérine.
- ◆ Enzyme qui active la fibrinolyse.
- ◆ Normalement formée localement au niveau du caillot.
- ◆ Habituellement absente dans le plasma.
- ◆ Si la plasmine s'échappe du caillot, elle est immédiatement neutralisée par un excès d'inhibiteurs.
- ◆ Peut agir sur le fibrinogène et la fibrine ainsi que sur les facteurs V, VIII et XIII.

RÉGULATEURS DE LA FIBRINOLYSE





ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

- ◆ **Activateur extrinsèque (dans les tissus)**
 - T-PA } **EXOGENE**
 - ◆ **Activateurs intrinsèques (dans la circulation)**
 - Urokinase
 - XI
 - XII
 - Prékallicroïne
 - KHPM
- ENDOGENES**

ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

T-PA

- Tissue-type Plasminogen-activator
- Glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales
- En réserve dans les cellules endothéliales et libération régulière de petites quantités
- Libéré en grande quantité si le besoin est plus grand
- Éliminé par le foie
- Activateur physiologique principal du plasminogène
- Protéase à sérine

ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

PROUKINASE

- Glycoprotéine
- Synthétisée dans les cellules endothéliales
- Éliminée constamment par le foie
- Prourokinase peu efficace pour activer le plasminogène
- Doit être transformée en urokinase pour être efficace
- N'a pas d'affinité pour la fibrine

ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

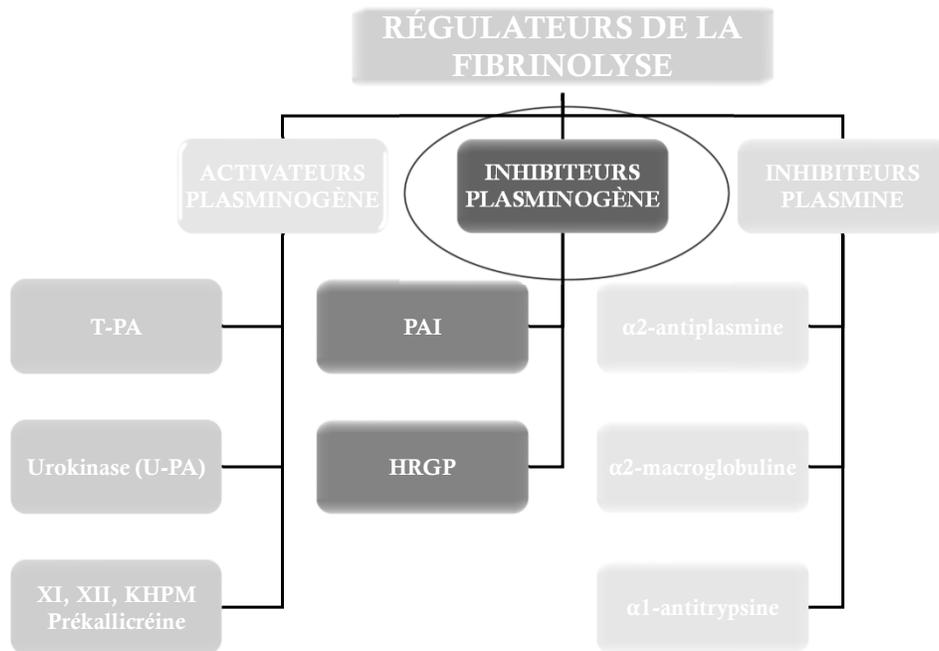
UROKINASE

- L'urokinase qui active la fibrinolyse et est obtenue suite à la coupure de la prourokinase.
- Cette coupure est faite par :
 - > Kallicréine (XIa, XIIa aussi)
 - > Plasmine (rétroaction +)
- Capable d'activer 1000 X plus rapidement le plasminogène que la prourokinase

ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

XI, XII, KHPM Prékallcréine

- Pas d'ajout pertinent dans cette catégorie
- Action activateur du plasminogène répertoriée

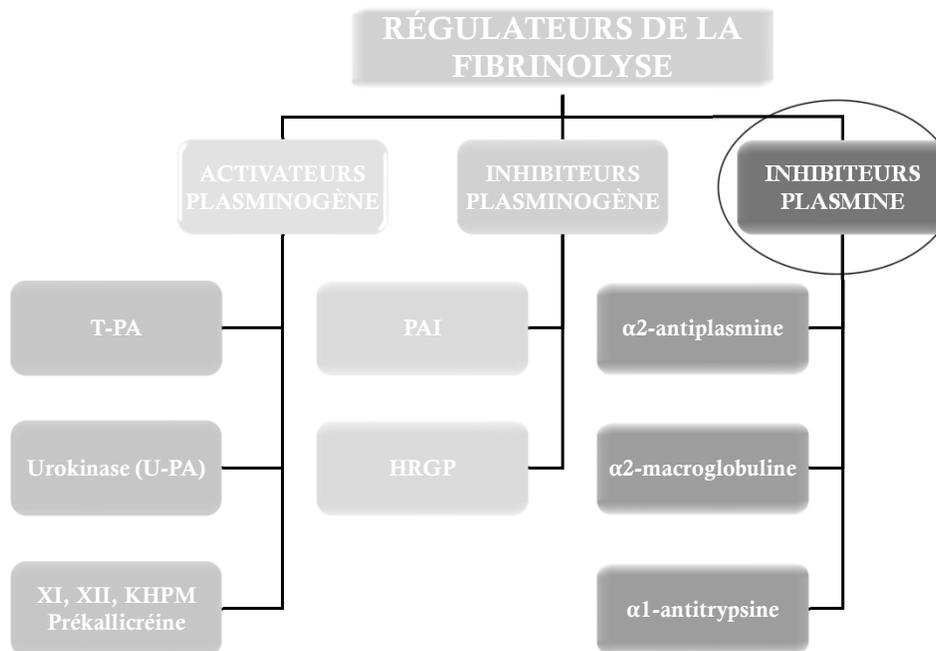


INHIBITEUR DU PLASMINOGÈNE

PAI	<ul style="list-style-type: none"> • Plasminogen activator inhibitor • Glycoprotéine • Synthétisé majoritairement par les cellules endothéliales (hépatocytes et fibroblastes aussi) • Éliminé par le foie • <u>Mode d'action :</u> <ul style="list-style-type: none"> > Serpine > Il se complexe avec le T-Pa libre et/ou l'urokinase > Donc les empêche d'activer le plasminogène
------------	---

INHIBITEUR DU PLASMINOGÈNE

HRGP	<ul style="list-style-type: none"> •Histidine rich glycoprotein •Glycoprotéine •Synthétisé dans le foie •Circule dans le plasma lié jusqu'à 50% au plasminogène plasmatique •Ralentit la fibrinolyse en inhibant la fixation du plasminogène •Inactive la kallikréine et le XIIa donc ↓ de l'activation du plasminogène
------	---



INHIBITEUR DE LA PLASMINE

α 2-ANTIPLASMINE

- Glycoprotéine
- Synthétisée par le foie
- Libérée dans le plasma
- Présente sous 2 formes :
 - 35% libre
 - 65% liée au plasminogène
- Principal inhibiteur physiologique de la plasmine

INHIBITEUR DE LA PLASMINE

α 2-MACROGLOBULINE

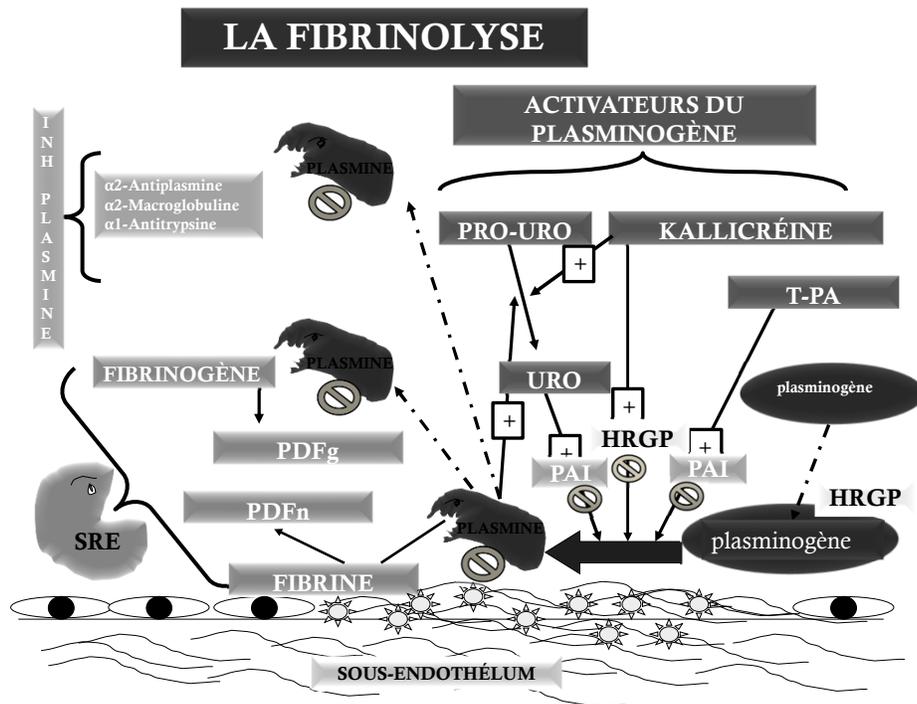
- Glycoprotéine
- Synthétisée au foie
- Inactive la plasmine en excès quand l' α 2-antiplasmine ne fournit pas
- 2e en importance

INHIBITEUR DE LA PLASMINE

α1-ANTITRYPSINE	<ul style="list-style-type: none">•Glycoprotéine•Synthétisée au foie•Se lie au site actif de la plasmine•Peu important <i>in vivo</i>
--	--

TRAVAIL SUR SCHÉMA

Fibrinolyse



MÉTHODE D'ÉTUDE DE LA FIBRINOLYSE



TESTS

- ◆ PDF
- ◆ D-Dimères
- ◆ Monomères de fibrine
- ◆ Dosages des médiateurs de la fibrinolyse:
 - Plasminogène
 - α 2-Antiplasmine
 - T-Pa
 - PAI

PATHOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE



HYPOFIBRINOLYSE

- ◆ Hypofibrinolyse:
 - ↓ plasminogène
 - trouble congénital
 - trouble hépatique
 - ↓ activateurs
 - ↓ T-Pa
 - ↑ PAI = post-op(utérus) ou thrombose

HYPERFIBRINOLYSE

- ◆ Hyperfibrinolyse:
 - ↑ activateurs
 - ◆ EX. T-Pa
 - ◆ Chirurgie
 - ◆ État-choc
 - ◆ Infarctus
 - ◆ Prostate (prostatite ou tumeur)
 - ◆ Cirrhose
 - ↓ inhibiteurs antiplasmine
 - ◆ trouble congénital
 - ◆ trouble hépatique

AGENTS THÉRAPEUTIQUES AGISSANT SUR LA FIBRINOLYSE



AGENTS THÉRAPEUTIQUES AGISSANT SUR LA FIBRINOLYSE

- ◆ Agents thrombolytiques:
 - Streptokinase
 - Alteplase

- ◆ Agent antifibrinolytique:
 - Acide aminocaproïque (AMICAR)
 - Aprotinine

STREPTOKINASE

- ◆ Protéine extraite de culture de streptocoque β -hémolytique ©
- ◆ Protéinase à sérine
- ◆ Mode d'action :

SK forme un complexe avec le plasminogène circulant

SK-plasminogène (effet semblable à la plasmine)

Plasminogène \longrightarrow plasmine

- Sur caillot de fibrine
- Circulant :
 - Effet systémique : peut agir sur d'autres caillots
 - Dégrade Va et VIIIa donc \uparrow TP et \uparrow TTPA
 - \downarrow Fibrinogène et \uparrow PDF donc \uparrow TT

RISQUES
HÉMORRAGIQUES

ALTEPLASE

- ◆ Synonyme : r-Tpa ou activase
- ◆ Protéine produite par génie génétique
- ◆ Protéase à sérine
- ◆ Très coûteux
- ◆ Mode d'action :
 - Différent de la SK et UK
 - Agit très peu sur le plasminogène non fixé à la fibrine
 - Agit sur la fibrine; elle s'y fixe et active le plasminogène en plasmine

AGENTS ANTIFIBRINOLYTIQUES

- ◆ **Acide aminocaproïque (AMICAR)**
 - Voie orale le plus souvent
 - Se lie avec le plasminogène, l'empêchant d'être activé par ses activateurs habituels
 - ↓ Quantité de plasmine= ↓ fibrinolyse

- ◆ **Aprotinine**
 - Inhibe la plasmine

HÉMOSTASE



COURS #1

Introduction
Étapes de l'hémostase
Tests de laboratoire



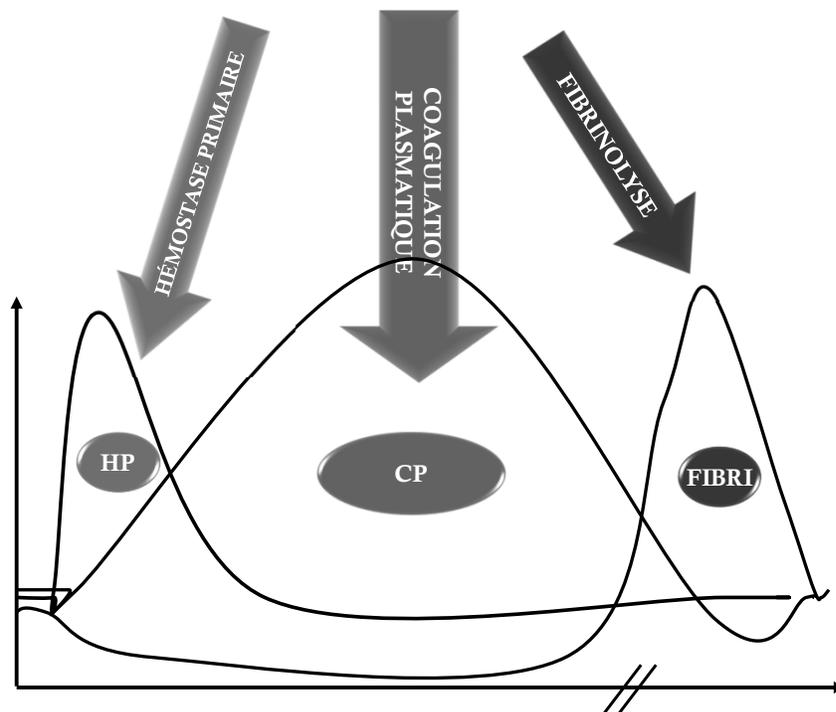
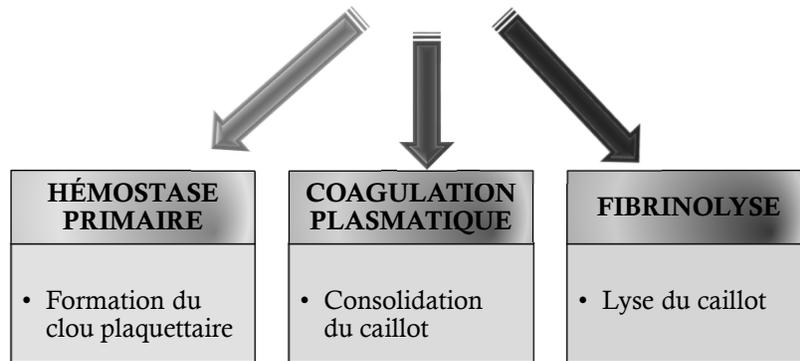
HISTORIQUE

- ◆ Les premiers signes d'un problème d'hémorragie ont été observés lors de la circoncision. Cette dernière était obligatoire à une certaine époque.
- ◆ Si le premier bébé de la famille était atteint, on pouvait donc cesser cette intervention pour les autres garçons de la famille.
- ◆ La famille de la reine Victoria était touchée par cette pathologie.
- ◆ On observait à ce moment, les complications de l'hémophilie.

HISTORIQUE

- ◆ Au 19^e siècle, des chercheurs ont commencé à s'intéresser à la formation du caillot.
- ◆ On s'intéresse aussi particulièrement aux ions calcium.
- ◆ On commence à faire des schémas de l'hémostase.
- ◆ Dans les environs de 1950, les protéines impliquées dans l'hémostase ont été numérotées.

L'HÉMOSTASE



PHÉNOMÈNE HÉMOSTATIQUE

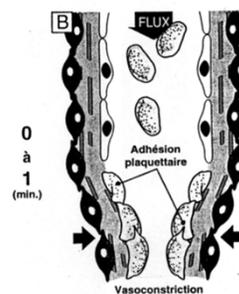
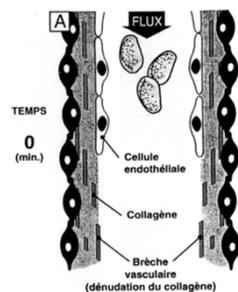
DÉFINITION :

- ◆ Phénomène simple qui se produit plusieurs fois par jour dans l'organisme.
- ◆ Phénomène physiologique qui arrête l'hémorragie.
- ◆ La propriété du système circulatoire par laquelle le sang est maintenu à l'intérieur des vaisseaux s'appelle hémostase.
- ◆ Dépend de 4 systèmes :
 - Système vasculaire
 - Système plaquettaire
 - Facteurs de coagulation
 - Système fibrinolytique

VASOCONSTRICTION RÉFLEXE

1- Aïe!!! *****!!!

⇒ Surprise : ne saigne pas!

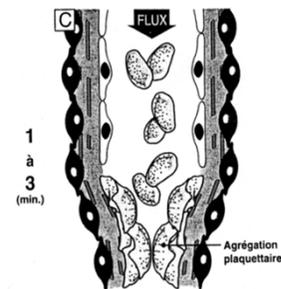


⇒ Vasoconstriction réflexe

HÉMORRAGIE EXTERNE OU INTERNE

- 2- Regarde après 10 secondes
- ❖ Sang apparaît (écoulement)
 - ❖ Pourquoi? Lésion vasculaire

Le sang rencontre
un tissu inhabituel



⇒ Adhésion plaquettaire

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

3- ARRÊT ASSEZ RAPIDE DU SAIGNEMENT

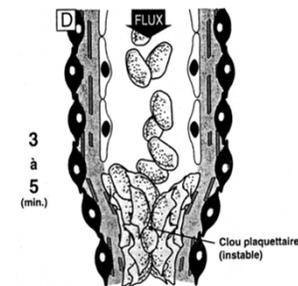
- ❖ Mécanisme d'urgence : Mais insuffisant
- ❖ Formation d'un clou plaquettaire

(pas solide) :

- Adhésion
- Activation
- Sécrétion
- Agrégation



Les plaquettes
s'attachent ensemble



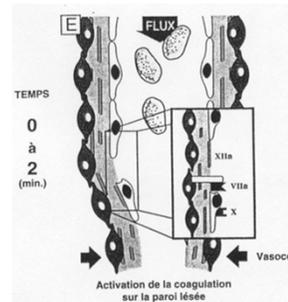
⇒ Formation du thrombus blanc

LA COAGULATION PLASMATIQUE

4- Par la suite:

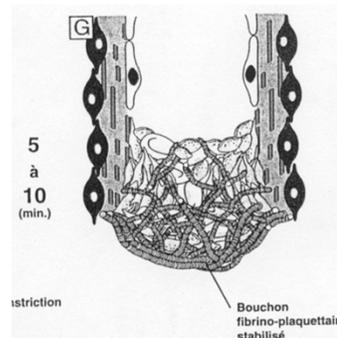
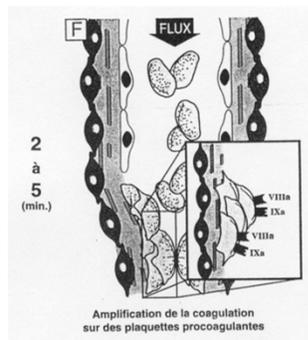
- ❖ Le caillot devient plus solide
- ❖ Il y a formation de la galle
- ❖ Si on arrache la galle ⇒ ça recommence à saigner

Consolidation du clou plaquettaire par de la fibrine



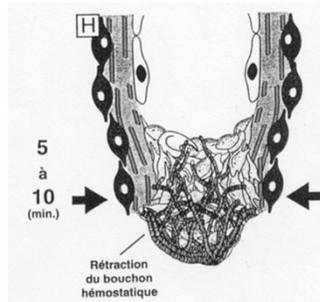
N.B.: Le facteur XII est activé par la paroi lésée et le III est expulsé des cellules endothéliales brisées (sera vu en détail au cours 3 et 4)

LA COAGULATION PLASMATIQUE



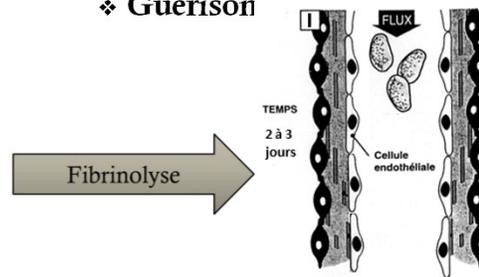
LA FIBRINOLYSE

5- Rétraction du bouchon fibro-plaquettaire

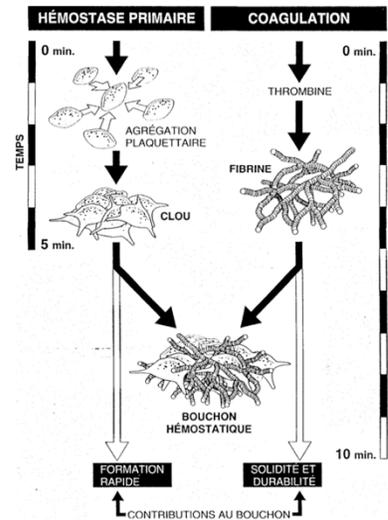


6- Régénération des tissus, le caillot est détruit

❖ Guérison



La cascade de l'hémostase primaire et de la coagulation plasmatique



CONTRÔLE DE L'HÉMOSTASE

Comment peut-on expliquer que l'hémostase reste localisée au niveau de la lésion et que le caillot ne s'étend pas très loin au-delà de la lésion?

- ⇒ Actions contrôlées + (activation) ou – (inhibition)
- ⇒ Dans lésion : Substances ou conditions qui favorisent la coagulation
- ⇒ Ailleurs : Substances ou conditions qui défavorisent la coagulation

L'ÉQUILIBRE LOCAL

EFFETS THROMBOTIQUES

Formation de thrombose

- o subst. qui favorise HP (↑)
- o subst. qui favorise CP (↑)
- o subst. qui défavorise la fibrinolyse (↓)

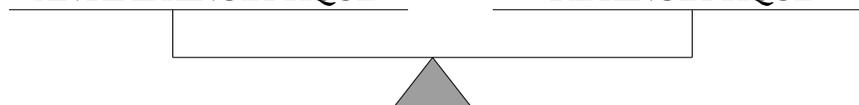
ANTIFIBRINOLYTIQUE

EFFETS ANTITHROMBOTIQUES

Pas de thrombose

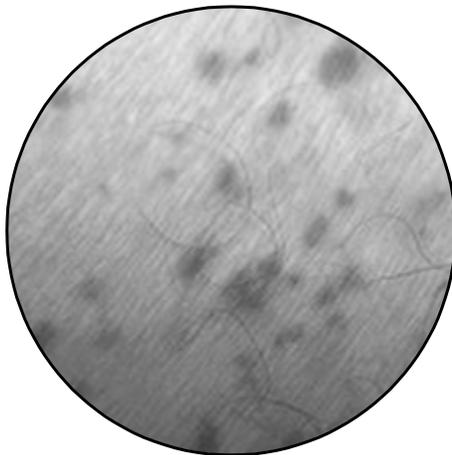
- o subst. qui défavorise HP (↓)
- o subst. qui défavorise CP (↓)
- o subst. qui favorise la fibrinolyse (↑)

FIBRINOLYTIQUE



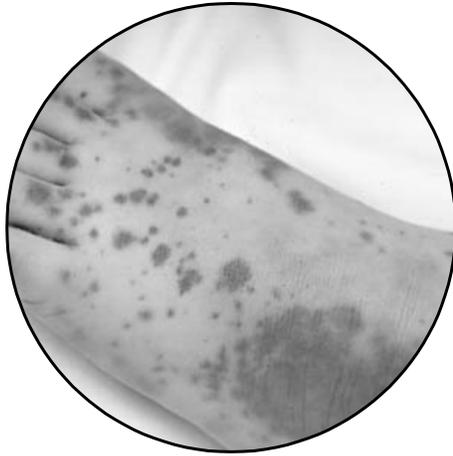
PERTURBATION DE L'HÉMOSTASE

- ◆ Lorsqu'on rencontre des perturbations du système vasculaire, du système plaquettaire, des facteurs de coagulation ou du système fibrinolytique, il est possible d'observer des signes physiques chez le patient atteint de troubles hémostatiques :
 - ◆ Pétéchies
 - ◆ Purpura
 - ◆ Ecchymose
 - ◆ Hématome
 - ◆ Hémorragie (interne ou externe)



PÉTÉCHIES

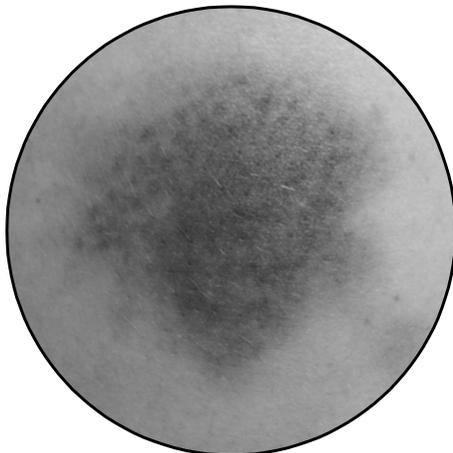
- Petits points rouges de la grosseur d'une tête d'épingle que l'on retrouve sur la peau et les muqueuses.
- Elles peuvent être dues à une ↑ de la perméabilité des VS (pas de bris de vaisseau).



PURPURA

·Lésions plus marquées que les pétéchies dues à une ↑ de la perméabilité (lésions plus grosses que celles causées par les pétéchies, elles sont regroupées et agglomérées).

·Peut être dû à une anomalie vasculaire ou une thrombopénie.



ECCHYMOSE

·Extravasation sanguine s'étendant sur quelques cm.

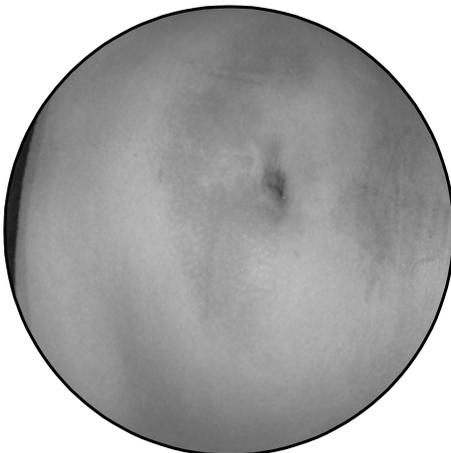
·Sortie de sang due à une maladie VS due à une lésion vasculaire que l'on décrit comme une rupture spontanée ou traumatique d'une veine ou d'une veinule.



HÉMATOME

·Infiltration de sang dans les tissus sous-cutanés (muscles).

·Il y a déformation et à la palpation, il y a une masse.



HÉMORRAGIE

·Infiltration de sang dans les tissus sous-musculaires avec diffusion dans l'espace interstitiel.

·Il y a déformation et rigidité abdominale.

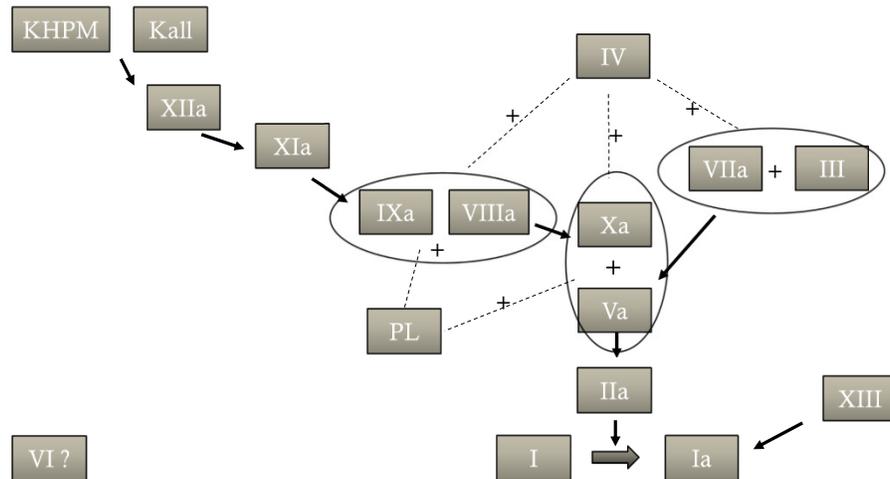
POUR ÉVALUER L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

- ◆ Numération plaquettaire
- ◆ Test d'agrégation plaquettaire
 - PFA 100
 - Agrégation plaquettaire

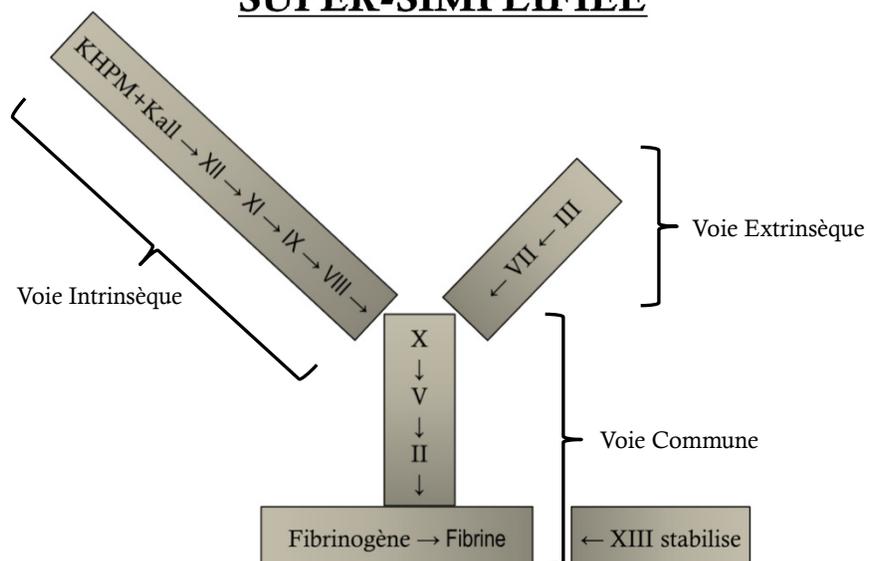
POUR ÉVALUER LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ TP (temps de prothrombine) ou (temps de Quick) : Évaluation des voies extrinsèque et commune
 - ◆ Résultat en secondes
- ◆ TTPa (temps de thromboplastine partielle activée) ou TCA (temps de céphaline activée) : Évaluation des voies intrinsèque et commune
 - Résultat en secondes
- ◆ TT (temps de thrombine) : Évaluation de la disponibilité du fibrinogène
 - Résultat en secondes
- ◆ Dosage du fibrinogène : Dosage quantitatif du fibrinogène disponible
 - ◆ Résultat en g/L

CASCADE DE LA COAGULATION PLASMATIQUE SIMPLIFIÉE



CASCADE DE LA COAGULATION PLASMATIQUE SUPER-SIMPLIFIÉE



TP (TEMPS DE PROTHROMBINE)

- ◆ Pour ce dosage, notre réactif est de la thromboplastine tissulaire avec calcium (facteurs III et IV)
- ◆ La thromboplastine calcique est ajoutée à un plasma 2 : 1 prélevé sur un tube avec du citrate de Na (Tube bouchon bleu ciel)
- ◆ Le temps requis pour l'apparition d'un caillot de fibrine est mesuré en secondes.
- ◆ C'EST TOUT !

Section de l'encart de compagnie retrouvé dans votre cahier de laboratoire

Réactifs

Contenu des coffrets

Coffret pour	8 x	2 ml : code OUHP 13, ou
Coffret pour	10 x	4 ml : code OUHP 29, ou
Coffret pour	10 x	10 ml : code OUHP 49, ou
Coffret pour	12 x	20 ml : code OUHP 47

Composition

Réactif Thrombore® S : Thromboplastine lyophilisée, obtenue à partir de placenta humain, de chlorure de calcium et de stabilisateurs

Agents de conservation : Gentamicin (0,1 g/l),
5-chloro-2-méthyl-4-isothiazol-3-on et
2-méthyl-4-isothiazol-3-on (max. 20 mg/l)

Mise en garde et précaution d'emploi

1. Ne doit être employé que pour un usage *in vitro*.
2. Réactif Thrombore® S est préparé à partir de placentas humains. Certains étapes du processus de fabrication permettent d'éliminer et/ou d'inactiver les virus éventuellement présents. Indépendamment de cela, tout produit obtenu à partir de tissu ou de liquide humain doit être manipulé avec les précautions nécessaires en cas de risque biologique, dans la mesure où on ne peut exclure totalement tout risque d'infection.

Préparation des réactifs

Reconstituer Réactif Thrombore® S avec le volume d'eau distillée indiqué sur l'étiquette du flacon, et le porter à +37 °C avant emploi. Attention : une fois atteint +37 °C, le réactif doit rester au moins 30 min à cette température, même si sur certains appareils il est maintenu à une autre température.

Stabilité et conditions de conservation

Non ouvert, le Réactif Thrombore® S se conserve à +2/+8 °C jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Stabilité après reconstitution :

8 heures à +37°C (flacon ouvert)
2 jours à +15/+25°C (flacon ouvert)
5 jours à +2/+8°C (flacon fermé)

Remarque concernant la péremption du réactif : le contrôle utilisé (par ex. le Plasma de contrôle N) est trouvé en dehors du domaine théorique.

Section de l'encart de compagnie retrouvé dans votre cahier de laboratoire

Réalisation du test

Le Réactif Thromborel® S peut être utilisé sur un grand nombre de coagulomètres. Respecter les instructions du fabricant !

Méthode manuelle :

Pipeter dans un tube à essai préchauffé à + 37 °C	
plasma citraté	100 µl
laisser incuber 1 min à + 37 °C	
Réactif Thromborel® S (thermostaté à +37 °C)	200 µl
déclencher le chronomètre ou la chambre de mesure du coagulomètre au moment de l'addition du Réactif Thromborel® S, et mesurer le temps de coagulation	

Réalisation automatique du test :

Des applications spécifiques à certains coagulomètres peuvent être demandées auprès de Dade Behring.

Contrôle de qualité interne

Domaine normal : Plasma de contrôle N, Ci-Trol® niveau 1

Domaine thérapeutique: Plasma de contrôle P, Plasma de contrôle U, Ci-Trol® niveau 2,
Ci-Trol® niveau 3

TT (TEMPS DE THROMBINE)

- ◆ Pour ce dosage, notre réactif est de la thrombine bovine (facteur IIa)
- ◆ La thrombine est ajoutée à un plasma 1 : 1 prélevé sur un tube avec du citrate de Na (Tube bouchon bleu ciel)
- ◆ Le temps requis pour l'apparition d'un caillot de fibrine est mesuré en secondes.
- ◆ C'EST TOUT !

Section de l'encart de compagnie TT retrouvé dans votre cahier de laboratoire

Réactif

Conditionnement

Thromboclotin* : coffret 10 x pour 10 ml, code 281007**

Composition

Thrombine bovine lyophilisée et stabilisée

Mises en garde et précautions d'emploi

Réservé à un usage *in vitro*.

Préparation du réactif

Reconstituer le contenu d'un flacon de Thromboclotin* avec 10 ml d'eau distillée, et mélanger avec précaution.

Une fois reconstitué, le réactif est prêt à l'emploi. Il contient environ 2,5 unités NIH de thrombine/ml. Mélanger de nouveau avec précaution avant emploi.

Stabilité et conditions de conservation

Le contenu lyophilisé du flacon non ouvert se conserve à +2/+8°C jusqu'à la date indiquée sur l'étiquette.

Stabilité après reconstitution :

1 semaine à +2/+8°C

3 jours à +15/+22°C

jusqu'à 1 mois à -20°C, à condition de congeler le réactif immédiatement après sa reconstitution (ne le congeler qu'une seule fois).

Les différents automates de coagulation ont des données de stabilité spécifiques.

Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

a) Mélanger avec précaution 9 volumes de sang veineux prélevé extemporanément + 1 volume de solution de citrate de sodium 0,11 mol/l.

b) Dès que possible, centrifuger 10 minutes à 1500 - 2000 rcf** (env. 3000 1/mn). Transférer le plasma dans un tube à essai en plastique, et le conserver dans le tube fermé jusqu'au moment du test. Le tester dans les 2 heures.

Valeurs normales

15 - 22 secondes

Des déviations systématiques par rapport à ce domaine peuvent être dues à l'automate utilisé. Eventuellement, déterminer son propre domaine de référence.

Remarque

Un allongement du temps de thrombine pouvant indiquer aussi bien un trouble de la polymérisation de la fibrine que la présence d'héparine (par ex. en cas de contamination par l'héparine due à un prélèvement sanguin mal effectué), on peut effectuer une différenciation à l'aide d'un Temps de Batroxobine (venin de serpent Bothrops atrox).

Caractéristiques du test

Précision

La précision du Thromboclotin* sur le Sysmex® CA-1500 a été testée 8 fois sur 5 jours avec le Plasma de contrôle N et un pool de plasmas pathologiques. Le coefficient de variation de répétabilité a été trouvé entre 1,3 et 1,9%, et le coefficient de variation de reproductibilité entre 2,4 et 7,6%.

Garantie

L'action de ce produit est garantie s'il est utilisé selon les indications du coffret et de cette notice. Dade Behring n'est pas responsable de la qualité ni de l'adéquation du produit si celui-ci est utilisé à d'autres fins que celles indiquées, et ne pourra en aucun cas être poursuivi pour des dommages survenus en dehors des garanties contractuelles.

Sysmex est une marque déposée de SYSMEX CORPORATION aux USA, en Allemagne et dans d'autres pays.

Ci-Trol est une marque déposée de Dade Behring Inc. aux USA, en Allemagne et dans d'autres pays.

* Thromboclotin est une marque déposée de Dade Behring Inc. ou d'une de ses sociétés associées en Allemagne ou dans d'autres pays.

** non disponible aux USA

Section de l'encart de compagnie TT retrouvé dans votre cahier de laboratoire

Réalisation du test

Réalisation manuelle :

Dans des tubes de coagulation préchauffés, pipeter selon l'ordre suivant :		
plasma	0,2 ml	plasma de contrôle
plasma de contrôle	0,2 ml	0,2 ml
préchauffer pendant 1-2 minutes dans le bain-marie à +37°C, ou pendant 2-4 minutes dans le bloc thermal à +37°C.		
Solution de Thromboclotin* reconstituée (ne pas préchauffer)	0,2 ml	0,2 ml
Déclencher le chronomètre au moment de l'addition du Thromboclotin*.		

Toujours réaliser les mesures en double.

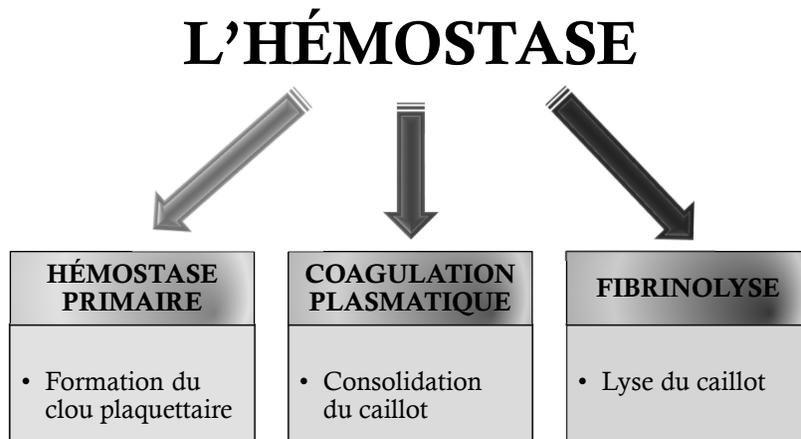
COURS #2

Hémostase primaire Coagulation plasmatique (partie 1)



L'HÉMOSTASE PRIMAIRE





HÉMOSTASE PRIMAIRE

- ◆ **Début de l'hémostase : première réaction de l'organisme face à une lésion**
- ◆ **But : formation d'un clou plaquettaire**
- ◆ **Se fait lors d'interaction entre les plaquettes et la paroi vasculaire.**
- ◆ **Les 2 principaux médiateurs sont :**
 - **Vaisseaux sanguins**
 - Cellules endothéliales
 - Collagène
 - **Plaquettes**

HÉMOSTASE PRIMAIRE

Pour bien comprendre l'HP on doit connaître la structure et le fonctionnement des médiateurs.

On verra donc :

- ◆ La structure des plaquettes
- ◆ Le rôle des plaquettes
- ◆ Le processus de l'hémostase primaire
 - ◆ Activité antithrombotique
 - ◆ Activité thrombotique

STRUCTURE DES PLAQUETTES (PLT)



STRUCTURE DES PLAQUETTES

GÉNÉRALITÉS

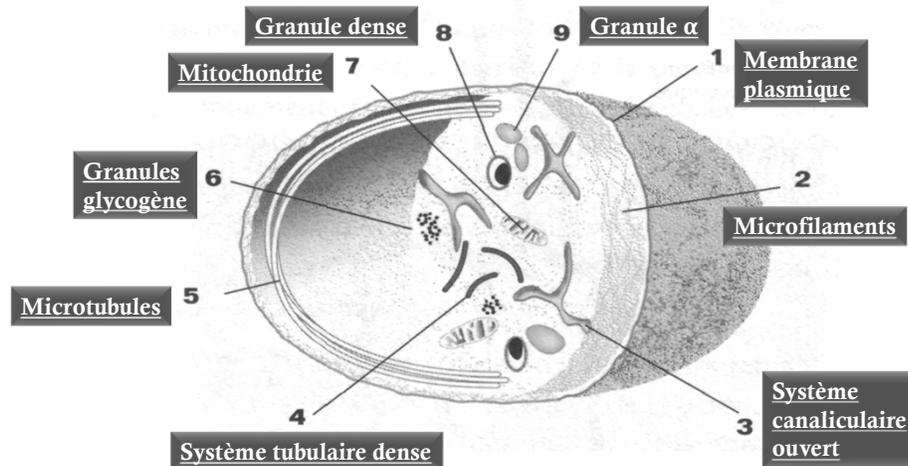
- ◆ Synonyme : thrombocyte
- ◆ Petites cellules anucléées
- ◆ Obtenues par fragmentation des mégacaryocytes
 - Le 2/3 se retrouve dans le sang
 - Le 1/3 sont mises en réserve dans la rate
- ◆ Durée de vie de 8-12 jours
- ◆ Valeurs normales : 200-400 X 10⁹/L
- ◆ Elles ont un rôle très important dans l'HP (Hémostase primaire)

STRUCTURE DES PLAQUETTES

GÉNÉRALITÉS

- ◆ **Forme :**
 - **Disque aux surfaces biconvexes**
- ◆ **Grosueur :**
 - **Diamètre : 2 - 3.5 um**
 - **Épaisseur : 0.5 - 1 um**
- ◆ **Volume :**
 - **Mesuré par impédance**
 - **VPM (volume plaquettaire moyen)**
 - **7.4 – 10 fL**
- ◆ **Aspect :**
 - **Rondes ou ovales**
 - **Contours irréguliers**
 - **Cytoplasme bleu pâle**
 - **Granulations azurophiles rouge-violet**

STRUCTURE DES PLAQUETTES



STRUCTURE DES PLAQUETTES

1- MEMBRANE PLASMIQUE

▪ Double couche phospholipidique (8 nm d'épaisseur)

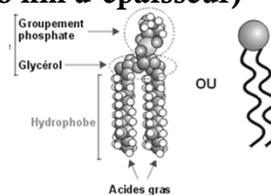
- 57 % protéines
- 35 % lipides
- 8 % glucides

▪ Protéines :

- Glycoprotéines (≈ 50 Récepteurs cellulaires différents)
- Enzymes :
 - Phospholipase A2
 - Phospholipase C
 - Adenylcyclase

Les 3 plus importantes

Les plus importantes sur diapo suivante



STRUCTURE DES PLAQUETTES

GLYCOPROTÉINE	RÔLES
GP Ib	Récepteur du <u>FvW</u> et de la <u>thrombine</u> Attachement au cytosquelette
GP IIb	<u>Portion</u> du récepteur <u>du fibrinogène</u>
GP IIIa	<u>Portion</u> du récepteur <u>du fibrinogène</u>

STRUCTURE DES PLAQUETTES

1- MEMBRANE PLASMIQUE

- ◆ **Lipides (surtout phospholipides)**
- ◆ **Enrobées de glycocalyx (qui contient certaines substances plasmatiques dissoutes)**

STRUCTURE DES PLAQUETTES

2- MICROFILAMENTS SOUS-MEMBRANAIRES

- ◆ 7 nm de diamètre
- ◆ Fait majoritairement d'actine et de myosine
- ◆ Ils ont un pouvoir contractile lorsqu'ils sont associés à la membrane; ↑ dans les plaquettes activées
- ◆ Rôle :
 - Charpente protéique qui lui donne sa forme discoïde et sa forme activée

STRUCTURE DES PLAQUETTES

3- SYSTÈME CANALICULAIRE OUVERT (SCO)

- ◆ Ce système est en contact avec l'extérieur
- ◆ Invagination de la membrane plasmique dont la partie la plus profonde est près des granules
- ◆ Disposé aléatoirement
- ◆ Recouvert de glycocalyx
- ◆ Rôle :
 - Voie de communication vers l'extérieur

STRUCTURE DES PLAQUETTES

4- SYSTÈME TUBULAIRE DENSE (STD)

- ◆ Ce système n'est pas en contact avec l'extérieur
- ◆ Composé de tubules (vestiges du réticulum endoplasmique)
- ◆ Habituellement près du SCO
- ◆ Rôles :
 - Réserve de Ca^{2+} dans les plaquettes au repos
 - Fait sortir le Ca^{2+} lorsque les plaquettes sont activées

STRUCTURE DES PLAQUETTES

5- MICROTUBULES

- ◆ 25 nm de diamètre
- ◆ Filaments épais et creux
- ◆ Fait de tubuline α et β
- ◆ NON-CONTRACTILE
- ◆ Rôle :
 - Donne la forme discoïde (cytosquelette)

STRUCTURE DES PLAQUETTES

6- GRANULES DE GLYCOGÈNE

- ◆ Rôle :
 - ◆ Réserve énergétique

7- MITOCHONDRIES

- ◆ Rôle :
 - ◆ Métabolisme énergétique (production d'énergie)

STRUCTURE DES PLAQUETTES

8- GRANULES DENSES

- ◆ ≈ 10 par plaquettes
- ◆ Nucléotides de réserve (ADP, ATP, GTP, GDP)
- ◆ Sérotonine
- ◆ Ca²⁺

STRUCTURE DES PLAQUETTES

9- GRANULES α

- ◆ ≈ 20 par plaquettes
- ◆ Protéines typiquement plaquettaires
 - Thrombomoduline
 - F₄P (facteur 4 plaquettaire) N.B.: pas confondre avec facteur IV
- ◆ Protéines adhésives
 - FvW (Facteur Von Willebrand)
 - Fibronectine
 - Thrombospondine
 - Fibrinogène
 - Facteur V
 - Kallicréine, PAI-I, α 2-antiplasmine

RÔLE DES PLAQUETTES



RÔLE DES PLAQUETTES

- ◆ Leur rôle est principalement en hémostasie primaire.
- ◆ Les plaquettes circulent sans activité hémostatique, c'est-à-dire au repos. Mais elles peuvent réagir en cas de lésion en s'activant.
- ◆ Leur activité hémostatique dépend essentiellement de leur Ca^{2+} intraplaquettaire

RÔLE DES PLAQUETTES

- ◆ **PLAQUETTE AU REPOS**
 - Il y a peu d'ions Ca^{2+} libre dans le cytosol de la plaquette.
 - Le Ca^{2+} est entreposé dans :
 - Granules denses = 60%
 - STD = principale source pour augmenter le calcium
 - La concentration en ions calcium dans une plaquette au repos est de 0.1 $\mu\text{mol/L}$.
 - L'adényl cyclase de la membrane plaquettaire active l'AMPC qui force le Ca^{2+} à entrer dans STD pour qu'elle demeure au repos.

RÔLE DES PLAQUETTES

◆ PLAQUETTE ACTIVÉE (\uparrow Ca^{2+} à 3 $\mu\text{mol/L}$)

1- \downarrow ACTIVITÉ DE L'ADENYL CYCLASE

- ◆ \downarrow activité de l'adényl cyclase causée par inhibiteur :
 - Thromboxane A2
- ◆ \downarrow AMPc = moins d'entrée de Ca^{2+} dans STD

RÔLE DES PLAQUETTES

◆ PLAQUETTE ACTIVÉE (\uparrow Ca^{2+} à 3 $\mu\text{mol/L}$)

2- \uparrow [INOSITOL TRIPHOSPHATE] (IP3)

- Normalement en faible quantité (IP3 dans cytosol)
- PLT activée :
 - \uparrow IP3
 - Agit sur le STD qui relâche du Ca^{2+}
 - Donc \uparrow Ca^{2+} dans le cytosol
- Comment?
 - Substances externes qui activent PLC qui hydrolyse les PL membranaires
 - \uparrow IP3 intracellulaire
- Probablement la première étape de l'activation plaquettaire.

RÔLE DES PLAQUETTES

◆ PLAQUETTE ACTIVÉE (\uparrow Ca^{2+} à 3 $\mu\text{mol/L}$)

3- \uparrow MÉTABOLISME DES LIPIDES DANS PLT

- **Activateurs externes comme le collagène, la thrombine = activité PLA2**
- **Dans la plaquette:**
 - Principal métabolite = THROMBOXANE A2
 - Sécrété hors de la plaquette
 - Puissant activateur de PLC et PLA2
 - \downarrow Activation de l'adényl cyclase (TXA2)
 - \uparrow Sécrétion des granules denses = \uparrow agrégation
 - Puissant vasoconstricteur

PROCESSUS DE L'HÉMOSTASE PRIMAIRE



L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

5 étapes de l'hémostase primaire à la suite d'une lésion vasculaire:

- ◆ Vasoconstriction réflexe
- ◆ Adhésion: Les plaquettes s'approchent de la paroi vasculaire, car la répulsion est moins forte.
- ◆ Activation: Exposition du sous-endothélium (collagène)
- ◆ Agrégation 
- ◆ Sécrétion

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE Adhésion et Activation

- ◆ La GPIb se fixe au FvW (=ADHÉSION PLAQUETTAIRE)
 - Le FvW est produit par les cellules endothéliales et par les plaquettes (granules α)
- ◆ Une fois les plaquettes accolées, les charges positives déclenchent l'activation des PLA2 et PLC (=ACTIVATION).
 - PLA2 : active TXA2 qui inhibe adénylcyclase qui arrête l'entrée de Calcium dans le STD
 - TXA2: fait une rétroaction positive en activant la PLA2
 - PLC : active l'IP3 donc favorise la sortie du calcium du STD

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Activation

- ◆ La concentration en calcium augmente dans la plaquette jusqu'à 3 $\mu\text{mol/L}$.
- ◆ La plaquette se déforme :
 - Réarrangement de la plaquette (flip-flop)
 - Association actine-myosine
 - Glissement des filaments
 - Déformation de la plaquette donc activation
 - Formation de pseudopodes

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

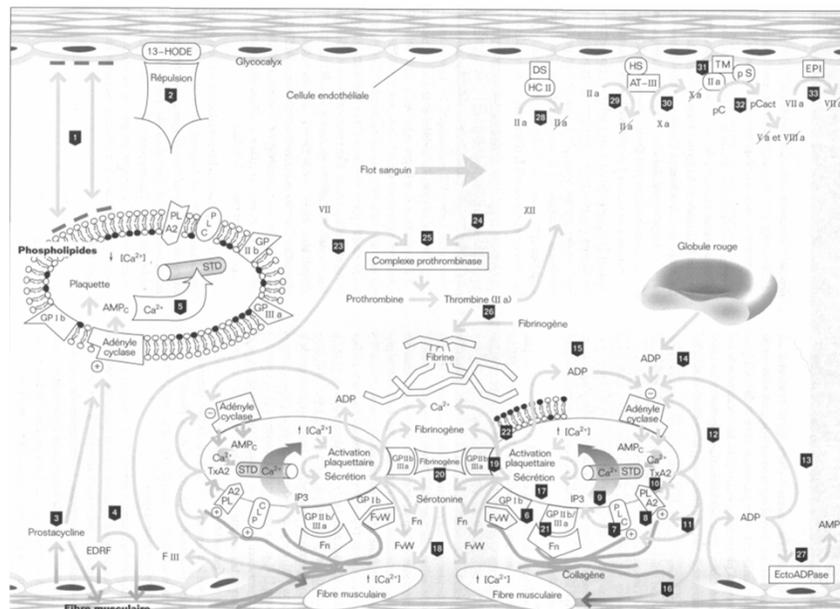
Sécrétion

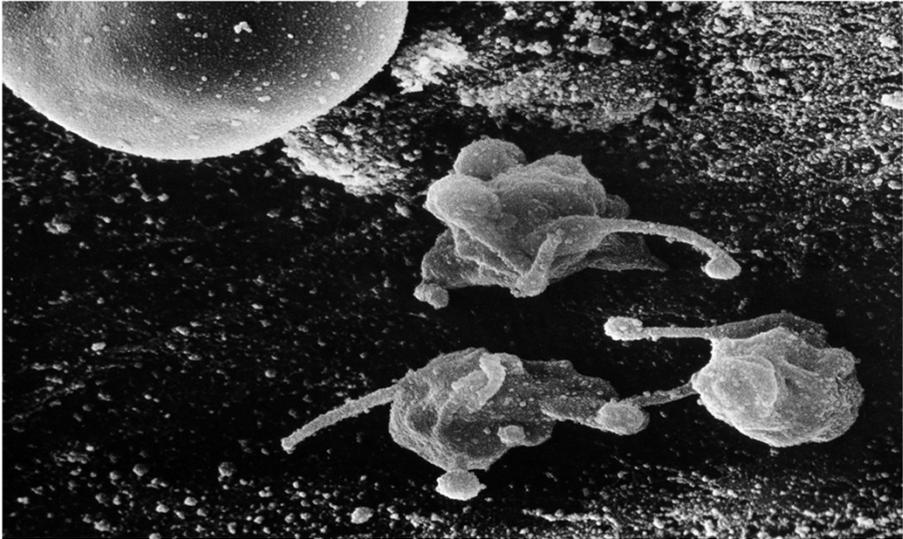
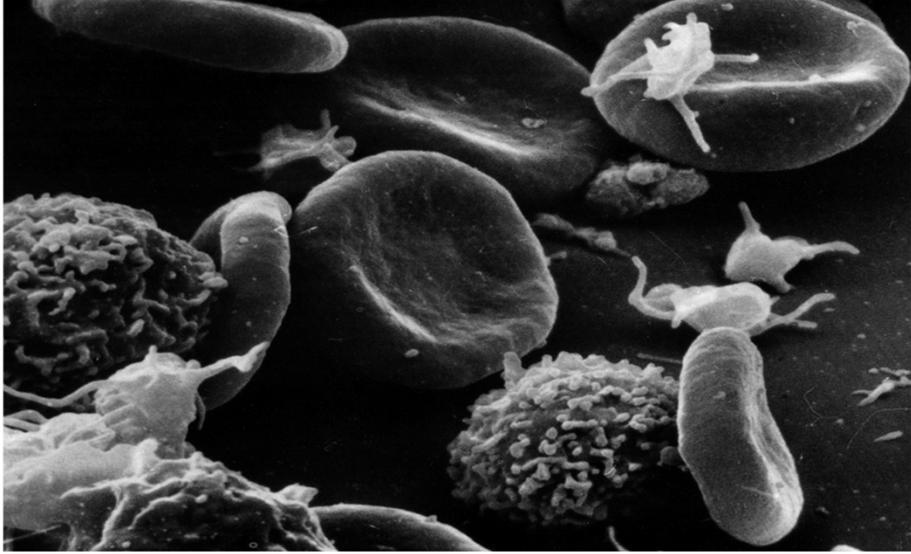
- ◆ Libération des granules par le SCO (=SÉCRÉTION)
 - Les granules alpha contiennent:
 - Thrombomoduline et $F_{1,2}P$
 - FvW : adhésion
 - Fibronectine : adhésion
 - Thrombospondine : adhésion
 - Fibrinogène : agrégation
 - Facteur V, Kallicréine: favorise CP
 - PAI-I: Défavorise la fibrinolyse
 - $\alpha 2$ -antiplasmine: défavorise la fibrinolyse
 - Les granules denses contiennent:
 - Sérotonine : maintien la vasoconstriction
 - Ca^{2+}

L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

Agrégation

- ◆ Suite à la modification de la structure de la plaquette, les glycoprotéines GPIIb et GPIIIa se sont associées pour former le site actif du fibrinogène.
 - Fibrinogène fabriqué par le foie
- ET
 - Fibrinogène fabriqué par les plaquettes, entreposé dans les granules alpha
- ◆ Le fibrinogène lie 2 sites actifs de 2 plaquettes différentes (=AGRÉGATION PLAQUETTAIRE)



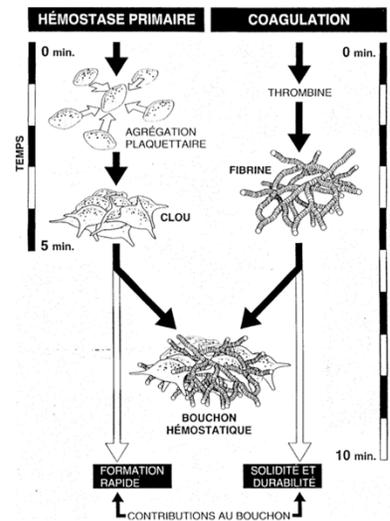




TRAVAIL SUR SCHÉMA

Hémostase
primaire

La cascade de l'hémostase primaire et de la coagulation plasmatique



COAGULATION PLASMATIQUE



LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ Constituée de 12 protéines plasmatiques, 1 protéine tissulaire et d'ions calcium. (total = 14 substances)
- ◆ Ces protéines interagissent entre elles ainsi qu'avec des surfaces cellulaires qui favorisent la coagulation.
- ◆ Certaines d'entre elles ont besoins d'ions de calcium pour être active.
- ◆ La coagulation à comme produit final la fibrine.
- ◆ La thrombine est l'enzyme pivot de l'hémostase.

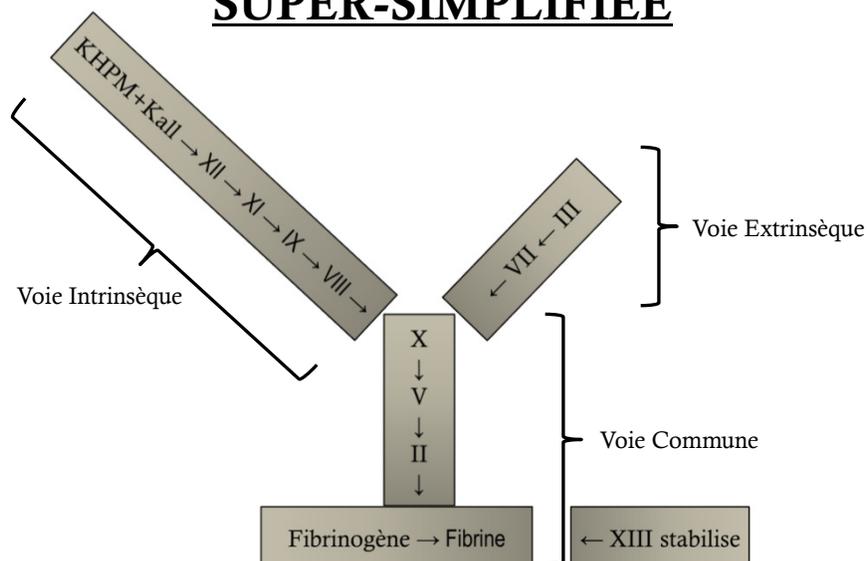
LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ La thrombine agit sur le fibrinogène (**I**) pour en arriver finalement à la formation de la fibrine (**Ia**).
- ◆ La thrombine et la fibrine stabilisent le clou plaquettaire et parachèvent le bouchon hémostatique.
- ◆ La coagulation plasmatique est composée de 2 types de médiateurs :
 - les facteurs de la coagulation (effet procoagulant)
 - les inhibiteurs physiologiques (effet anticoagulant)

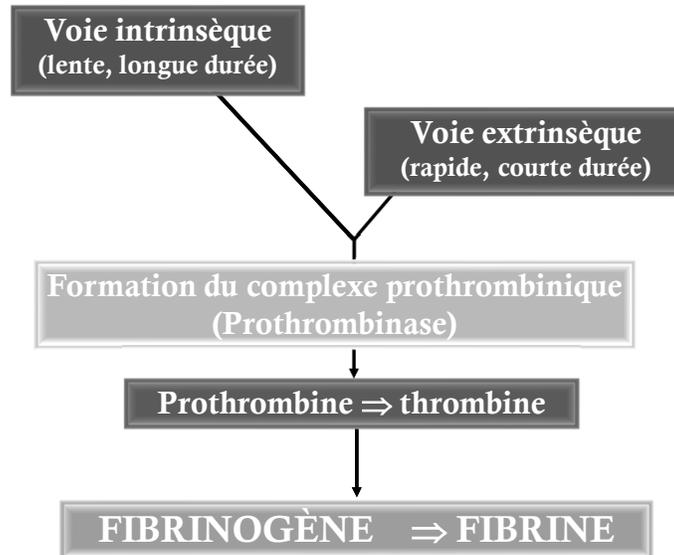
LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ La coagulation plasmatique est composée de 3 étapes :
 - Prothrombinoformation
 - Thrombinoformation
 - Fibrinoformation
- } CAILOT
FIBRINE
- ◆ La coagulation débute simultanément par deux voies distinctes qui aboutissent toutes les deux à la formation d'un complexe enzymatique : le complexe prothrombinique ou prothrombinase.
 - ◆ Est-ce que vous pouvez nommer les 2 voies ?

CASCADE DE LA COAGULATION PLASMATIQUE SUPER-SIMPLIFIÉE



CASCADE DE LA COAGULATION PLASMATIQUE (SIMPLIFIÉE)



LES FACTEURS DE LA COAGULATION PLASMATIQUE

- ◆ Substances présentes dans l'organisme qui contribuent de diverses manières à la formation de la fibrine.
- ◆ Il y a 14 substances qui seront impliquées dans la cascade.
- ◆ Cascade de coagulation : les 14 substances s'activeront OU interagiront les unes avec les autres pour en arriver à la formation finale de la fibrine.

LA NOMENCLATURE DES FACTEURS

- ◆ Les facteurs sont toujours écrits en chiffre romain SAUF: la fibrine (Ia) qui est toujours appelée par son nom, le calcium, la PK et le KHPM.
- ◆ Il y a 12 facteurs qui utilise le format « chiffre romain » c'est-à-dire de I à XIII, car le facteur VI n'existe pas. À l'origine on croyait qu'il existait un facteur VI pour se rendre compte que c'était le Va.
- ◆ « a » est toujours la forme activée du facteur.

LA NOMENCLATURE DES FACTEURS

NOMENCLATURE	SYNONYME
Facteur I	<u>Fibrinogène</u>
Facteur II	<u>Prothrombine</u>
Facteur III	<u>Facteur tissulaire</u> <u>Thromboplastine tissulaire</u>
Facteur IV	<u>Calcium (Ca²⁺)</u>
Facteur V	Proaccélélerine
Facteur VII	Proconvertine <u>Facteur stable</u> Co-thromboplastine
Facteur VIII	<u>Facteur antihémophilique A</u> Thromboplastine plasmatique

LA NOMENCLATURE DES FACTEURS

NOMENCLATURE	SYNONYME
Facteur IX	<u>Facteur antihémophilique B</u> Facteur Christmas
Facteur X	Facteur Stuart Facteur Stuart-Power
Facteur XI	<u>Facteur antihémophilique C</u> Facteur Rosenthal
Facteur XII	Facteur Hageman
Facteur XIII	<u>Facteur stabilisateur de la fibrine</u>
Prékallicréine	Facteur Fletcher
KHPM	Facteur Fitzgerald Facteur Williams

FACTEURS DE LA COAGULATION

#	Stabilité	Nature	Origine	VIT. K dépendent	Forme / Fonction	ACT enzymatique
I	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Substrat	
II	Stable	Glyco-Protéine	Foie	O	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
III	Stable	<u>Lipo-Protéine</u>	<u>Tissus</u>	N	<u>Cofacteur</u>	
Ca (IV)	Stable	<u>Ions</u>	Aliments	N	Ca ⁺⁺	

FACTEURS DE LA COAGULATION

#	Stabilité	Nature	Origine	VIT. K dépendent	Forme / Fonction	ACT enzymatique
V	<u>Labile</u>	Glyco-Protéine	Foie	N	<u>Cofacteur</u>	
VII	Stable	Glyco-Protéine	Foie	O	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
VIII	<u>Labile</u>	Glyco-Protéine	Foie	N	<u>Cofacteur</u>	
IX	Stable	Glyco-Protéine	Foie	O	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)

FACTEURS DE LA COAGULATION

#	Stabilité	Nature	Origine	VIT. K dépendent	Forme / Fonction	ACT enzymatique
X	Stable	Glyco-Protéine	Foie	O	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
XI	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
XII	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
XIII	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Enzyme Transamidase	Zymogène → Enzyme (doit être activé)

FACTEURS DE LA COAGULATION

#	Stabilité	Nature	Origine	VIT. K dépendent	Forme / Fonction	ACT enzymatique
PK	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	Enzyme Protéase à sérine	Zymogène → Enzyme (doit être activé)
KHPM	Stable	Glyco-Protéine	Foie	N	<u>Cofacteur</u>	

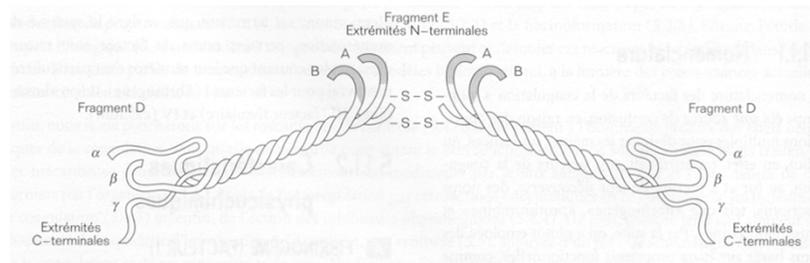
KHPM

- Kininogène de haut poids moléculaire
- Riche en histidine, glycine, et lysine donc chargées fortement (+) ce qui expliquerait que le KHPM fait des liens avec les molécules chargées (-)

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU FIBRINOGENÈ

FACTEURS	CARACTÉRISTIQUES PHYSICOCHIMIQUES
I	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Glycoprotéine ◦ Dimère donc 2 monomères reliés ensemble par des ponts disulfures ◦ 1 monomère est fait de 3 chaînes: <ul style="list-style-type: none"> α (610 a.a., 16 derniers= fibrinopeptide A) β (461 a.a., 14 derniers= fibrinopeptide B) γ (411 a.a.) ◦ Stable pour la conservation

FACTEUR I FIBRINOGENÈNE



CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU FACTEUR III

- ◆ Le facteur III diffère des autres car :
 - Il n'est pas fabriqué par le foie
 - Il est synthétisé par un grand nombre de tissus:
 - Cerveau (utilisé pour production de réactif TCA)
 - Poumons
 - Glande thyroïde
 - Tissu adipeux
 - Placenta (utilisé pour production de réactif TP)
 - Cellules endothéliales
 - N'est pas présent dans le sang donc n'est pas un facteur plasmatique, mais un facteur tissulaire.

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DU CALCIUM

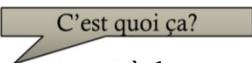
« facteur IV »

FACTEUR NON PROTÉIQUE : Calcium

- ◆ Le calcium :
 - Nutriments essentiels qui proviennent de l'alimentation
 - Retrouvé à 99 % dans les os sous forme de cristaux de phosphate de calcium
 - La concentration est contrôlée par:
 - la parathormone
 - la vitamine D
 - la calcitonine
 - Si ↓ de calcium, il peut y avoir des problèmes d'arythmie qui arriveront avant les problèmes de coagulation
 - Perte journalière dans l'urine, les fèces et la sueur

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DES FACTEURS PROTÉIQUES

FACTEURS PROTÉIQUES : Facteurs de coagulation

- ◆ Tous les facteurs protéiques sont synthétisés au FOIE par les hépatocytes sauf le facteur III et le calcium (IV).
- ◆ Présents dans le sang à des concentrations différentes et aussi avec des demi-vies différentes. 
- ◆ Les facteurs de déclenchement sont à des concentrations faibles.
- ◆ Plus on s'approche du facteur I dans la cascade, plus la concentration de facteur augmente.
- ◆ Le facteur avec la plus haute concentration plasmatique: Facteur I

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES

(facteurs vitamine K dépendant)

FACTEURS PROTÉIQUES :

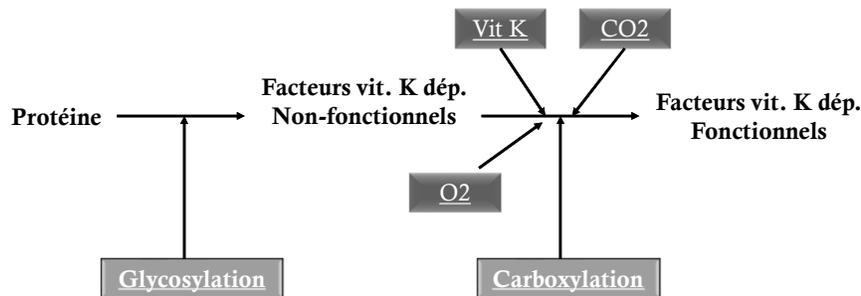
- ◆ Certains de ces facteurs nécessitent la présence de vitamine K, ils sont donc vitamine K dépendants.
- ◆ Les facteurs dépendants de la vitamine K sont : II, VII, IX, X.
- ◆ La vitamine K:
 - Vitamine liposoluble
 - Provient de l'alimentation

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES

(facteurs vitamine K dépendant)

- ◆ La vitamine K:
 - Requiert une absorption normale des graisses dans l'intestin.
 - Passe dans le sang et est transportée au foie.
 - Joue un rôle essentiel, car suite à la traduction, la vitamine K agit pour rendre fonctionnels ces facteurs en produisant une carboxylation en présence de CO_2 et d' O_2 .
 - L'acide glutamique (GLU) est transformé en acide γ -carboxyglutamique (GLA).
 - Le GLA a pour rôle de chélater les ions Ca^{2+} qui sont nécessaires pour l'interaction avec les phospholipides.

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES (facteurs vitamine K dépendant)

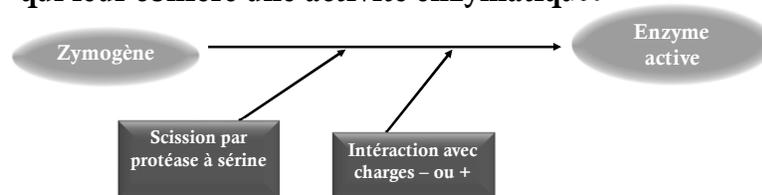


DÉFINITIONS

- ◆ **Les facteurs de la coagulation réagissent par réactions enzymatiques**
 - **La cascade de la coagulation a besoin d'enzyme, de substrat et de cofacteur**
 - **Définitions :**
 - Enzyme = protéine qui agit comme catalyseur biologique (accélère la réaction)
 - Substrat = substance à transformer (donne un produit)
 - Site actif = situé sur l'enzyme et sera le lieu de rencontre avec le substrat (composé de quelques a.a non consécutifs)
 - Cofacteur = substance qui favorise l'interaction entre le substrat et l'enzyme

ZYMOGÈNE ET ACTIVATION DES FACTEURS

- ◆ En circulation, les facteurs de coagulation ne sont pas sous leur forme active. Ce sont des zymogène (Enzyme inactive).
- ◆ Dans des conditions particulières, certains facteurs auront un réarrangement spatial avec création d'un site actif, ce qui leur confère une activité enzymatique.



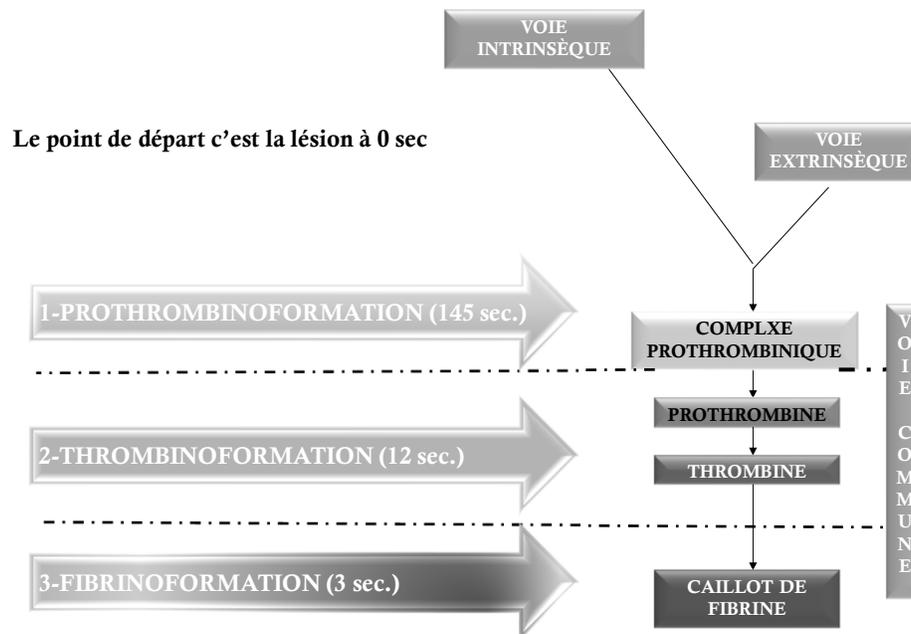
CLASSIFICATION (Zymogène ou Substrat ou Cofacteur)

FORME	FACTEURS
ZYMOGÈNE	II (PROTÉASE À SÉRINE) VII (PROTÉASE À SÉRINE) IX (PROTÉASE À SÉRINE) X (PROTÉASE À SÉRINE) XI (PROTÉASE À SÉRINE) XII (PROTÉASE À SÉRINE) PK (PROTÉASE À SÉRINE) XIII (TRANSAMIDASE)
SUBSTRAT	I
COFACTEUR	III (VE) V (VC) VIII (VI) KHPM (phase contact)

PROCESSUS DE LA COAGULATION PLASMATIQUE

◆ Introduction

- La coagulation débute dès qu'il y a lésion.
- L'hémostase primaire est la première étape qui est enclenchée.
- La coagulation plasmatique débute presque qu'en même temps que l'hémostase primaire.
- Une fois le processus enclenché, les facteurs de coagulation interagissent les uns sur les autres.
- La finalité est la production de fibrine.
- La consolidation du caillot se fait par étape et aussi par des voies différentes.



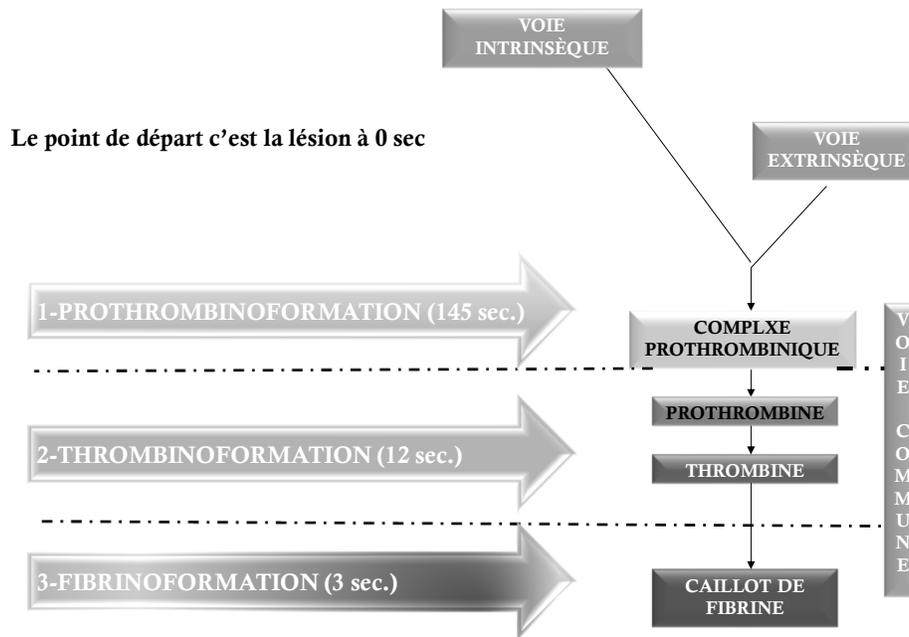
COURS #3

Coagulation plasmatique (partie 2) Anticoagulothérapie



COAGULATION PLASMATIQUE





VOIE EXTRINSÈQUE (V.E.)

- ◆ Elle se nomme ainsi parce que l'élément déclencheur est un élément extérieur au sang c'est-à-dire le :

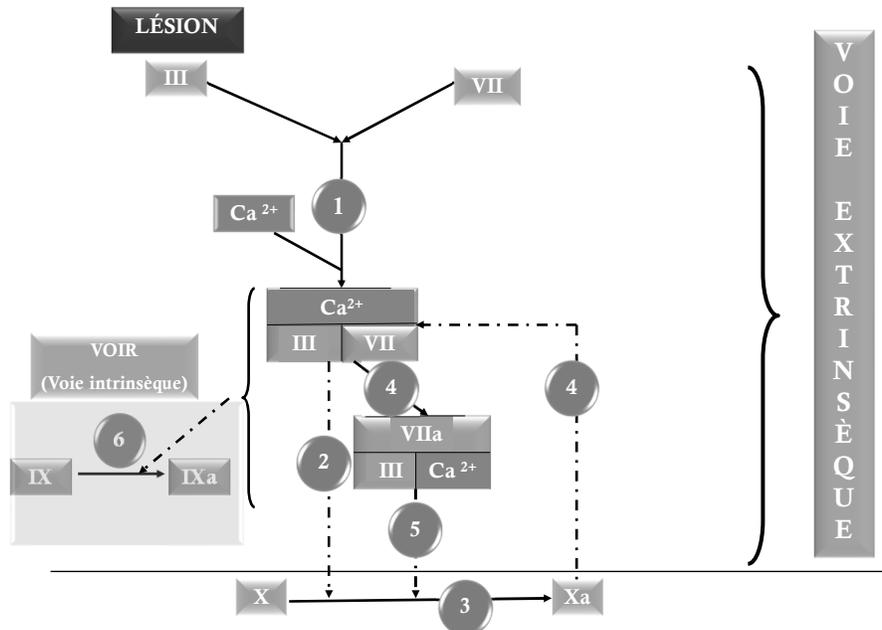
Facteur III Tissulaire

- ◆ Possède une action de courte durée parce qu'il y a épuisement du facteur III tissulaire rapidement.
- ◆ Simple ET de courte durée ⇒ VOIE D'URGENCE
- ◆ Le dosage de coagulation pour évaluer la voie extrinsèque est: Le Temps de Prothrombine (TP)

VOIE EXTRINSÈQUE (V.E.)

PROTHROMBINOFORMATION

- 1 Formation d'un complexe activateur du facteur X
 - ◆ Association du facteur VII et III (thromboplastine tissulaire)
 - ◆ Requier des ions Ca^{2+} (Pont GLA du VII et phospholipide (PL) du III)
 - ◆ \uparrow activité du Facteur VII de 1000x
- 2 Activation du Facteur X par le complexe du VII+III+ Ca^{2+}
- 3 Transformation du facteur X en Xa
- 4 Rétroaction positive; amplification de l'activité du VII en l'activant en VIIa (encore 1000x de plus)
- 5
- 6 Voie alterne: Boucle de Josso

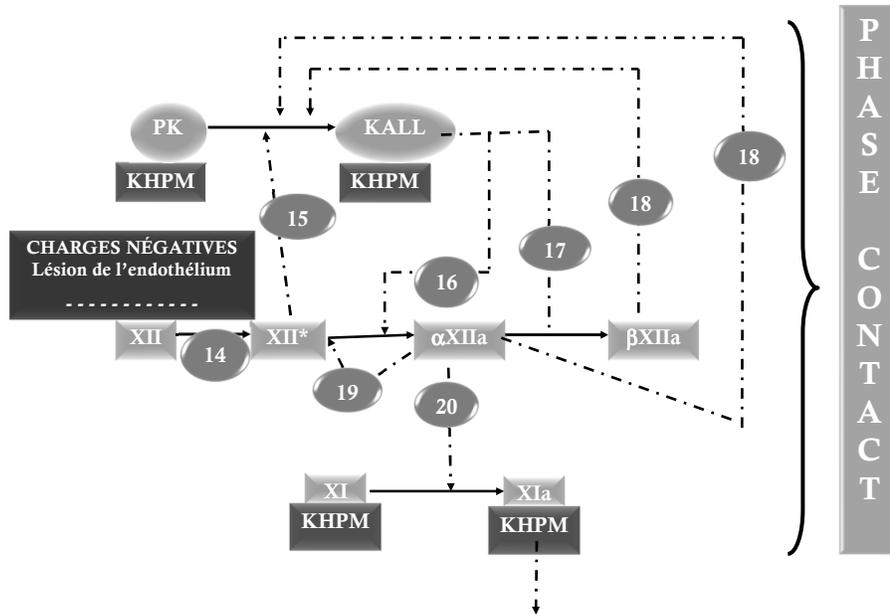


VOIE INTRINSÈQUE (V.I.)

- ◆ Se nomme ainsi parce que toutes les substances requises sont dans le sang (plasma).
- ◆ Elle est plus longue et plus complexe ce qui implique quelle prend plus de temps à commencer à activer Facteur X
- ◆ Plus durable parce que le plasma est une source inépuisable de facteurs de coagulation.
- ◆ Elle assure le maintien du caillot le temps nécessaire à la cicatrisation
- ◆ Se déroule en 2 phases :
 - Phase contact
 - Phase de formation du complexe activateur du X

PHASE CONTACT

- 14 Le facteur XII se fixe aux charges négatives du sous-endothélium, aux phospholipides des plaquettes et aux cellules endothéliales. Le XII est pré-activé en XII*.
- 15 Le XII* active la Prékallibréine (PK) en Kallibréine (Kall). Il est à noter que la PK et la Kall doivent être fixées au KHPM afin d'aider la liaison sur le caillot.
- 16 La kallibréine active le XII* en α XIIa.
- 17 La kallibréine active l' α XIIa en β XIIa.



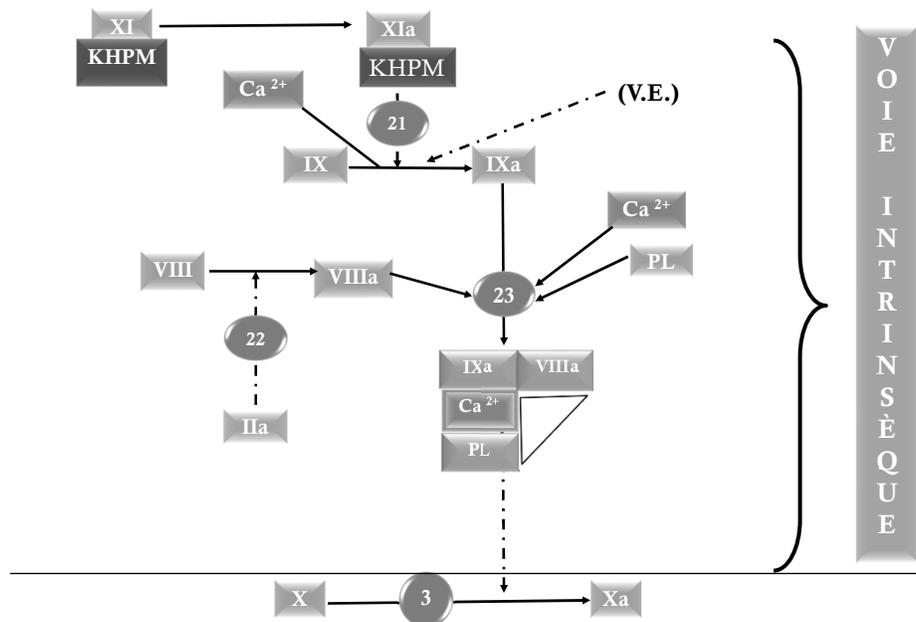
PHASE CONTACT

- 18 Rétroaction positive des formes α et β XIIa par une \uparrow de l'activation du PK liée au KHPM.
- 19 Auto-activation du XII* par α XIIa.
- 20 Activation du XI en XIa par la α XIIa.

Il est à noter que le XI et le XIa doivent être fixés au KHPM afin d'aider la liaison sur le caillot.

VOIE INTRINSÈQUE

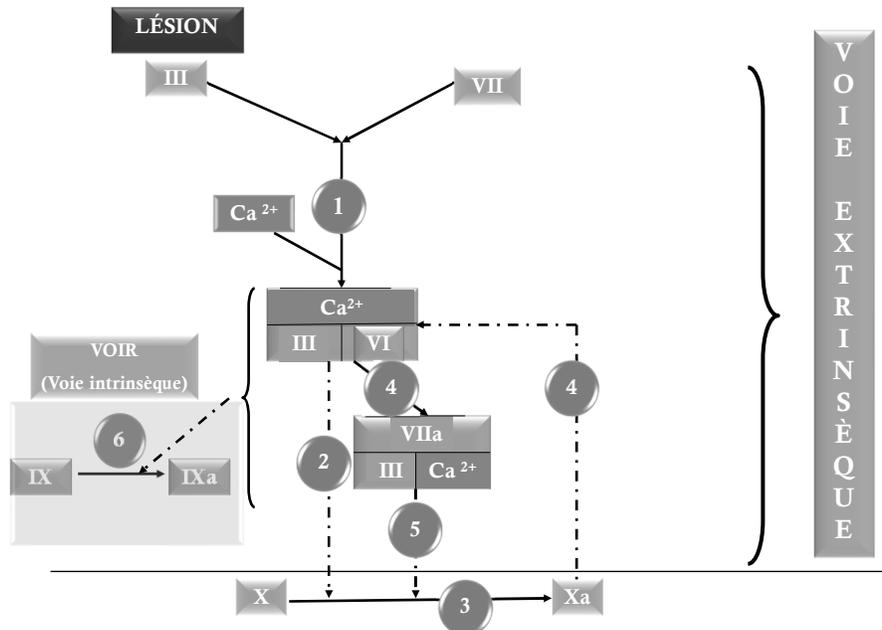
- 21 Transformation du facteur IX
- ◆ Requier la présence de Ca^{2+}
 - ◆ $\text{IX} \Rightarrow \text{IXa}$
- 22 Transformation du facteur VIII
- ◆ Sous l'effet de la thrombine IIa produite suite à l'activation de la voie extrinsèque
 - ◆ $\text{VIII} \Rightarrow \text{VIIIa}$
- 23 Formation du complexe activateur du X :
- ◆ $\text{IXa} + \text{VIIIa} + \text{PL (plaquette)} + \text{Ca}^{2+}$



BOUCLE DE JOSSO

6 Voie alterne

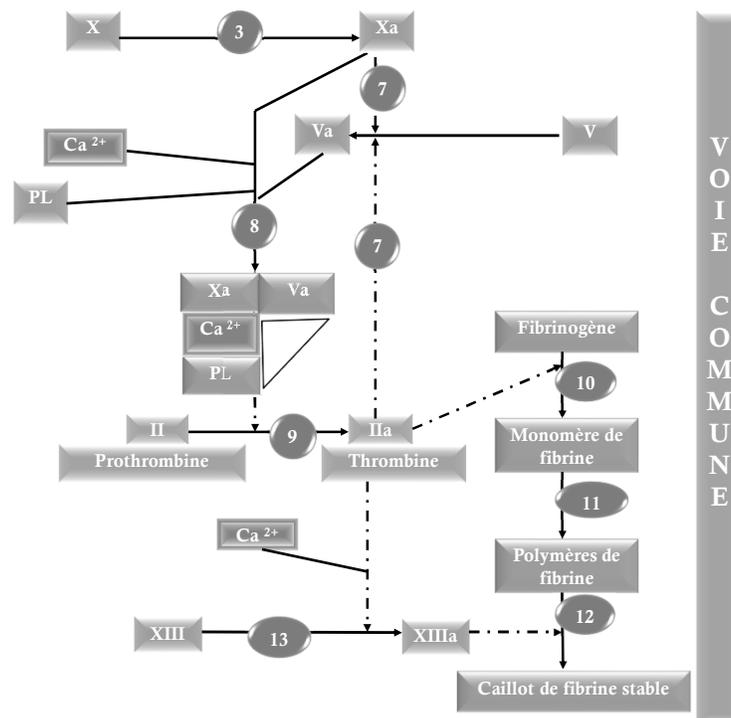
- ◆ Si la phase contacte est absente, il existe une voie alterne = Boucle de Josso
- ◆ Les complexes VII-III-Ca²⁺ et VIIa-III-Ca²⁺ sont capables de transformer le IX en IXa.
- ◆ Les troubles de facteurs contact sont rarement graves.



VOIE COMMUNE (V.C.)

THROMBINOFORMATION

- 3 Transformation du X en Xa
- 7 Transformation du V en Va
 - Débute par l'action du facteur Xa sur le facteur V
 - Ensuite par la thrombine qui provient de l'action rapide de la V.E.
- 8 Formation du complexe prothrombinique
 - Association du facteur Xa, Va, PL des plaquettes et Ca^{2+}
- 9 Transformation de la prothrombine
 - Le complexe prothrombinique présente une activité enzymatique capable de couper la prothrombine en thrombine

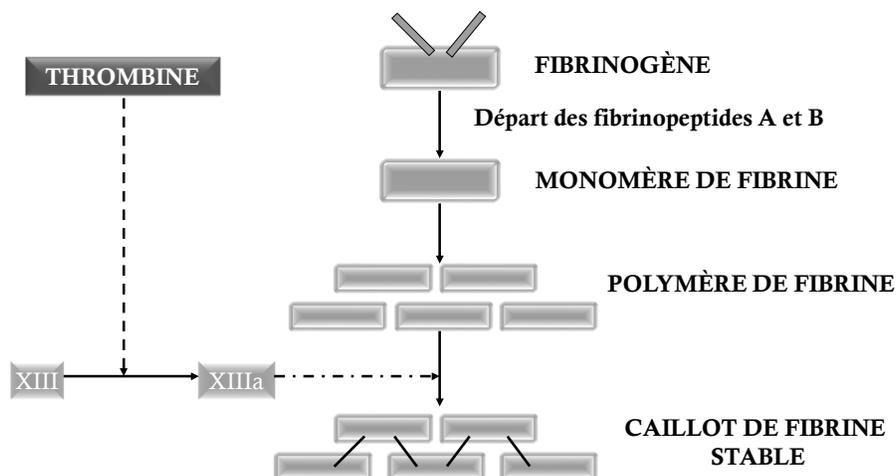


VOIE COMMUNE (V.C.)

FIBRINOFORMATION

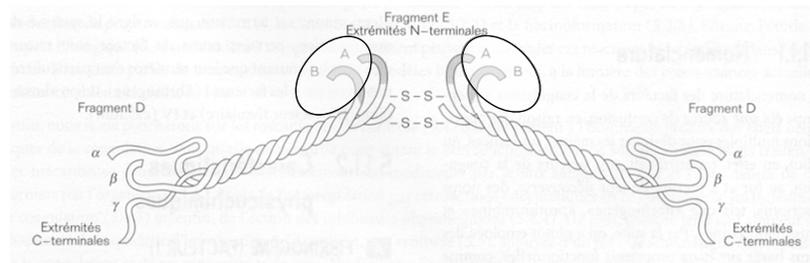
- 10 Transformation du fibrinogène en fibrine par la thrombine
 - Monomère de fibrine + fibrinopeptide A et B (porte beaucoup de charge)
- 11 Polymérisation de la fibrine
 - Il y a disparition des charges (-) portées par les fibrinopeptides A et B, les molécules peuvent maintenant s'approcher et se polymériser.
- 12 Stabilisation de la fibrine
- 13 Réaction de transamidation entre l'acide glutamique d'un monomère + la lysine d'un autre monomère.
 - Caillot de fibrine stable (INSOLUBLE)

FIBRINOFORMATION

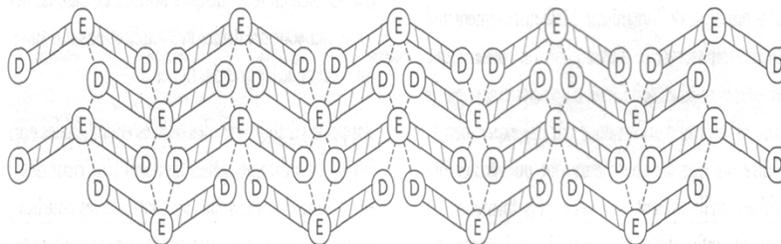


FACTEUR I

Lorsque les fibrinopeptides A et B sont enlevés, le fibrinogène devient un monomère de fibrine TRÈS COLLANT pour les extrémités (fragment D).



POLYMÉRISATION DE LA FIBRINE



TRAVAIL SUR SCHEMA

Coagulation plasmatique

INHIBITEURS THERAPEUTIQUES

- ◆ **Substances introduites artificiellement dans l'organisme afin de limiter la formation de thromboses.**
- ◆ **Utilisés lors d'états pathologiques.**
- ◆ **Il existe 2 principaux groupes :**
 - Héparines
 - Antivitamine K

Anticoagulants d'application
et d'utilité différentes

ANTICOAGULO- THÉRAPIE L'héparine



L'HÉPARINE

- ◆ Découvert au début du siècle par William Howell.
- ◆ Début de l'utilisation 1937-1938.
- ◆ Lorsqu'un effet anticoagulant est requis immédiatement (action RAPIDE, mais de COURTE DURÉE).
- ◆ NATURE :
 - Glucidique

L'HÉPARINE

◆ PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME :

- Chez l'humain :
 - Taux sanguin presque nul.
 - Retrouvée dans les cellules suivantes :
 - Mastocytes (surtout dans le sous-endothélium vasculaire)
 - Granulocytes basophiles
 - L'héparine physiologique agit de façon peu significative comme anticoagulant.
 - Pour anticoaguler, on devra utiliser des sources externes d'héparine non physiologique.

L'HÉPARINE

◆ PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME :

- Héparine thérapeutique :
 - Héparine commerciale:
 - Héparine STD : Mélange hétérogène de chaînes
 - Héparine de bpm : Mélange homogène de chaînes courtes (3000-6000)

Que signifie STD et bpm ?

- Extraite de muqueuses intestinales de porc ou de poumon de bœuf.
- Retrouvée sous forme d'héparinate de calcium ou de sodium.

L'HÉPARINE

◆ PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME :

- Héparine thérapeutique :
 - Ne peut être administrée par voie orale, car dégradée dans le système digestif.
 - Administration par voie parentérale :
 - Par injection IV
 - Par injection sous-cutanée
 - Lorsque l'héparine atteint la circulation, elle se lie à des protéines plasmatiques qui l'amènent partout dans le système cardio-vasculaire.
 - Elle sera dégradée progressivement.

L'HÉPARINE

◆ PHYSIOLOGIE ET MÉTABOLISME :

- Antidote :
 - L'héparine est dégradée progressivement par l'organisme, mais si la réaction anticoagulante est trop prononcée, on donne du:

SULFATE DE PROTAMINE

L'HÉPARINE

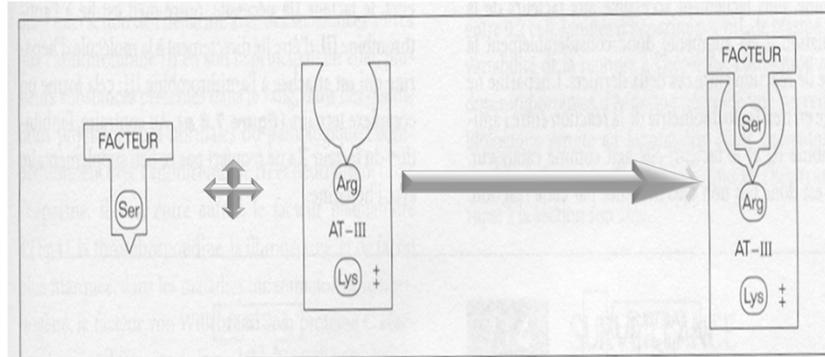
◆ MODE D'ACTION :

- L'héparine agit directement dans le sang périphérique.
- L'héparine n'agit pas sur la synthèse des facteurs.
- L'héparine agit par 3 modes d'action :
 - 1- Amplification de l'effet inhibiteur de l'antithrombine III
 - 2- Amplification de l'effet inhibiteur de HC II
 - 3- Agit indirectement sur le facteur II par le facteur Xa

L'HÉPARINE

1- AMPLIFICATION DE L'EFFET INHIBITEUR DE L'ATIII (sans héparine)

- ◆ Mécanisme majeur des activités anticoagulantes.
- ◆ L'AT-III est un inhibiteur de la CP dans le sang à la surface de la paroi vasculaire.
- ◆ Elle inhibe plusieurs facteurs, mais les principaux sont le IIa et le Xa.
- ◆ Le facteur est lié par le site actif de l'AT-III donc il ne peut plus se lier à son substrat pour jouer son rôle de protéase à sérine.
- ◆ L'ATIII reste attachée au facteur. Cette réaction est irréversible.
- ◆ Normalement, cette action se produit lentement dans le corps. Mais en présence d'héparine cette réaction est grandement accélérée.

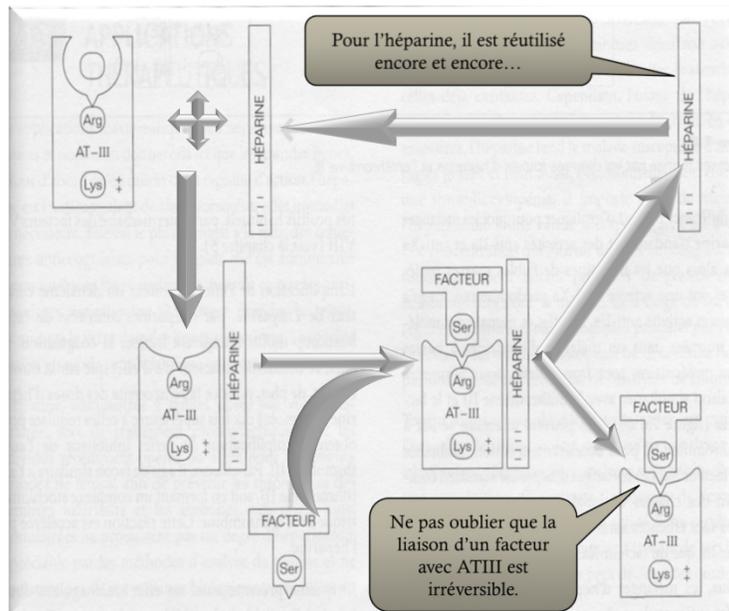


Action de l'antithrombine III sans héparine

L'HÉPARINE

1- AMPLIFICATION DE L'EFFET INHIBITEUR DE L'ATIII (AVEC Héparine)

- ◆ Le facteur IIa nécessite d'être lié à l'héparine donc est inhibé seulement lorsque l'héparine STD est utilisée.
 - ◆ L'héparine de masse moléculaire plus faible est plus courte et ne permet pas au IIa de se fixer.
- ◆ Le facteur Xa n'a pas besoin de se fixer à l'héparine donc peut être inhibé par l'héparine STD et Bpm.
 - ◆ L'héparine STD permet la fixation du Xa et du IIa étant donné sa longueur.



Action de l'antithrombine III avec héparine

L'HÉPARINE

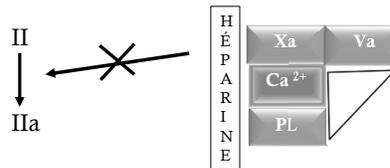
2- AMPLIFICATION DE L'EFFET INHIBITEUR DE HCII

- ◆ Contribue de façon **moins marquée que** l'AT-III.
- ◆ Le HCII a de l'effet que sur la **thrombine**.
- ◆ De plus, **la dose d'héparine doit être 10 fois plus grande** pour être capable d'amplifier l'effet du HCII.
- ◆ Il agit de façon similaire à l'AT-III.

L'HÉPARINE

3- AGIT INDIRECTEMENT SUR LE FACTEUR II PAR LE FACTEUR Xa

- ◆ Effet mineur
- ◆ Elle perturbe le facteur Xa dans le complexe prothrombinique, ce dernier ne peut agir normalement, car il ne sera pas dans sa position optimale sur la surface lipidique des plaquettes.
- ◆ Ainsi, le facteur Xa du complexe ne peut pas activer le facteur II.



L'HÉPARINE

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- ◆ Effet immédiat
- ◆ À la base de traitements aux anticoagulants (action initiale)
- ◆ Administrée durant quelques jours seulement c'est-à-dire jusqu'à ce que les antivitamines K prennent la relève.

L'HÉPARINE

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Sous-cutanée (faible dose) : (BPM)
 - **Opéré récent** C'est quoi une surveillance thérapeutique?
 - **Alité**
 - **Prévenir les thromboses inférieures ou embolies sur longue période de temps**
 - **Faible degré d'héparinémie**
 - **Pas de surveillance thérapeutique**
- IV : (STD)
 - **Thérapie des thromboses veineuses**
 - **Évite l'expansion des thromboses et embolies pulmonaires**
 - **Zone thérapeutique : 0.2-0.4 unités /mL**
 - **Nécessite une surveillance thérapeutique**

N.B.: IV avec héparine STD plus risqué, car peu provoquer hémorragie

L'HÉPARINE

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Surveillance biologique
 - **Par le dosage: TTPa (le meilleur pour l'héparine)**
N.B.: TT trop sensible et TP pas assez sensible
 - **Première mesure du TTPa s'effectue 4-6 heures après le début du traitement à l'héparine**
 - **Héparinothérapie efficace : 1.5 à 2.5 fois la valeur de TTPa normal du patient**
 - **Numération plaquettaire (car l'héparine peut entraîner une thrombocytopenie)**

NOUVELLES STRATÉGIES PARENTÉRAL

	Héparine	Héparine BPM	Fondaparinux (Arixtra)	Danaparoid (Orgaran)
Cible	Ila et Xa (1:1)	Ila et Xa (3:1)	Xa	Xa et Ila (20:1)
Pic maximal	< 30 min	3-4 h	2-3 h	4-5 h
Voie admin.	IV	SC	SC	SC
Surveillance	Requise PTT, Anti-Xa	Parfois requise Anti-Xa	Non requise Anti-Xa (calibration)	Requise Anti-Xa (calibration)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse & artérielle (thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP)) Prévention embolie en fibrillation auriculaire non valvulaire Prévention embolie en maladie valvulaire 			Alternative aux héparines en cas de thrombopénie induite par l'héparine

ANTICOAGULO- THÉRAPIE Antivitamines K



ANTIVITAMINES K

- ◆ La découverte de la molécule remonte aux années 1920.
- ◆ Découvert à la suite d'un syndrome hémorragique mortel qui cause la perte de plusieurs troupeaux bovins en Alberta.
- ◆ Poursuite des recherches par Link en 1940.
- ◆ Utilisées en clinique depuis 1954.
- ◆ EFFET LONG à obtenir, mais DURABLE
 - ◆ 24 heures requis pour premier effet et entre 72 et 96 heures pour obtenir effet optimal.

ANTIVITAMINES K

- ◆ **NATURE :**
 - Composé organique de faible poids moléculaire.
 - Structure semblable à la vitamine K.
 - Liposoluble
 - ◆ **STRUCTURE :**
 - Ce sont des **antivitamines K**, donc ils ont des structures semblables aux vitamines K, ils diffèrent que par un radical disposé sur leur anneau quinonique.
 - Noms utilisés :
 - Coumadin
 - Warfarin
 - Dicoumarol
 - Thromexan...
- Le terme antivitamine K est utilisé a tort, car ce n'est pas un anticorps. Le terme adéquat est plutôt « analogue de vit-K »

ANTIVITAMINES K

◆ PHYSIOLOGIE :

- Les antivitamines K sont normalement absents de l'organisme.
- Administration par voie orale
- Rapidement absorbé au niveau de l'estomac et du jéjunum
- Dans circulation sanguine les AVK se lient à l'albumine.
- L'albumine libère l'AVK qui pénètre dans les hépatocytes où il jouera son rôle.
- Traversent la barrière placentaire.

ANTIVITAMINES K

◆ MODE D'ACTION :

- Elles agissent en inhibant la biosynthèse des facteurs II, VII, IX et X ainsi que les protéines C et S.
- La vitamine K est essentielle à la carboxylation des groupements d'acide glutamique présents sur les facteurs de la coagulation.

ANTIVITAMINES K

◆ MODE D'ACTION :

- Ils semblent que les AVK agissent par compétition avec la vitamine K au niveau des réactions chimiques requises.
- L'antivitamine K est incapable de faire la réaction de carboxylation des facteurs et protéines vitamines K dépendants.
- En conséquence, les facteurs et protéines sont produites, mais non fonctionnelles:
 - Donc, le facteur est NON-FONCTIONNEL= PIVKA
 - PIVKA= protein induced by vitamin K antagonist

ANTIVITAMINES K

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Complémentaire à l'héparine.
- Lenteur d'action, utilisés à long terme.
- Assurent le relais de l'héparine.
- Il y a chevauchement des 2 traitements pour une période de 3 à 5 jours afin que l'AVK joue bien son rôle.
- Administration:
 - Voie orale
 - Ne nécessite pas d'hospitalisation

ANTIVITAMINES K

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- Surveillance biologique
 - L'analyse de choix TP.
 - Débute à la 2e ou 3e journée.
 - Anticoagulothérapie efficace : 1.5 à 2.5 fois la valeur normale du patient
 - N.B.: Le TP est affecté par les différentes sensibilités des thromboplastines utilisées comme réactif.

ANTIVITAMINES K

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

- **INR:**
 - International normalised ratio (RNI ou INR)
 - Chaque réactif de thromboplastine a un indice de sensibilité P/R à celle d'une thromboplastine de référence humain= ISI
 - ISI= international sensitivity index
 - Humain ISI = 1
 - INR= (TP malade/ TP N)^{ISI}

ANTIVITAMINES K

◆ APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES:

▪ INR:

- Plus le ISI est ↑ plus la thromboplastine est sensible (temps de coagulation plus rapide)
- EX :(24 sec/ 12 sec) ^{1.4} = 2.64
- Zone thérapeutique = 2 à 3 INR
- INR pour la thérapie aux AVK seulement, car la comparaison des thromboplastines a été faite avec des plasmas de patients en AVK thérapie.

NOUVELLES STRATÉGIES ORAL

	Warfarine (Coumadin)	Dabigatran (Pradax ou Pradaxa) ***	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)
Cible	II, VII, IX, X, Prot C & S	IIa	Xa	Xa
Pic maximal	5 jours	2-3 h	3h	3h
Surveillance	Requise INR, II	Non requise Temps Écarine, TT dilué (Hemoclot) (dosage Dabi) TT trop sensible ; PTT et PT prolongé mais pas dose dépendent	Non requise Anti-Xa (Dosage Xarelto) PTT et PT prolongé mais pas dose dépendent	Non requise Anti-Xa (Dosage Apix) Peu d'effet sur le PTT et PT
Indications	Prophylaxie et traitement de la maladie thromboembolique	Prophylaxie chirurgie orthopédique Prévention en fibrillation auriculaire non valvulaire	Prophylaxie chirurgie orthopédique Prévention en fibrillation auriculaire non valvulaire Traitement thrombophlébites ou embolie pulmonaires	Prophylaxie chirurgie orthopédique Prévention en fibrillation auriculaire non valvulaire

NOUVELLES STRATÉGIES ORAL

- ◆ **Avantages des nouveaux anticoagulants oraux directs**
 - ◆ **Début d'action plus rapide**
 - ◆ **Dosage fixe**
 - ◆ **Pas d'interaction alimentaire**
 - ◆ **Peu d'interactions médicamenteuses**
 - ◆ **Pas besoin de surveillance thérapeutique (INR)**
 - ◆ **Temps de retrait court**

NOUVELLES STRATÉGIES ORAL

- ◆ **Nouveaux anticoagulants oraux sont aussi efficaces et même supérieurs au Coumadin dans la prévention de l'embolie systémique en FANV et dans la prévention et le traitement de la thrombose veineuse**
- ◆ **Nouveaux anticoagulants oraux ont une répercussion sur les tests de coagulations de « routine » avec une grande variabilité selon la sensibilité des réactifs**
- ◆ **Une surveillance thérapeutique demeure parfois nécessaire dans des situations particulières (chirurgie, hémorragie, thrombose) au moyen de tests standardisés et validés cliniquement**
 - ◆ **Rivaroxaban & Apixaban ; dosage anti-Xa avec courbe de calibration**
 - ◆ **Dabigatran ; dosage dabigatran par test Écarine ou TT dilué (Hemoclot)**

COURS #4

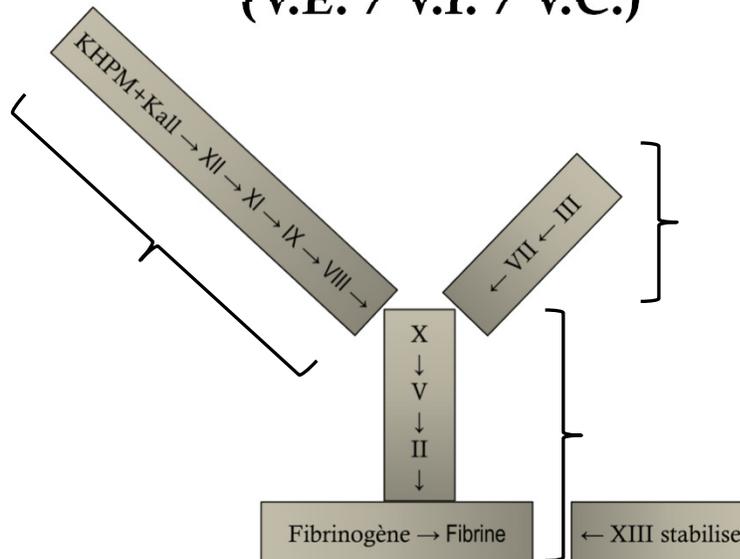
**Déficience factorielle et
anticoagulant circulant
Inhibiteurs physiologiques**



**DÉFICIENCE
FACTORIELLE ET
ANTICOAGULANT
CIRCULANT**

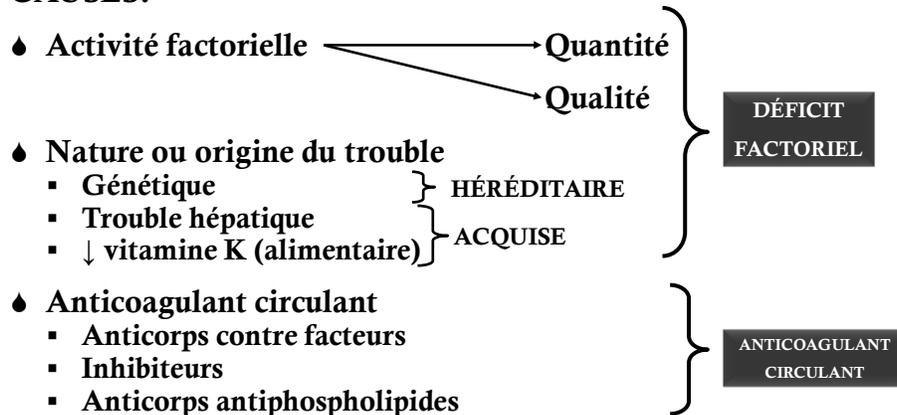


PETIT RAPPEL DE LA COAGULATION PLASMATIQUE (V.E. / V.I. / V.C.)



SITUATIONS D'HYPOCOAGULABILITÉ

CAUSES:



ANALYSES DE LA COAGULATION

- ◆ Méthodes d'étude de la coagulation
 - ◆ Dépister et identifier les troubles de la coagulation plasmatique
 - ◆ Les analyses de bases pour un dépistage sont :
 - TP
 - TTPA
 - TT
- } N ou AN =
Coag N ou A
- ◆ Si ces tests sont ANORMAUX, il y a deux possibilités :
 - Déficit factoriel
 - Anticoagulant circulant

ÉTUDE DE CORRECTION

(ou test de substitution ou mélange 1:1)

- ◆ Identifier s'il y a un problème de facteur ou présence d'un anticoagulant circulant.
- ◆ Principe : On refait le test qui est anormal en ajoutant des facteurs. Si le temps est corrigé on a comblé le problème des facteurs. Si non, il y a un anticoagulant circulant.
- ◆ Principe :

Plasma patient
 +
 Pool de plasma normal

} 1:1 } Vérifie si ça corrige.
On refait le test
anormal

LORSQUE DES TESTS DE BASES SONT ANORMAUX

◆ Résultats:

- Si corrigé  déficit de facteur
- Si pas corrigé  anticoagulant circulant

◆ Résumé :

- Tenter de substituer le facteur déficient pour obtenir une correction du test.
- Différents réactifs fournissent différentes sources de facteurs.

RÉACTIFS UTILSÉS POUR ÉTUDE DE CORRECTION

RÉACTIF	I	II	V	VII	VIII	IX	X	XI	XII
P. Normal	+	+	+	+	+	+	+	+	+
P. adsorbé	+	0	+	0	+	0	0	+	+
Sérum frais	0	0	0	+	0	+	+	+	+

VALEURS NORMALES ET CIBLE DES CQ +/- 2ET

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	10.5-13.7	13.1 ± 2.5	32.7 ± 3.0
TTPA (sec)	25-35	33.9 ± 3.0	54.9 ± 4.0
TT (sec)	12.5-22.5	18.9 ± 2.4	17.9 ± 2.4
T.SAIGNEMENT (Minute)	3-10 min		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	130-400		

CAS #1

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	18.0	11.8	30.1
TTPA (sec)	32.6	31.5	50.9
TT (sec)	12.4	16.8	17.4
T.SAIGNEMENT (Minute)	6,5		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	225		

CAS #1

TESTS	Étude de correction
TP	Refait avec un mélange 1:1

TESTS	Étude de correction
Plasma normal	13.9
Plasma adsorbé	20.1
Sérum frais	13.4

CAS #2

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	12.2	12.7	31.0
TTPA (sec)	46.4	33.5	54.1
TT (sec)	15.8	20.9	15.8
T.SAIGNEMENT (Minute)	6,5		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	225		

CAS #2

TESTS	Étude de correction
TTPa	Refait avec un mélange 1:1

TESTS	Étude de correction
Plasma normal	28.6
Plasma adsorbé	29.1
Sérum frais	48.6

CAS #3

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	20.1	15.3	34.9
TTPA (sec)	28.6	35.2	57.8
TT (sec)	15.3	17.5	16.4
T.SAIGNEMENT (Minute)	6,5		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	225		

CAS #3

TESTS	Étude de correction
TP	Refait avec un mélange 1:1

TESTS	Étude de correction
Plasma normal	19.9
Plasma adsorbé	21.3
Sérum frais	20.4

CAS #4

TESTS	VN patient	Citrol 1	Citrol 2
TP (sec)	25.5	11.8	30.5
TTPA (sec)	50.9	35.9	56.4
TT (sec)	17.6	19.0	18.2
T.SAIGNEMENT (Minute)	6,5		
PLAQUETTES (x10 ⁹ /L)	225		

CAS #4

TESTS	Étude de correction
TTPa	Refait avec un mélange 1:1

TESTS	Étude de correction
Plasma normal	33.2
Plasma adsorbé	50.5
Sérum frais	32.9

DÉFICIT FACTORIEL

NOM	TROUBLE GÉNÉTIQUE	Présent lors de trouble HÉPATIQUE	Présent lors de déficience en Vit. K	TESTS	DIVERS
PK	??	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	≠ symptôme
KHPM	Autosomal récessif	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	≠ hémorragie
XII	Autosomal récessif	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	≠ hémorragie

DÉFICIT FACTORIEL

NOM	TROUBLE GÉNÉTIQUE	Présent lors de trouble HÉPATIQUE	Présent lors de déficience en Vit. K	TESTS	DIVERS
XI	Autosomal récessif	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	↓ synthèse Hémo C (1/100000)
IX	sexuel récessif	O	O	TP: N TTPA: ↑ TT: N	Hémorragie Hémo B (1/150000)
VIII	sexuel récessif	O	N	TP: N TTPA: ↑ TT: N	Hémorragie Hémo A ↓ activité (1/10000)

DÉFICIT FACTORIEL

NOM	TROUBLE GÉNÉTIQUE	Présent lors de trouble HÉPATIQUE	Présent lors de déficience en Vit. K	TESTS	DIVERS
X	Autosomal récessif	O	O	TP: ↑ TTPA: ↑ TT: N	Hémorragie variable
V	Autosomal récessif	O	N	TP: ↑ TTPA: ↑ TT: N	≠ symptôme (hétéro) Hémorragie (homo)
II	Autosomal récessif	O	O	TP: ↑ TTPA: ↑ TT: N	Hémorragie ↓ Qualité ↓ Quantité

DÉFICIT FACTORIEL

NOM	TROUBLE GÉNÉTIQUE	Présent lors de trouble HÉPATIQUE	Présent lors de déficience en Vit. K	TESTS	DIVERS
I	Autosom récessif	O	N	TP: ± ↑ TTPA: ± ↑ TT: ↑	↓ Qualité ↓ Quantité
VII	Autosom récessif	O	O	TP: ↑ ↑ TTPA: N TT: N	Hémorragie
XIII	Autosom récessif	O	N	TP: N TTPA: N TT: N	Hémorragie (Homo)

ANTICOAGULANT CIRCULANT

NOM	TESTS	REMARQUES
Anti-VIII	TP: N TTPA: ↑ TT: N	Le plus fréquent S'associe au VIII et le neutralise
Anti-IX	TP: N TTPA: ↑ TT: N	Plus rare
Anti-I,II,V,VII,X,XI,XII,XIII	TP: TTPA: TT: Résultat variable	Très rare

ANTICOAGULANT CIRCULANT

NOM	TESTS	REMARQUES
Inhibiteurs de la fibrinoformation	TP: ↑ parfois TTPA: ↑ parfois TT: N	Hyper fibrinogénolyse Hyper fibrinolyse
Anti-phospholipides	TP: ↑ parfois TTPA: ↑ légèrement TT: N	Idiopathique Auto-immun Infection Souvent asymptomatique

TRAVAIL CAS CLINIQUES

Études de
correction

DOSAGES DES FACTEURS

- ◆ Sert à évaluer l'importance des déficits factoriels ou encore du degré d'activité.
- ◆ Principes utilisés:
 - Chronométrique (% activité)
 - Colorimétrique (% activité)
 - Immunologique (quantité)
- ◆ Évalue:
 - La qualité
 - La quantité

DOSAGE DE FACTEURS

CHRONOMÉTRIQUE

Méthode qui repose sur la mesure du temps nécessaire à la formation du caillot.

COLORIMÉTRIQUES

Méthode qui repose sur l'activité enzymatique des substances et les propriétés d'absorption lumineuse d'un chromogène.

DOSAGE DU FIBRINOGENÈ (chronométrique)

- ◆ **Déterminer la quantité de fibrinogène**
- ◆ **Faire une courbe étalon à partir d'un standard**
- ◆ **Utiliser le principe du temps de thrombine pour effectuer le test**
- ◆ **Établir la courbe standard pour ainsi lire ses inconnus.**

DOSAGE DES AUTRES FACTEURS (chronométrique)

- ◆ **Déterminer le % d'activité du facteur déficient.**
- ◆ **Utiliser le test qui évalue ce facteur déficient.**
- ◆ **Faire une courbe standard avec un pool de plasma normal.**
- ◆ **Utiliser un plasma déficient pour ce facteur.**
- ◆ **Amène tous les facteurs de coagulation en excès sauf celui à doser.**
- ◆ **Le seul facteur qui peut limiter la coagulation c'est celui à doser.**

DOSAGE COLORIMÉTRIQUE

- ◆ **Synonyme: dosage chromogénique**
- ◆ **Utilisation d'un substrat synthétique**
- ◆ **Méthode mise au point qui peut doser tous les facteurs**
- ◆ **Moyennement utilisé étant donné son coût élevé**
- ◆ **Utilisé le plus souvent pour les facteurs VIII et X**
- ◆ **Dosage direct: lorsque l'on dose un facteur qui a le rôle d'enzyme**
- ◆ **Dosage indirect: lorsque l'on dose un facteur qui a le rôle de cofacteur**

TEST DE SOLUBILITÉ DU CAILLOT

SYNONYME	Test de solubilité dans l'URÉE ou acide monochloracétique
PARAMÈTRES ÉVALUÉS	Facteur évalué: XIII (stabilisateur de la fibrine)
EXÉCUTION	1- Forme un caillot dans le plasma avec la thrombine calcique à 37°C 2- Dissolution du caillot dans l'urée 5M ou l'acide monochloracétique 2% 3- On mesure le temps que prend la dissolution T°pi Si > 24 heures = N Si < 24 heures = AN caillot instable

SITUATIONS D'HYPERCOAGULABILITÉ

◆ Entraîne des thromboses:

- Embolies pulmonaires
- Embolies cérébrales
- Phlébites

CAUSES:

- ◆ **Facteurs physiologiques responsables:**
 - Déficiences d'inhibiteurs physiologiques (ATIII et Prot C)
- ◆ **Facteurs secondaires favorisant les thromboses:**
 - Ralentissement du débit sanguin
 - Alimentation, cigarette
 - Anovulants
 - Hérité

INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES



INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES

- ◆ **Substances normalement produites par l'organisme:**
 - Sont présentes en quantité suffisante pour inhiber la coagulation de façon significative.
- ◆ **Contrebalancent les effets procoagulants des facteurs de la coagulation:**
 - Empêchent l'extension excessive des thromboses.
 - Empêchent la formation inutile des thromboses délocalisées.
- ◆ **Les inhibiteurs se divisent en 2 groupes :**
 - Serpine (serine protéase inhibiteur)
 - Composantes du système de la protéine C

INHIBITEURS PHYSIOLOGIQUES

- ◆ **SERPINE** (serine protéase inhibiteur)
 - ATIII (le plus important)
 - α 2-macroglobuline
 - C1-inhibiteur
 - α 1-antitrypsine
 - HC II
 - EPI

- ◆ **SYSTÈME DE LA PROTÉINE C**

- Protéine C
 - Protéine S
- (le 2^{ème} plus important)

Et
Thrombomoduline

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

ANTITHROMBINE III

- Aussi appelée 1^{er} cofacteur de l'héparine
- Principale serpine
- Agit par protéolyse
- La plus importante physiologiquement
- Glycoprotéine produite par le foie dans le plasma et les cellules endothéliales pour être près des vaisseaux
- Inactive le IIa et Xa surtout, mais aussi VIIa, IXa, XIa, XIIa, et Kallicréine
- Seule, elle a une faible activité mais elle est rehaussée par l'héparine et l'Héparane Sulfate (HS)
- Donc, elle limite la coagulation en fixant principalement la thrombine libre échappée et le Xa libre (ainsi que VII, IX, XIa, XIIa et Kall)

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

EPI

- Extrinsic Pathway Inhibitor
- Protéine produite au foie et un peu par cellules endothéliales
- Se lie à la paroi vasculaire et aussi présent en circulation
- Agit en 3 étapes:
 - 1- L'EPI s'associe au Xa
 - 2- Se lie au complexe (VII-III-Ca²⁺)
 - 3- Rend le facteur VII du complexe incapable d'activer le X
- Donc l'inaction du VII sur l'activation du X entraîne une ↓ de l'activité du Xa

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

PROTÉINE C	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Circule dans le sang sous forme de zymogène ◦ Le 2^e plus important physiologiquement ◦ Glycoprotéine produite au foie ◦ Vitamine K dépendante ◦ Inhibe les cofacteurs Va et VIIIa ◦ <u>Mécanisme de la protéine C:</u> <ul style="list-style-type: none"> ◦ La thrombine active la Prot C en Prot Ca (lent) ◦ La Thombomoduline (TM) fixe la thrombine (↑ de l'activation de la Prot Ca de 20 000X) ◦ La protéine S stabilise le complexe en se liant aux PL des plaquettes non-activé et des cellules endothéliales saines (↑ de 10X l'activation en prot Ca) ◦ Le système de la protéine C inhibe les facteurs Va et VIIIa
-------------------	---

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

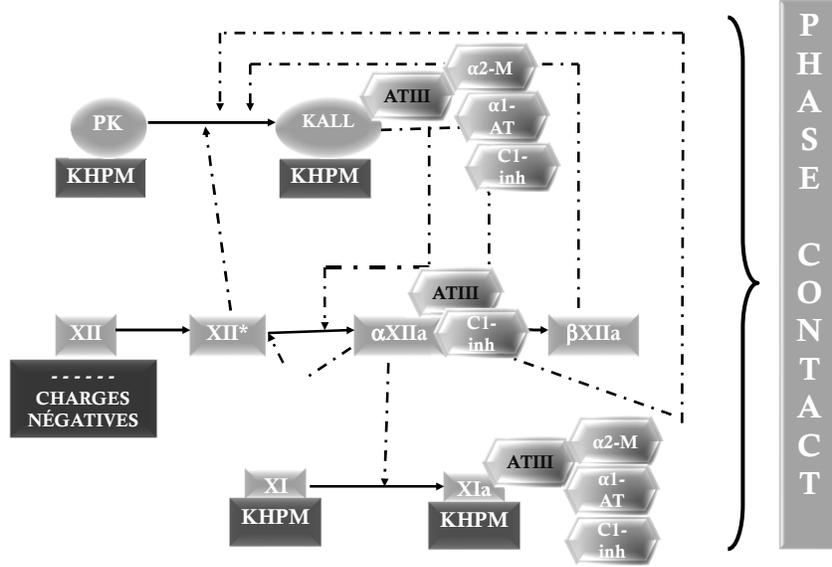
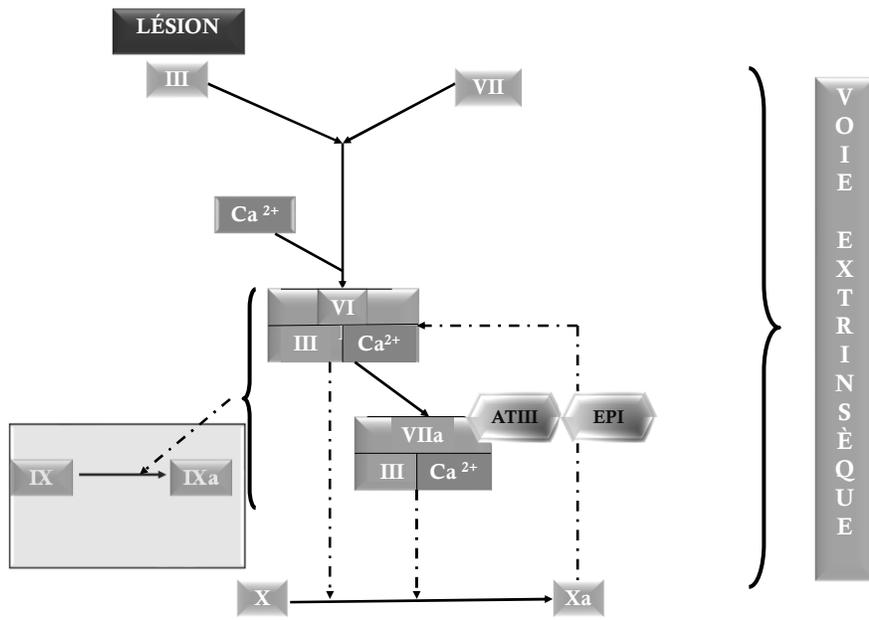
PROTÉINE S	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Glycoprotéine produite par le foie et les cellules endothéliales ◦ Dépendante de la vitamine K ◦ Cofacteur de la protéine Ca ◦ Permet de stabiliser le complexe protéine Ca-TM-IIa en se fixant aux PL membranaires ◦ Augmente de 10X l'activité de la protéine Ca
TM	<ul style="list-style-type: none"> ◦ TM= Thrombomoduline ◦ La protéine C a une faible activation, mais est rehaussée par la TM (de 20 000X) ◦ TM est produite dans les membranes des cellules endothéliales

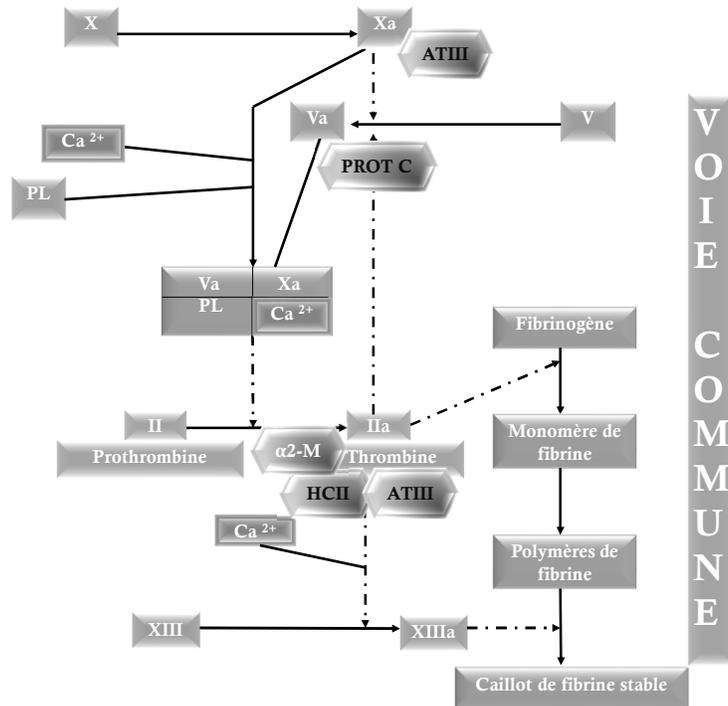
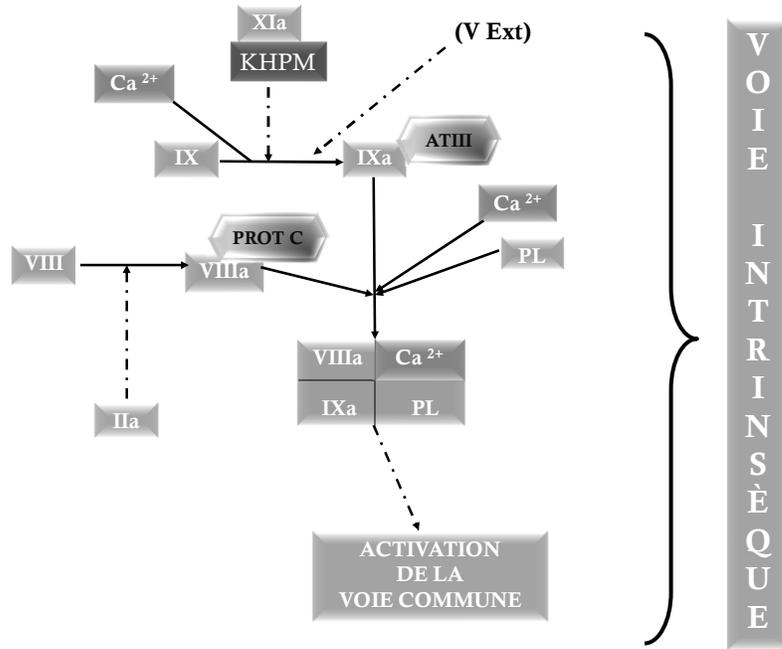
MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

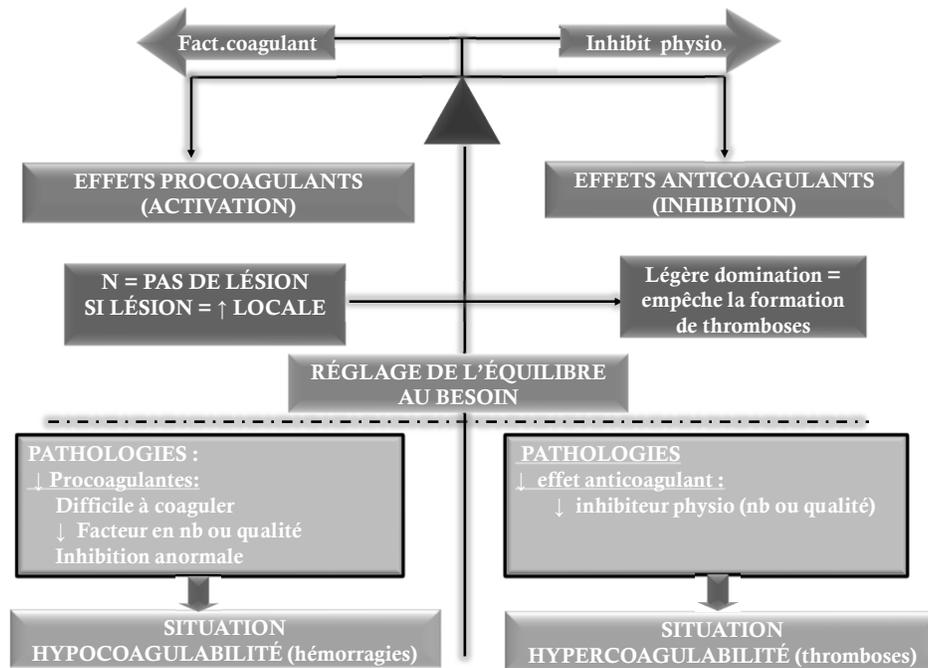
α 2-M	<ul style="list-style-type: none"> ◆ α2-Macroglobuline ◆ Inhibe le <u>IIa</u> ◆ Inhibe la kallibréine
C1-INH	<ul style="list-style-type: none"> ◆ C1-Inhibiteur ◆ Principal inhibiteur de la phase contact ◆ Inhibe XIIa, le XIa et la kallibréine

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS

α 1AT	<ul style="list-style-type: none"> ◆ α1-antitrypsine ◆ Inhibiteur du XIa et la kallibréine
HC-II	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 2e cofacteur de l'héparine ◆ Inhibe le <u>IIa</u> seulement





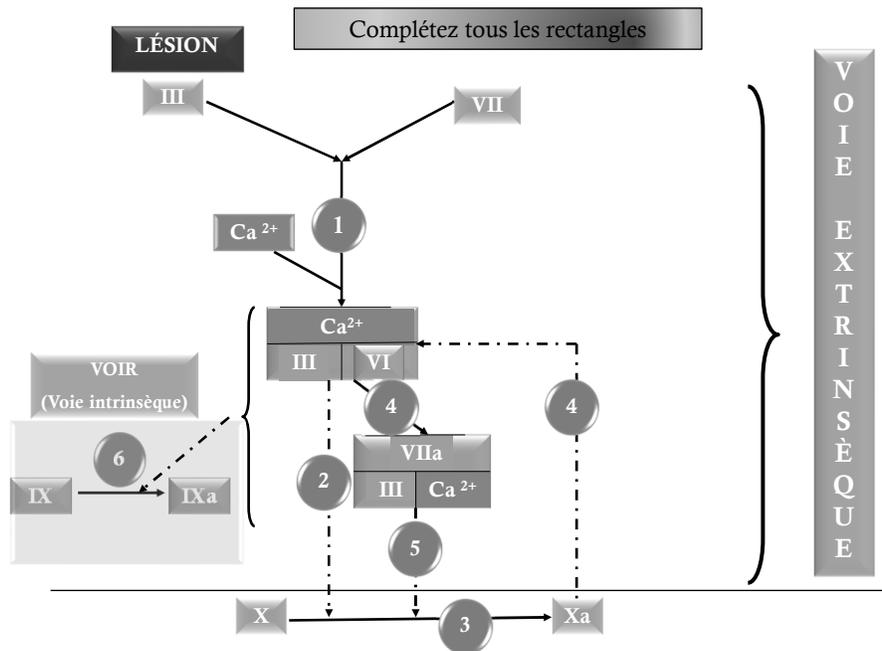
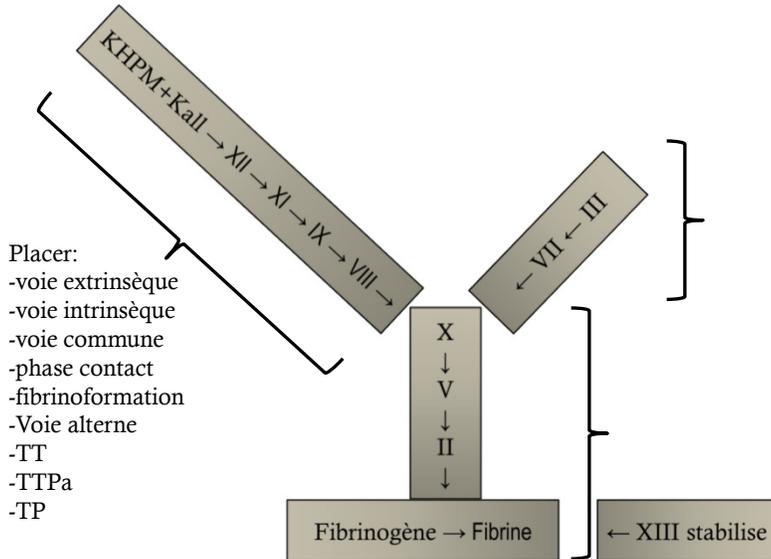


COURS #5

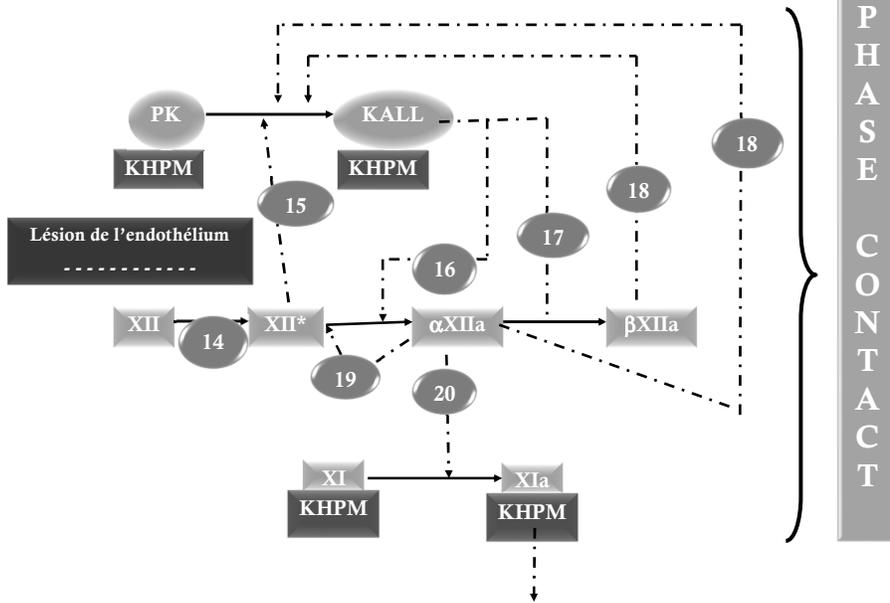
Fibrinolyse



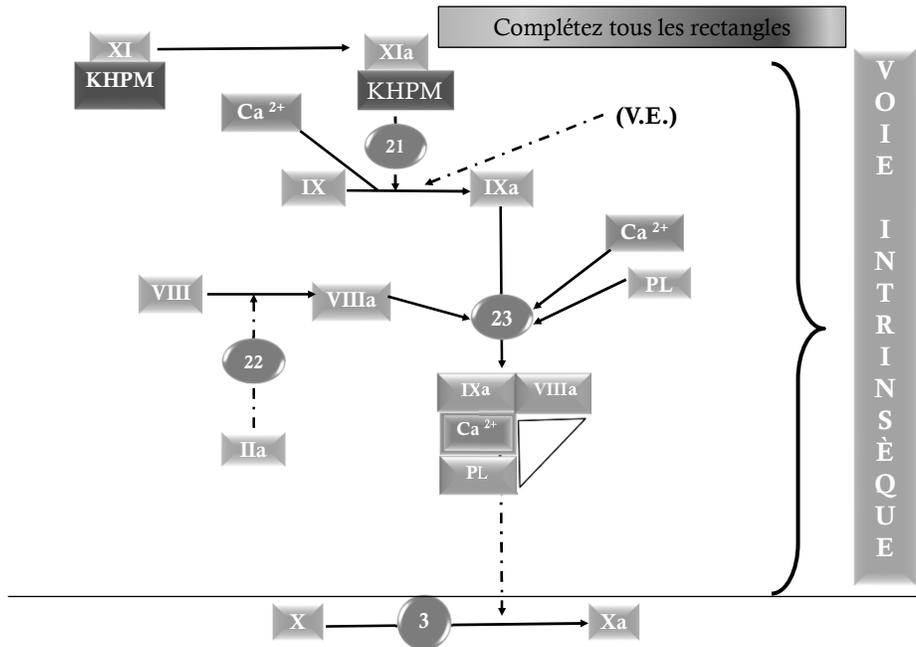
RÉVISION DE LA CASCADE DE COAGULATION

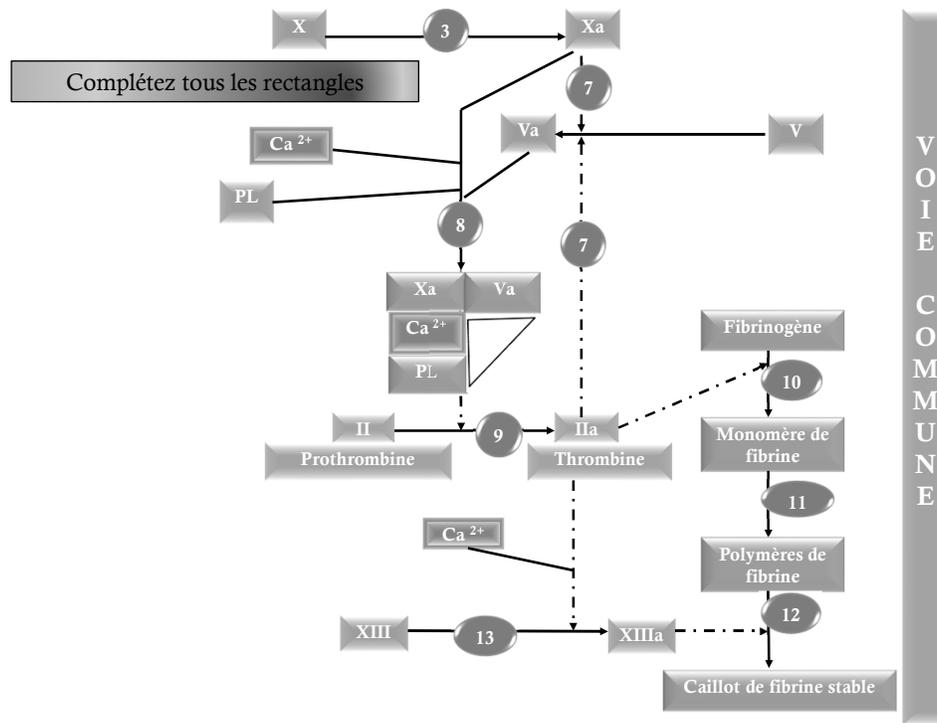


Complétez tous les rectangles



Complétez tous les rectangles





LA FIBRINOLYSE



L'HÉMOSTASE

HÉMOSTASE PRIMAIRE	COAGULATION PLASMATIQUE	FIBRINOLYSE
<ul style="list-style-type: none"> • Formation du clou plaquettaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Consolidation du caillot 	<ul style="list-style-type: none"> • Lyse du caillot

LA FIBRINOLYSE

- ◆ **Lyse ou dégradation des caillots de fibrine:**
 - **Contrebalancer la formation de fibrine par la coagulation plasmatique.**
 - **Limiter l'expansion de fibrine dans les vaisseaux.**
- ◆ **Processus :**
 - **Activation du Plasminogène**
 - **Action de la Plasmine**

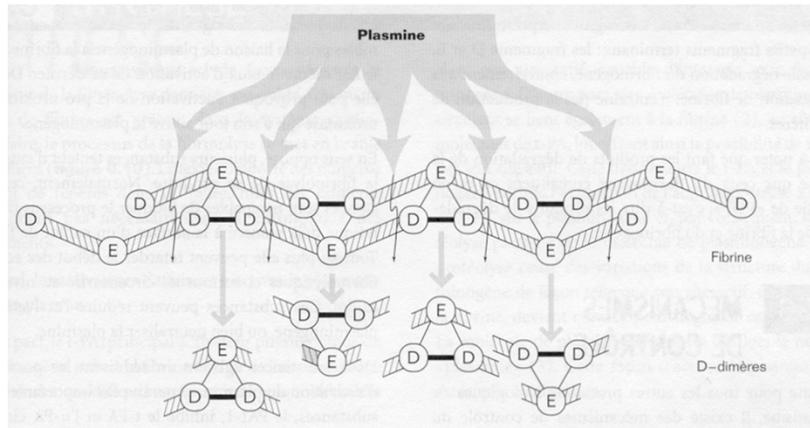
ACTIVATION DU PLASMINOGÈNE

- 1 Le plasminogène en circulation doit se fixer à la fibrine du caillot.
- 2 Il doit être activé par ses activateurs.
- 3 Il est ensuite transformé en plasmine (enzyme qui dégrade la fibrine).

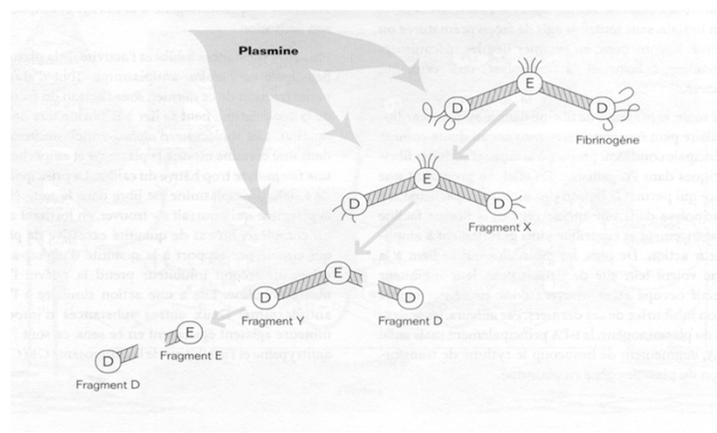
ACTION DE LA PLASMINE

- 1 Dégradation de la fibrine.
- 2 Dégradation du fibrinogène.
- 3 Production de fragments en circulation sanguine.
- 4 Retrait des fragments par SRE ou excrétés par les reins.

DÉGRADATION DE LA FIBRINE PAR LA PLASMINE



DÉGRADATION DU FIBRINOGENÈ PAR LA PLASMINE



PRODUIT DE DÉGRADATION (PDF)

Fibrine (PDFn)	Fibrinogène (PDFg)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ D-dimères 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fragment X (D-E-D) ➤ Fragment Y (D-E) ➤ Fragment D (D) ➤ Fragment E (E)

PLASMINOGENÈ

- ◆ **Glycoprotéine**
- ◆ **Synthétisée au FOIE**
- ◆ **Retrouvé :**
 - 20 % sous forme libre
 - 50 % associé à une HRGP
 - 15 % lié au fibrinogène et à l' α 2-antiplasmine circulant
 - 5-10 % lié à la fibrine
- ◆ **États pathologiques:**
 - [] ↑ dans réactions inflammatoires
 - [] ↓ dans atteintes hépatiques

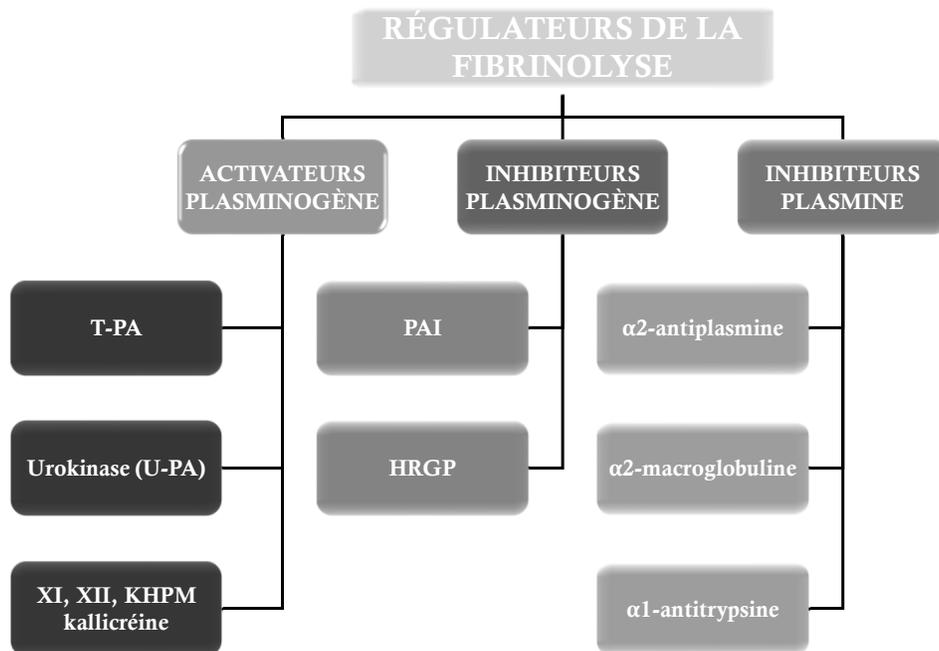
PLASMINOGÈNE

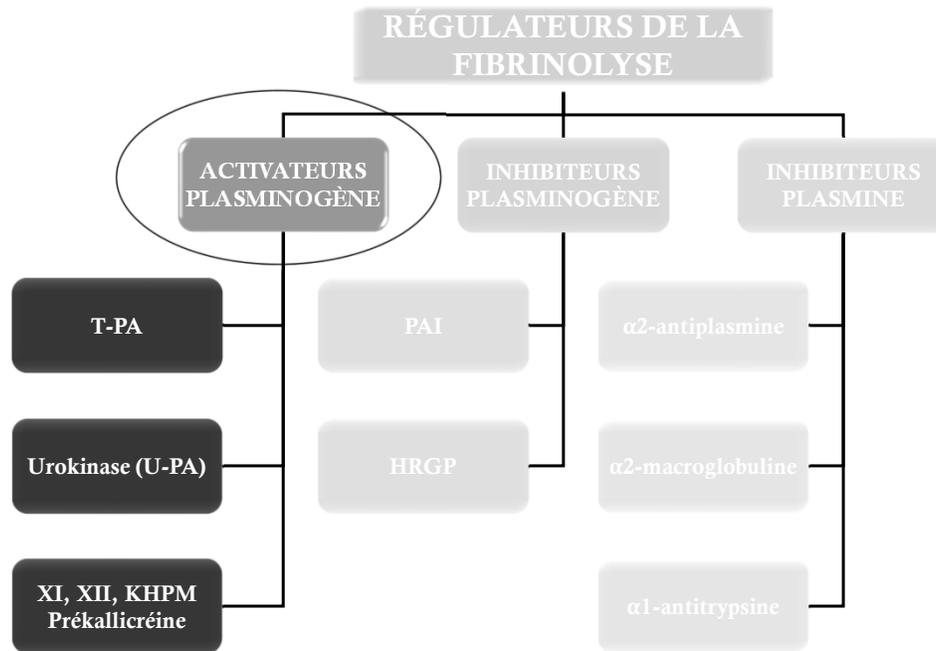
- ◆ C'est un Zymogène = protéase à sérine
- ◆ Précurseur de la plasmine
- ◆ Possède 2 formes moléculaires :
 - Glu-plasminogène
 - Lys-plasminogène

PLASMINE

- ◆ C'est la forme active du plasminogène.
- ◆ Protéase à sérine.
- ◆ Enzyme qui active la fibrinolyse.
- ◆ Normalement formée localement au niveau du caillot.
- ◆ Habituellement absente dans le plasma.
- ◆ Si la plasmine s'échappe du caillot, elle est immédiatement neutralisée par un excès d'inhibiteurs.
- ◆ Peut agir sur le fibrinogène et la fibrine ainsi que sur les facteurs V, VIII et XIII.

RÉGULATEURS DE LA FIBRINOLYSE





ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

- ◆ **Activateur extrinsèque (dans les tissus)**
 - T-PA } **EXOGENE**
 - ◆ **Activateurs intrinsèques (dans la circulation)**
 - Urokinase
 - XI
 - XII
 - Prékallicroïne
 - KHPM
- ENDOGENES**

ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

T-PA

- Tissue-type Plasminogen-activator
- Glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales
- En réserve dans les cellules endothéliales et libération régulière de petites quantités
- Libéré en grande quantité si le besoin est plus grand
- Éliminé par le foie
- Activateur physiologique principal du plasminogène
- Protéase à sérine

ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

PROUKINASE

- Glycoprotéine
- Synthétisée dans les cellules endothéliales
- Éliminée constamment par le foie
- Prourokinase peu efficace pour activer le plasminogène
- Doit être transformée en urokinase pour être efficace
- N'a pas d'affinité pour la fibrine

ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

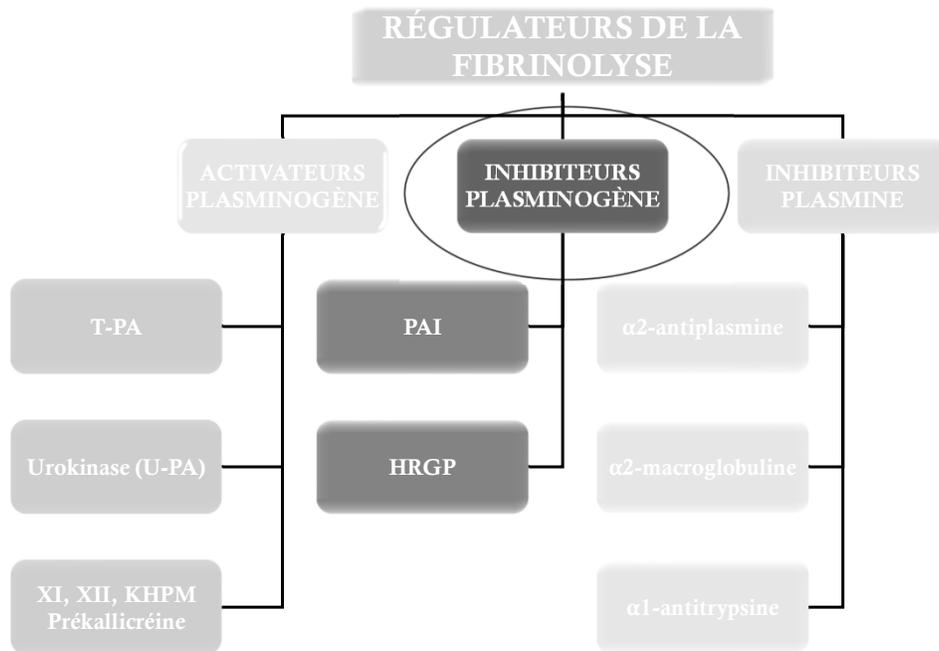
UROKINASE

- L'urokinase qui active la fibrinolyse et est obtenue suite à la coupure de la prourokinase.
- Cette coupure est faite par :
 - > Kallicréine (XIa, XIIa aussi)
 - > Plasmine (rétroaction +)
- Capable d'activer 1000 X plus rapidement le plasminogène que la prourokinase

ACTIVATEURS PLASMINOGÈNE

XI, XII, KHPM Prékallcréine

- Pas d'ajout pertinent dans cette catégorie
- Action activateur du plasminogène répertoriée

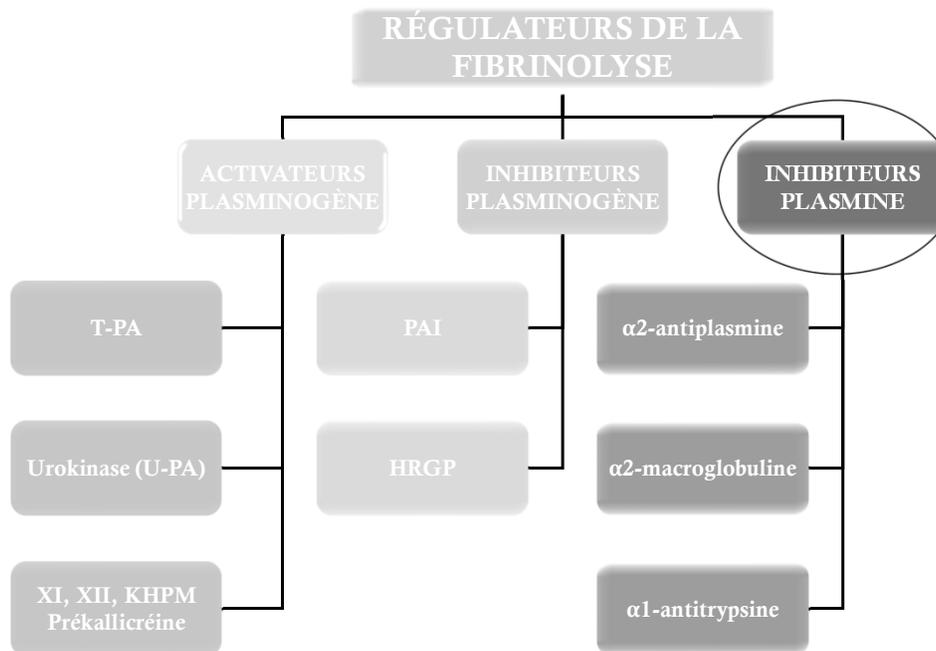


INHIBITEUR DU PLASMINOGÈNE

PAI	<ul style="list-style-type: none"> • Plasminogen activator inhibitor • Glycoprotéine • Synthétisé majoritairement par les cellules endothéliales (hépatocytes et fibroblastes aussi) • Éliminé par le foie • <u>Mode d'action :</u> <ul style="list-style-type: none"> > Serpine > Il se complexe avec le T-Pa libre et/ou l'urokinase > Donc les empêche d'activer le plasminogène
------------	---

INHIBITEUR DU PLASMINOGÈNE

HRGP	<ul style="list-style-type: none"> •Histidine rich glycoprotein •Glycoprotéine •Synthétisé dans le foie •Circule dans le plasma lié jusqu'à 50% au plasminogène plasmatique •Ralentit la fibrinolyse en inhibant la fixation du plasminogène •Inactive la kallibréine et le XIIa donc ↓ de l'activation du plasminogène
------	---



INHIBITEUR DE LA PLASMINE

α 2-ANTIPLASMINE

- Glycoprotéine
- Synthétisée par le foie
- Libérée dans le plasma
- Présente sous 2 formes :
 - 35% libre
 - 65% liée au plasminogène
- Principal inhibiteur physiologique de la plasmine

INHIBITEUR DE LA PLASMINE

α 2-MACROGLOBULINE

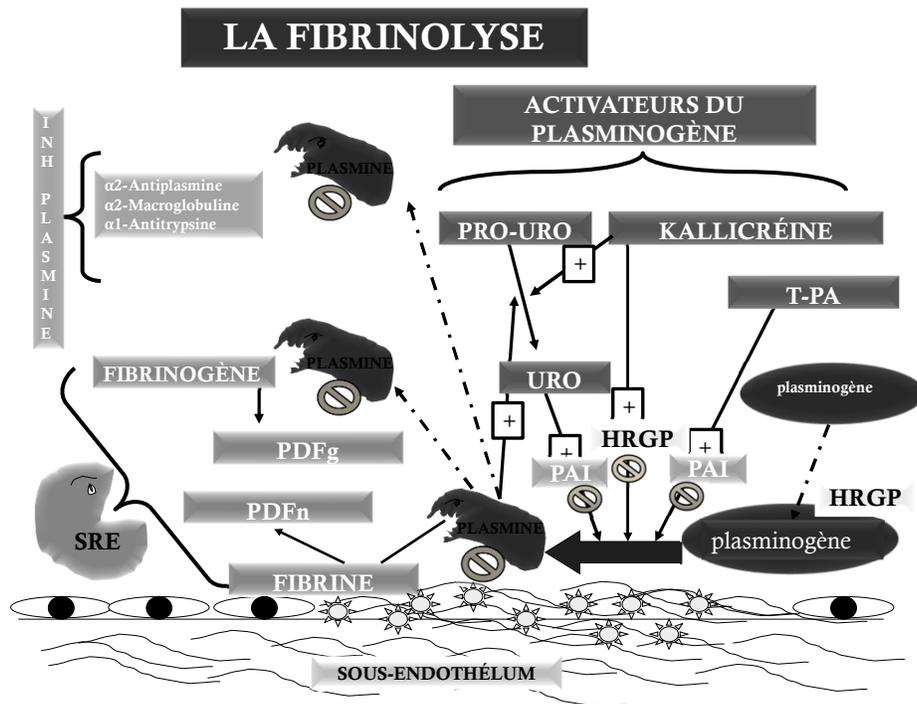
- Glycoprotéine
- Synthétisée au foie
- Inactive la plasmine en excès quand l' α 2-antiplasmine ne fournit pas
- 2e en importance

INHIBITEUR DE LA PLASMINE

α1-ANTITRYPSINE	<ul style="list-style-type: none">•Glycoprotéine•Synthétisée au foie•Se lie au site actif de la plasmine•Peu important <i>in vivo</i>
--	--

TRAVAIL SUR SCHEMA

Fibrinolyse



MÉTHODE D'ÉTUDE DE LA FIBRINOLYSE



TESTS

- ◆ PDF
- ◆ D-Dimères
- ◆ Monomères de fibrine
- ◆ Dosages des médiateurs de la fibrinolyse:
 - Plasminogène
 - α 2-Antiplasmine
 - T-Pa
 - PAI

PATHOLOGIE DE LA FIBRINOLYSE



HYPOFIBRINOLYSE

- ◆ Hypofibrinolyse:
 - ↓ plasminogène
 - trouble congénital
 - trouble hépatique
 - ↓ activateurs
 - ↓ T-Pa
 - ↑ PAI = post-op(utérus) ou thrombose

HYPERFIBRINOLYSE

- ◆ Hyperfibrinolyse:
 - ↑ activateurs
 - ◆ EX. T-Pa
 - ◆ Chirurgie
 - ◆ État-choc
 - ◆ Infarctus
 - ◆ Prostate (prostatite ou tumeur)
 - ◆ Cirrhose
 - ↓ inhibiteurs antiplasmine
 - ◆ trouble congénital
 - ◆ trouble hépatique

AGENTS THÉRAPEUTIQUES AGISSANT SUR LA FIBRINOLYSE



AGENTS THÉRAPEUTIQUES AGISSANT SUR LA FIBRINOLYSE

- ◆ Agents thrombolytiques:
 - Streptokinase
 - Alteplase

- ◆ Agent antifibrinolytique:
 - Acide aminocaproïque (AMICAR)
 - Aprotinine

STREPTOKINASE

- ◆ Protéine extraite de culture de streptocoque β -hémolytique ©
- ◆ Protéinase à sérine
- ◆ Mode d'action :

SK-plasminogène (effet semblable à la plasmine)

Plasminogène \longrightarrow plasmine

- Sur caillot de fibrine
- Circulant :
 - Effet systémique : peut agir sur d'autres caillots
 - Dégrade Va et VIIIa donc \uparrow TP et \uparrow TTPA
 - \downarrow Fibrinogène et \uparrow PDF donc \uparrow TT

RISQUES
HÉMORRAGIQUES

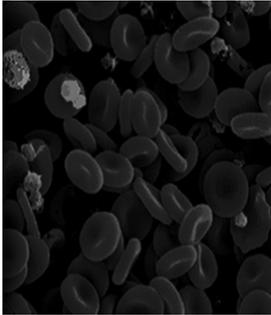
ALTEPLASE

- ◆ Synonyme : r-Tpa ou activase
- ◆ Protéine produite par génie génétique
- ◆ Protéase à sérine
- ◆ Très coûteux
- ◆ Mode d'action :
 - Différent de la SK et UK
 - Agit très peu sur le plasminogène non fixé à la fibrine
 - Agit sur la fibrine; elle s'y fixe et active le plasminogène en plasmine

AGENTS ANTIFIBRINOLYTIQUES

- ◆ **Acide aminocaproïque (AMICAR)**
 - Voie orale le plus souvent
 - Se lie avec le plasminogène, l'empêchant d'être activé par ses activateurs habituels
 - ↓ Quantité de plasmine = ↓ fibrinolyse

- ◆ **Aprotinine**
 - Inhibe la plasmine



HÉMATOLOGIE FONDAMENTALE



Cours 6

INTRODUCTION À L'HÉMATOLOGIE



LECTURES OBLIGATOIRES

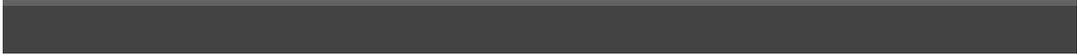
Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

Chapitre 1, Le sang (Pages 3 à 10)

Vocabulaire utilisé en hématologie

Exercices sur les préfixes et suffixes

Pages 9 et 10



INTRODUCTION

Qu'est-ce que l'hématologie?

- L'étude du sang.

Quelle est l'utilité de l'hématologie?

- Confirmer le diagnostic suggéré par l'examen clinique, ou au contraire l'exclure
- Détecter un désordre insoupçonné
- Suivre les effets d'un traitement et l'évolution d'une maladie

INTRODUCTION

Objectifs du cours

Cycle de vie des cellules sanguines (fabrication → élimination ou recyclage);

Variations morphologiques observées aux différents stades de développement normal;

Valeurs normales pour chaque paramètre quantitatif qui caractérise le sang normal;

Réf: p.3-5

INTRODUCTION

Objectifs du cours (suite)

Développement d'habiletés permettant l'exécution efficace et sécuritaire des techniques hématologiques;

Apprendre l'utilisation d'un microscope, de l'équipement spécialisé, d'un compteur cellulaire automatisé et à identifier les différents éléments figurés du sang;

Comprendre toutes les étapes des processus d'analyse couramment appliqués en hématologie.

Réf: p.3-5

INTRODUCTION

Le terme « hématologie » provient des mots grecs « **Haima** » qui signifie **sang** et « **logos** » qui signifie étude ou **science**.

- L'hématologie est donc la science du sang ou bien l'étude du sang.

Le volet **Hématologie fondamentale** du cours vise l'apprentissage des techniques de base utilisées en hématologie.

L'étudiant deviendra apte à réaliser et à interpréter correctement des hémogrammes normaux.

Réf: p.3, L'italien

INTRODUCTION

Historique

- Les premières autopsies de sujets atteints de leucémie ont été faites en 1840.
- Au milieu du 19e siècle, les plaquettes furent découvertes :
 - Elles avaient longtemps été perçues comme des poussières.
- Un peu plus tard, on établit le lien entre les PLT et les hémorragies.
- En 1870, on démontre que la moelle osseuse est la source des cellules sanguines et que la leucémie est une maladie de la moelle osseuse.
- Prix Nobel de 1930 : Découverte du système ABO.

Réf: p.3-5

INTRODUCTION

Rôles d'un laboratoire d'hématologie :

- ◆ Confirmer ou exclure le diagnostic suggéré par l'examen clinique
- ◆ Détecter un désordre insoupçonné
- ◆ Suivre les effets d'un traitement et l'évolution de la maladie

L'examen de base (formule sanguine complète ou FSC) :

- Détermination de l'hématocrite
- Dosage de l'hémoglobine
- Numération des GR, GB et PLT
- Formule différentielle
- Étude du frottis : morpho GR, GB et PLT

Réf: p.3-5

SYSTÈME CIRCULATOIRE

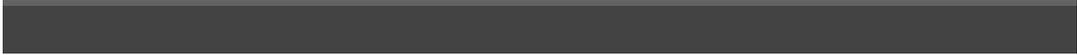
Les globules rouges (érythrocytes, hématies)

- « Cellules » anucléées;
- Forme de disque biconcave;
- Diamètre normal varie entre 7,2 et 7,9 μm ;
- Leur nombre est d'environ $4 \text{ à } 6 \times 10^{12}/\text{L}$;
- Contiennent de l'hémoglobine (responsable de la couleur rouge du sang).



SYSTÈME CIRCULATOIRE

Les globules rouges (suite)

- Transportent l'oxygène des poumons aux tissus;
 - Ils ont besoin de beaucoup d'énergie pour maintenir leur intégrité; l'énergie provient de la dégradation du glucose;
 - La membrane des GR porte les antigènes des groupes sanguins;
 - Pathologies des globules rouges :
 - Anémies,
 - Thalassémies,
 - Hémoglobinopathies (\downarrow Hb ou \downarrow fonctionnelle de l'Hb),
 - etc.
- 

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Les globules blancs (leucocytes)

- Cellules nucléées (toujours un seul noyau qui est polylobé ou non);
 - De taille très variable; leur diamètre varie entre 9 et 40 μm ;
 - Ils sont 1000 fois moins nombreux que les GR;
 - Leur nombre est d'environ 4 à 11 x 10⁹ / L.
- 

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Les globules blancs (suite)

- Pour les différencier, on utilise :
 - leur taille
 - leur morphologie nucléaire et cytoplasmique
 - la présence de granulations cytoplasmiques spécifiques
 - leurs propriétés physiologique (rôles)
- La membrane des GB porte les groupes tissulaires appelés HLA;
- Il y a principalement 5 types de globules blancs :
Neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes.

SYSTÈME CIRCULATOIRE

RÔLE DES GLOBULES BLANCS

Défense de l'organisme contre les agressions par des substances étrangères, infectieuses ou autres.

Modes de défense:

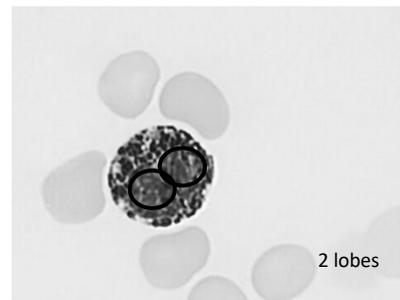
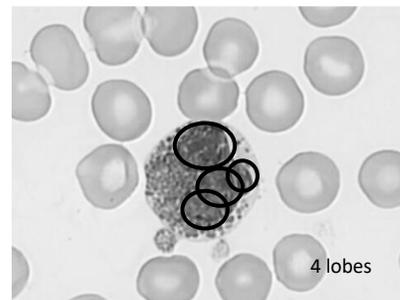
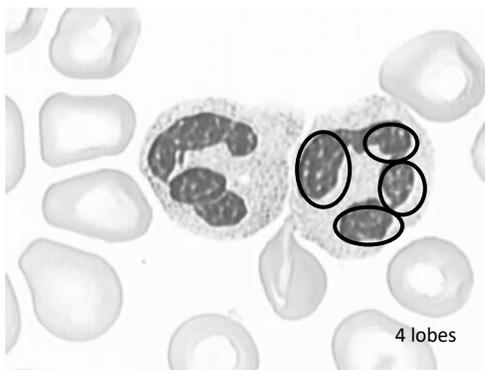
- Phagocytose
- Production d'anticorps
- Sécrétion d'agents chimiques

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Pathologies des GB

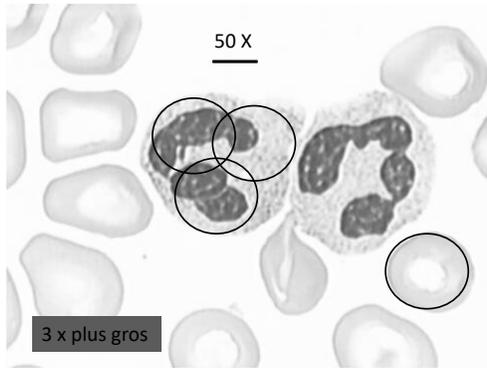
- Mononucléose : maladie virale, lymphocytes réactionnels
- Leucémies : cancer du sang (une des lignées de leucocytes)
- Myélomes : cancer de la moelle osseuse
- Lymphomes : tumeur, généralement maligne, dans les tissus lymphoïdes (ganglions)

GLOBULES BLANCS

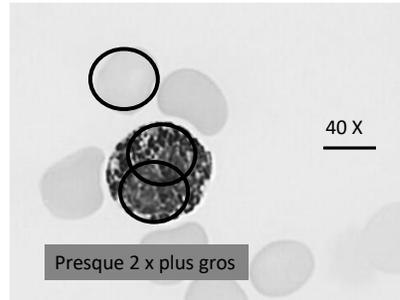
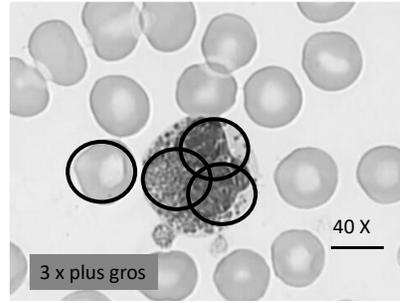


Nombre de lobe/segment (polylobé/polysegmenté)

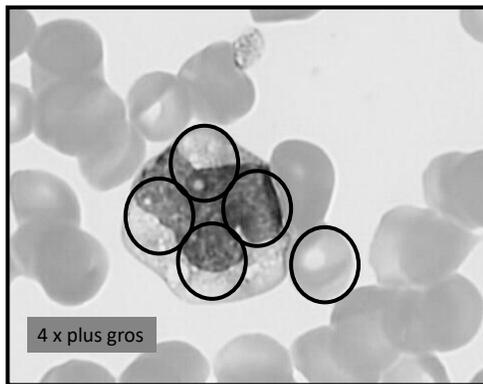
GLOBULES BLANCS



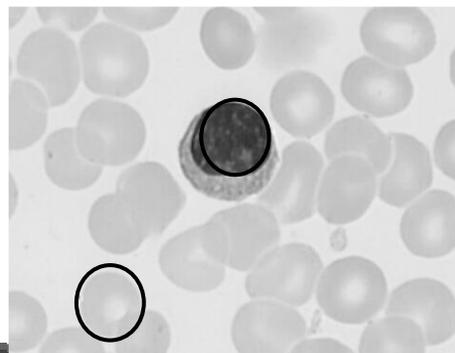
X plus gros qu'un érythrocyte



GLOBULES BLANCS



X plus gros qu'un érythrocyte



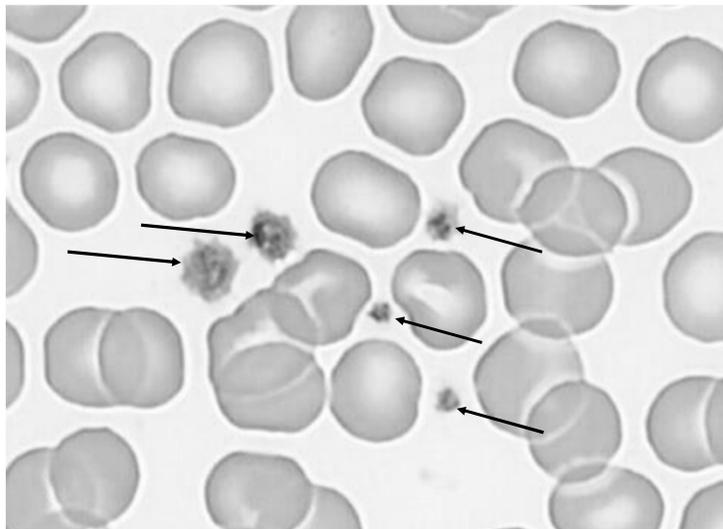
Un peu plus gros

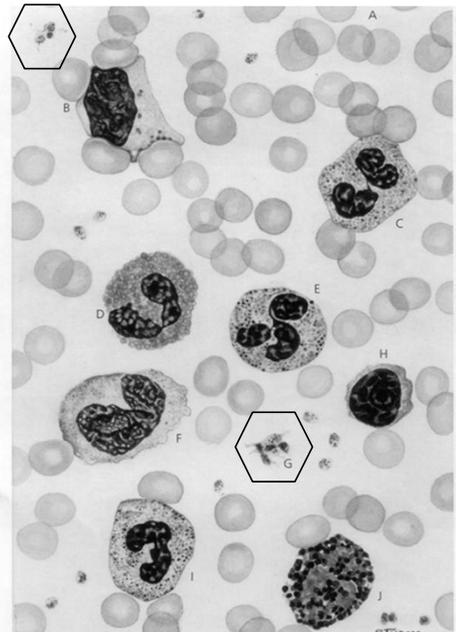
SYSTÈME CIRCULATOIRE

Les plaquettes (thrombocytes)

- ÉLÉMENTS cellulaires anucléés;
- De très petite taille, en forme de disque d'un diamètre de 2 à 3 μm ;
- Elles sont de 10 à 30 fois moins nombreuses que les GR;
- Leur nombre normal varie de 130 à 400 $\times 10^9 / \text{L}$;
- Les plaquettes sont impliquées dans la coagulation du sang.

PLAQUETTES ou THROMBOCYTES





ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

A = Érythrocytes

B = Grand lymphocyte avec granules azurophiles

C = Neutrophile segmenté

D = Éosinophile segmenté

E = Neutrophile segmenté

F = Monocyte avec cytoplasme gris bleu

G = Plaquettes en amas

H = Lymphocyte

I = Neutrophile stab

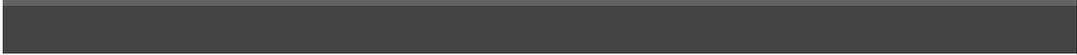
J = Basophile



Réf: p.42, ABBOTT

SYSTÈME CIRCULATOIRE

La lymphe (du latin « lympho » qui signifie eau)

- Définition : la lymphe est en quelque sorte du liquide interstitiel qui a quitté son milieu sous l'effet de la pression, de l'osmose ou de l'inflammation;
 - Composition : très rapprochée du plasma avec moins de protéines;
 - Rôles: récupérer le liquide et les protéines qui migrent vers le milieu interstitiel (environ 3 L/24 hres).
- 

SYSTÈME CIRCULATOIRE

La lymphe (suite)

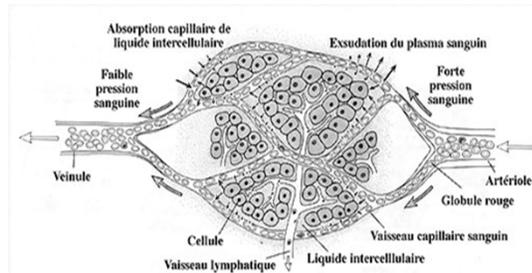
- Circulation : circuit semi-fermé, unidirectionnel, qui débute près des capillaires sanguins et se termine en déversant son contenu dans les veines subclavières droite et gauche.
 - Mouvement de la lymphe : similaire aux veines, principalement par contractions musculaires et action de valvules.
- 

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Organes du système lymphatique

- Les ganglions lymphatiques (nœuds lymphatiques)
 - ils filtrent la lymphe; ils possèdent des vaisseaux lymphatiques afférents (entrée) et efférents (sortie).
- Les amygdales (tonsilles)*
- Le thymus*
- La rate *

* Ils ont uniquement des vaisseaux lymphatiques efférents (sortie)



Cours 7

HÉMOGRAMME

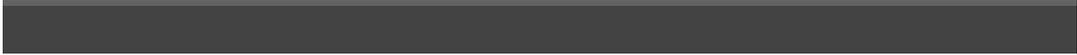
AUTOMATION

INTRODUCTION AUX LIGNÉES CELLULAIRES

LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 4, Le globule rouge, morphologie érythrocytaire (Pages 65 à 74)
- Chapitre 10, L'hémogramme (Pages 163 à 182)
- Chapitre 11, L'instrumentation (11.1 à 11.3 : Pages 193 à 195, 11.6 à 11.8 : Pages 198 à 210)



HÉMOGRAMME AUTOMATION

QUESTIONS

C'est quoi un hémogramme?

- Formule sanguine, FSC, numération de cellules

Quels sont les résultats obtenus?

- Hématocrite, hémoglobine, numération GR, GB, PLQ, calcul des indices érythrocytaires, frottis sanguin (réticulocytes, vitesse de sédimentation)

Comment est-il possible d'obtenir les résultats d'un hémogramme?

- Méthode automatisée ou manuelle

Quels outils peuvent-être utilisés pour obtenir les résultats?

- Équipement automatisé (compteur cellulaire), tube de Wintrobe, capillaire, unopette, hématimètre, microscope, etc.

PARAMÈTRES	UNITÉS (SI)	VALEURS		
		HOMMES	FEMMES	CORDON
LEUCOCYTES	X 10 ⁹ /l	3.8-10.6	3.8-10.6	9.0-30.0
ÉRYTHROCYTES	X 10 ¹² /l	4.4-5.9	3.8-5.2	3.9-5.5
HÉMOGLOBINE	g/L	130-175	120-160	135-185
HÉMATOCRITE	L/L	0.40-0.50	0.35-0.47	0.42-0.60
VGM (MCV)	fL	80-100	80-100	98-118
TGMH	pg	26-34	26-34	31-37
CGMH	g/L	320-365	320-365	300-360
DVE	%	12-15	12-15	12-15
PLAQUETTES	X 10 ⁹ /l	130-400	130-400	130-400
RÉTICULOCYTE	X 10 ⁹ /l	25-125	25-125	35-147
VPM (MPV)	fL	7-10	7-10	7-10
SÉDIMENTATION	mm/hre	0-10	0-20	

VALEURS DE
RÉFÉRENCE DE
L'HÉMOGRAMME

LES UNITÉS DE MESURE

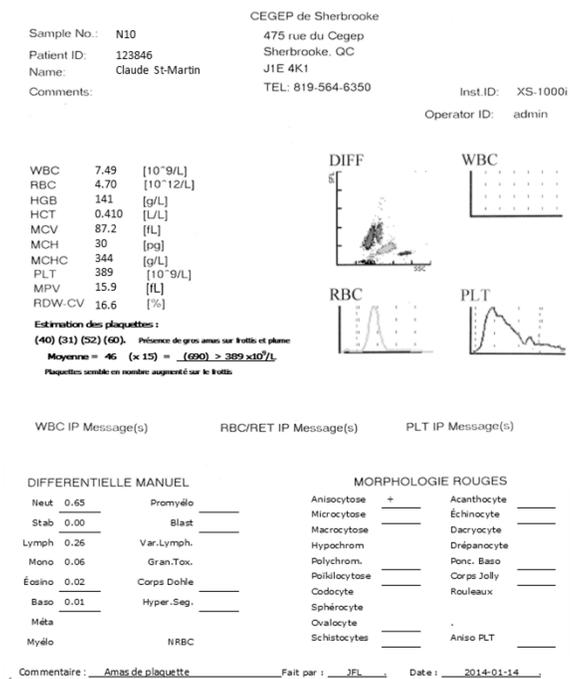
Préfixe	Exemple	10^x
Déci:	• Décilitre (dL)	• 10^{-1}
Centi:	• Centimètre (cm)	• 10^{-2}
Milli:	• Millimètre (mm)	• 10^{-3}
Micro:	• Micromole (μmol)	• 10^{-6}
Nano:	• Nanomole ($\text{n}\mu\text{mol}$)	• 10^{-9}
Pico:	• ?	• 10^{-12}
Femto:	• ?	• 10^{-15}

Voici un résultat de FSC généré par un appareil automatisé et un technologiste médical

Qu'est ce qui est mesuré par cet appareil?

Qu'est ce qui est calculé par l'appareil?

Qu'est ce qui provient du technologiste?



Quelle est la
définition des indices
érythrocytaire et
plaquettaire?

MCV / VGM :

Formule : $\frac{\text{Hte (L/L)}}{\text{GR (x10}^{12}\text{/L)}}$

MCH / TGMH :

Formule : $\frac{\text{Hb (g/L)}}{\text{GR (x10}^{12}\text{/L)}}$

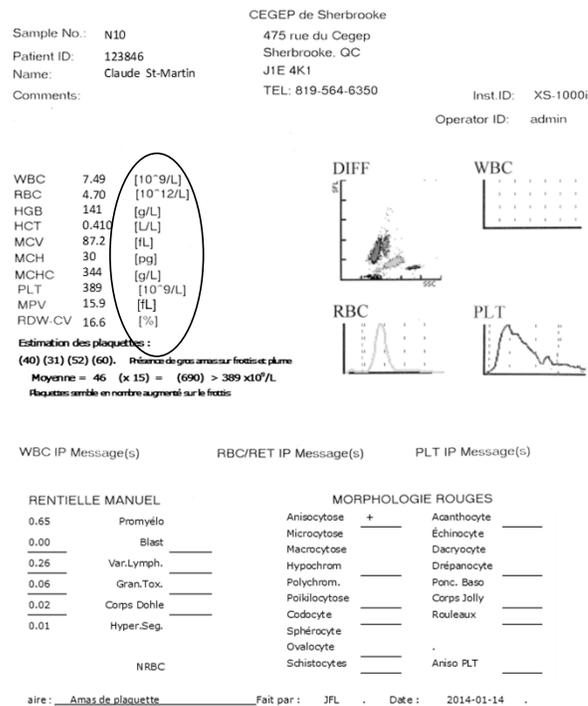
MCHC / CGMH :

Formule : $\frac{\text{Hb (g/L)}}{\text{Hte (L/L)}}$

MPV / VPM :

RDW-CV / DVE :

Réf: p.175, L'Italien



L'HÉMOGRAMME (CHAPITRE 10)

p.168 à 175

Techniques d'évaluation des érythrocytes

- Manuelle (hématimètre) ou automatisée (compteur cellulaire)
- Exprimé en nombre de GR x 10¹² / L
- Mesure et calcul des indices érythrocytaires.

Techniques d'évaluation des leucocytes

- Manuelle (hématimètre) ou automatisée (compteur cellulaire)
- Exprimé en nombre de GB x 10⁹ / L
- Le nombre total (100%) de GB (leucocytes) est fractionné normalement en 5 types de GB
- On les exprime en valeur relative (0.56 « 56% ») ou absolue (3.2 x 10⁹ / L).

Techniques d'évaluation des thrombocytes

- Manuelle (hématimètre) ou automatisée (compteur cellulaire)
- Exprimé en nombre de Plt x 10⁹ / L
- Il est possible d'obtenir une valeur approximative indirectement sur le frottis sanguin

DOSAGE DE L'HÉMATOCRITE

Méthode directe

- Macrométhode : tubes de Wintrobe
- Microméthode : tubes capillaires

Méthode indirecte :

Calculé avec les indices érythrocytaires mesurés par un appareil automatisé : le volume globulaire moyen (VGM) multiplié par le nombre de globules rouges

- Équipements automatisés

Page 164 et 165
L'Italien

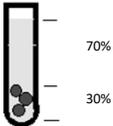
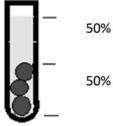
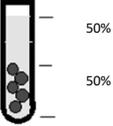
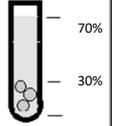
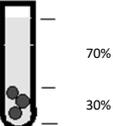
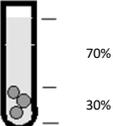
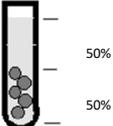
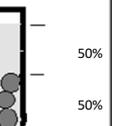
INDICES	CALCULS	VALEURS NORMALES	VALEURS PATHOLOGIQUES	
			< 80 fL	> 100 fL
VGM	$\frac{\text{Hte}}{\text{GR}}$	80 à 100 fL	Anémie ferriprive Thalassémie Intoxication au plomb Anémies sidéroblastiques (héréditaires)	Anémies mégaloblastiques Anémies non mégaloblastiques
TGMH	$\frac{\text{Hb}}{\text{GR}}$	26 à 34 pg	< 26 pg Hypochromie	> 34 pg Anémies macrocytaires Anémies mégalocytaires
CGMH	$\frac{\text{Hb}}{\text{Hte}}$	320 à 365 g/L	< 320 g/L Hypochromie	> 365 g/L Agglutinines froides Sphérocytose Interférence de l'HB (Lactescence ou ictère)

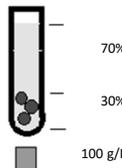
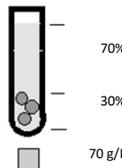
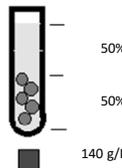
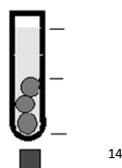
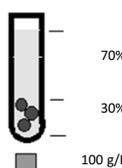
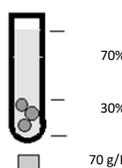
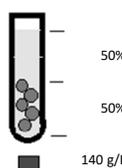
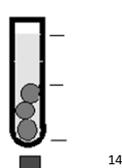
L'HÉMOGRAMME

Indices érythrocytaires p.175

- VGM ou VCM ou MCV et (VPM)
 - Calcul: $VGM = \frac{Ht(L/L)}{GR(x10^{12}/L)} = \dots \times 10^{-15} L$ ou $\dots fL$
 - Mesuré directement par tous les compteurs cellulaires ?
- TGMH ou MCH ou CHCM
 - Calcul: $TGMH = \frac{Hb(g/L)}{GR(x10^{12}/L)} = \dots \times 10^{-12} g$ ou $\dots pg$
 - Mesuré directement par les compteurs cellulaires optique ?
 - Calculé par les compteurs cellulaires par impédance ?
- CGMH ou MCHC
 - Calcul: $CGMH = \frac{Hb(g/L)}{Ht(L/L)} = \dots g/L$
 - Mesuré directement par les compteurs cellulaires optique ?
 - Calculé par les compteurs cellulaires par impédance ?

Normale: 80 à 100 fLNormale: 27 à 34 pgNormale: 320 à 360 g/L

INDICES	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image
VGM (Hte/GR)	 $VGM = \frac{0,30 L/L}{3 \times 10^{12}/L}$ $VGM = 0,00000000000001 L$ $VGM = 0,1 pL$ ou <u>100 fL</u>	 $VGM = \frac{0,50 L/L}{3 \times 10^{12}/L}$ $VGM = 0,000000000000167 L$ $VGM = 0,167 pL$ ou <u>166 fL</u>	 $VGM = \frac{0,50 L/L}{5 \times 10^{12}/L}$ $VGM = 0,00000000000001 L$ $VGM = 0,1 pL$ ou <u>100 fL</u>	 $VGM = \frac{0,30 L/L}{3 \times 10^{12}/L}$ $VGM = 0,00000000000001 L$ $VGM = 0,1 pL$ ou <u>100 fL</u>
TGMH (Hb/GR)	 $TGMH = \frac{100 g/L}{3 \times 10^{12}/L}$ $TGMH = 0,000000000000333 g$ $TGMH = 33,3 pg$	 $TGMH = \frac{70 g/L}{3 \times 10^{12}/L}$ $TGMH = 0,000000000000233 g$ $TGMH = 23,3 pg$	 $TGMH = \frac{140 g/L}{5 \times 10^{12}/L}$ $TGMH = 0,00000000000028 g$ $TGMH = 28,0 pg$	 $TGMH = \frac{140 g/L}{3 \times 10^{12}/L}$ $TGMH = 0,000000000000467 g$ $TGMH = 46,7 pg$

INDICES	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image
TGMH (Hb/GR)	 <p>70% 30% 100 g/L 3x10¹²/L</p> <p>TGMH = $\frac{100 \text{ g/L}}{3 \times 10^{12} / \text{L}}$ TGMH = 0,0000000000333 g TGMH = 33,3 pg</p>	 <p>70% 30% 70 g/L 3x10¹²/L</p> <p>TGMH = $\frac{70 \text{ g/L}}{3 \times 10^{12} / \text{L}}$ TGMH = 0,0000000000233 g TGMH = 23,3 pg</p>	 <p>50% 50% 140 g/L 5x10¹²/L</p> <p>TGMH = $\frac{140 \text{ g/L}}{5 \times 10^{12} / \text{L}}$ TGMH = 0,000000000028 g TGMH = 28,0 pg</p>	 <p>50% 50% 140 g/L 3x10¹²/L</p> <p>TGMH = $\frac{140 \text{ g/L}}{3 \times 10^{12} / \text{L}}$ TGMH = 0,0000000000467 g TGMH = 46,7 pg</p>
CGMH (Hb/Hte)	 <p>70% 30% 100 g/L 0,30 L/L</p> <p>CGMH = $\frac{100 \text{ g/L}}{0,30 \text{ L/L}}$ CGMH = 303 g/L</p>	 <p>70% 30% 70 g/L 0,30 L/L</p> <p>CGMH = $\frac{70 \text{ g/L}}{0,30 \text{ L/L}}$ CGMH = 233 g/L</p>	 <p>50% 50% 140 g/L 0,50 L/L</p> <p>CGMH = $\frac{140 \text{ g/L}}{0,50 \text{ L/L}}$ CGMH = 280 g/L</p>	 <p>50% 50% 140 g/L 0,50 L/L</p> <p>CGMH = $\frac{140 \text{ g/L}}{0,50 \text{ L/L}}$ CGMH = 280 g/L</p>

DIFFÉRENTIEL	ADULTES		CORDON	
	RELATIF (%)	ABSOLU	RELATIF (%)	ABSOLU
NEUTROPHILE	0.33-0.63	1.8-7.4	0.32-0.62	6.0-26.0
LYMPHOCYTE	0.27-0.47	1.2-3.5	0.26-0.36	2.0-11.0
MONOCYTE	0.02-0.13	0.2-0.9	0.02-0.13	0.0-0.9
ÉOSINOPHILE	0.00-0.05	0.0-0.5		0.0-0.4
BASOPHILE	0.00-0.015	0.0-0.1		0.0
STAB	0.00-0.04			
MÉTAMYÉLOCYTE	0.00-0.01			
MYÉLOCYTE	0.0-0.0			
PROMYÉLOCYTE	0.0-0.0			
BLASTE	0.0-0.0			

Valeurs de référence de l'hémogramme

Formule différentielle

L'HÉMOGRAMME

Valeurs relatives VS nombres absolus (p.184)

- Pour obtenir des nombres absolus de leucocytes, il faut multiplier la valeur relative de chaque population de leucocyte par le nombre total de leucocyte compté manuellement ou par l'appareil automatisé.

- Exemple de calcul:

Calculer le nombre absolu de chaque population de leucocyte:

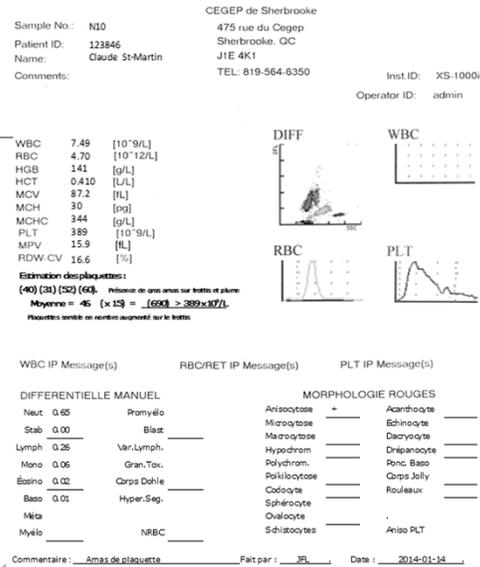
Neutrophiles:

Éosinophiles:

Lymphocytes:

Basophiles:

Monocytes:



FORMULE LEUCOCYTAIRE (MANUELLE)

Vérifier la qualité du frottis à 10X (vérifier les stries, l'épaisseur)

TOUJOURS vérifier les gros amas plaquettaires dans la « plume » du frottis

Choisir la zone de lecture (pas trop mince, ni trop épais, GR se touchent légèrement et ils ont un centre clair)

Faire l'estimation des GB au 10X (moyenne de 4 champs x 0,2). Le résultat devrait être similaire au SYSMEX.

Passer au 50X : vérifier la coloration et faire le différentiel manuel: Débuter dans la zone la plus mince acceptable et parcourir le frottis de haut en bas, se tasser vers le plus épais sans chevauchement, parcourir ainsi le frottis. Chaque fois que vous apercevez un globule blanc, vous le comptez. (**vérifier amas Plt**)

Passer au 100X et observe les globules rouges : grosseur, forme, couleur

Observe les plaquettes : distribution normale (vérifier amas Plt) et faire « Estimation des plaquette » (moyenne de 4 champs x 15). Le résultat devrait être similaire au SYSMEX.

Si le nombre de plaquette est < 30 x 10⁹/L: Faire « Estimation des plaquettes » (la somme de 15 champs). Le résultat devrait être similaire au SYSMEX.

LECTURE DE FROTTIS

Page 182
 Livre d'hématologie

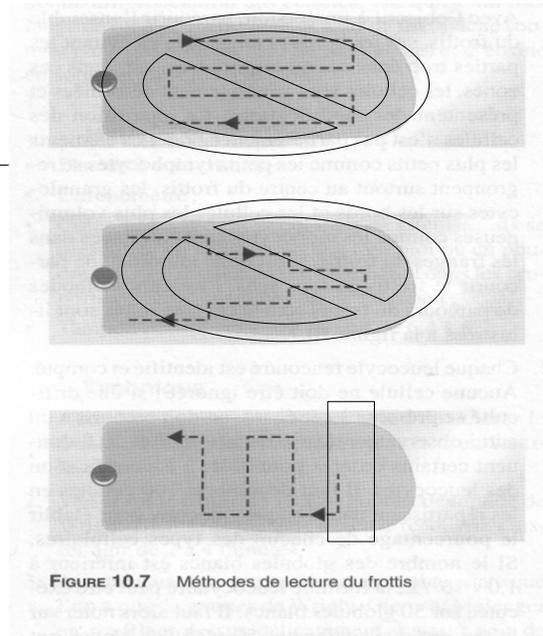


FIGURE 10.7 Méthodes de lecture du frottis

DÉMARCHE LOGIQUE DE L'IDENTIFICATION DES GB AU MICROSCOPE

- Quelle est la taille de la cellule?
 - Petite
 - Moyenne
 - Grande
- Quelles sont les caractéristiques du noyau?
 - Taille du noyau
 - Forme du noyau
 - Noyau segmenté ou non segmenté
 - Aspect de la chromatine
 - Présence de nucléole(s) « plus en hématopathologie »
- Quelles sont les caractéristiques du cytoplasme?
 - Couleur du cytoplasme
 - Quantité de cytoplasme
 - Type et aspect des granulations
 - Présence de vacuoles

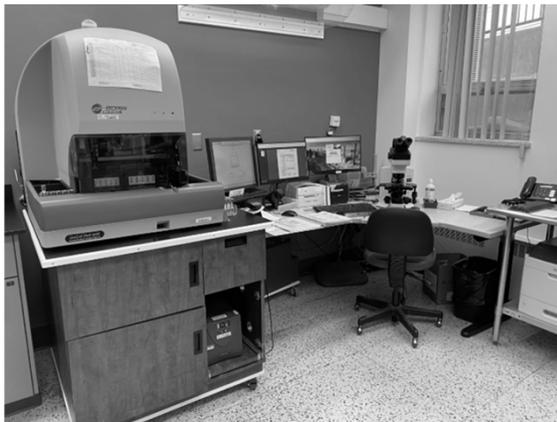
DÉMARCHE LOGIQUE DE L'IDENTIFICATION DES GB AU MULTIANALYSEUR

- Quelle est la taille de la cellule?
 - Petite
 - Moyenne
 - Grande
- Quelles sont les caractéristiques du noyau?
 - Taille du noyau
 - Forme du noyau
 - Noyau segmenté ou non segmenté
 - Aspect de la chromatine
 - Présence de nucléole(s) « plus en hémato patho »
- Quelles sont les caractéristiques du cytoplasme?
 - Couleur du cytoplasme
 - Quantité de cytoplasmes
 - Type et aspect des granulations
 - Présence de vacuoles

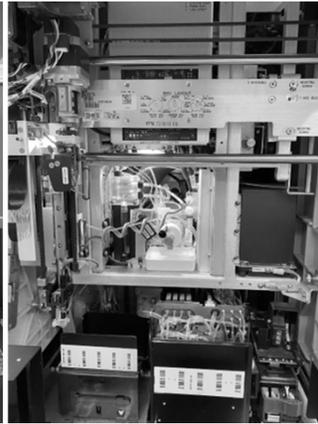
Par des moyens électroniques, optiques ou colorimétrique :

1. Perturbation d'onde électrique
2. Perturbation d'onde radio
3. Diffraction de la lumière
4. Coloration des noyaux
5. Coloration des granulations
6. Lyse sélective
7. ...

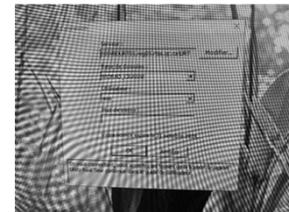
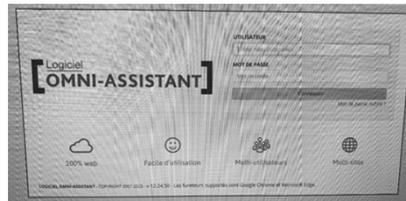
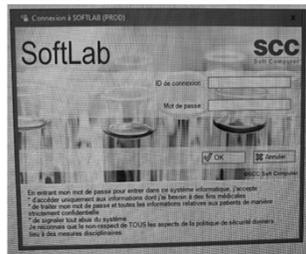
POSTE DE TRAVAIL



BECKMAN COULTER



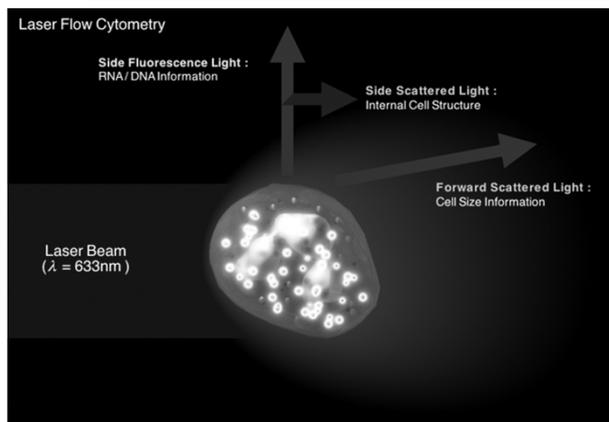
LOGICIELS



Sysmex XN-450



PRINCIPE DU SYSMEX

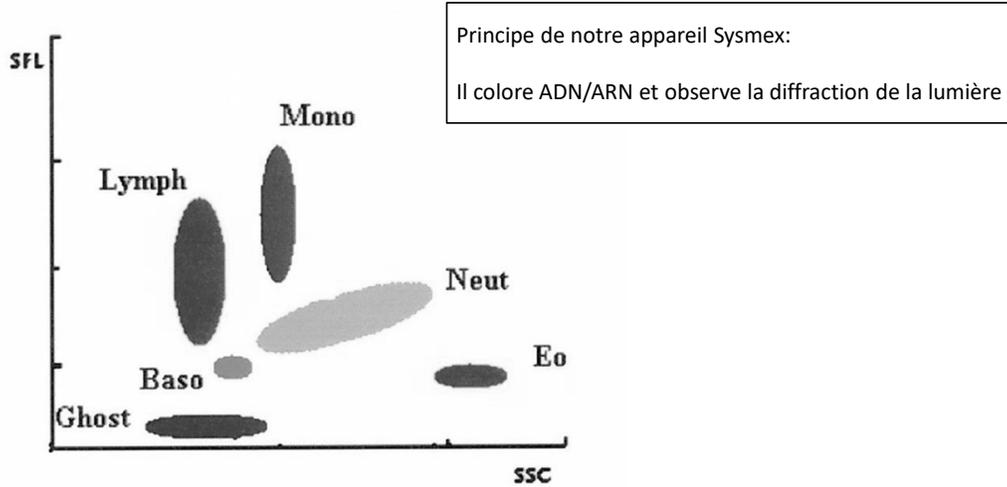


Principe de notre appareil Sysmex:

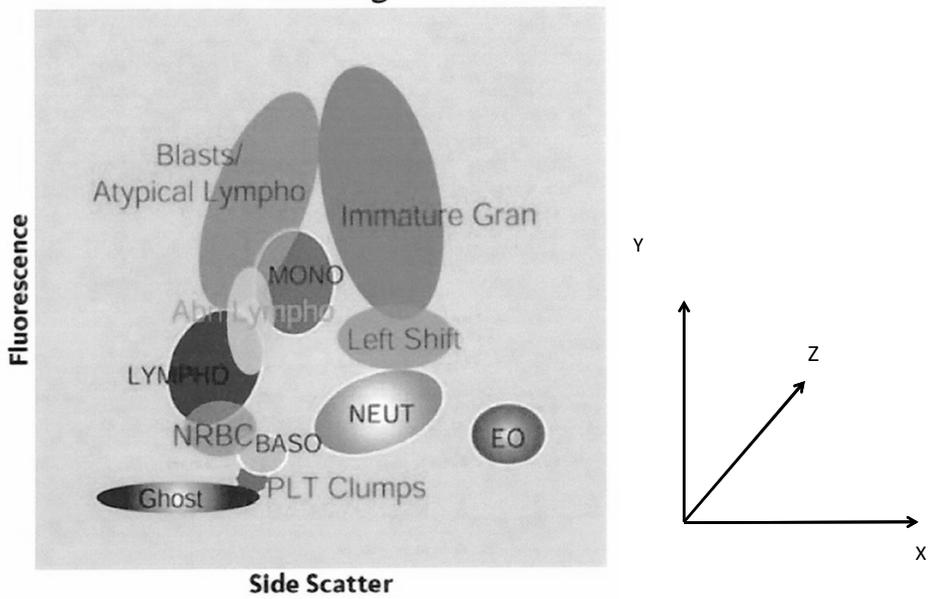
Il colore ADN/ARN et observe la diffraction de la lumière

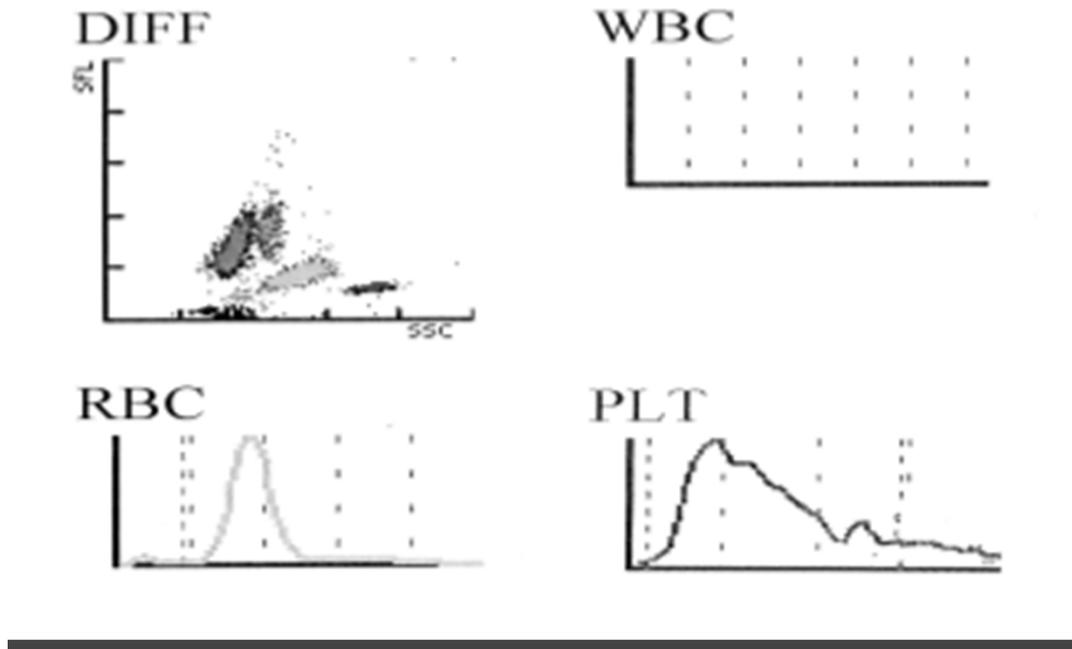
DIFF Channel

[Lien 1](#)

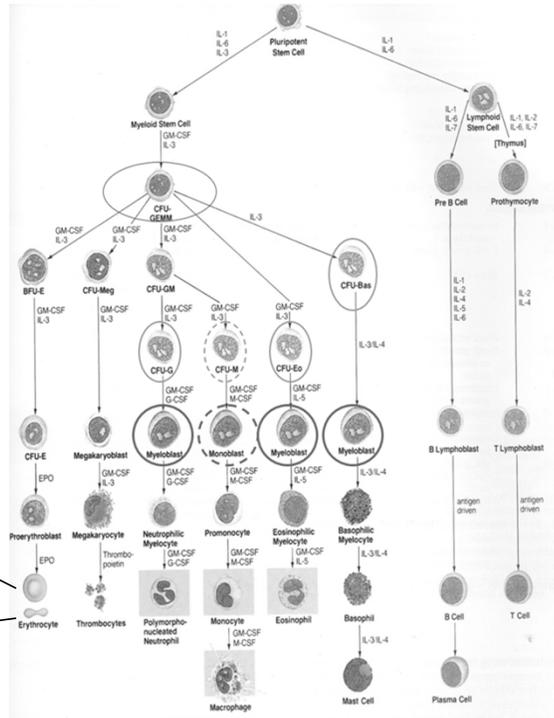
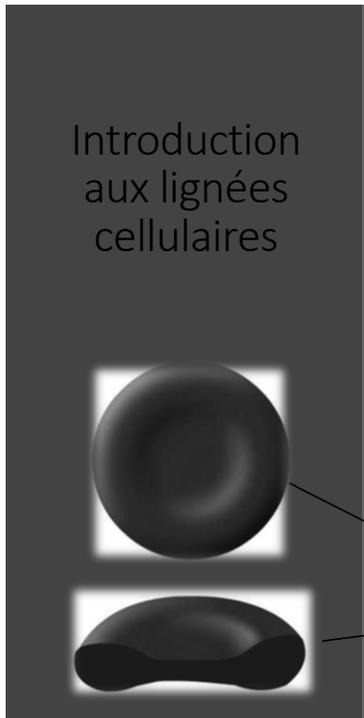


DIFF Scattergram



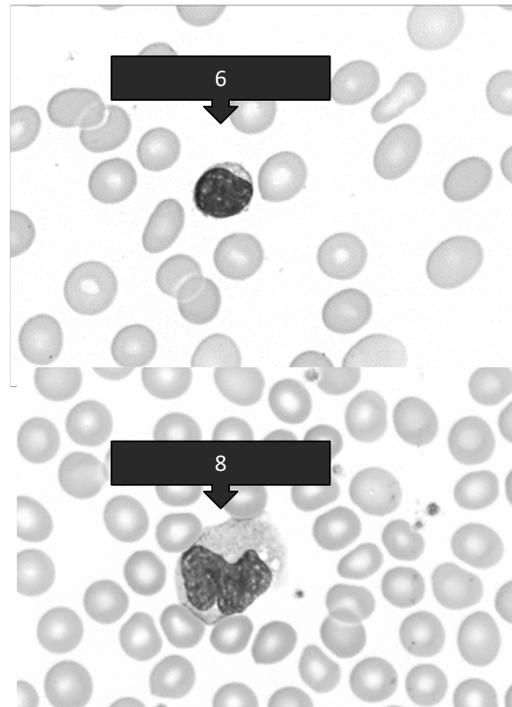
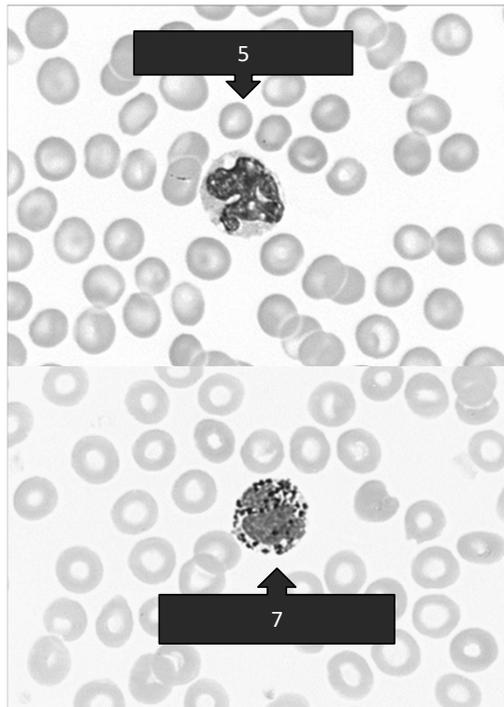
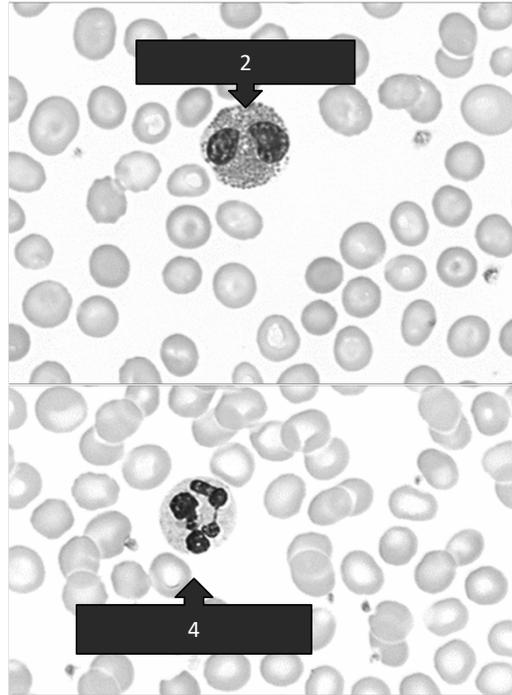
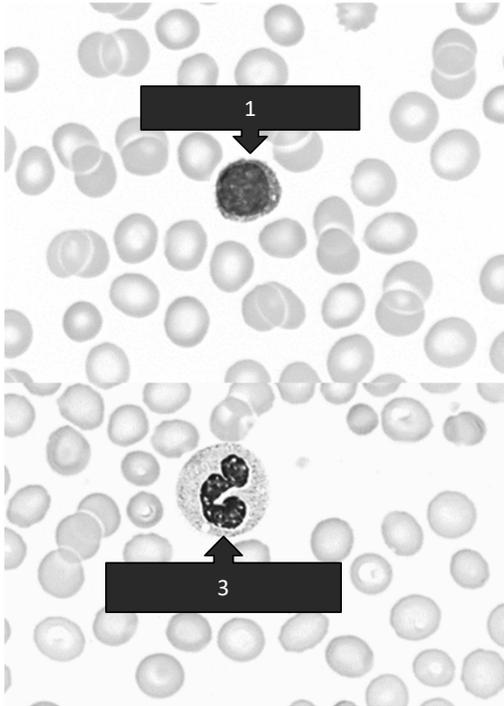


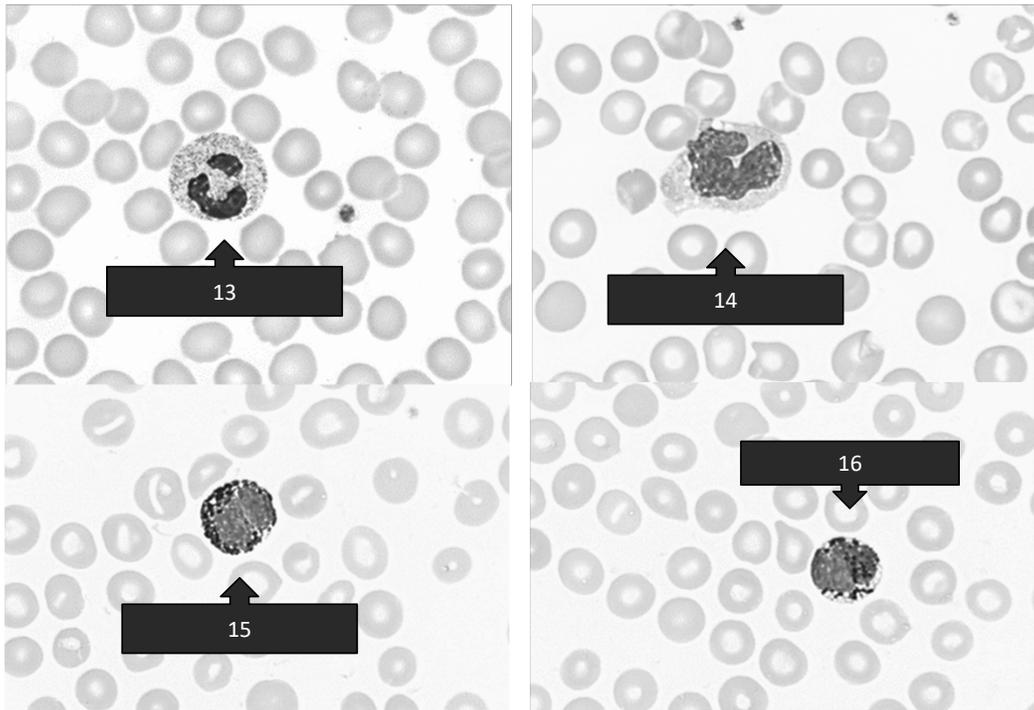
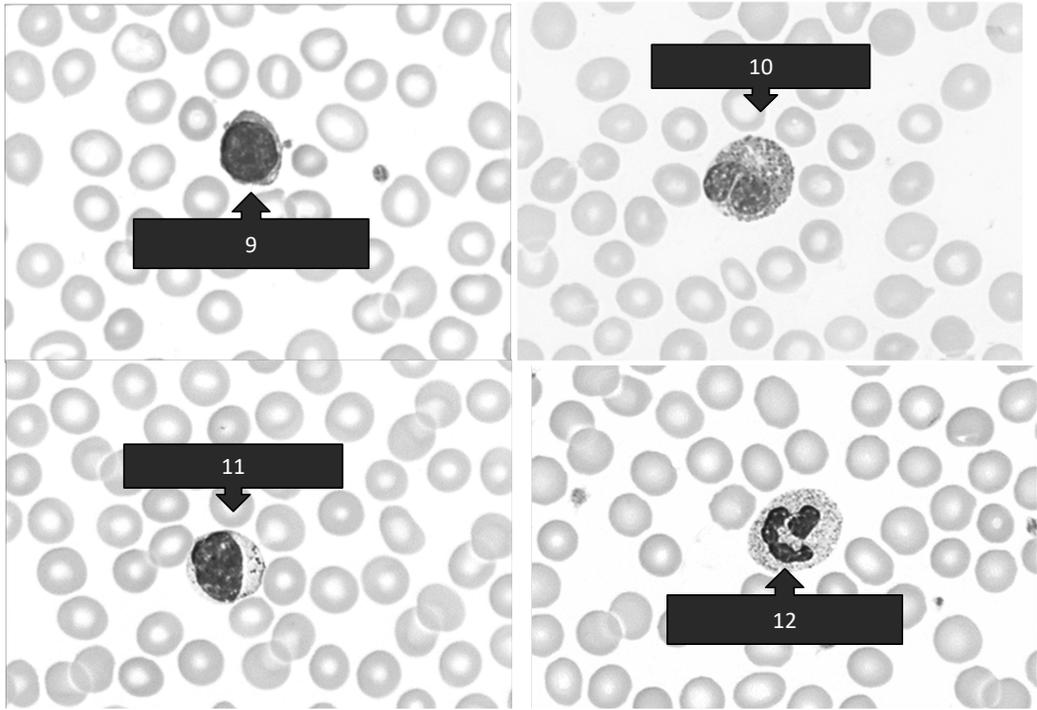
L'INTRODUCTION AUX LIGNÉES CELLULAIRES

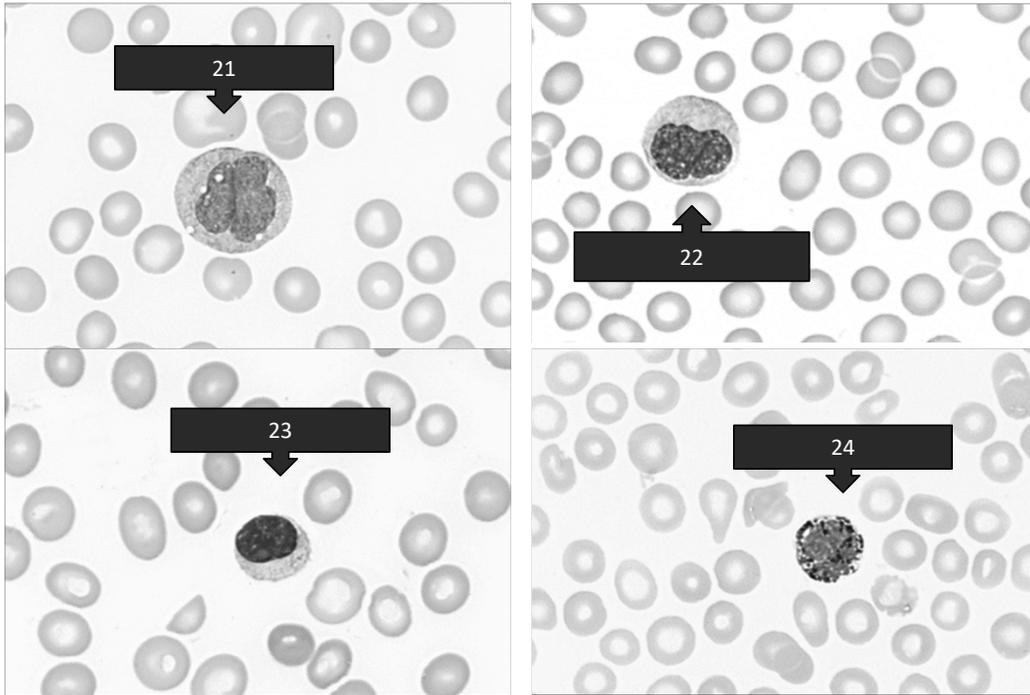
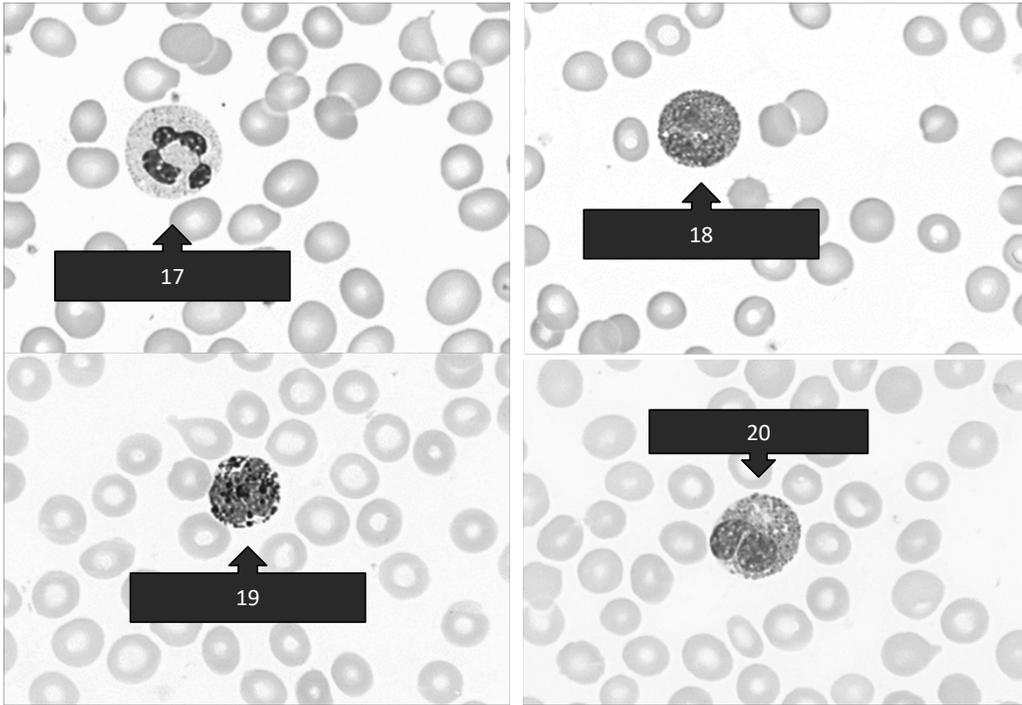


EXERCICE D'IDENTIFICATION

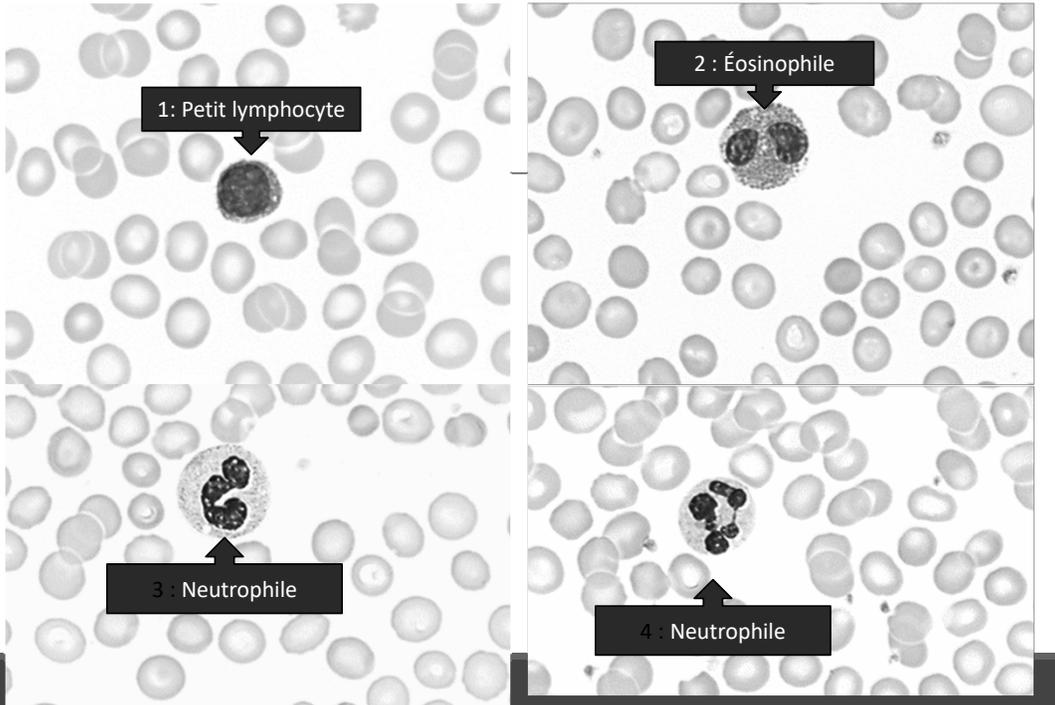
GLOBULES BLANCS

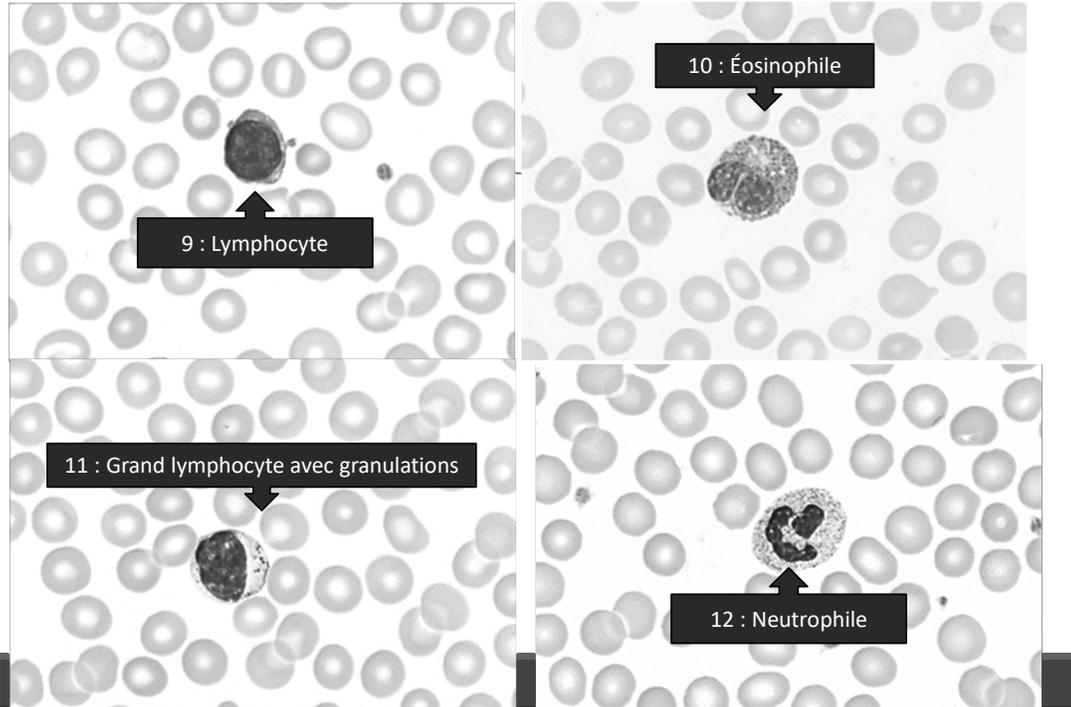
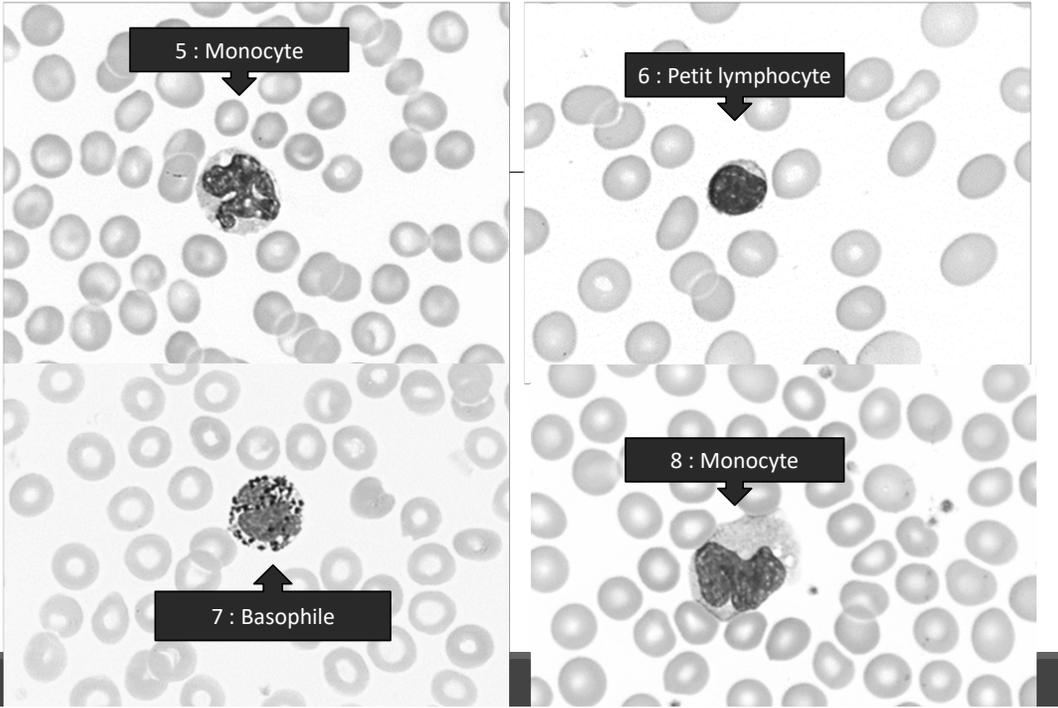


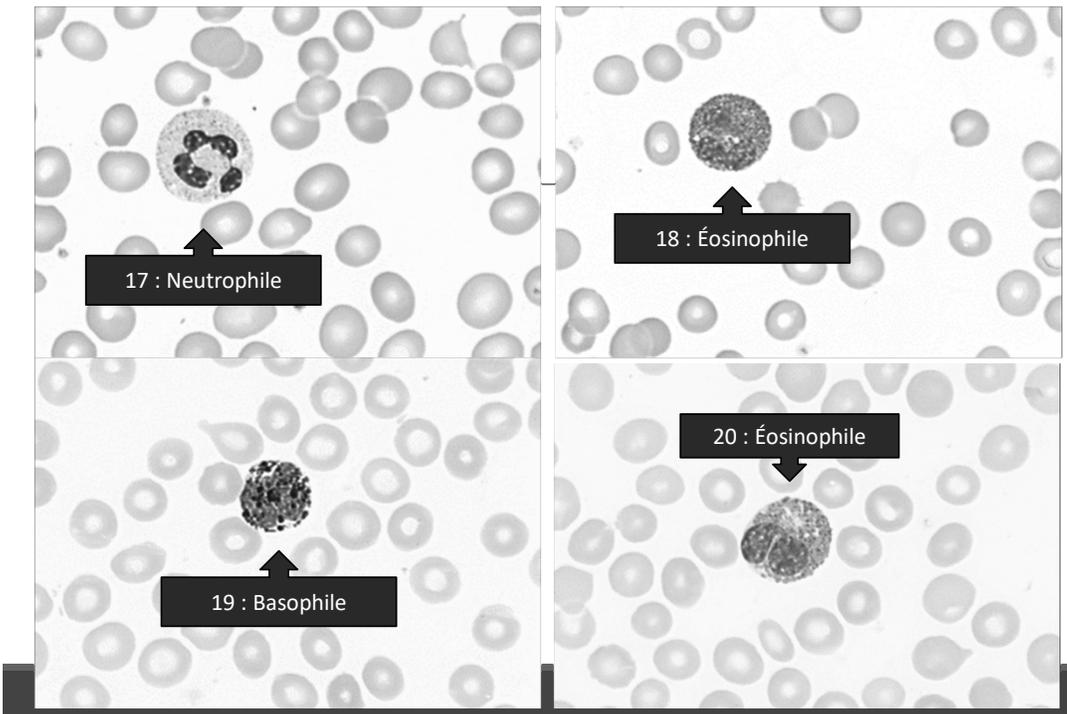
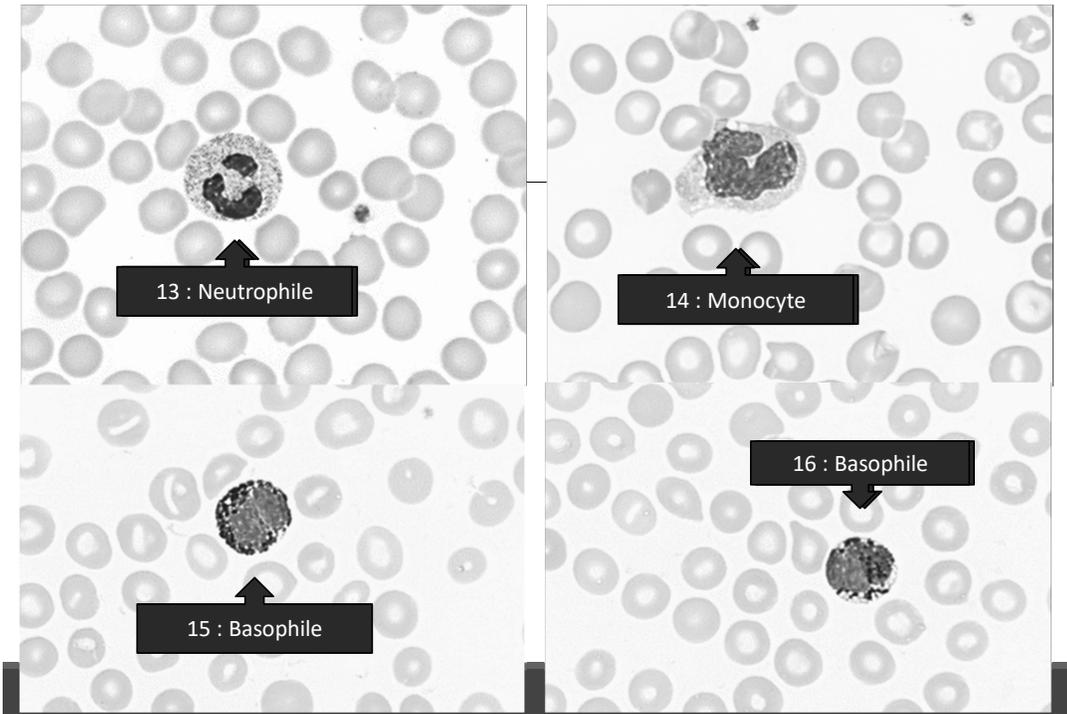


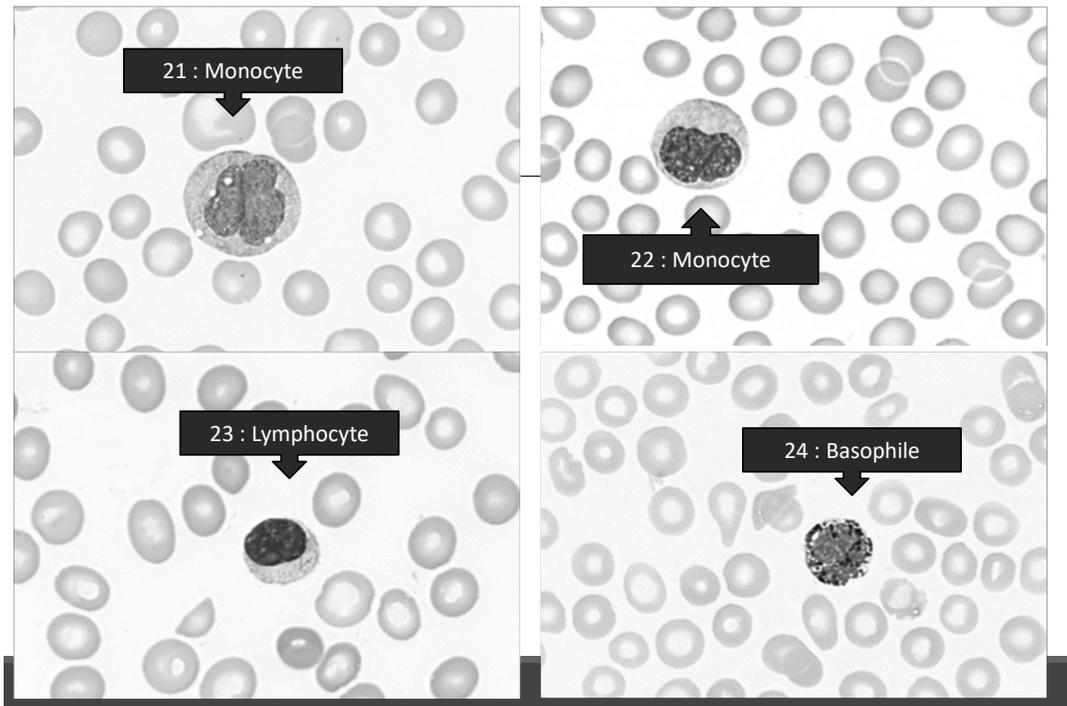


CORRIGÉ









EXERCICE SUR LA MORPHOLOGIE DES GR

DÉFINITIONS:

Microcytose =

Macrocytose =

Anisocytose =

Sphérocytose =

Hypochromie =

Polychromatophilie =

Ponctuations basophiles =

MORPHOLOGIE DES GLOBULES ROUGES

- Anisocytose : variation de la taille des GR
 - Microcytose : GR plus petits
 - Macrocytose : GR plus gros
- Polychromatophilie : variation dans la couleur
 - Possibilité de réticulocytes
 - Hypochromie : GR plus pâles
- Poïkilocytose : variation dans la forme
 - Page 71

L'hyperchromie n'existe pas, c'est impossible

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Variation de la taille du GR

- ANISOCYTOSE
- MICROCYTOSE
- MACROCYTOSE
- MÉGALOCYTOSE

Tableau 4.2 à la page 67

Variation de la couleur du GR

- ANISOCHROMIE
- HYPOCHROMIE
- POLYCHROMATOPHILIE

Tableau 4.3 à la page 68

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Variation dans la distribution des GR

- Formation en rouleaux
- Agglutinines froides

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Variation dans la forme du GR

- POÏKILOCYTOSE
- ACANTHOCYTES
- CODOCYTES
- DACRYOCYTES
- DRÉPANOCYTES
- ÉCHINOCYTES
- ELLIPTOCYTES
- KÉRATOCYTES
- SCHIZOCYTES
- SPHÉROCYTES
- STOMATOCYTES

Figure 4.4 à la page 63

Tableau 4.4 aux pages 71 et 72

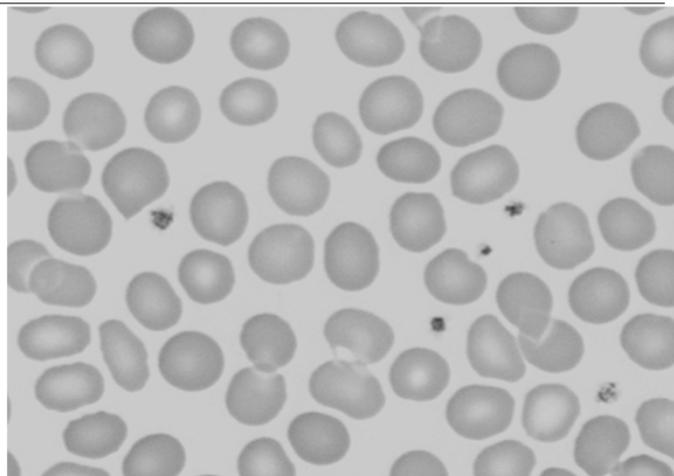
INCLUSIONS DANS LES GLOBULES ROUGES

- Corps d'Howell-Jolly
- Anneaux de Cabot
- Ponctuations basophiles
- Corps de Pappenheimer
- Corps de Heinz
- Corps de Schuffner

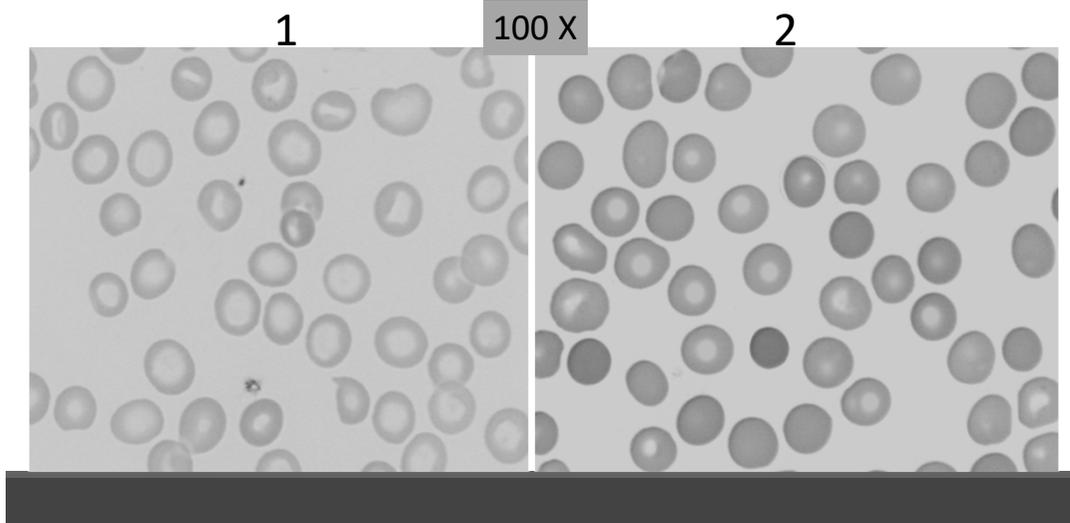
Tableau 4.4 aux pages 72 et 73

EXERCICE

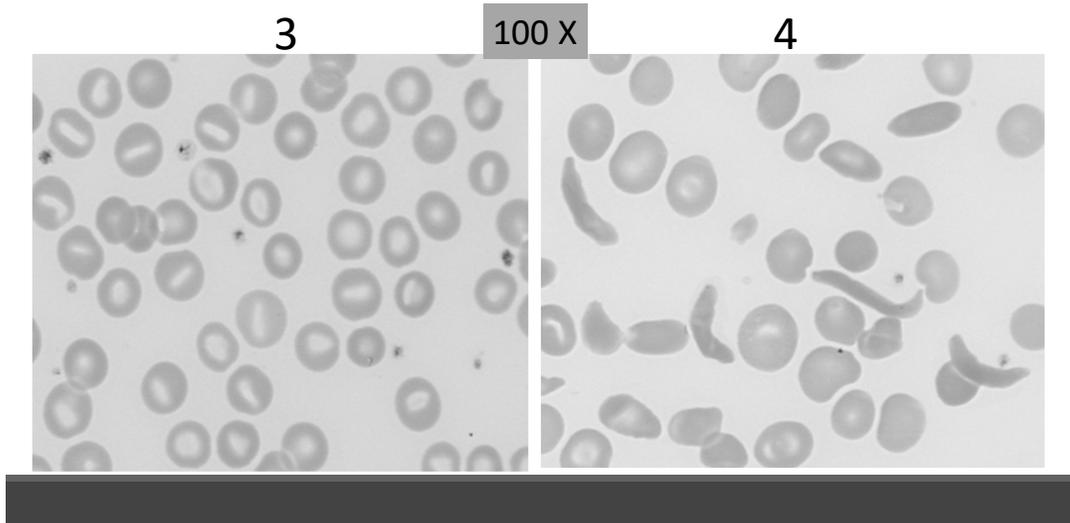
Morphologie normale
des GR



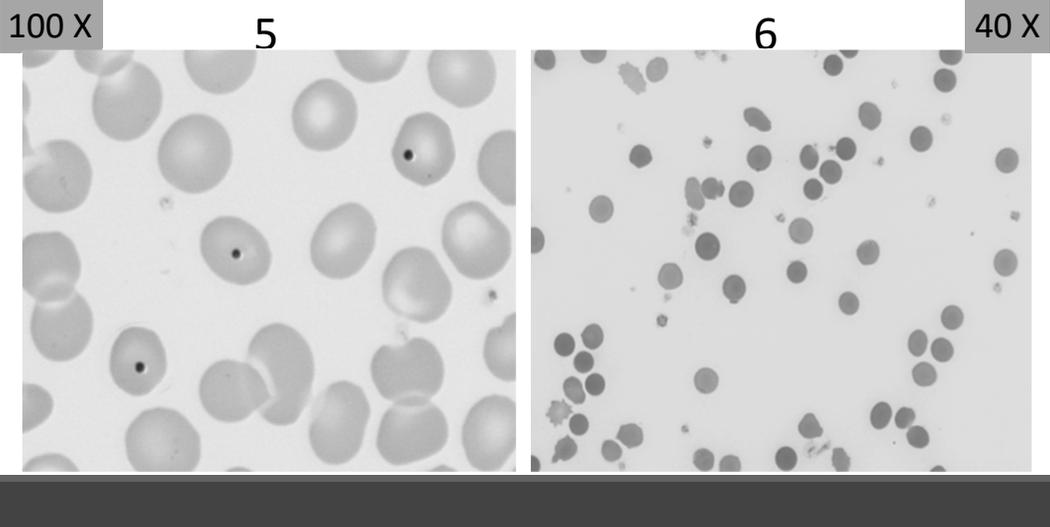
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



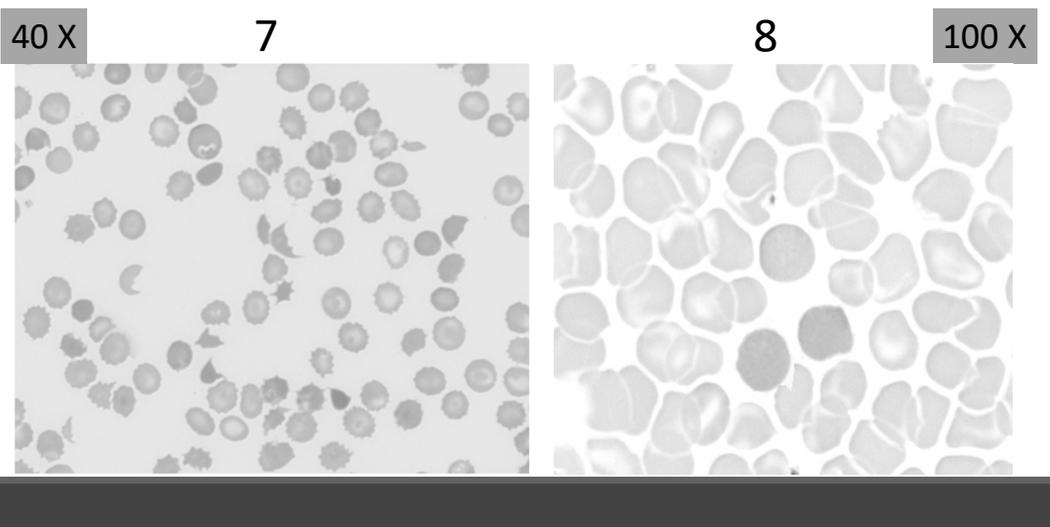
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



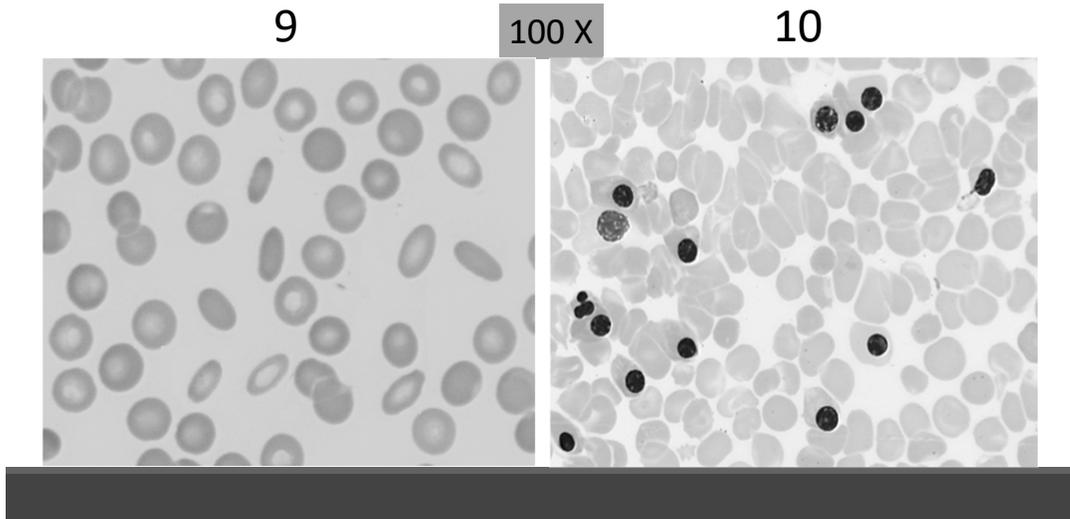
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



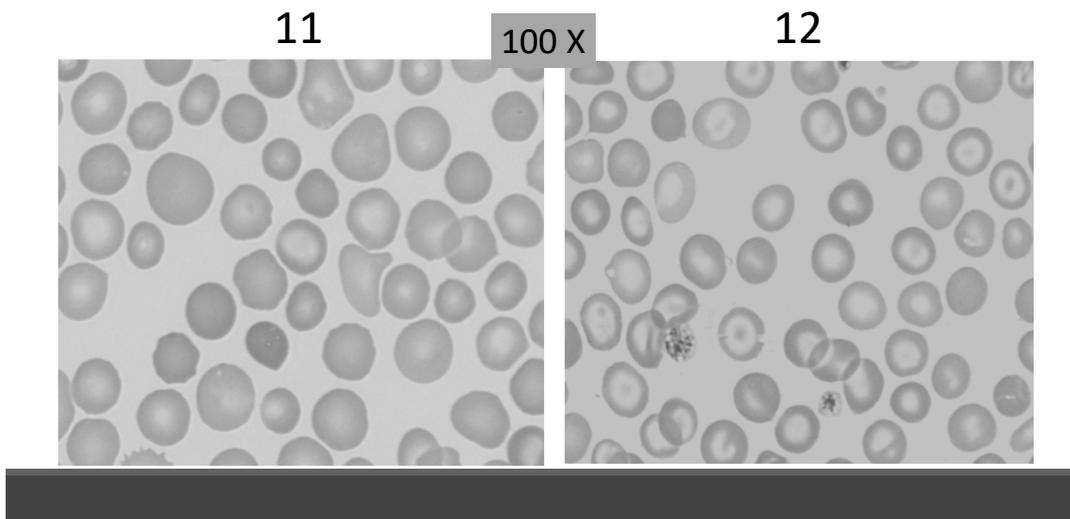
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



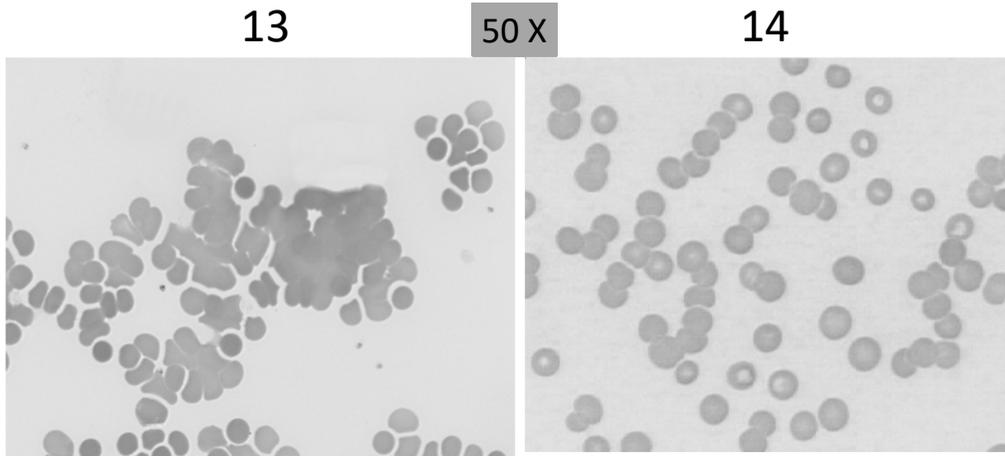
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR

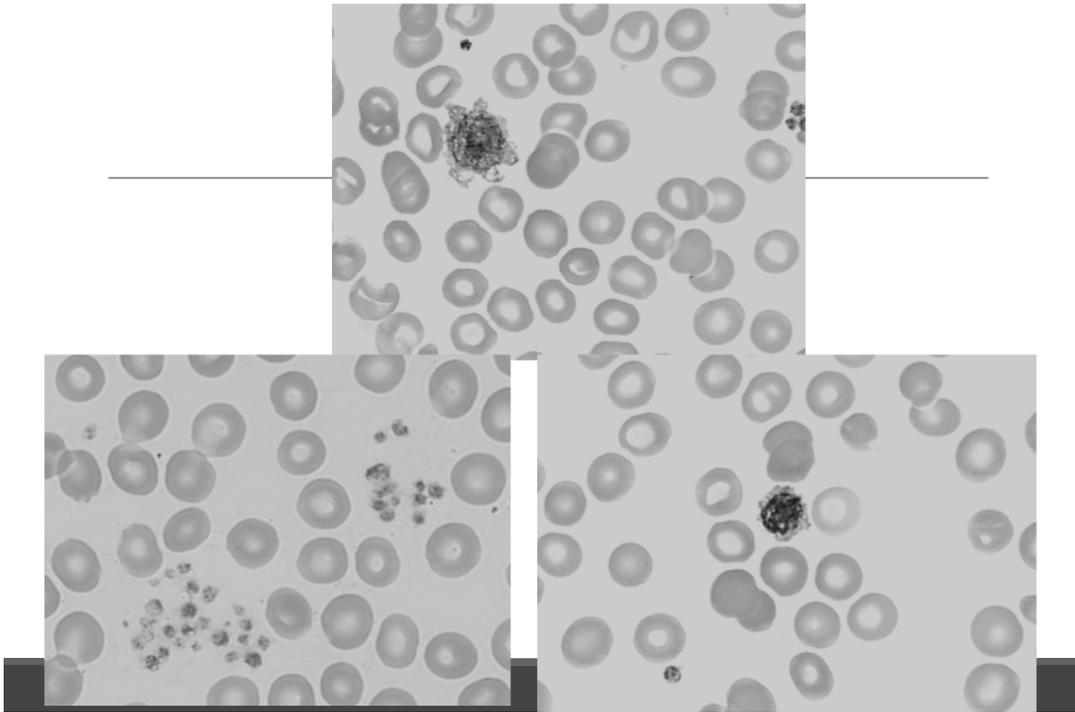


EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



CORRIGÉ EXERCICE : IDENTIFICATION DES GR

- | | |
|-------------------------|---|
| 1: Hypochromie | 7: Schistocytes + Échinocytes |
| 2: Sphérocytes + | 8: Polychromatophilie |
| 3: Stomatocytes | 9: Élyptocytes/Ovalocytes |
| 4: Drépanocytes | 10: Érythroblaste |
| Hématies falciformes | 11: Macrocytose/anisocytose |
| « Sickle cells » | 12: Codocytes/Cellules cibles |
| 5: Corps d'Howell-Jolly | 13: Agglutinines (<u>froides</u> ou chaudes) |
| 6: Sphérocytes +++ | 14: Formation en rouleaux |



Cours 8

DÉCOMPTE MANUEL DES GB, PLT ET GR
HÉMATOPOÏÈSE

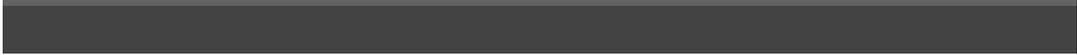
LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 3, L'hématopoïèse (Pages 25 à 30, 34 à 37)
- Chapitre 10, L'hémogramme (Relire pages 168 à 172, page 185 à 188)

Lecture fortement suggérée

- Chapitre 2, Notions fondamentales de biologie cellulaire (Pages 13 à 21)

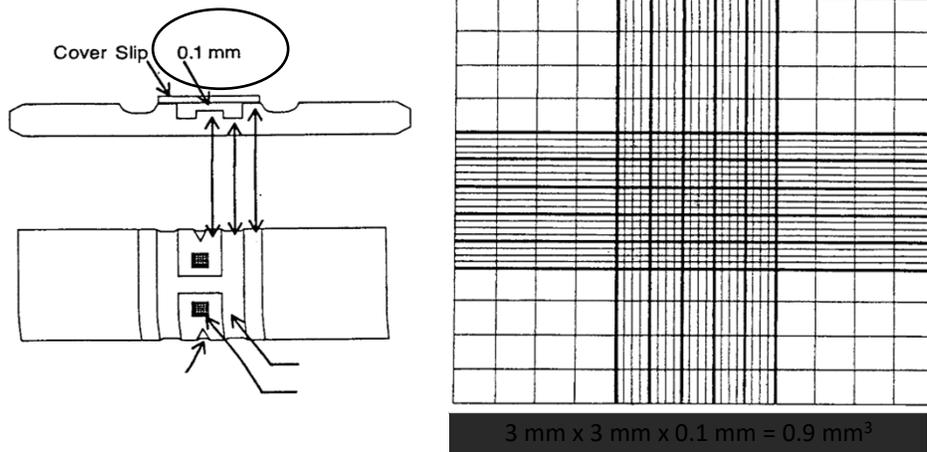


DÉCOMPTE MANUEL DES GB, PLT ET GR

UTILISATION D'UN HÉMATIMÈTRE



HÉMATIMÈTRE DE NEUBAUER

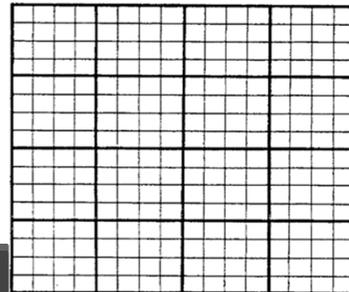
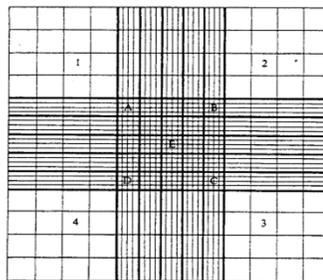


Page 170 L'italien

EXERCICE (CONSULTER VOTRE LIVRE)

Questions sur les hématimètres

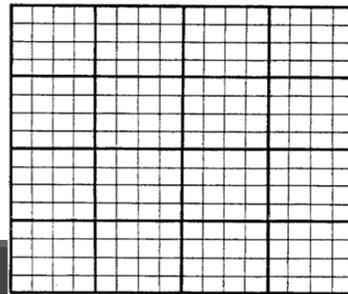
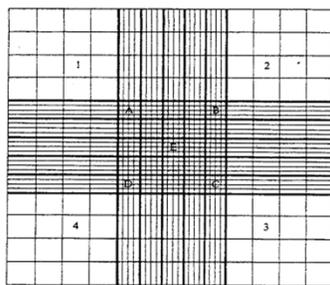
- 1: Quelle est l'épaisseur de l'espace entre l'hématimètre de Neubauer et la lamelle?
- 2: Quelle est la surface en mm^2 d'un grand carré d'un hématimètre de Neubauer?
- 3: Quel est le volume total en mm^3 d'une seule chambre de lecture d'un hématimètre de Neubauer?



EXERCICE (CONSULTER VOTRE LIVRE)

Questions sur les hématimètres

- 4: Quelle est l'épaisseur de l'espace entre l'hématimètre de Fuchs Rosenthal et la lamelle?
- 5: Quelle est la surface en mm^2 d'un grand carré d'un hématimètre de Fuchs Rosenthal ?
- 6: Quel est le volume total en mm^3 d'une seule chambre de lecture d'un hématimètre de Fuchs Rosenthal ?



CORRIGÉ EXERCICE

Question sur les hématimètres

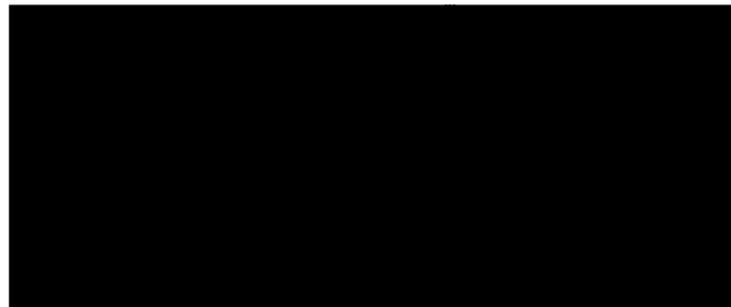
- 1: Quelle est l'épaisseur de l'espace entre l'hématimètre de Neubauer et la lamelle? 0.1 mm
- 2: Quelle est la surface en mm^2 d'un grand carré d'un hématimètre de Neubauer? 1 mm^2 (1 mm X 1 mm)
- 3: Quel est le volume total en mm^3 d'une seule chambre de lecture d'un hématimètre de Neubauer? 0.9 mm^3 (3 mm X 3 mm X 0.1 mm)
- 4: Quel est l'épaisseur de l'espace entre l'hématimètre de Fuchs Rosenthal et la lamelle? 0.2 mm
- 5: Quelle est la surface en mm^2 d'un grand carré d'un hématimètre de Fuchs Rosenthal ? 1 mm^2 (1 mm X 1 mm)
- 6: Quel est le volume total en mm^3 d'une seule chambre de lecture d'un hématimètre de Fuchs Rosenthal ? 3.2 mm^3 (4 mm X 4 mm X 0.2 mm)

EXERCICE

Quel est le nombre absolu des éléments comptés dans les cas suivants ? Vous utilisez un hématimètre de Neubauer.

- 1: Vous avez compté 16, 14, 12 et 15 leucocytes dans les carrés 1, 2, 3 et 4 :
- 2: Vous avez compté 16, 14, 12, 13 et 15 hématies dans les carrés A, B, C, D et E du carré central :
- 3: Vous avez compté 118 plaquettes dans les 25 petits carrés du Grand carré du centre sur un des cotés et 128 plaquettes dans les 25 petits carrés du Grand carré du centre sur l'autre côté :

HÉMATIMÈTRE DE ROSENTHAL



$4\text{mm} \times 4\text{mm} \times 0.2\text{mm} = 3.2\text{mm}^3$

16 grands carrés : 1 mm de côté
1 mm² de surface
0,2 mm³ de volume

16 petits carrés : 0,25 mm de côté
0,0625 mm² de surface
0,0125 mm³ de volume

EXERCICE

Quel est le nombre absolu des éléments comptés dans les cas suivants ? Vous utilisez un hématimètre de Rosenthal :

- 1: Vous avez compté 36 éosinophiles au total dans les 16 carrés :
- 2: Vous avez compté 8 éosinophiles au total dans les 16 carrés :

Interpréter les résultats selon les valeurs de référence et indiquer ce qui risque d'être observé :

WBC ↑ou↓ :

RBC ↑ou↓ :

HGB ↑ou↓ :

MCV ↑ou↓ :

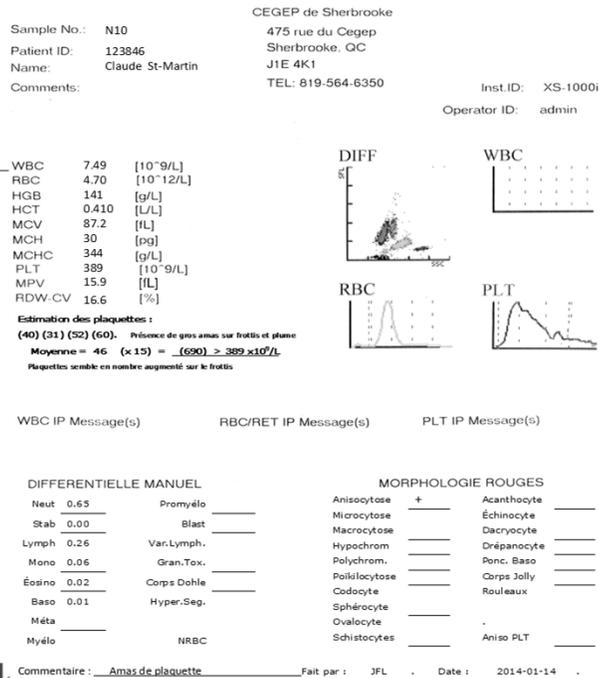
MCH ↑ou↓ :

MCHC ↑ou↓ :

PLT ↑ou↓ :

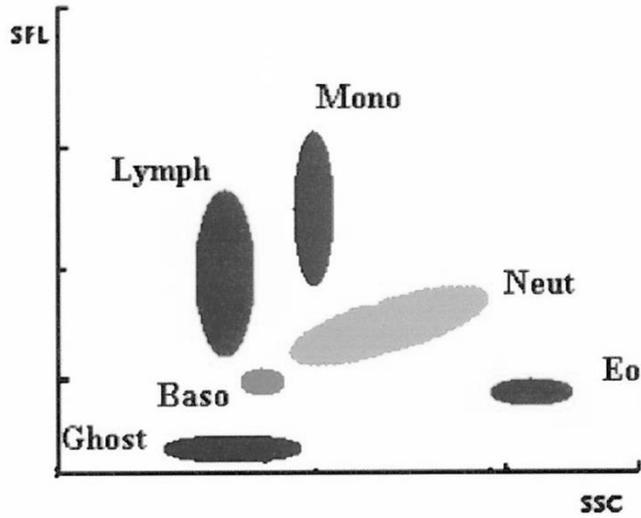
MPV ↑ou↓ :

RDW-CV ↑ou↓ :

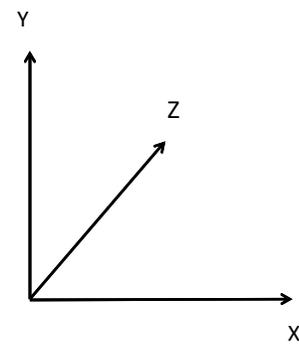
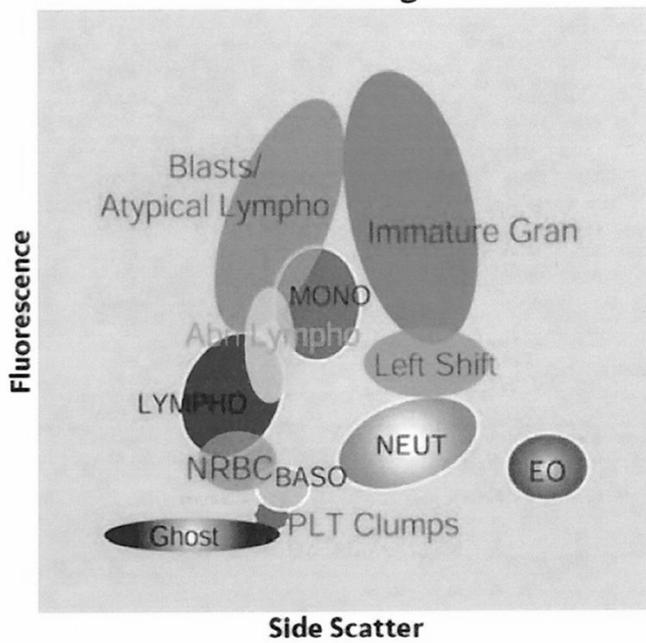


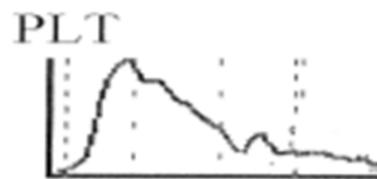
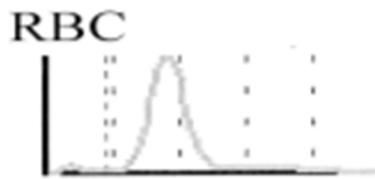
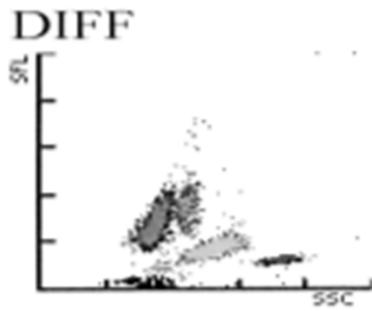
[Lien 1](#)
[Lien 2](#)

DIFF Channel



DIFF Scattergram





HÉMATOPOÏÈSE



LES CELLULES SANGUINES

◆ Généralités

- ◆ Les cellules sanguines passent par des stades de maturation
- ◆ Lorsqu'on est en bonne santé, les cellules matures sont les seules en circulation
- ◆ Dans certaines maladies, les cellules jeunes peuvent apparaître en circulation.
Exemple : leucémie

◆ Anatomie de la cellule

- ◆ Membrane cellulaire
- ◆ Cytoplasme:
 - ◆ Siège des réactions biochimiques
 - ◆ Contient les organites: golgi, mitochondries, lysosomes, peroxysomes, granulations spécifiques, (Hb), ...
 - ◆ Filament du cytosquelette
- ◆ Noyau:
 - ◆ Contient l'information pour les fonctions cellulaires (ADN)

MEMBRANE CELLULAIRE

◆ Généralités

- ◆ Permet les échanges entre l'intérieur et l'extérieur de la cellules (GR ou GB ou PLT)
- ◆ Affecté par la pression osmotique principalement
- ◆ Transport actif et passif
 - ◆ (Passif) Transport du O₂ et CO₂
 - ◆ (Actif) Transport du Na et du K (3/2) ATP requis

IntraC: Na 12 mM / K 150 mM
ExtraC: Na 140 mM / K 4 mM

◆ Osmose

- Lorsque la concentration d'un liquide est égale à celle des liquides biologiques (= pression osmotique): **Isotonique**
- Lorsque la concentration d'un liquide est plus faible que celle des liquides biologiques (< pression osmotique): **Hypotonique**
- Lorsque la concentration d'un liquide est plus grande que celle des liquides biologiques (> pression osmotique) : **Hypertonique**

CONSTITUANTS CYTOPLASMIQUES

- ◆ Ribosomes
 - ◆ Il est soit dans le cytoplasme (seul ou regroupé) ou sur le RER
 - ◆ La richesse du cytoplasme en ribosomes est responsable de la basophilie de celui-ci.
 - ◆ Rôle de protéosynthèse (les protéines excrétées proviennent du RER)
 - ◆ Rôle de l'ARNm et le l'ARNt
- ◆ Mitochondrie
 - ◆ Présentes dans toutes les cellules aérobies (SAUF les globules rouges)
 - ◆ C'est la centrale électrique de la cellule
 - ◆ En nombre variable selon l'activité de la cellule
 - Aucun dans le GR
 - 3 à 4 chez la plaquette
 - 10 à 20 chez le lymphocyte
 - Jusqu'à 500 dans les mégacaryocytes

CONSTITUANTS CYTOPLASMIQUES

- ◆ Lysosomes
 - ◆ Présent dans toutes les cellules (SAUF les globules rouges)
 - ◆ Fabriqué par l'appareil de Golgi
 - ◆ Fonction de digestion des substances étrangères
 - ◆ Fonction de digestion/récupération de produit cellulaire (**autophagie**)
- ◆ Cytosquelette
 - ◆ Il donne à la cellule sa forme
 - ◆ Il est constitué de :
 - ◆ Microfilaments d'actine
 - Forme, motilité et transport
 - ◆ Filaments intermédiaires
 - Solidité de la cellule
 - ◆ Microtubules (la tubuline)
 - Forme, motilité, transport et division cellulaire

NOYAU

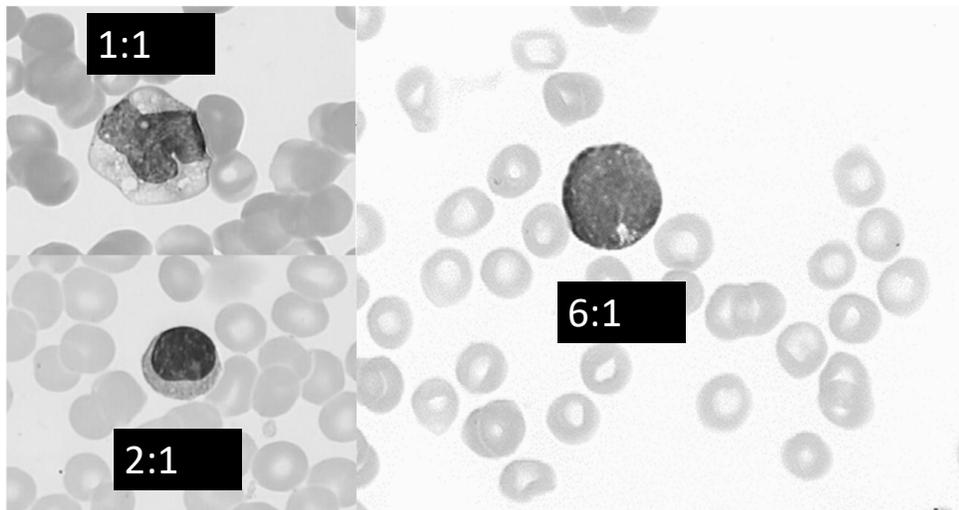
- ◆ La maturité du noyau (âge) est déterminée lors des observations microscopiques par la densité et l'arrangement de la chromatine.
- ◆ Il est généralement rond et central.
- ◆ Plus la cellule est « jeune », plus la cellule et son noyau est grand.
- ◆ Plus la cellule est « mature », plus la cellule et son noyau est petit
- ◆ On utilise fréquemment le « rapport nucléocytoplasmique » dans l'identification des cellules en microscopie.

Il est déterminé ainsi :
$$\frac{\text{volume nucléaire}}{\text{volume cellulaire} - \text{volume nucléaire}}$$

Plus le rapport est élevé, plus le noyau est prédominant. (4 : 1)

Plus le rapport est petit, plus le cytoplasme est abondant. (1 : 1)

Réf: p.13 à 21,
L'italien



NOYAU

- ◆ La chromatine
 - ◆ La finesse de la chromatine exprime le degré d'activité de la cellule.
 - ◆ Plus les cellules sont jeunes, plus la chromatine est fine.
 - ◆ Plus les cellules sont matures (âgées), plus la chromatine est condensée en mottes.
- ◆ Nucléole
 - ◆ Il est l'organite responsable de la synthèse de l'ARN.
 - ◆ Il est constitué d'ARN et un peu d'ADN. Il contient également des protéines acides, des histones et des enzymes (impliqué dans la biosynthèse de l'ARN).
 - ◆ Le nucléole est indispensable au déroulement de la mitose.

N.B.: Lien entre nucléoles et tumeurs (les tumeurs ont beaucoup de nucléoles car elles se divisent continuellement)

Ref: p.13 à 21,
L'italien

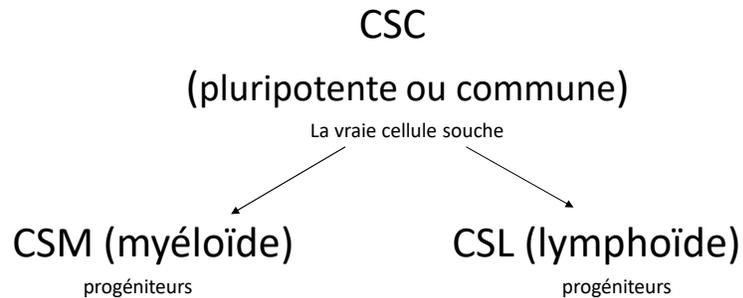
HÉMATOPOÏÈSE (p.25 à 29) (S2)

Généralité

- Se définit comme la fabrication de tous les éléments figurés du sang.
 - Érythrocytes
 - Leucocytes
 - Plaquettes
- La production normale remplace les cellules qui sont détruites ou utilisées.
- Sur demande (ex: infection, hémorragie), la production peut être multipliée par deux, trois, quatre ou plus.
- Évolution cellulaire
 - Toutes les cellules sanguines proviennent d'une même cellule souche.
 - Il y a plusieurs mitoses successives qui impliquent:
 - Une différenciation
 - Une maturation

HÉMATOPOÏÈSE (p.25 à 29) (S2)

- **Différenciation**: phénomène par lequel des cellules acquièrent des propriétés différentes et irréversibles



CELLULES SOUCHES

- Rare 1 pour 100 000
- Morphologie : Cellules jeunes (noyau, nucléoles, chromatine fine).
- Présence confirmée dans la moelle osseuse, le sang de cordon et dans la circulation sanguine (en transition seulement).
- Antigènes spécifiques de surface (utile pour identification par cytofluorométrie de flux).

CELLULES SOUCHES ET PROGÉNITEUR

Cellules souches (1/100 000 dans la moelle)

- La cellule souche commune (CSC ou CFU-S)
- La cellule souche myéloïde (CSM ou CFU-GEMM)
(Progéniteur)
- La cellule souche lymphoïde (CSL)
(Progéniteur)
- Tableau 3.1 p.26 (L'Italien)
- Tableau 3.2 p.27 (L'Italien)

Différenciation

Ref: p.26, L'Italien

Tableau 3.1 p.26, L'italien

TABLEAU 3.1 Désignation des cellules souches

CFU-S (ou CSC)	<i>Colony forming unit-spleen</i>
CFU-GEMM (ou CSM)	CFU-granulocytes-érythrocytes-monocytes-mégacaryocytes
CFU-GM	CFU-granulocytes-monocytes
BFU-E	<i>Burst forming unit-érythrocytes</i> (précurseurs précoces)
CFU-E	CFU-érythrocytes (précurseurs tardifs)
CFU-Meg	CFU-mégacaryocyte
CFU-Eo	CFU-éosinophile
CFU-B	CFU-basophile

ID de
choix

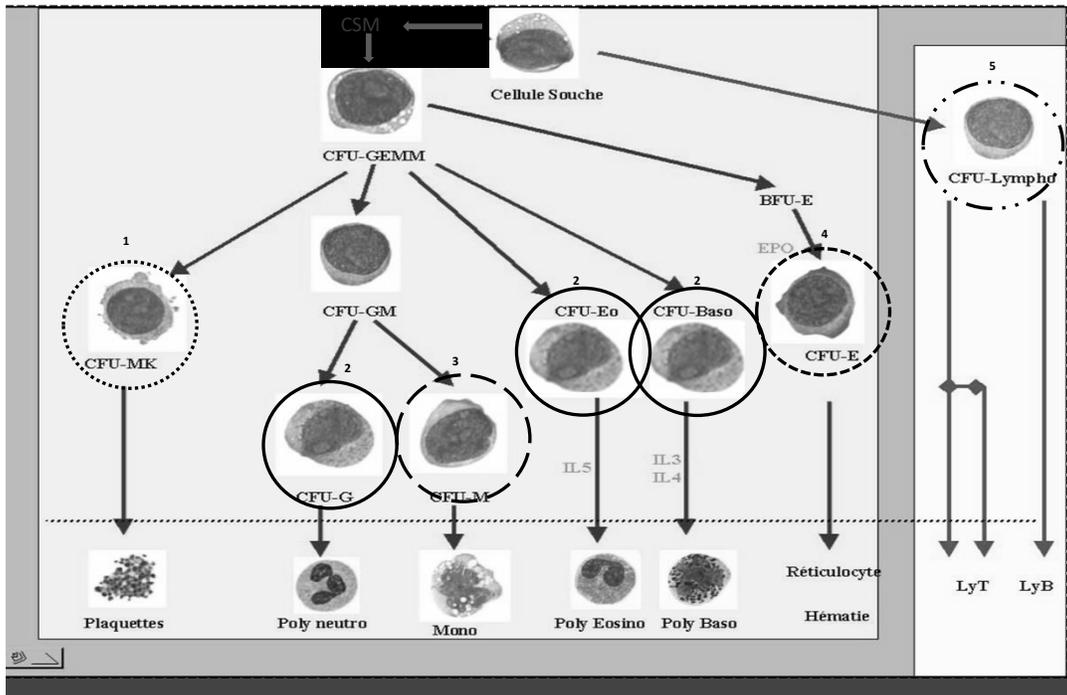
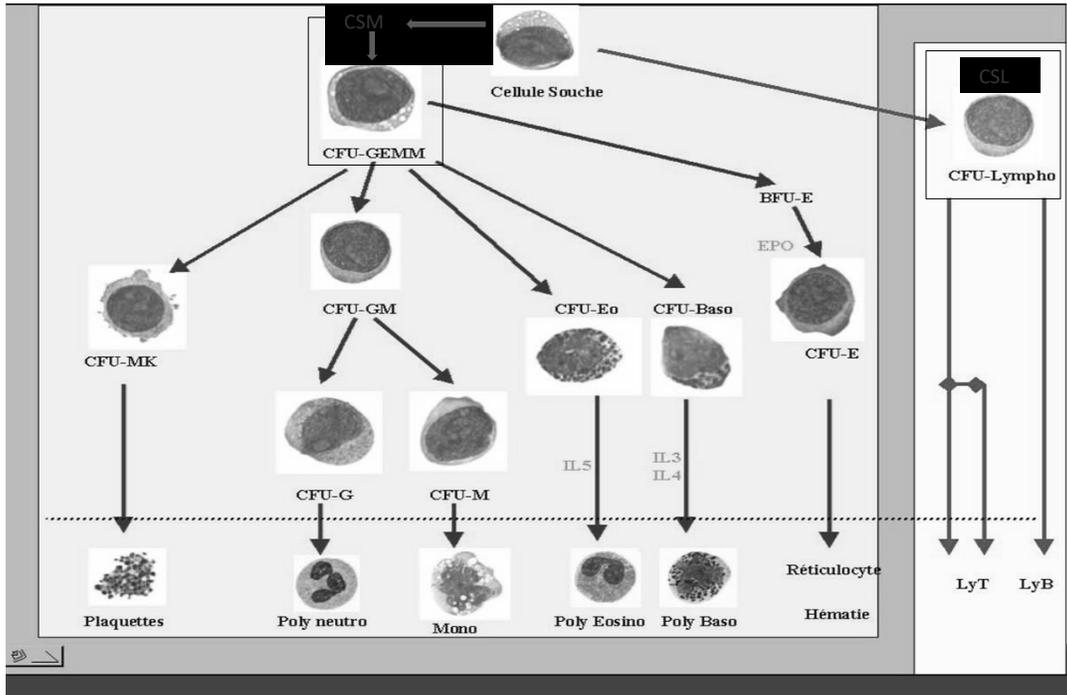


TABLEAU 3.3 Principaux antigènes de différenciation des lignées autres que lymphocytaire

Marqueur	Antigène mis en évidence	Cellules positives
CD13*	Aminopeptidase N	Toute la lignée myéloïde, éosinophiles, basophiles, monoblastes, monocytes
CD14*		Monocytes, macrophages
CD15	Haptène X	Monocytes, granulocytes matures
CD16	Récepteur du fragment Fc des IgG	Cellules NK, monocytes-macrophages, neutrophiles
CD33*	Protéine associée à la myéline	Précurseurs myéloïdes, monocytes
CD34*	Leucosialine	CFU-GEMM, myéloblaste, monoblaste
CD11a,b,c**	Chaîne α des molécules d'adhésion	Granuleux, monocytes-macrophages, cellules NK
CD25	Récepteur pour IL-2	Lymphocytes B activés, lymphocytes T, monocytes
CD35	Récepteur pour C3b	Granuleux, monocytes, lymphocytes B, globules rouges
CD36	GpIV, récepteur de la thrombospondine	Plaquettes, quelques monocytes
CD41**	Glycoprotéine IIb-IIIa	Plaquettes
Glyco A**	Glycophorine A	Membrane des globules rouges, M ₆ ou érythroleucémies

* Exemple des marqueurs d'un 1^{er} panel** Exemple des marqueurs d'un 2^e panel

HÉMATOPOÏÈSE (p.25 à 29)

3 Mécanismes : différenciation, **maturation** et amplification

Les lignées ont différents stades de maturation.

Cellules jeunes \longrightarrow Cellules matures

(Dans le sang de personnes normales on retrouve que des cellules matures)

Lors de la maturation on observe:

↓ taille noyau

↓ taille de la cellule

perte des nucléoles

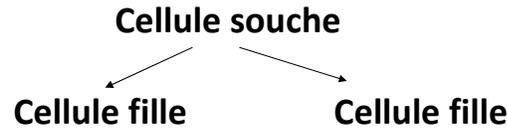
chromatine en motte

apparition des granulations spécifiques

NOYAU

Hématopoïèse (S2)

- 3 Mécanismes : différenciation, maturation et **amplification**



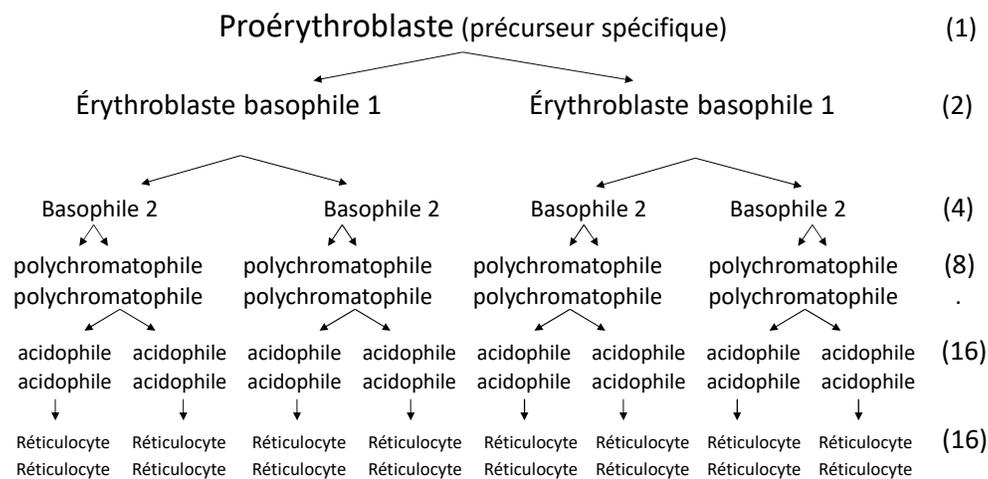
Mitose: les 2 cellules filles, même bagage génétique que la cellule mère

Amplification et maturation: 2 phénomènes qui se produisent souvent en même temps

Donc les 2 cellules filles seront plus matures que la cellule souche.

Réf: p.25 à 29,
L'italien

HÉMATOPOÏÈSE (Amplification et Maturation)



Réf: p.25 à 29,
L'italien

HÉMATOPOÏÈSE (Amplification et Maturation)

Lignée érythrocytaire

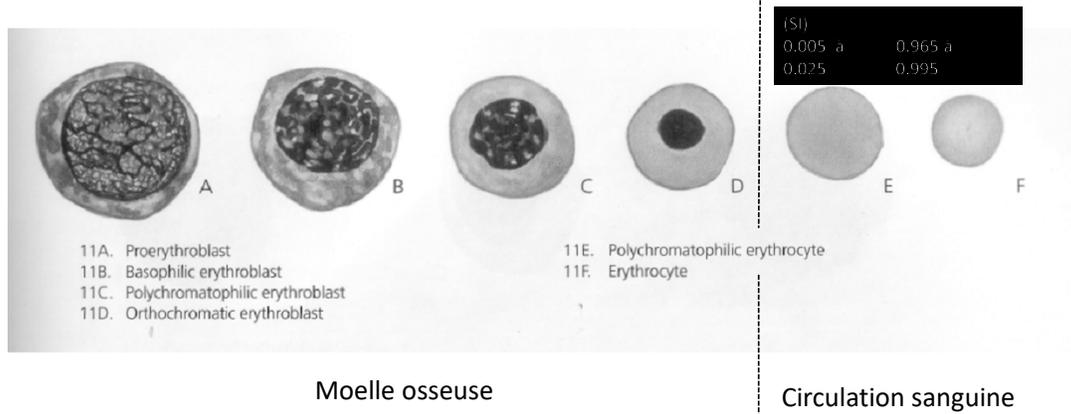
- Proérythroblaste *
 - Érythroblaste basophile I*
 - Érythroblaste basophile II*
 - Érythroblaste polychromatophile (I)*
 - Érythroblaste acidophile (poly II) ou (octochrome) ou (normoblaste)
-
- Réticulocyte (maturation finale dans la rate)
 - Érythrocyte

maturation

- L'érythropoïèse compte **4 mitoses (*)**
- Un proérythroblaste produit donc **16 GR**
- C'est l'amplification

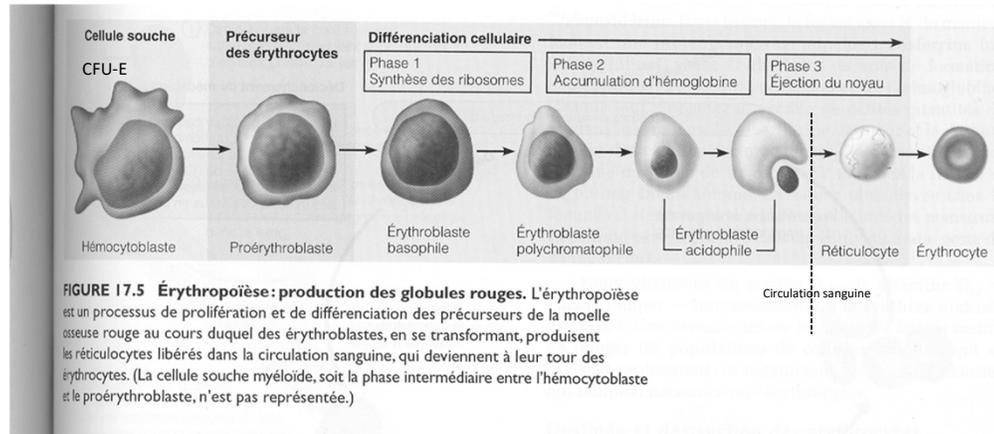
Tableaux 3.6 Tableaux 3.7 Tableaux 3.8 Tableaux 3.9 (L'Italien)

LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE



Réf: p. 49, ABBOTT

NOYAU



Réf: p. 669,
Marieb

LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE

TABLEAU 3.6 Lignée érythrocytaire

Nom	Taille	Noyau	Chromatine	Nucléoles	Cytoplasme	Contenu en hémoglobine
Proérythroblaste <i>Rubriblaste</i>	20-25 μm	Rond ou ovale, volumineux, 8/10 de la cellule	Fine, mailles serrées et régulières	1 ou 2	Mince bande, bleu très foncé, sans granulations	0 à 14 pg
Érythroblaste basophile I et basophile II <i>Prorubricyte</i>	16-18 μm	Rond, plus petit	Mottes violet foncé disposées en rayon de roue	Non visibles	Bleu uniforme	7 à 22 pg (éry. baso. I) 11 à 25 pg (éry. baso. II)
Érythroblaste polychromatophile I <i>Rubricyte</i>	9-12 μm	Rond, bien limité, plus petit, N:C 1:1	Grosses mottes denses disposées en rayon de roue	Non visibles	Bleu-vert ou rose orangé, car Hb \uparrow dans la cellule	12,5 à 27 pg
Érythroblaste polychromatophile II <i>Metarubricyte</i>	9 à 10 μm	Petit, rond, pycnotique	Étroites bandes condensées	Nil	Abondant, orangé avec fond bleu-gris	13,5 à 24,5 pg
Réticulocyte	8-9 μm	Expulsé	Nil	Nil	Orangé avec fond bleu-gris	24,5 à 30 pg
Érythrocyte	7,2-7,9 μm	Nil	Nil	Nil	Complètement acidophile	27 à 32 pg

Réf: p.31,
L'italien

LIGNÉE GRANULOCYTAIRE

- Lignée myélocytaire

- Myéloblaste*
- Promyélocyte** (souvent: 2 mitoses)
- Myélocyte*
- Métamyélocyte
- -----
- Stab
- Granulocyte

maturation

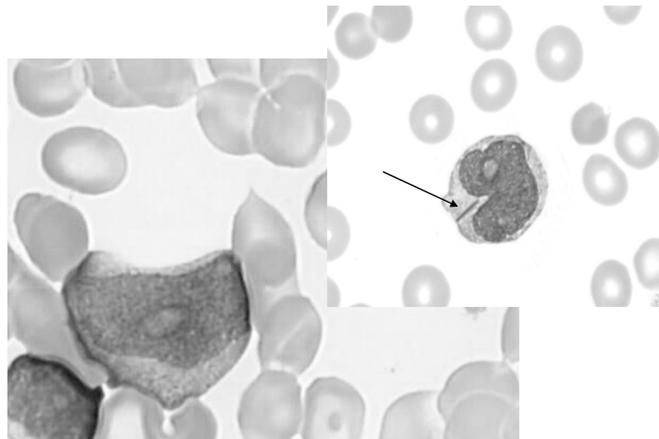
- La granulopoïèse compte 3 à 4 mitoses (*)
- Un myéloblaste produit donc 8 à 16 granulo
- C'est l'amplification

Tableaux 3.6 Tableaux 3.7 Tableaux 3.8 Tableaux 3.9 (L'Italien)

LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Myéloblaste

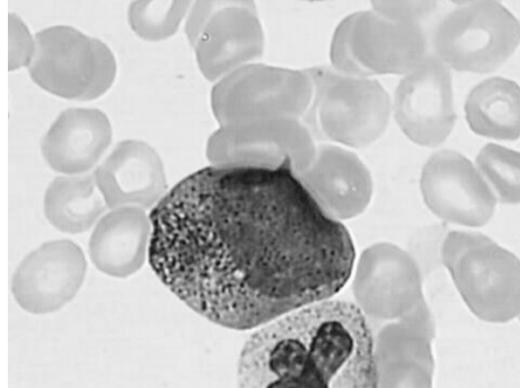
- Taille : 15-20 μm
- Noyau : rond
- Chromatine : fine
- Nucléoles : 2 à 4
- Cytoplasme: basophile
- Granulations primaires : peu abondantes azurophiles



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Promyélocyte

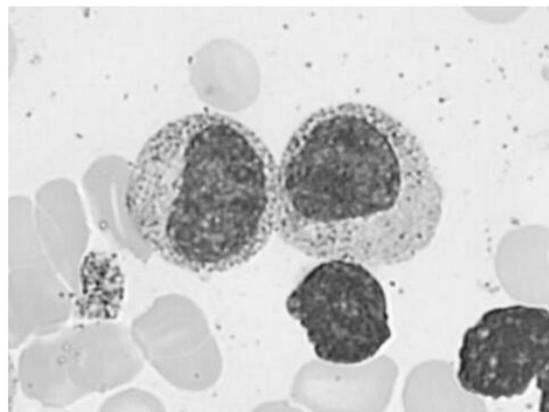
- Taille : 15-22 μm
- Noyau : rond
- Chromatine : plus ou moins dense
- Nucléoles : peu visibles
- Cytoplasme: basophile
- Granulations primaires: très abondantes azurophiles



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Myélocyte

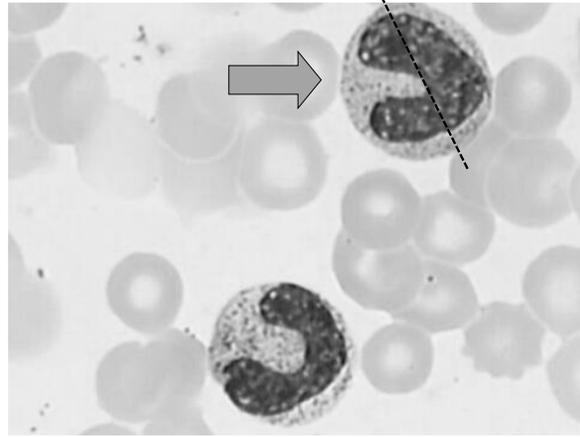
- Taille : 12-18 μm
- Noyau : Rond ou ovale
- Chromatine : quelques mottes
- Nucléole : non
- Cytoplasme: basophile et/ou acidophile
- Granulations: spécifiques



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Métamyélocyte

- Taille : 15 μm
- Noyau : encoché
- Chromatine : dense en amas
- Nucléoles : non
- Cytoplasme: acidophile (rose)
- Granulations: spécifiques



MATURATION DU NOYAU DES GRANULOCYTES

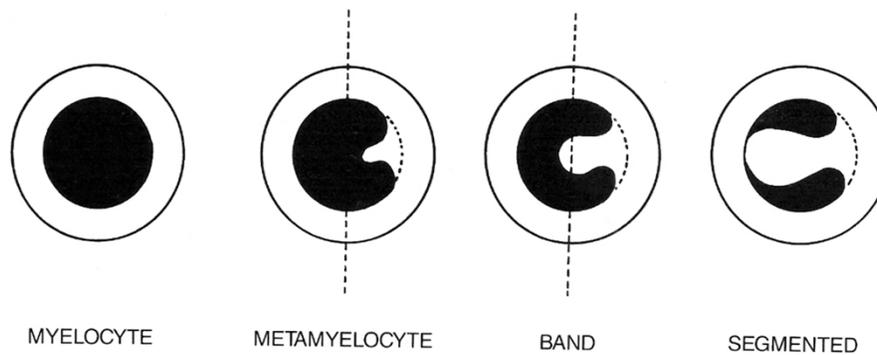
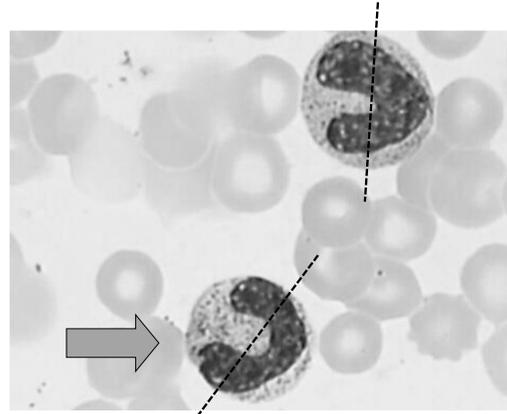


Fig 3 – Terminology based on indentation of nuclei.

LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Stab

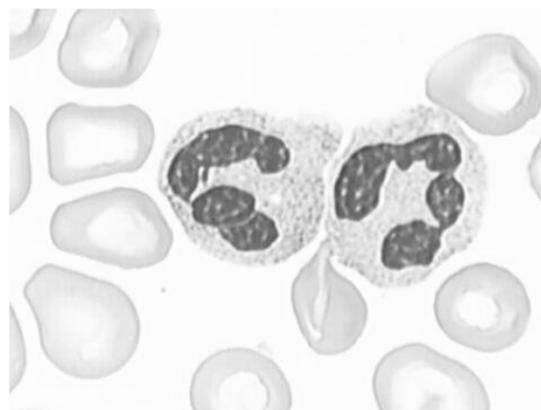
- Taille : 12-14 μm
- Noyau : non segmenté en S ou en C
- Chromatine : dense
- Nucléoles : non
- Cytoplasme: acidophile
- Granulations: spécifiques



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Neutrophile

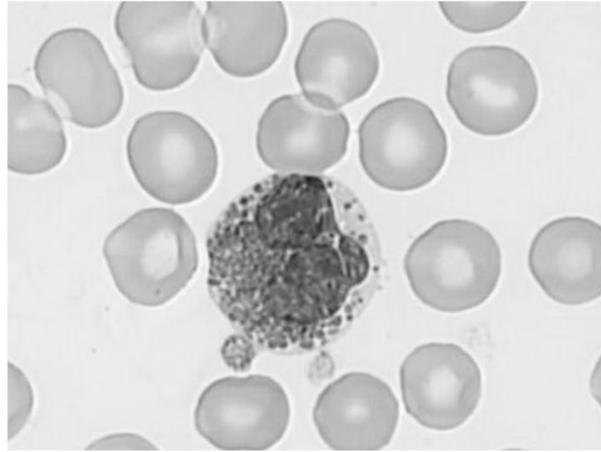
- Taille : 12-14 μm
- Noyau : segmenté 2 à 5 lobes
- Chromatine : dense, en mottes
- Nucléoles : non
- Cytoplasme : acidophile
- Granulations : spécifiques



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Éosinophile

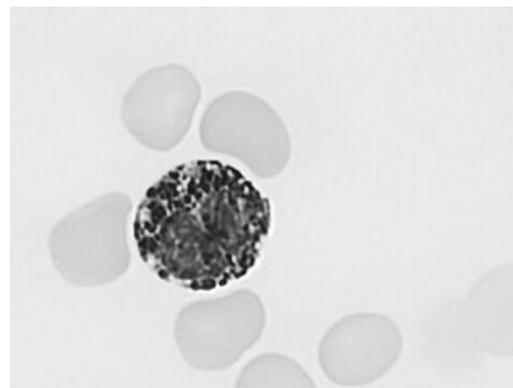
- Taille : 12-16 μm
- Noyau : bisegmenté
- Chromatine : dense
- Nucléoles : non
- Cytoplasme : acidophile
- Granulations : oranges, rondes



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Basophile

- Taille : 12-14 μm
- Noyau : segmenté peu visible caché
- Chromatine : dense
- Nucléoles : non
- Cytoplasme : acidophile
- Granulations : basophiles, presque noires, très nombreuses.



FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUE

Facteurs de croissance hématopoïétiques

- Érythropoïétine (fabriqué par le rein chez l'adulte et par le foie chez le nouveau-né)
 - Stimule la production de GR
- Thrombopoïétine (probablement produit par le rein)
 - _____.
- CSF « colony stimulating factor » (origine des cellules)
 - G-CSF, M-CSF et GM-CSF, stimule les lignées granulo., myélo., mégacaryo., ...
- Interleukines (généralement produites par les lymphocytes)
 - _____.

Cours 9

ÉRYTHROPOÏÈSE
STRUCTURE DU GR

SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 3, L'hématopoïèse (Pages 30 à 34, 47 à 53)
- Chapitre 4, Le globule rouge (Page 57 à 73)

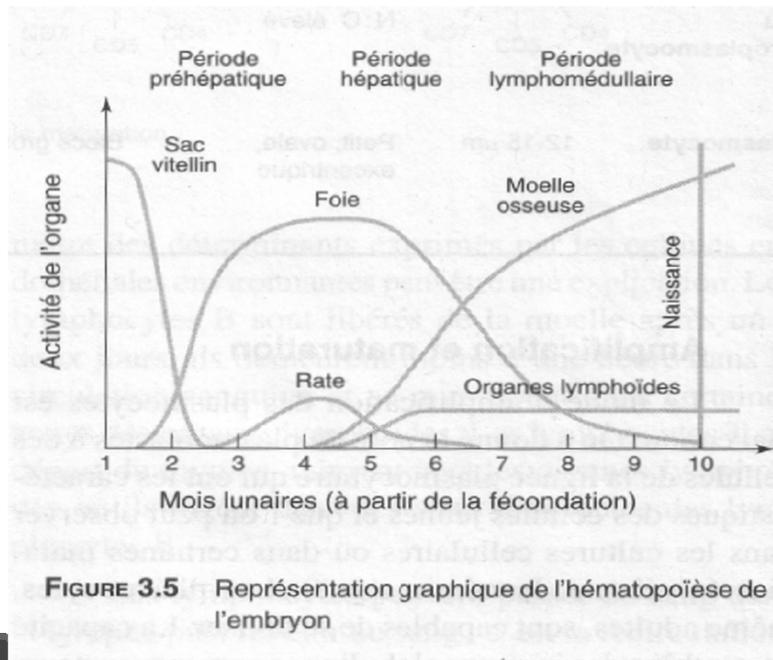
(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

Organes hématopoïétiques

- **La moelle osseuse (le principal)**
- Le foie
- La rate Figure 3.8 p.49
 (Lymphocytopoïèse très importante chez l'enfant qui persiste toute la vie)
 (Les réticulocytes terminent leur maturation principalement dans la rate)
- Les amygdales
- Les ganglions lymphatiques (maturation des lymphocytes) Figure 3.7 p.48
- Le thymus (à la puberté, son activité diminue rapidement)
- La paroi de l'intestin (plaques de Peyer)

N.B.: La rate, les amygdales, les ganglions et le thymus sont aussi des organes du système lymphatique.

- **Genèse des cellules sanguines chez le fœtus** Figure 3.5 p.46



(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

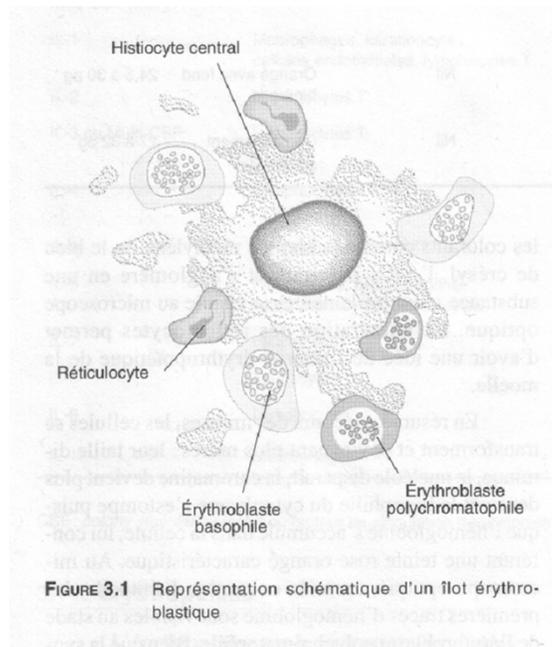
Système réticulohistiocytaire (SRH)

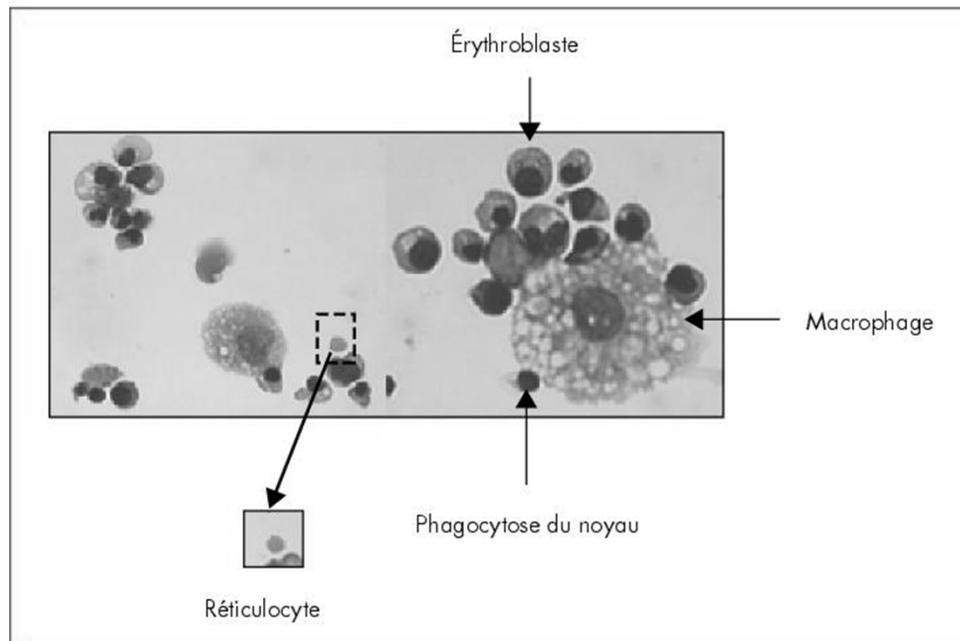
- Synonymes multiples: Système réticulo-endothélial (SRE), Système histiomonocytaire, Système des macrophages, Système des macrophages mononucléés.
- Le SRH se retrouve dans tous l'organisme:
 - Foie
 - Moelle
 - Rate
 - Poumons
 - Sang
 - Tissus lymphoïdes: Rate, ganglions, intestins (plaques de Peyer), amygdales, thymus.
- On retrouve les macrophages fixes, les macrophages mobiles et les cellules circulantes du sang.

(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

Les macrophages fixes du SRH

- Synonyme: cellules réticulaires
- Retrouvés dans la moelle, la rate, les ganglions, le foie (cellule de Kupffer) accolés à l'endothélium des sinus veineux et lymphatiques.
- Constituent le centre des îlots érythroblastiques et plasmoblastiques
 - Figure 3.1 page 32





(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

Les macrophages fixes du SRH

- Synonyme: cellules réticulaires.
- Retrouvés dans la moelle, la rate, les ganglions, accolés à l'endothélium des sinus veineux et lymphatiques.
- Constituent le centre des îlots érythroblastiques et plasmoblastiques
 - Figure 3.1 page 32

Les macrophages mobiles du SRH (Histiocytes)

- Retrouvés dans le tissu conjonctif de tous les organes.
- « Mobiles » car ils ont la capacité de circuler d'un organe à l'autre.

Les cellules circulantes du sang (SRH) (Monocytes)

- Ils sont la source des histiocytes

(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

Principales fonctions du SRH

- Élimination des substances étrangères par phagocytose ou pinocytose
 - Bactéries et virus
 - Particules inertes
 - Cellules agglutinées
- Élimination des cellules sénescents
 - Les GR âgés ou détériorés
 - Les leucocytes et les plaquettes endommagés
- Fonction de récupération dans le processus de digestion
 - Lipides, glucides, protides, acides aminés, minéraux. (ex: fer, hème et globine)
- Interaction avec le système immunitaire spécifique (humorale et cellulaire) des lymphocytes.
 - Présentation des antigènes aux lymphocytes T_{helper}
 - Destruction des complexes Ag-Ac

ÉRYTHROPOÏÈSE: (FACTEURS ESSENTIELS À L'ÉRYTHROPOÏÈSE)

- Facteurs essentiels à l'érythropoïèse
 - Protéines
 - Fer
 - Acide folique
 - Vitamine B12 (cobalamine)
 - Vitamine B6
 - Vitamine C (acide ascorbique)
 - Vitamine B2 (riboflavine)
 - Vitamine E
 - Cobalt
 - Cuivre

ÉRYTHROPOÏÈSE: (FACTEURS ESSENTIELS À L'ÉRYTHROPOÏÈSE)

Les protéines :

- Source d'acides aminés pour la synthèse de la globine

Le fer : (de 3 à 5 grammes)

- Incorporé à l'hème, il sert à fixer (transporter) l'oxygène.
- Une petite quantité du fer provient de l'alimentation (1 mg absorbé/jour)
- Le corps humain possède des réserves de 1 g chez l'homme et 300 mg chez la femme (ferritine et hémosidérine qui représentent **30 %** du fer total).
- La majorité provient de la récupération du fer provenant du catabolisme de l'hémoglobine.
- Environ **67 %** du fer de l'organisme se trouve lié à l'hémoglobine et **3 %** à la myoglobine des muscles.

La vitamine B12 et acide folique :

- Impliqués dans la synthèse de l'ADN. Requis pour la division cellulaire.
- Participe à la synthèse de l'acide thymidilique.
- Participent à la synthèse de l'acide succinique et de la méthionine (hème).

Page 33 (L'Italien)

ÉRYTHROPOÏÈSE: (FACTEURS ESSENTIELS À L'ÉRYTHROPOÏÈSE)

Vitamines B12

- Retrouvé dans les viandes (poisson, bœuf, ...) et les produits laitiers
- Besoin quotidien faible, car grande réserve (année)
- Doit être couplé au « FI » pour être absorbé au niveau de l'intestin grêle
- Transporté dans l'organisme par 2 globulines :
 - La Transcobalamine I (transport et réserve)
 - La Transcobalamine II (transport seulement)

Acide folique

- Impliqué aussi dans la synthèse de certains acides nucléique.
- Retrouvé surtout dans les légumes verts crus, les céréales et les fruits secs.
- Besoin quotidien important, car les réserves de l'organisme sont petites.
- Absorbé au niveau du petit intestin et de la muqueuse jéjunale.

Page 33 (L'Italien)

ÉRYTHROPOÏÈSE: (FACTEURS ESSENTIELS À L'ÉRYTHROPOÏÈSE)

Vitamine B6 (pyridoxine)

- Intervient dans la synthèse de l'hème
- Coenzyme de l'AAL synthétase
- Coenzyme de l'hème synthétase (incorporation du fer ferreux = hème)
- Les besoins ne sont pas élevés
- Retrouvé dans les légumes verts feuillus, le maïs, le blé et la levure.

L'érythropoïèse a aussi besoin en très petite quantité de:

- Zinc
- Nickel
- Manganèse
- Molybdène

N.B.: La détermination de la réticulocytose dans le sang périphérique permet indirectement d'évaluer la production médullaire

- Coloration supravitale (bleu de méthylène nouveau ou bleu de crésyl brillant)

RÔLES DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES :

- **Moelle osseuse**
 - Hématopoïèse (GB, GR, Plt)
 - **Filtration** du sang : retirer de la circulation les vieilles cellules (SRH)
 - Formation finale des lymphocytes B
- **Thymus**
 - Formation finale des lymphocytes T (thymodépendant) responsable de l'immunité cellulaire
- **Ganglions lymphatiques**
 - **Filtration** de la lymphe : principalement les substances étrangères
 - Formation finale des lymphocytes T (cellulaire) et des lymphocytes B (humorale)
 - Réserve des lymphocytes T à vie longue et recirculation de ceux-ci.

RÔLES DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES :

- Rate
 - Lymphocytopoïèse : Activité importante chez l'enfant, elle conserve une activité modérée pour toute la vie. Elle se déroule dans la pulpe blanche (sauf s'il y a splénectomie).
 - Maturation finale des GR (réticulocytes et « NRBC »).
 - Réserve de GR (dans les sinus veineux).
 - Réserve de plaquettes (dans les sinus veineux).
 - Organe de filtration par excellence (vieilles cellules et substances étrangères comme les bactéries, les virus, les débris cellulaires (SRH)).
 - Favorise l'immunité : contact avec les macrophages fixes et mobiles du SRH, les lymphocytes B, les lymphocytes T et les plasmocytes.
 - Réserve de neutrophiles (POOL marginal)

RÔLES DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES :

- Foie (Fonctions multiples : bio, **héмато**, coagulation, digestion, ...)
 - Fonction de défense: SRH, les macrophages fixes phagocytent certaines bactéries pathogènes
 - Érythrophagocytose (#3): beaucoup plus importante dans la rate (#1) et la moelle (#2).
 - Retire les GR gravement altérés.
 - Réserve de fer sous forme de ferritine.
 - Synthèse de plusieurs protéines plasmatiques (fibrinogène, facteurs de coagulation, ...).

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Description du globule rouge normal

- Définition :
 - Cellule anucléée de forme biconcave, flexible, qui contient principalement de l'hémoglobine, des électrolytes, et des enzymes pour maintenir son intégrité.
- Composition :
 - Membrane cytoplasmique
 - (double couche de phospholipides avec protéine interne, externe et transmembranaire)
 - Il ne contient aucun organite cytoplasmique (mitochondrie, ribosome, ...).
 - Donc, il est incapable de synthétiser des lipides ou des protéines et de puiser l'énergie du cycle de Krebs.
 - 70 % d'eau
 - Principalement de l'hémoglobine : 95 % du poids sec du GR
 - Enzymes de la glycolyse
 - Glucose et glutathion réduit
 - Ions

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Description du globule rouge normal

- Membrane cytoplasmique
 - Protéines intrinsèques et protéines extrinsèques
 - Environ 52 % de protéines, 42 % de lipides et 6 % de glucides.
 - Les lipides sont constitués de phospholipides, de cholestérol et de glycolipides.
 - (69% / 29% / 2%)
 - Exemple de protéine extrinsèque reliée au cytosquelette:
 - Spectrine, actine, protéine 4.1
- Durée de vie
 - Le GR à une vie moyenne de 120 jours EN CIRCULATION
- Fonctions métaboliques
 - Assurer le transport de l'oxygène.
 - Maintenir l'hémoglobine à son état fonctionnel (réduit « ferreux, 2+ »)
 - Maintenir l'équilibre du Na et du K de la cellule
 - Maintenir sa forme biconcave flexible
 - Prévenir l'oxydation des composés (ex: enzyme et hémoglobine)
 - Maintient du pH sanguin (important tampon du corps appelé: « tampon hémoglobinate »)

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Description du globule rouge normal

- Le glucose est fourni par le plasma (diffusion passive)
 - L'énergie du GR provient de la glycolyse anaérobie dans une proportion de 90 % à 95 % (voie Embden Meyerhof) « ATP et NADH »
 - L'énergie du GR provient aussi de la voie des pentoses ou de la voie des hexoses phosphates dans une proportion de 5 % à 10 %
 - ATP :
 - Pompe à Na / K
 - Élimination indirecte du peroxyde et protection contre les agents oxydants.
 - Maintien des lipides membranaires
- NADPH:
 - Élimination des peroxydases et protection contre les agents oxydants.
- NADH
 - Réduction de la méthémoglobine en hémoglobine fonctionnelle par le système NADH/méthémoglobine réductase (aussi appelé cytochrome B5 réductase).
- VOIR FIGURE 4.2 et 4.3 AUX PAGES 60 et 61.

MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE

Membrane cytoplasmique

- Double couche de phospholipides, où s'intercalent des protéines qui sont des transporteurs d'ions ou des récepteurs membranaires. Une partie des protéines est porteuse des antigènes des groupes sanguins. L'acide sialique est responsable de la charge négative de la membrane.

Squelette membranaire (cytosquelette érythrocytaire)

- Responsable des propriétés mécaniques du globule rouge. Réseau de protéines qui tapissent la face interne de la membrane cytoplasmique. La protéine principale : **La spectrine**

MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE

Certaines protéines ont un rôle important dans la consolidation du cytosquelette du globule rouge.

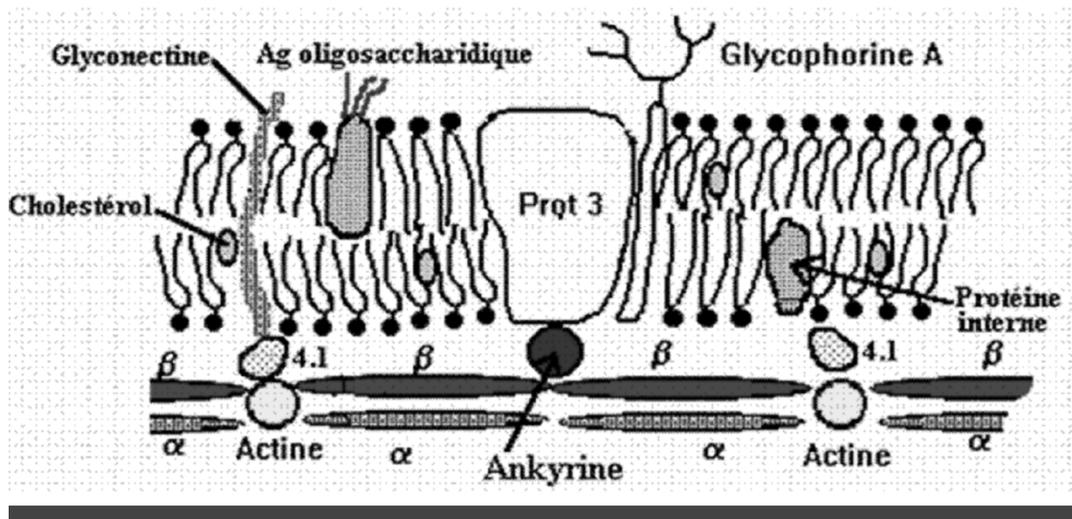
Les interactions les plus importantes entre le cytosquelette et la membrane sont:

- Interaction Spectrine-Actine-4.1
 - Libre
 - Lié à la GP-C (glyconectine)
- Interaction Spectrine-Ankyrine-Prot 3

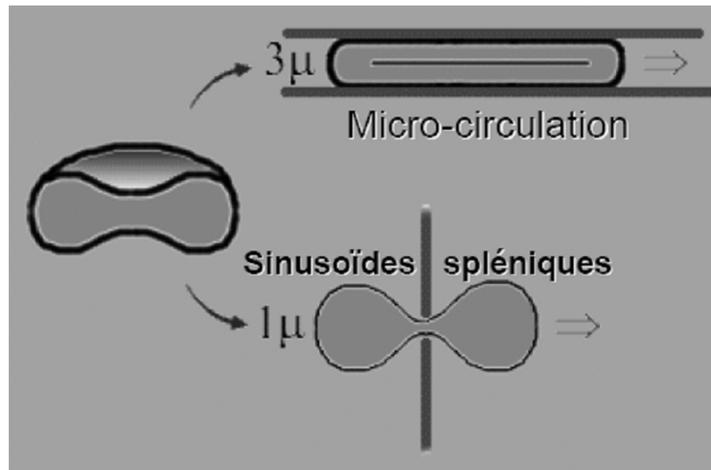


MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE

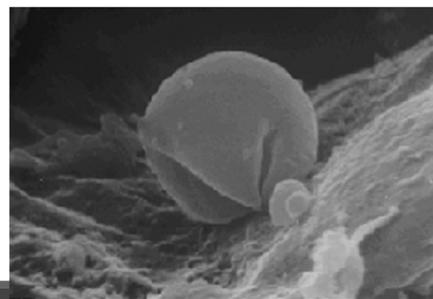
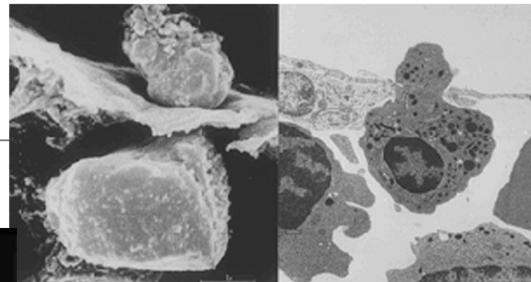
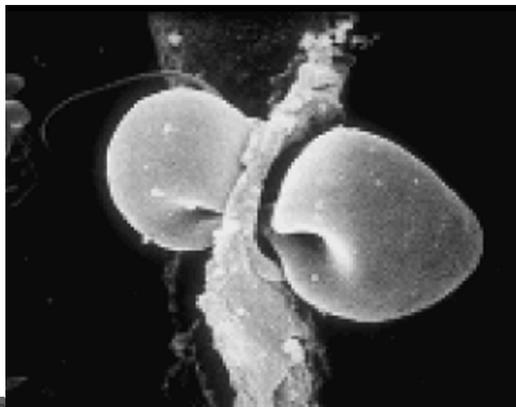
Double couche de phospholipides



Le cytosquelette du GR permet le passage de celui-ci dans la MICRO-circulation en conservant sa forme.



DIAPÉDÈSE



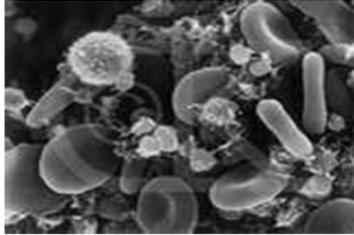


SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

Cours 10

SUITE ÉRYTHROPOÏÈSE

Hémoglobine

SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

LECTURE OBLIGATOIRE

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 5, L'hémoglobine (Pages 77 à 92)

HÉMOGLOBINE (lecture obligatoire pages 77 à 83)

Rôle de l'hémoglobine :

- Transport de l'O₂ (des poumons aux tissus) : oxyhémoglobine
- Transport du CO₂ (des tissus aux poumons): Carbaminohémoglobine
- Participe au maintien du pH sanguin (tampon hémoglobinate) en partenariat avec le tampon bicarbonate

Fer réduit (Fe²⁺) : Fer ferreux (Fe²⁺), présent dans l'hémoglobine, permet la fixation de l'O₂

Fer oxydé (Fe³⁺) : Fer ferrique, présent dans la méthémoglobine, incapable de fixer l'O₂

Lorsque le Fer est sous la forme oxydé, l'hémoglobine porte un autre nom: c'est la Méthémoglobine

HÉMOGLOBINES HUMAINES

Structure de l'hémoglobine

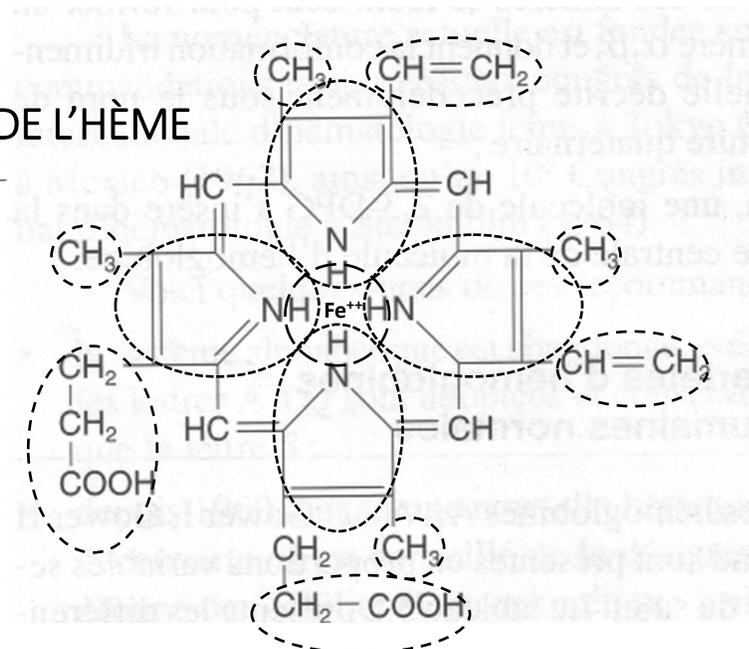
- Structure de l'hème
 - Voir figure 5.1
 - 4 noyaux Pyrroles
 - 8 chaînes latérales
 - 1 atome de fer 2+ (ferreux)
- Structure de la globine
 - 6 formes (alpha, bêta, delta, epsilon, gamma et zêta)
 - La chaîne alpha a 141 AA et les 5 autres ont 146 AA (voir tableau 5.1)
 - Structure primaire
 - Structure secondaire (hélicoïdaux, 8 segments de A à H)
 - Structure tertiaire (serpentin, « formation de dimère ») et incorporation de l'hème
 - Structure quaternaire (4 sous unité ensembles)

STRUCTURE DE L'HÈME

4 noyaux pyrrole

8 chaînes latérales

1 atome de Fe²⁺



STRUCTURE TERTIAIRE DE LA GLOBINE AVEC L'HÈME

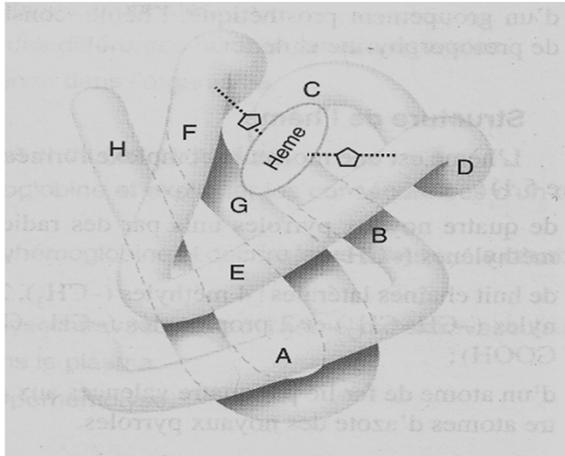
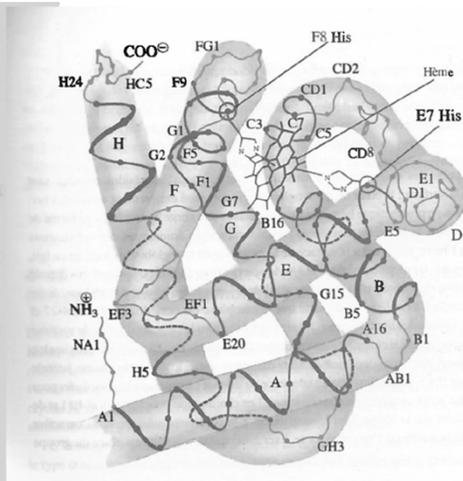


FIGURE 5.2 Structure tertiaire d'une chaîne polypeptidique de la globine

page 78 L'Italien

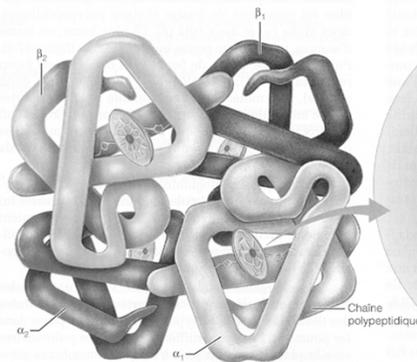


page 109, Horton

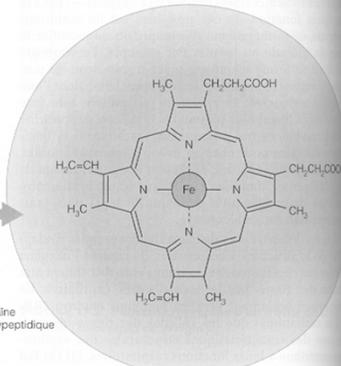
STRUCTURE QUATERNAIRE D'UNE MACROMOLÉCULE D'HÉMOGLOBINE



Combien de molécules d'oxygène une molécule d'hémoglobine peut-elle transporter ?



(a) Hémoglobine



(b) Molécule d'hème contenant du fer

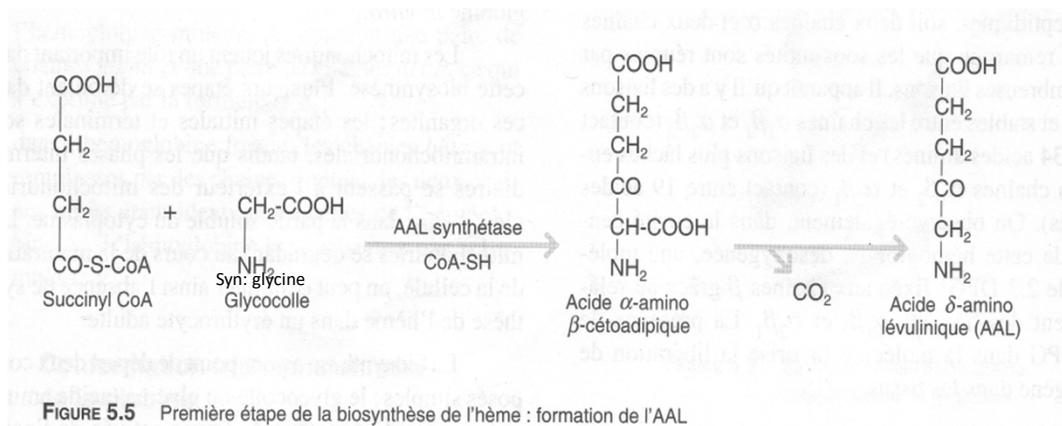
FIGURE 17.4 Structure de l'hémoglobine. (a) L'hémoglobine est composée d'une protéine, la globine, et d'hèmes, pigments contenant du fer. La molécule de globine est formée de quatre chaînes polypeptidiques : deux alpha (α) et deux bêta (β). Chaque chaîne est associée à un groupement hème apparaissant dans l'illustration sous forme d'un disque vert avec un atome de fer en son centre. (b) Structure d'un groupement hème.

Page 668, Marieb

HÉMOGLOBINES HUMAINES

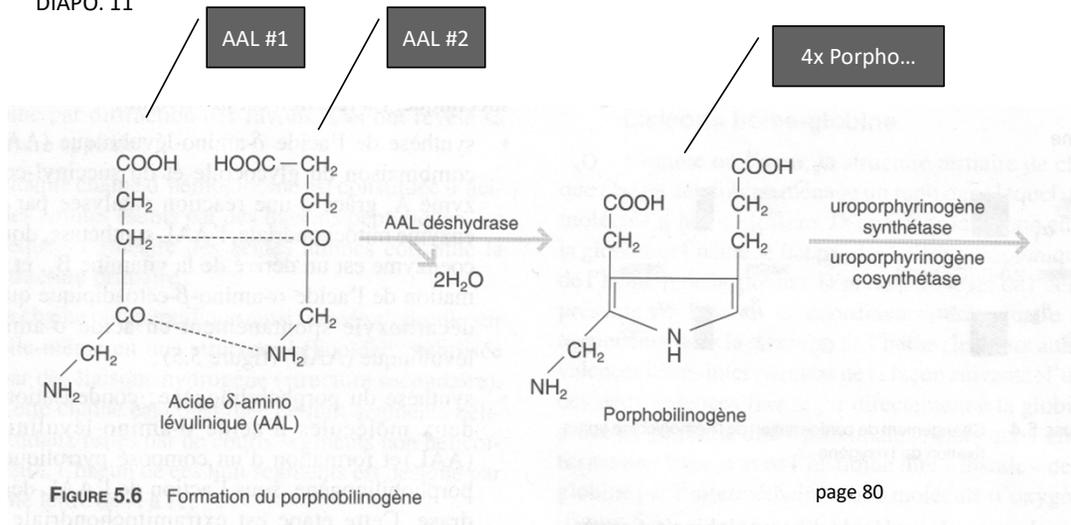
Synthèse de l'hème (page 80 et 81)

- Succinyl CoA + Glycine (glycocolle) \Rightarrow Ac α -amino β -cétoadipique \Rightarrow
- \Rightarrow CO₂ + Ac δ -aminolévulinique (AAL) \Rightarrow
- \Rightarrow 2 AAL \Rightarrow 2 H₂O + Porphobilinogène \Rightarrow
- \Rightarrow 4 Porphobilinogènes \Rightarrow Uroporphyrinogène + 4 NH₃ \Rightarrow
- \Rightarrow Coproporphyrinogène (par décarboxylase) \Rightarrow Protoporphyrinogène (par oxydase)
- \Rightarrow Protoporphyrine (par oxydoréduction) \Rightarrow Protoporphyrine + fer (2+) \Rightarrow
- \Rightarrow Hème (par hème synthétase)

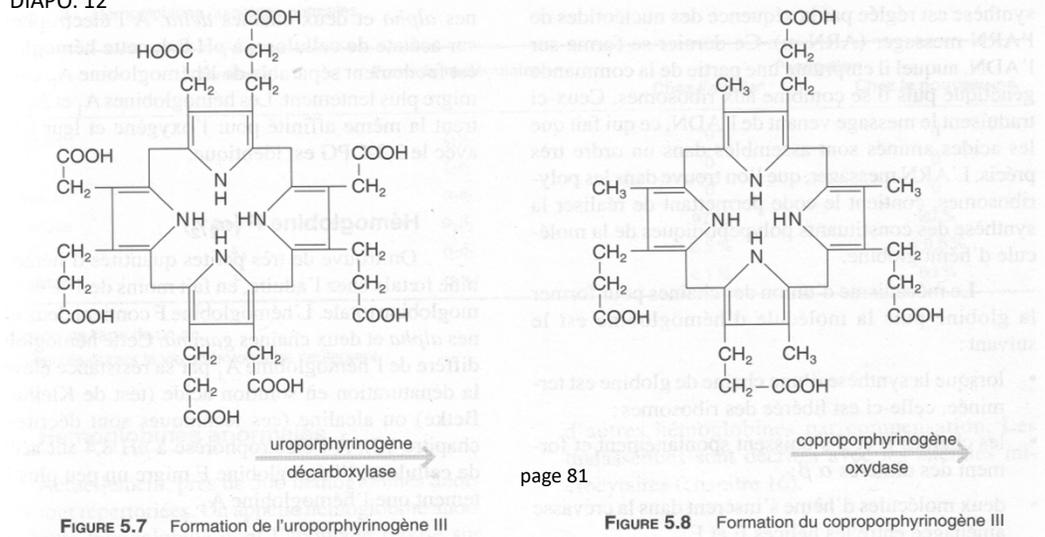


page 80

SUITE de
DIAPO. 11



SUITE de
DIAPO. 12



SUITE de
DIAPO. 13

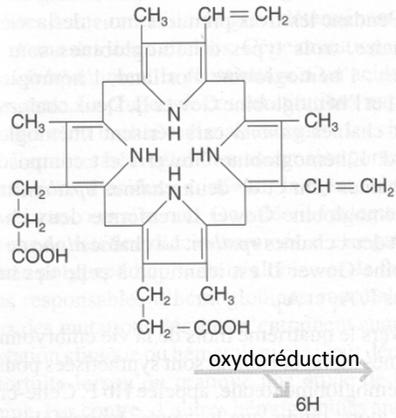


FIGURE 5.9 Formation du protoporphyrinogène

page 81

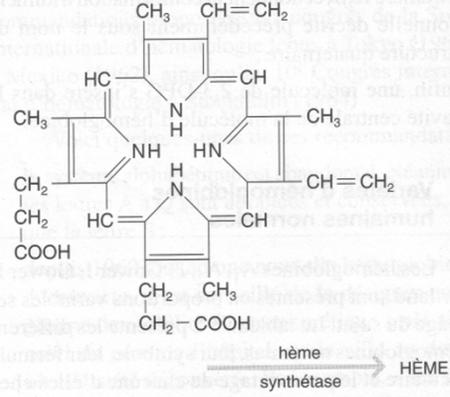
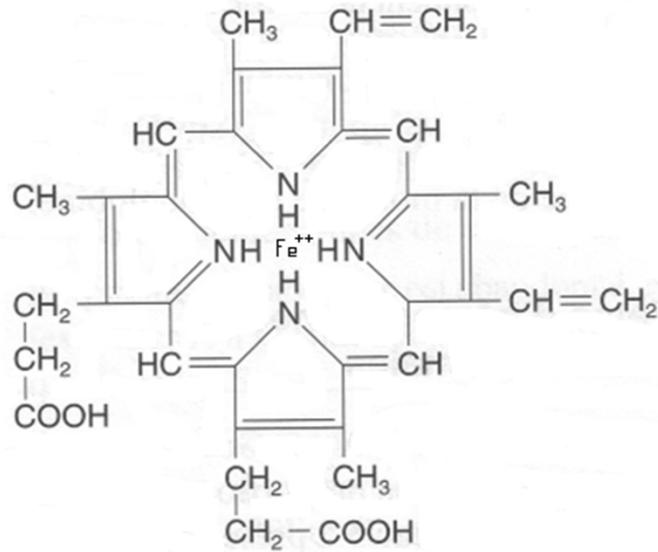


FIGURE 5.10 Formation de la protoporphyrine

10h00

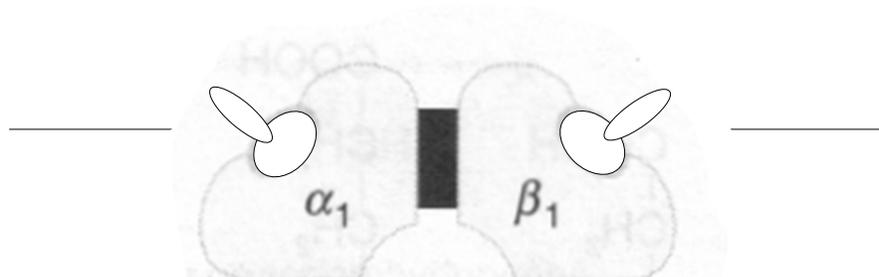


HÈME

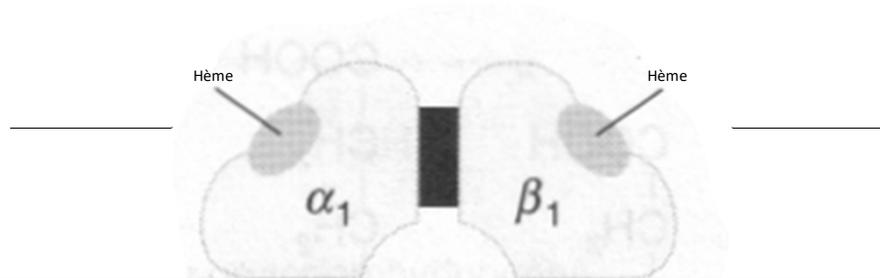
HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES

Biosynthèse de l'hémoglobine

- Synthèse de l'hème
 - Avec des molécules de succinyl-CoA et de Glycine (Glycocolle) = AAL (ac. aminolévulinique)
- Synthèse de la globine
 - Information contenue chez les chromosomes 11 et 16
 - Par synthèse protéique conventionnelle
- Liaison hème et globine
 - Les chaînes alpha et bêta s'unissent spontanément
 - Liaison de 2 hèmes dans les chaînes alpha et bêta (hélices E et F)
- Formation du tétramère
 - 2 dimères s'unissent pour former un tétramère
 - La molécule de 2,3-DPG s'insère.



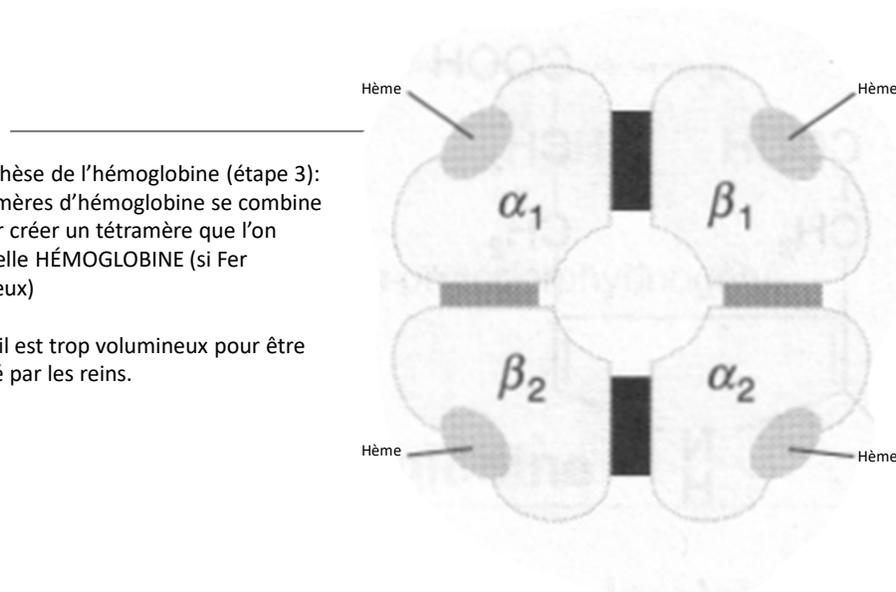
Synthèse de l'hémoglobine (étape 1):
Union spontanée de 2 globines (1 Alpha et 1 bêta pour l'hémoglobine A1)



Synthèse de l'hémoglobine (étape 2):
2 molécules d'Hème ferreux est ajouté (1 sur globine Alpha et 1 sur globine Bêta)

Voici un dimère d'hémoglobine

NB: il est suffisamment petit pour être filtré par les reins et se retrouver dans l'urine s'il est supérieur au seuil rénal de réabsorption des protéines)



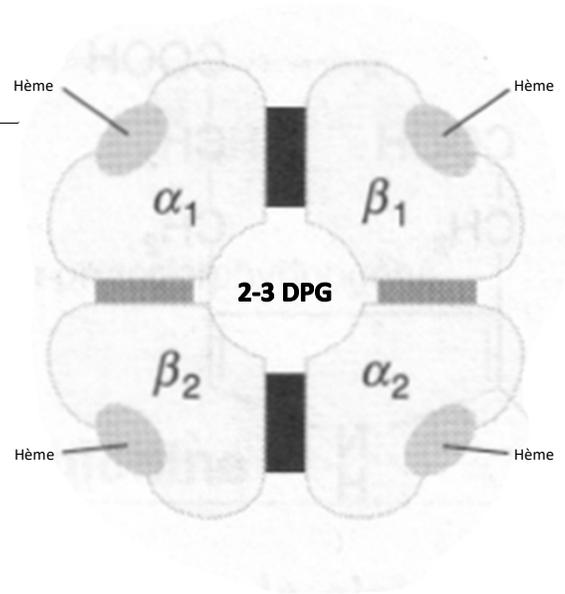
Synthèse de l'hémoglobine (étape 3):
2 dimères d'hémoglobine se combine pour créer un tétramère que l'on appelle HÉMOGLOBINE (si Fer ferreux)

NB: il est trop volumineux pour être filtré par les reins.



Synthèse de l'hémoglobine (étape 4):
Dernière étape qui consiste à
introduire une molécule de 2-3 DPG
au centre de la molécule.
Le 2-3 DPG permet d'ajuster l'affinité
de l'hémoglobine pour l'O₂

NB: il est trop volumineux pour être
filtré par les reins.



HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES ⁽⁵⁶⁾

Types d'hémoglobines humaines normales chez l'adulte:

- Hémoglobine A1 (alpha – bêta): 97%
- Hémoglobine A2 (alpha – delta): 2.5%
- Hémoglobine F (alpha – gamma): <1%
- Voir tableau 5.2 à la page 83

Types d'hémoglobines humaines normales chez l'embryon et nouveau-née:

Vie embryonnaire		Nouveau-née	3 mois	6 mois
0 – 3 mois	3 mois à 9 mois			
60% Portland (zéta-gamma)	5% Portland (zéta-gamma)	80% Hb F	40 % Hb F	identique à l'adulte
30% Gower I (zéta-epsilon)	15% Gower I (zéta-epsilon)	20% Hb A	60% Hb A	
20% Gower II (alpha-epsilon)	20% Gower II (alpha-epsilon)			
	65% Hb F (alpha – gamma):			

Aller consulter le Tableau 5,2 en page 83

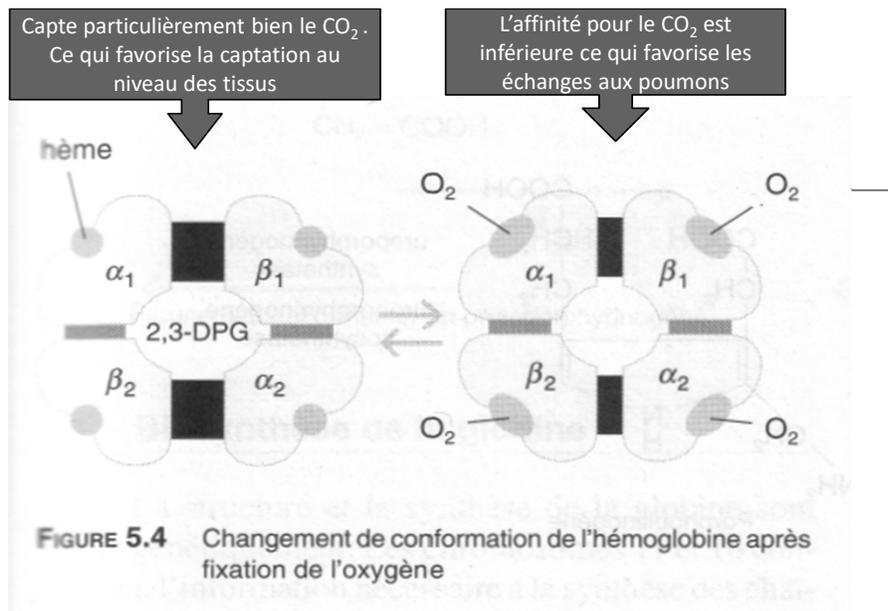
HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES ^(S6)

Transport de l'oxygène

- Majoritairement transporté par l'hémoglobine (oxyhémoglobine)
- L'affinité pour l'oxygène est influencée par le 2,3-DPG (voir: diapo 25)
- L'affinité est aussi influencée par le pH, la $[CO_2]$, la T°
- L'HB a une affinité 200 fois plus importante pour le (CO) monoxyde de carbone (carboxyhémoglobine)

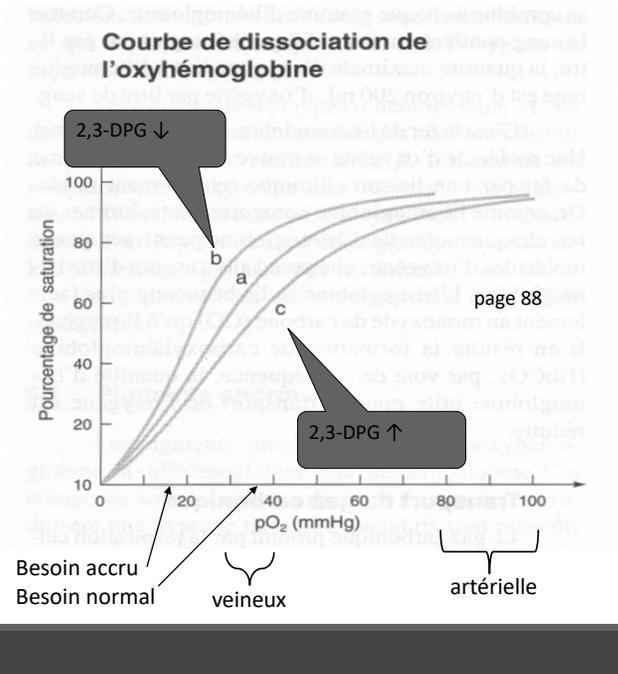
Transport du gaz carbonique (CO_2)

- Sous forme de CO_2 dissous : 5% Figure 5.11 page 88
- Sous forme de bicarbonate (H_2CO_3): 70%
(dans le GR « anhydrase carbonique ») Tableau 5.6 page 88
- Sous forme de Carbaminohémoglobine: 25%
 - Pas de liaison avec le fer
 - Liaison avec les groupements aminés des 4 chaînes de globine de la désoxyhémoglobine (surtout)



page 79

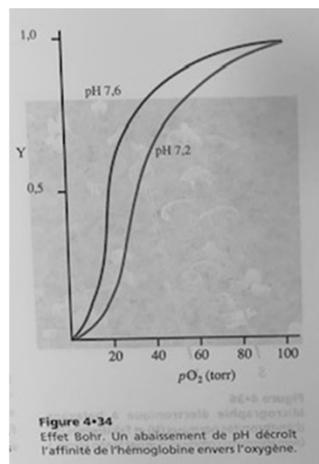
9h50



GAZ	artérielle	veineux
pH	7,35-7,45	7,32-7,42
pO ₂ (mmHg)	80-100	30-40
pCO ₂ (mmHg)	35-45	41-51
HCO ₃ (mmol/L)	22-26	24-28

Lorsque les hématies se trouvent au niveau veineux, l'hémoglobine libère l'O₂ selon le besoin. Il est même possible pour le corps humain d'ajuster l'affinité pour l'O₂ en contrôlant la concentration de 2-3 DPG.

COURBE D'AFFINITÉ DE L'HÉMOGLOBINE POUR O₂ EN FONCTION DU PH



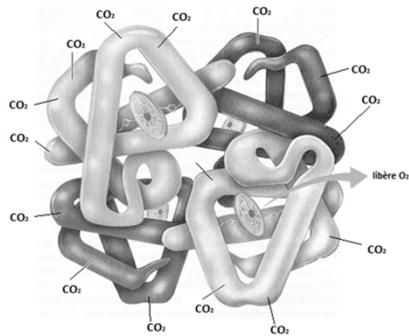
GAZ	artérielle	veineux
pH	7,35-7,45	7,32-7,42
pO ₂ (mmHg)	80-100	30-40
pCO ₂ (mmHg)	35-45	41-51
HCO ₃ (mmol/L)	22-26	24-28

Le corps est merveilleux...

Plus le sang s'approche des veinules, plus le pH est acide et plus l'hémoglobine libère de l'O₂

CARB AMINO HÉMOGLOBINE

Dioxyde de carbone Acide aminé



-L'hémoglobine transporte le CO_2 par une liaison aux acides aminés des 4 globulines (2 alpha et 2 bêta pour Hb A1).

-De plus, plus il y a de molécule de CO_2 de fixé à l'Hb, plus la molécule perd son affinité pour l' O_2 et le libère pour oxygéner les tissus.

-DONC: La carbaminohémoglobine est riche en CO_2 et pauvre en O_2

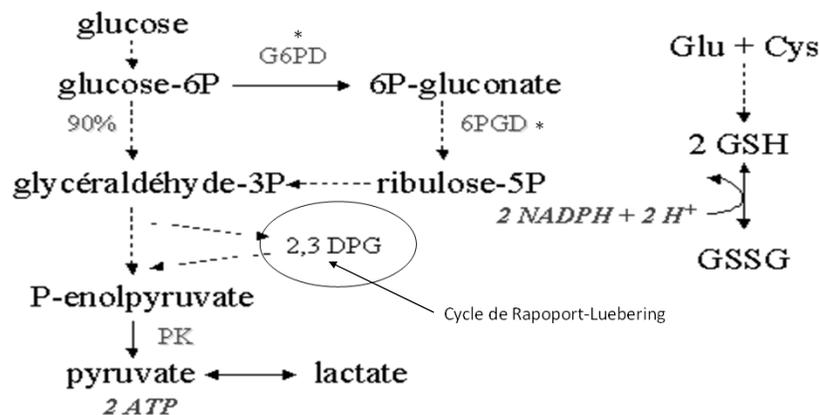
MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Glycolyse anaérobie : Cycle d'Embden Meyerhof = ATP (90 à 95 % du glucose)

Voie des pentoses phosphate: Fournir NADPH au GR (5 à 10 % du glucose)

Voie du Glutathion: Prévient l'oxydation

Embden-Meyerhof Pentoses phosphates Glutathion



MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Voie d'Embden-Meyerhof: (produit de l'ATP et du 2,3 DPG)

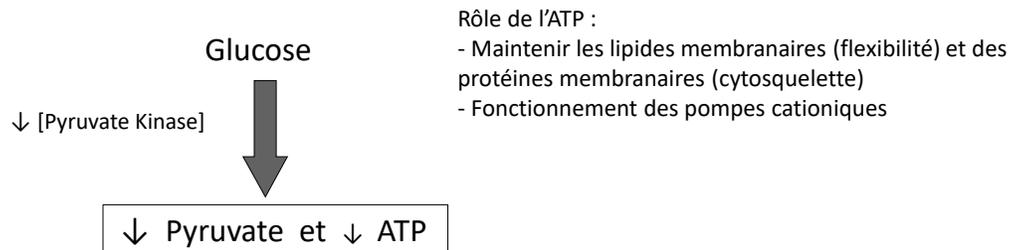
- 2 ATP : Fonctionnement des pompes à Na⁺
 - Maintien de l'intégrité des lipides et protéines de la membrane
 - Nécessaire à l'entrée du cholestérol, des phospholipides et des acides gras.
- 2 NADH : Réduction de la méthémoglobine (fer ferrique, 3+) inactive en hémoglobine (fer ferreux, 2+), donc le NADH est efficace pour la prévention de l'oxydation de l'hémoglobine.
- 2,3-DPG (diphosphoglycérate) : contrôle la distribution de l'oxygène aux tissus (avec la PO₂, la PCO₂ et le pH sanguin)

PATHOLOGIE: DÉFICIENCE EN G-6-PD

- Avec une ↓ [G-6-PD], il va y avoir une carence en NADPH
- Sans renouvellement du NADPH, le maintien de la fonction protectrice par le « Glutathion » ne sera pas possible.
- Les agents oxydants et le H₂O₂ seront plus concentrés dans le GR et les enzymes et surtout l'Hb seront alors OXYDÉS.
- Les enzymes seront moins actives et il va y avoir ↑ de la méthémoglobine qui va précipiter et créer des corps de HEINZ.

Conséquence : GR plus vulnérable à la dénaturation de l'hémoglobine et à la lyse.
N.B. : Les corps de Heinz ne sont pas visibles au Wright (coloration de routine)

PATHOLOGIE: DÉFICIENCE EN PYRUVATE KINASE



Résultats : Augmentation de la destruction des GR (mécanique et osmotique)
 Modification morphologique des GR (forme pathologique présente)

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU GR

Habituellement, tous les GR ont la même forme, le même diamètre et la même couleur

Ils sont très souples et déformables (capillaires)

Une anomalie de la membrane ou du contenu peut perturber leur déformabilité bloquant ainsi la microcirculation. Ceci pourrait causer des thromboses ou des anémies hémolytiques.

VIEILLISSEMENT ET DESTRUCTION DU GLOBULE ROUGE

Vieillessement du GR

- Diminution du bagage enzymatique
- Diminution des lipides membranaires
- Perte d'acide sialique (charges négatives)
- Sphérocytose avec diminution du volume et augmentation de la concentration en hémoglobine (précipité)
- Diminution du gradient osmotique : K diminue et Na augmente
- Augmentation de la méthémoglobine avec corps de Heinz
- Diminution de l'activité enzymatique de la glycolyse (amplification du problème)
- Augmentation de la fragilité osmotique et mécanique

Destruction du GR

- 80 % à 90 % des GR sont détruit par phagocytose sans libération d'HB dans le plasma
 - Destruction extravasculaire
- 10 % à 20 % de la destruction des GR est intravasculaire
- La rate est l'organe principal de la destruction des GR (érythrophagocytose)
- La moelle osseuse #2 et le foie #3 réalisent aussi de l'érythrophagocytose.
- Le foie est responsable de la destruction des GR gravement endommagés.

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Morphologie normale

- Disque biconcave
- Diamètre de 7.2 à 7.9 um
- VGM de 80 à 100 fL (MCV)
- TGMH de 26 à 34 pg (MCH)
- CGMH de 320 à 360 g/L (MCHC)

Anémie

- Déterminé par la concentration en hémoglobine (homme <130 g/L, femme <120 g/l)
- Anémie normocytaire normochrome
- Anémie microcytaire hypochrome
- Anémie microcytaire normochrome
- Anémie macrocytaire

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Variation de la taille du GR

Tableau 4.2 à la page 67

- ANISOCYTOSE.
- MICROCYTOSE.
- MACROCYTOSE.
- MÉGALOCYTOSE.

Variation de la couleur du GR

Tableau 4.3 à la page 68

- ANISOCHROMIE.
- HYPOCHROMIE.
- POLYCHROMATOPHILIE.

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Variation dans la forme du GR

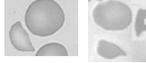
- POÏKILOCYTOSE. 
- ACANTHOCYTES. 
- CODOCYTES. 
- DACRYOCYTES. 
- ÉCHINOCYTES. 
- DRÉPANOCYTES. 
- ELLIPTOCYTES. 
- KÉRATOCYTES. 
- SCHIZOCYTES ou (SCHISTOCYTE) 
- SPHÉROCYTES. 
- STOMATOCYTES. 

Tableau 4.4 à la page 71 et 72

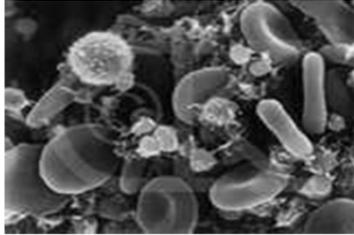


SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

Cours 11

FIN ÉRYTHROPOÏÈSE

Le fer : absorption, perte, réserve et transport

L'hémolyse intravasculaire et extravasculaire

SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

LECTURE OBLIGATOIRE

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé
 ◦ Chapitre 6, Le fer (Pages 95 à 101)

STRUCTURE QUATERNAIRE D'UNE MACROMOLÉCULE D'HÉMOGLOBINE

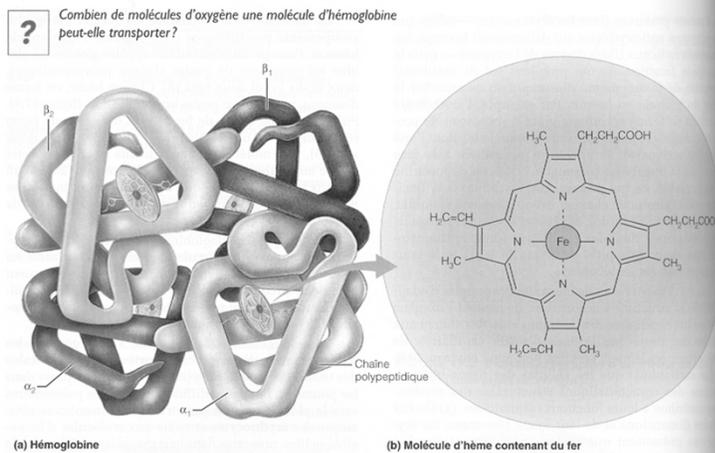


FIGURE 17.4 Structure de l'hémoglobine. (a) L'hémoglobine est composée d'une protéine, la globine, et d'hèmes, pigments contenant du fer. La molécule de globine est formée de quatre chaînes polypeptidiques : deux alpha (α) et deux bêta (β). Chaque chaîne est associée à un groupement hème apparaissant dans l'illustration sous forme d'un disque vert avec un atome de fer en son centre. (b) Structure d'un groupement hème.

Page 668,
 Marieb

RÔLE DU FER (p.95)

Rôle:

- Essentiel à la vie (respiration cellulaire)
- Constituant de l'Hb, de la myoglobine, des cytochromes, de la catalase et de la peroxydase.

Fer héminique:

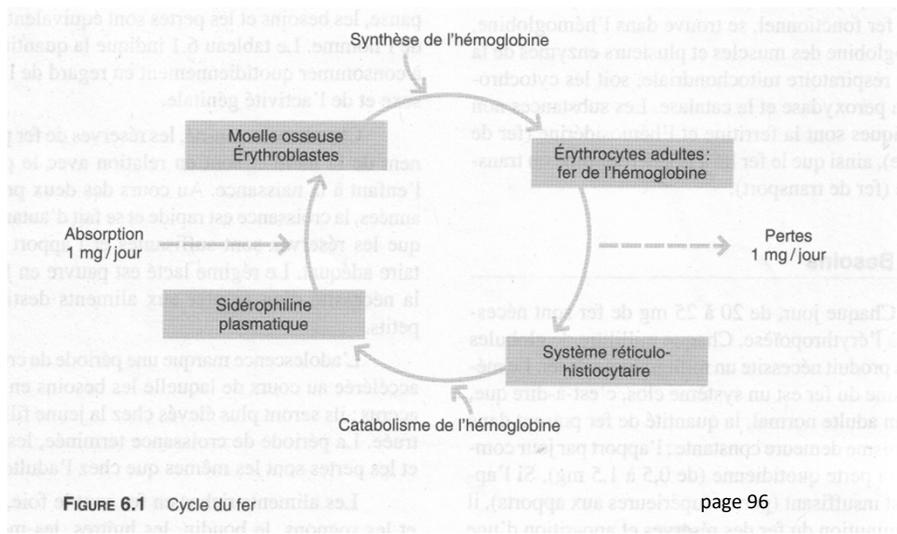
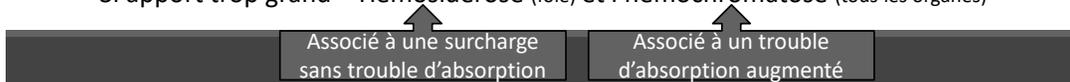
- Hémoglobine, myoglobine, cytochromes, catalase, peroxydase.

Fer non-héminique

- Ferritine, hémosidérine, transferrine (sidérophiline)

Pathologies associées au fer;

- Si apport trop petit = anémie ferriprive (AMH)
- Si apport trop grand = Hémosidérose (foie) et l'hémochromatose (tous les organes)



RÔLE DU FER: RÉSERVES (p.98)

Ferritine tissulaire:

- Elle peut contenir jusqu'à 4300 atomes de fer (Fe^{3+}).
- Elle contient généralement moins de 2000 atomes de fer
- C'est une forme de réserve soluble, facilement utilisable.
- Est situé principalement dans le SRH du foie, de la rate, de l'intestin, de la moelle osseuse et dans le plasma (ferritine plasmatique).

Hémosidérine:

- Contient plus de 2000 atomes de fer sous forme d'oxyde ferrique (Fe_2O_3).
- « Pourrait être de la ferritine saturée, précipitée et légèrement modifiée ».
- Situé principalement dans le SRH du foie (+) et de la moelle osseuse (+++).

RÔLE DU FER: SUIVI DES RÉSERVES ET TRANSPORTEUR (p. 97-98)

Ferritine plasmatique:

- Est un reflet des réserves de fer tissulaire.

Transferrine (sidérophiline):

- Permet le transport des molécules de fer pour une utilisation immédiate
- Chaque molécule peut fixer 2 atomes de fer ($3+$).
- Saturation de 20% à 45% (1/3)
- On peut mesurer la capacité de fixation de la transferrine ou le coefficient de saturation de la transferrine.

CARENCE EN FER (p.99)

Elle survient lorsque: page 99

- Manque d'apport alimentaire
- Besoin plus grand: Bébé, poussée de croissance, grossesse, lactation
- Pertes plus grandes : hémorragie chronique, menstruations abondantes, grossesses rapprochées (les femmes ont des réserves de fer 3X plus petite que l'homme)
- Un trouble d'absorption: diarrhée, interaction médicamenteuse (chélation).

Observation physiologique d'une carence :

- 1: diminution de la ferritine sérique (les réserves diminuent), GR normaux
- 2: Épuisement des réserves, le fer sérique et la ferritine sont abaissés, Hb diminuée, mais les GR sont normaux
- 3: Apparition d'une anémie microcytaire hypochrome, Fer sérique et ferritine très diminués.

SURCHARGE EN FER (p.99-100)

Elle survient par: page 99 et 100

- Absorption accrue de fer
- Apport important en fer
- Utilisation diminuée du fer
- Transfusions multiples (surtout lors d'hémolyse intra ou extra vasculaire)

- Peut causer l'Hémochromatose ou l'Hémosidérose

SURCHARGE EN FER (p. 95-96)

Hémosidérose

- **Apport trop important**
- Alimentaire et médicamenteuse
- La bière et le vin contiennent beaucoup de fer et l'alcool favorise l'absorption du fer.
- Anémie hémolytique: à cause des nombreuses transfusions
- **Utilisation trop faible**

Hémochromatose

- **Trouble de l'absorption**
- Surcharge cellulaire avec sclérose du tissu
- Foie en premier suivi du pancréas, du cœur, des testicules et des surrénales
- COMPLICATIONS: cirrhose, diabète sucré, trouble cardiaque, impuissance, ...

DISCUSSION SUR LA DESTRUCTION DES GR

Quand?

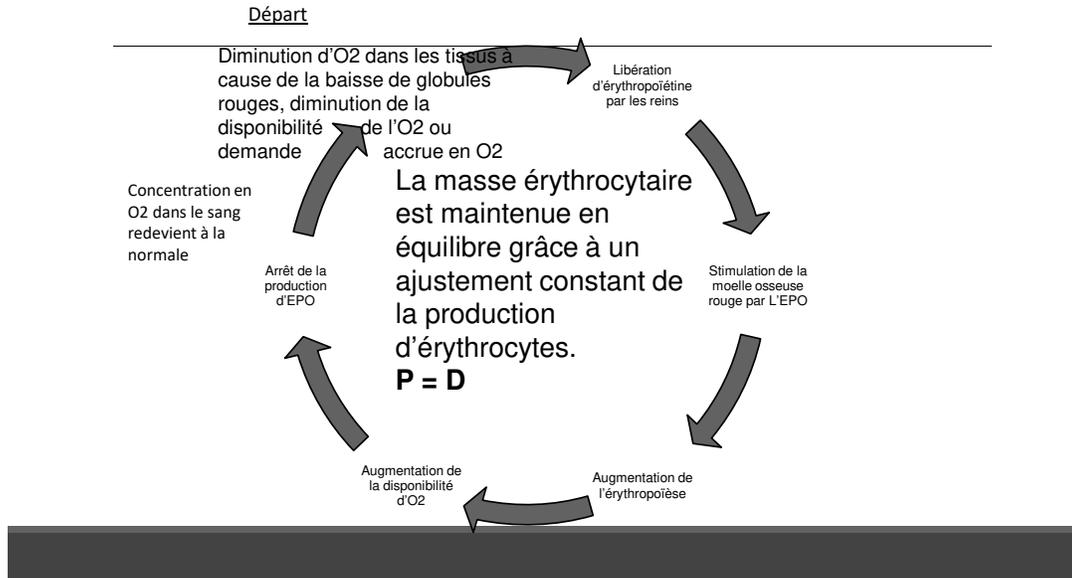
Comment?

Où?

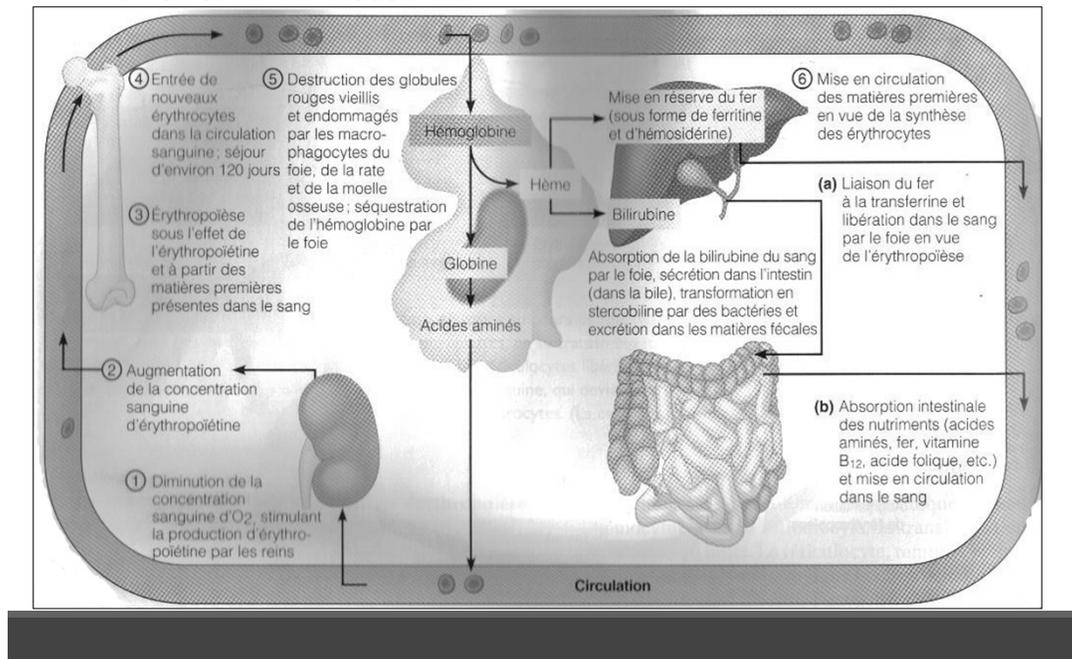
Complication possible?

10h10

CONTRÔLE DE LA PRODUCTION DE GLOBULES ROUGES



HÉMOLYSE EXTRA-VASCULAIRE



CATABOLISME DE L'HÉMOGLOBINE (p.89)

80% à 90% de la destruction normale des GR se fait sans libération d'hémoglobine dans le plasma.

La dégradation de l'hémoglobine dans le plasma produit un pigment toxique nommé: bilirubine (jaunisse, ictère)

Il est important de prévenir la dégradation de l'Hb en bilirubine libre

Voici les molécules qui préviennent l'apparition de bilirubine :

- Haptoglobine
- Hémopexine
- Albumine (transport de l'hème)
- Albumine (transport de la bilirubine)

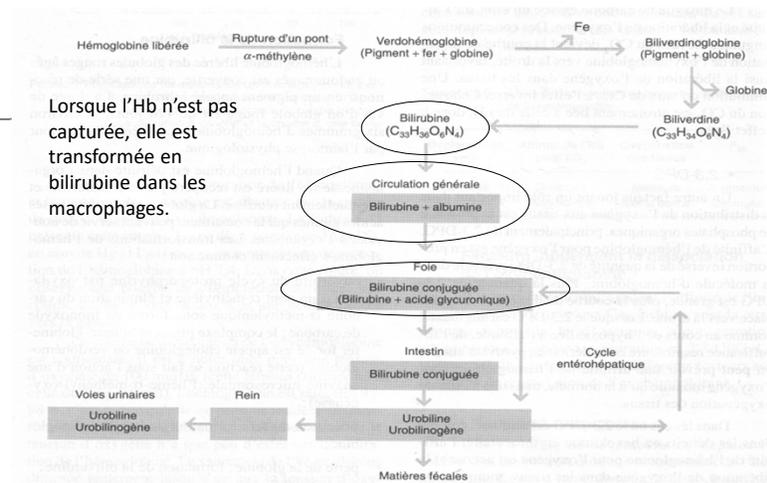
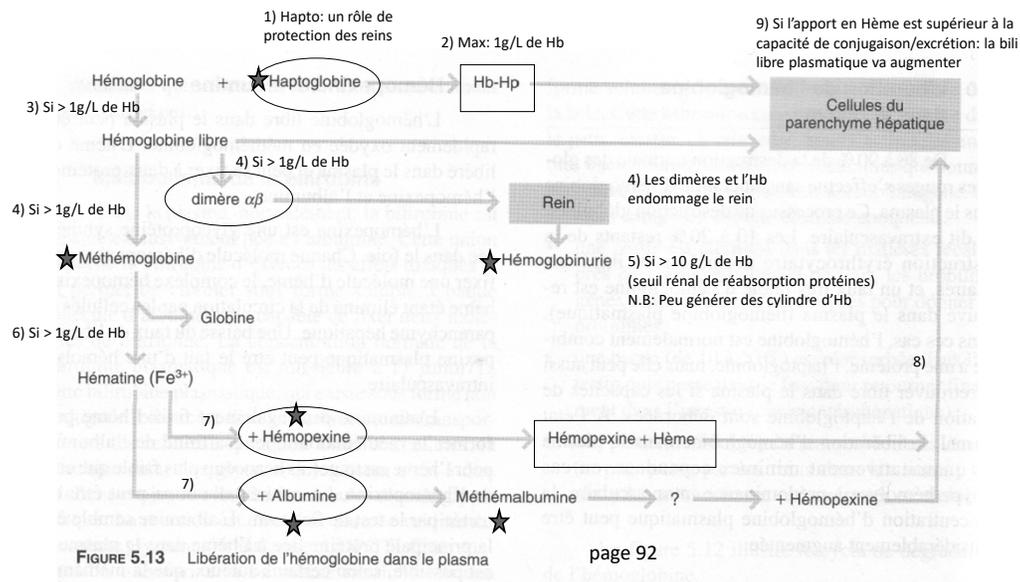


FIGURE 5.12 Cycle de la dégradation de la molécule d'hémoglobine

page 90



★ Indique les molécules qui peuvent être dosées en biochimie

CATABOLISME DE L'HÉMOGLOBINE ⁽⁵⁶⁾

Voici les organes qui préviennent l'apparition de bilirubine

- Foie (++++)
- Rein (+)

Consulter la figure 5.12 à la page 90

Consulter la figure 5.13 à la page 92

- Lors d'hyperhémolyse intravasculaire, comment vont réagir les tests suivants?

– Bilirubine indirecte	↑	– Méthémalbumine	↑
– Hémoglobine plasmatique	↑	– Urobilinogène / Urobiline urinaire	↑
– Haptoglobine	↓	– Hémoglobine urinaire	↑
– Hémopexine	↓	– Urobilinogène fécal	↑

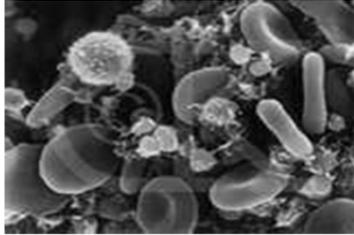


SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

Cours 12

THROMBOPOÏÈSE

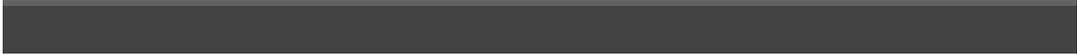
VITESSE DE SÉDIMENTATION (CHAP. 10)

LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 3, L'hématopoïèse (Pages 37 à 39)
- Chapitre 10, L'hémogramme, Sédimentation (Pages 188 à 190)

Lecture fortement suggérée

- Chapitre 8, Le thrombocyte (Pages 133 à 141)
- 

LA PLAQUETTE (THROMBOCYTE)

Définition : Thrombocytes, petite cellule sans noyau, retrouvée dans la circulation sanguine

Rôle : Protection de l'organisme (coagulation)

« Hémostase primaire »



PETIT RAPPEL SUR LA TAILLE DES DIFFÉRENTES CELLULES DE CHAQUE LIGNÉE DE L'HÉMATOPOÏÈSE

Hématies

Proérythroblaste: 20-25 um

Érythroblaste basophile: 16-18 um

Érythroblaste polychromatophile: 9-12 um

Érythroblaste acidophile: 9-10 um

Réticulocyte: 8-9 um

Hématies: 7-8 um

Granulocyte (Neutro. Baso. Éosino.)

Myéloblaste: 15-20 um

Promyélocyte: 15-22 um

Myélocyte: 15 um

Métamyélocyte: 15 um

Stab / Band: 12-14 um

Granulocyte mature: 12-14 um

PETIT RAPPEL SUR LA TAILLE DES DIFFÉRENTES CELLULES DE CHAQUE LIGNÉE DE L'HÉMATOPOÏÈSE

Monocyte

Monoblaste: <20 um

Promonocyte: >20 um

Monocyte: 15-20 um et 20-40 um

Plaquette

Mégacaryoblaste: 25-40 um

Mégacaryocyte basophile: 40-60 um

Mégacaryocyte granuleux : 60-100 um

Mégacaryocyte plaquettaire : 60-100 um ou PLUS

Plaquettes: 1-4 um

Lymphocytes

Lymphoblastes: 15-20 um

Prolymphocytes: 15-22 um

Grand Lymphocytes: 9-15 um

Petit Lymphocytes: 6-9 um

Tjs plus gros

MÉGACARYOBLASTE

Cytoplasme:

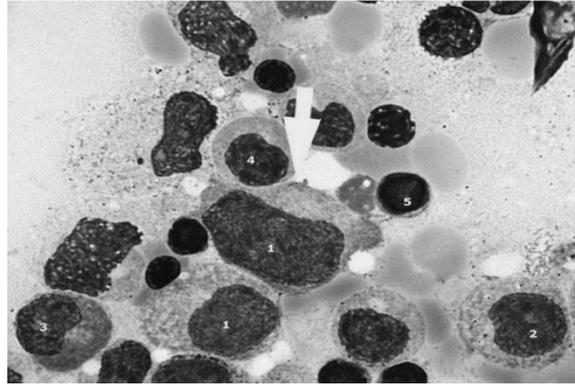
- ✓ basophile
- ✓ sans granulations

Noyau:

- ✓ rond, ovale ou réniforme
- ✓ chromatine fine
- avec quelques zones denses
- ✓ d'aspect feutré
- ✓ de 1 à 5 nucléoles

Taille:

- ✓ 25-40 µm



MÉGACARYOCYTE BASOPHILE (PROMÉGACARYOCYTE)

Cytoplasme:

- ✓ fortement basophile
- ✓ plus abondant

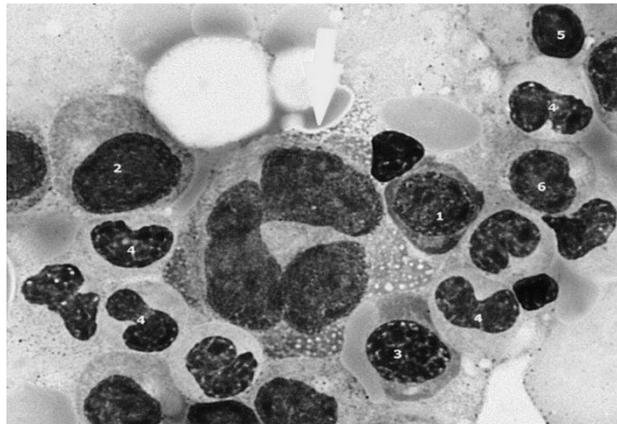
Noyau:

- ✓ irrégulier
- ✓ de forme sphérique en général
- ✓ chromatine à mailles plus ou moins grossières
- ✓ nucléoles à peine visibles

Granulations : Azurophiles fines et nombreuses

Taille:

- ✓ 40-60 µm



MÉGACARYOCYTE GRANULEUX

Cytoplasme:

- ✓ légèrement acidophile
- ✓ contours irréguliers

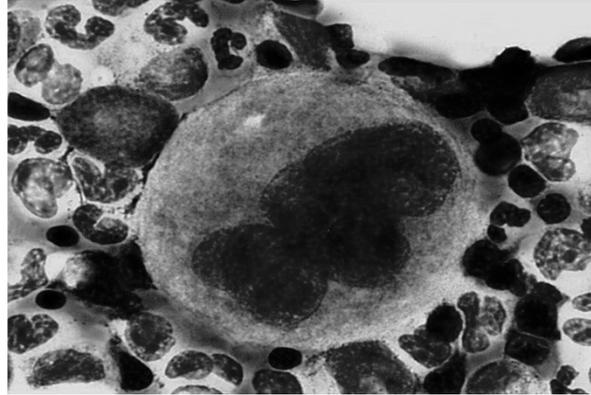
Noyau:

- ✓ très polymorphe, lobes plus ou moins nombreux
- ✓ chromatine dense, épaisse, sombre
- ✓ pas de nucléole

Granulations : nombreuses, rouge foncé (violacé)

Taille:

- ✓ 60-100 um



MÉGACARYOCYTE PLAQUETTAIRE (THROMBOCYTOGÈNE)

Cytoplasme:

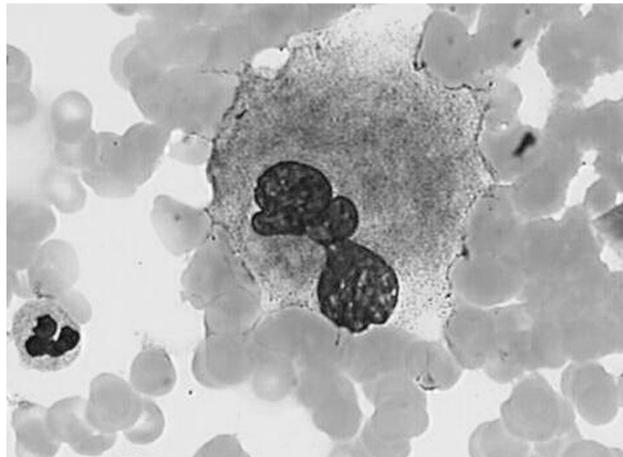
- ✓ granuleux ou exceptionnellement basophile

Noyau:

- ✓ pycnotique
- ✓ chromatine lisse, sans réseau visible
- ✓ pas de nucléole

Taille:

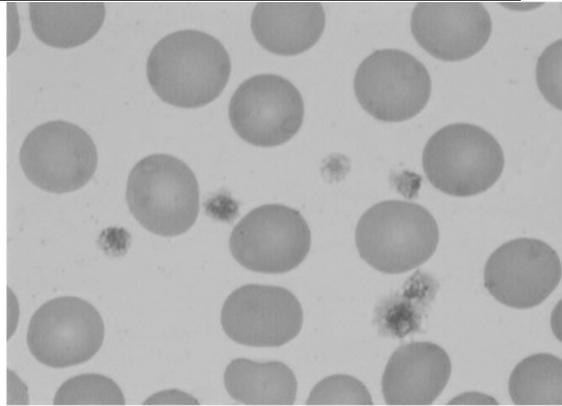
- ✓ 60-100 um ou plus



THROMBOCYTE p.133

Le thrombocyte comporte deux parties;

- ✓ l'hyalomère est la zone périphérique homogène, hyaline
- ✓ le chromomère (granulomère) est la partie centrale constituée de granulations



THROMBOCYTE p.134

- ✓ L'hyalomère :
 - ✓ Microtubules (Maintient de la forme discoïde et formation de pseudopodes)
 - ✓ Microfilaments (Contraction plaquettaire lors d'activation de la plaquette)
 - ✓ Canalicules
 - ✓ Ouverts: Vacuole et conduit (adsorption et concentration + sécrétion)
 - ✓ Denses: REL résiduel (contient principalement du Ca⁺⁺)
- ✓ Glycogène (Réserve d'énergie pour la plaquette « contraction »)

THROMBOCYTE p.135

- ✓ Le chromomère :
 - ✓ Granulations:
 - ✓ Alpha (plus petites et plus nombreuses, contenu très varié)
 - ✓ Denses (plus grandes et plus opaques)
 - ✓ Lysosomes (Impliqué dans l'autolyse plaquettaire)

Les granulations sont excrétées par les canalicules ouverts lors de l'activation des plaquettes
 - ✓ Mitochondries
 - ✓ Vacuoles

AMPLIFICATION ET MATURATION DE LA LIGNÉE PLAQUETTAIRE

Mégacaryoblaste :

ADN se réplique mais la cellule ne se divise pas...

(2 endomitoses)

4N à 8N

Mégacaryocytes basophiles :

(3 autres endomitoses)

Noyaux de 8N, 16N, 32N et 64 N

Temps de maturation : 5 jours

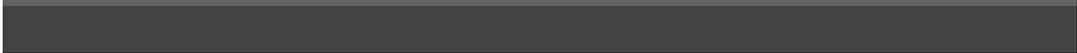
Régulation de la thrombopoïèse

- Court terme : réserves de plaquettes dans la rate
- Thrombopoïétine (TPO) : endomultiplication et maturation
- TSF ou Meg-CSF : différenciation des cellules souches

PASSAGE DES CELLULES DANS LE SANG

- Émission de pseudopodes à travers la paroi sinusoïdes de la moelle et rupture dans la circulation des pseudopodes.
- Passage des MGC plaquettaire à travers la paroi sinusoïdes et bris au niveau des capillaires pulmonaires.
- Rupture des MGC plaquettaire dans la moelle.
- On estime qu'un mégacaryocyte produit entre 1000 et 8000 plaquettes

Répartition

- 2/3 dans le sang
 - 1/3 dans la rate
- 

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

Déformabilité : déformables

Ils sont cependant discoïdes dans la circulation

Mobilité : elles ne sont pas mobiles

Formation de pseudopodes : augmente la surface membranaire pour faciliter les interactions avec les autres plaquettes et les facteurs de coagulation



VALEURS NORMALES

Dans le sang circulant : 130 à 440 x 10⁹/L

Les valeurs normales sont semblables chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né.

Production journalière: 35 à 45 x 10⁹/L nouvelles plaquettes arrivent dans le sang.

DURÉE DE VIE

9 à 12 jours dans le sang

Au laboratoire : la conservation est difficile

- On les conserve à 22°C dans un sac de plastique spécial, perméable aux gaz (O₂ et CO₂), mélangé doucement et constamment.
- Elles se conserveront 5 jours.

Détruite par la congélation ordinaire.

Pour conserver les plaquettes plus longtemps, elles seront congelées dans l'azote liquide.

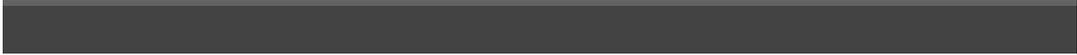
MORPHOLOGIE PLAQUETTAIRE

Population hétérogène, la taille varie de 1 à 4 μm de diamètre.

Lors d'une thrombopoïèse accélérée elles peuvent atteindre 10 μm de diamètre.

Elles sont de formes variables : disque régulier, étoile, cigare, papillon

Coloration : uniforme



PATHOLOGIES

Thrombocytopénies :

- Hémorragies
- Défaut de production des plaquettes
- Destruction excessive (anticorps)
- Séquestration splénique

Thrombocytoses :

- Syndromes myéloprolifératifs
- 

VITESSE DE SÉDIMENTATION

(p.188 à 190 L'Italien)

- Généralités :
 - Principe
 - La formation en rouleau, l'agrégation des GR et la force d'attraction sont responsables de la sédimentation d'un spécimen de sang. On mesure la sédimentation obtenue après 1 heure. Les tubes doivent absolument être parfaitement verticale.
 - But
 - Ce test n'a pas de valeur diagnostique s'il est employé seul et il n'est pas spécifique.
 - Aide à différencier des maladies qui ont des symptômes semblables ou pour le suivi de l'évolution d'une maladie comme l'arthrite rhumatoïde.
 - Exemples : élevé = infarctus / normal = angine
 - La vitesse de sédimentation est souvent proportionnelle à la gravité de la maladie.

VITESSE DE SÉDIMENTATION

(Lecture obligatoire: p.188 à 190 L'Italien)

- Généralités (suite) :
 - Valeurs de référence (Westergreen)
 - Homme : 0 à 15 mm/hr
 - Femme : 0 à 20 mm/hr
 - Enfant : 0 à 10 mm/hr
 - Valeurs pathologiques
 - >100 mm/hr : Myélome multiple, maladie de Hodgkin, certaine tumeur et la macroglobulinémie de Waldenström.
 - Augmentation modérée < 100 mm/hr : Maladie infectieuse et inflammatoire (très vaste), polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, hépatite aiguë, infarctus

VITESSE DE SÉDIMENTATION

Méthode de Wintrobe modifiée (CIUSSS de l'Estrie-CHUS)

- Méthode Wintrobe modifiée pour bien corrélérer avec Westergreen:
 - Valeurs de référence (Wintrobe modifiée)
 - Homme : 0 à 15 mm/hr
 - Femme : 0 à 20 mm/hr
 - Enfant : 0 à 10 mm/hr
 - Procédure:
 - Prendre 1000 uL de sang prélever sur EDTA et ajouter 250 uL de saline.
 - Bien mélanger et transférer dans un tube Wintrobe
 - Placer sur support spécialisé et laisser sédimenter 60 minutes
 - Faire la lecture immédiatement après 60 minutes.
 - Valeurs pathologiques
 - Idem à Westergreen

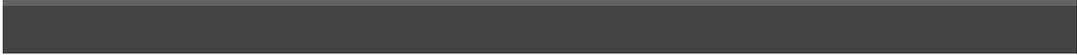
VITESSE DE SÉDIMENTATION

- Facteurs qui ACCÉLÈRENT la chute des GR (FAUX +):
 - La concentration élevée du fibrinogène
 - La concentration élevée d'alpha et de gamma globulines
 - Les macroérythrocytes en nombre important
 - Tube qui n'est pas parfaitement à la verticale
 - Température de la pièce augmentée (↓ la viscosité)
- Facteurs qui FREINENT la chute des GR (FAUX -) :
 - L'albumine ↑
 - La viscosité du plasma ↑
 - Les microérythrocytes }
 - Sphérocytes et drépanocytes (incapable de former des rouleaux)
 - Température de la pièce diminuée (↑ viscosité)
 - Test réalisé sur un spécimen réfrigéré

AU
TABLEAU

VITESSE DE SÉDIMENTATION

- Causes d'erreur :
 - Fait dans un délai > 2 heures T.P. ou > 6 heures 4°C
 - Concentration d'anticoagulant trop élevé (par dilution du sang surtout)
 - Verticalité des tubes
 - Vibrations excessives
 - Température de la pièce (de 20 à 25°C à l'abri du soleil)



Cours 13

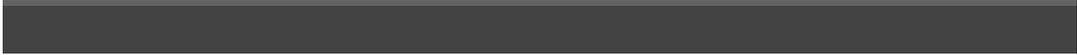
LEUCOPOÏÈSE



LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 3, L'hématopoïèse (Pages 39 à 45)
- Chapitre 7, Les globules blancs (Pages 118 à 130 : résumé de l'immunité humorale)



LE MONOCYTE

- Les monocytes demeurent seulement de 4 à 10 heures en circulation sanguine.
- Après cette période, ils cheminent dans les tissus pour devenir des histiocytes (pour une durée de vie moyenne de 60 jours)
- Les histiocytes ont un aspect différent des monocytes
 - Le noyau possède 1 à 2 nucléoles (possibilité hypothétique de se multiplier)
 - La cellule devient plus grande
 - Plusieurs vacuoles apparaissent
 - L'activité enzymatique des lysosomes augmente

HÉMATOPOÏÈSE

Lignée monocyttaire

- Monoblaste *
- Promonocyte *

◦ Monocyte

maturation

Lignée lymphocytaire

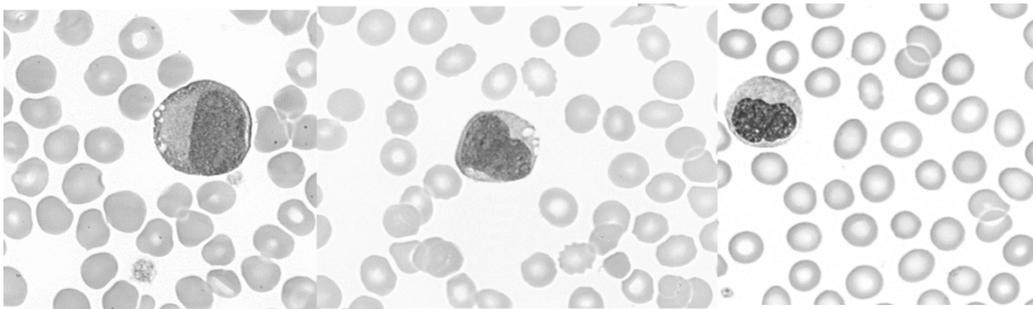
- Lymphoblaste (*)
- Prolymphocyte (*)
- Lymphocyte (*)
- Petit lymphocyte (*)
- Grand lymphocyte (*)

maturation

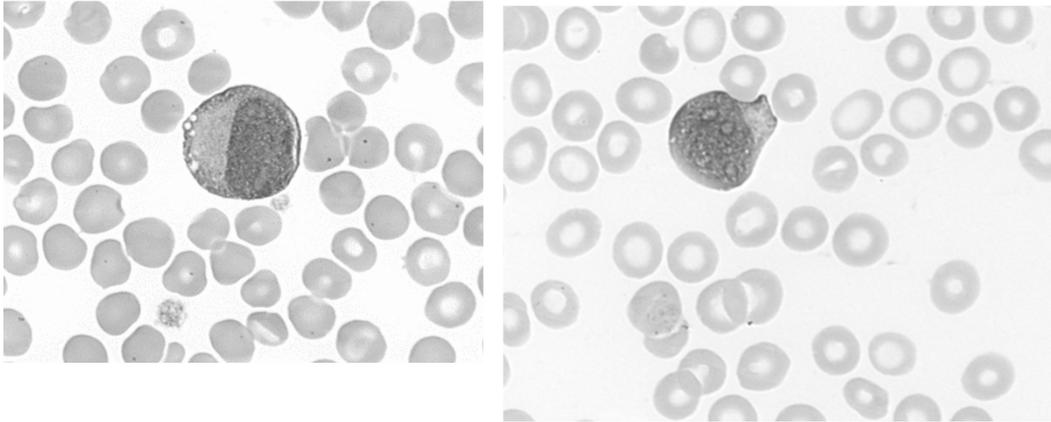
- L'amplification des monocytes reste incertaine. 2 ou 3 mitoses (*)
- Un monoblaste produirait probablement de 4 à 8 monocytes
- **Amplification**
- La lymphocytopoïèse compte 6 à 8 mitoses
- Un lymphoblaste produit donc entre 64 et 256 lymphocytes
- **Amplification**

Tableaux 3.11 et 3.12 p.39 et 41

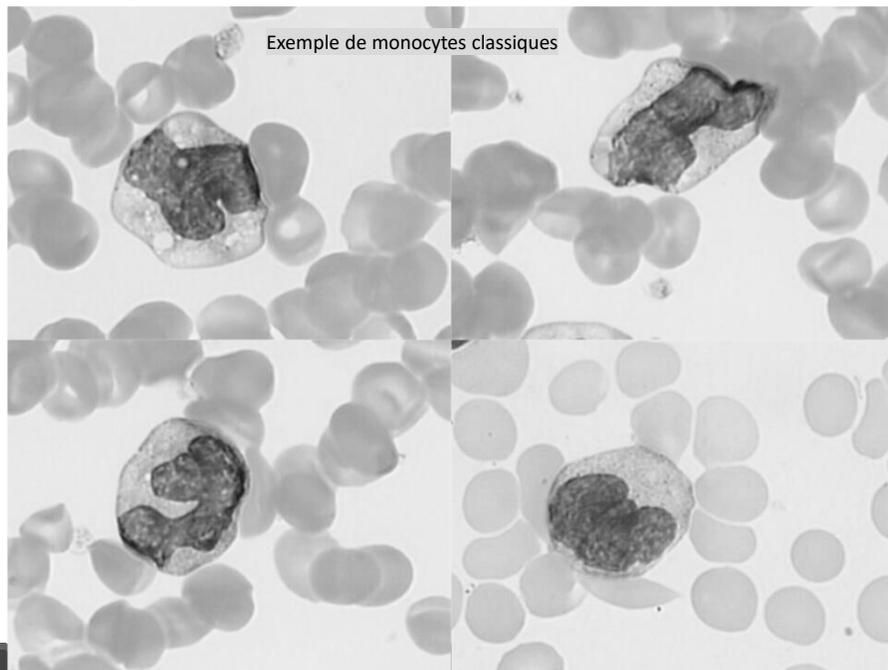
MONOBLASTE, PROMONOCYTE, MONOCYTE



MONOBLASTE VS MYÉLOBLASTE



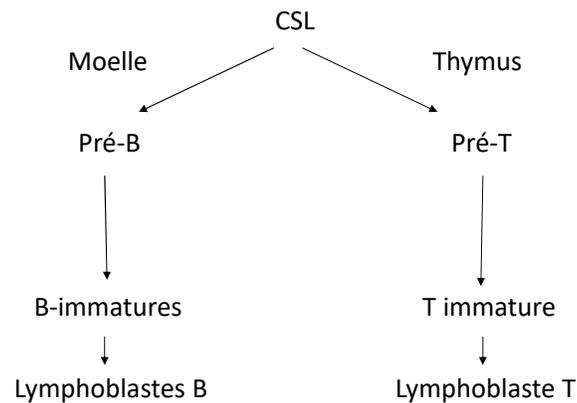
Il est impossible au microscope de différencier un monoblaste d'un myéloblaste



LES LYMPHOCYTES

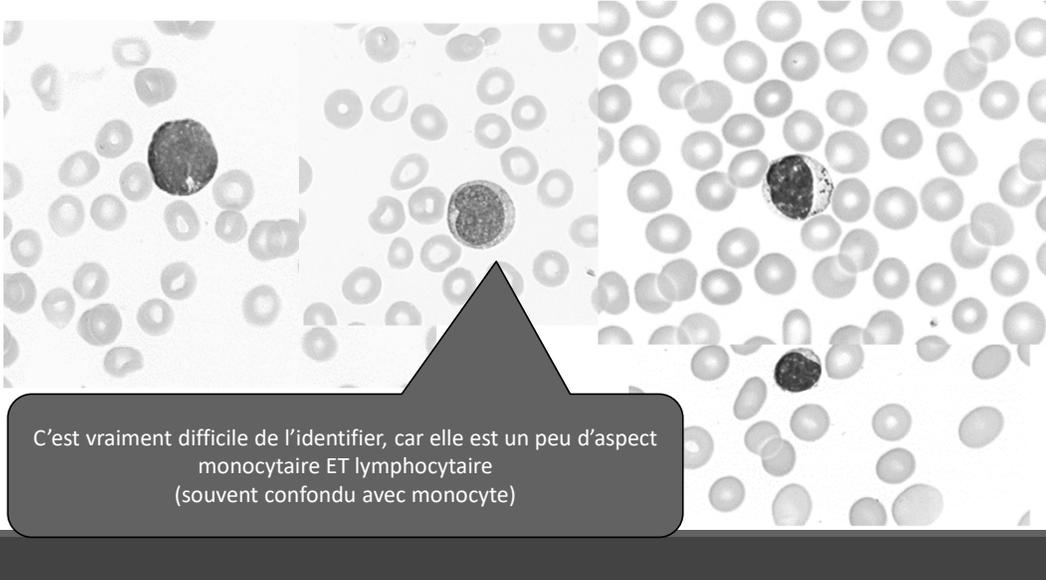
- Séquence de maturation
 - Lymphoblaste 15 à 20 um « organes lymphoïdes »
Noyau avec chromatine fine et généralement 1 seul nucléole avec un cytoplasme très basophile
 - Prolymphocyte 14 à 18 um « organes lymphoïdes » (rarement en circulation)
Grand noyau avec chromatine qui s'organise, le nucléole est présent, mais non visible avec les colorations de routines. Le cytoplasme est basophile et plus abondant.
 - Grand lymphocyte 9 à 15 um « en circulation »
Noyau avec chromatine dense en bloc, le nucléole est présent, mais non visible avec les colorations de routines. Le cytoplasme est basophile et plus abondant.
 - Petit lymphocyte 6 à 9 um « en circulation »
Noyau avec chromatine très dense en bloc. Le nucléole est présent, mais non visible avec les colorations de routines. Le cytoplasme est basophile, mais pratiquement non détectable (mince couronne).

LYMPHOCYTOPOÏÈSE



Allez consulter les tableaux 3.2 et 3.4 aux pages 27 et 29 de « L'italien »

LYMPHOBLASTE, PROLYMPHOCYTE, GRAND ET PETIT LYMPHOCYTE



LES LYMPHOCYTES

Les lymphocytes se divisent en 2 catégories:

1. Le Lymphocyte T

- Il ne produit pas d'anticorps, il produit des toxines. (Cytotoxine)
- Il assure, avec les granulocytes et les macrophages, la lyse des différents agents pathogènes.
- Régularise les réactions immunitaires (Interleukine)
- Conserve en mémoire l'information sur les agents pathogènes rencontrés (Tm)

2. Le Lymphocyte B

- Il va produire des anticorps en se transformant en plasmoblaste et ensuite produire plusieurs plasmocytes.
- Conserve en mémoire l'information sur les agents pathogènes rencontrés (Bm)

Figure 7.2
page 120
(L'Italien)

Schéma synthèse de l'origine
des différents lymphocytes et
dérivés

Tm / Bm / Thelper / NK
(tueuse) / Plasmocyte

Endroits où le contact avec les agents
infectieux survient

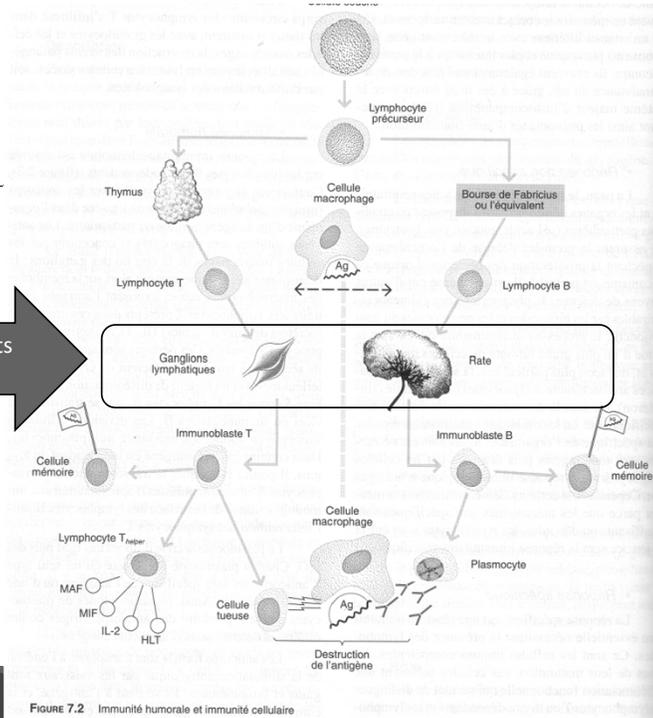


Tableau 7.4 page 122 (L'Italien)

TABLEAU 7.4 Caractéristiques des lymphocytes B et des lymphocytes T

	Lymphocytes B	Lymphocytes T
Origine	Moelle osseuse	Moelle osseuse
Différenciation	Moelle osseuse	Thymus
Durée de vie	Courte (majorité)	Longue et courte
Recirculation	Faible et lente	Intense et rapide
Localisations		
Rate	Follicules lymphoïdes de la pulpe blanche	Pulpe blanche
Ganglion	Follicules et centres germinatifs	Zone paracorticale et en périphérie des follicules
Sang	Environ 20 %	Environ 80 %
Rôles		
Immunité	Humorale	Cellulaire
Production d'anticorps	Synthèse	Régulation
Production de lymphokines	+	++
Cellules mémoire	+	+
Hypersensibilité	-	-
Rejet des greffes	Anticorps bloquants et cytotoxiques	-Cellules effectrices -Cellules cytotoxiques

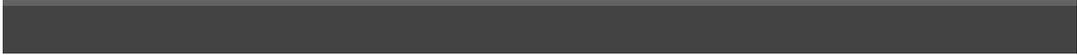
DIVERSITÉ CHEZ LES LYMPHOCYTES

- On retrouve plusieurs types de lymphocytes
(population hétérogène mais d'apparence semblable)
 - Les lymphocytes cytotoxiques (CTL)
 - Les grands lymphocytes granuleux appelés également large granular lymphocytes (LGL).
« Cytotoxique également »
 - Les lymphocytes NK sont des cellules tueuses naturelles
 - Les lymphocytes killer sont les lymphocytes tueurs sollicités par un Ag spécifique.
 - Les lymphocytes B
 - Les lymphocytes suppresseurs sont des lymphocytes ayant une capacité suppressive
 - Les lymphocytes « Helper » sont des lymphocytes ayant une capacité amplificatrice
 - Les lymphocytes à mémoire (T et B)
- Les lymphocytes à vie longue ont une durée de vie moyenne de 4 ans (+/-2) et certains peuvent même vivre jusqu'à 20 ans

PARTICULARITÉS DES LYMPHOCYTES

- Les lymphocytes ont la capacité de passer:
 - de la lymphe au sang
 - du sang à la lymphe
 - du sang aux tissus
 - des tissus au sang
- Capacité de pinocytose (petite vacuole)
- Capacité de retransformation blastique
(pour produire plasmocyte)

LE PLASMOCYTE

- On le retrouve généralement dans les tissus, il est rarement aperçu dans la circulation sanguine.
 - Le plasmocyte est une usine de production d'immunoglobuline.
 - Chaque clone produit un seul anticorps spécifique.
 - La basophilie excessive du cytoplasme est causée par l'abondance du RER.
 - La zone claire dans le cytoplasme est attribuable à l'appareil de Golgi (excrétion des Ac)
- 

LE PLASMOCYTE

Valeur normale des plasmocytes:

- Retrouvé dans les organes lymphoïdes
 - On les retrouve qu'en très faible quantité dans la circulation sanguine.
 - Après une leucoconcentration, ils représentent moins de 1% de la population des GB
 - Dans la moelle osseuse, ils représentent de 1 à 3% des cellules nucléées
- 

LES LEUCOCYTES (PLASMOCYTES) (12)

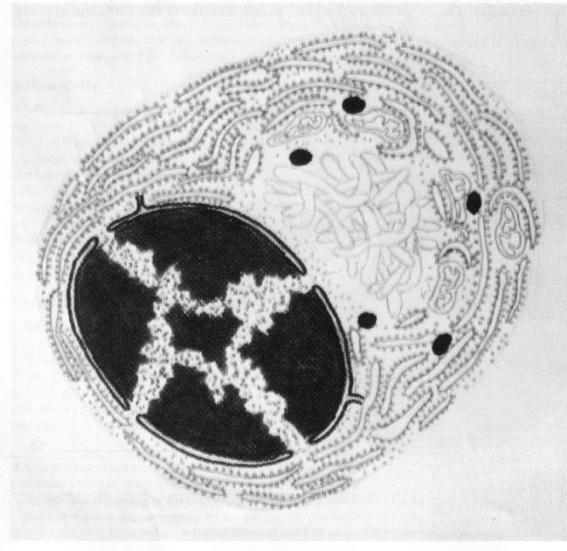
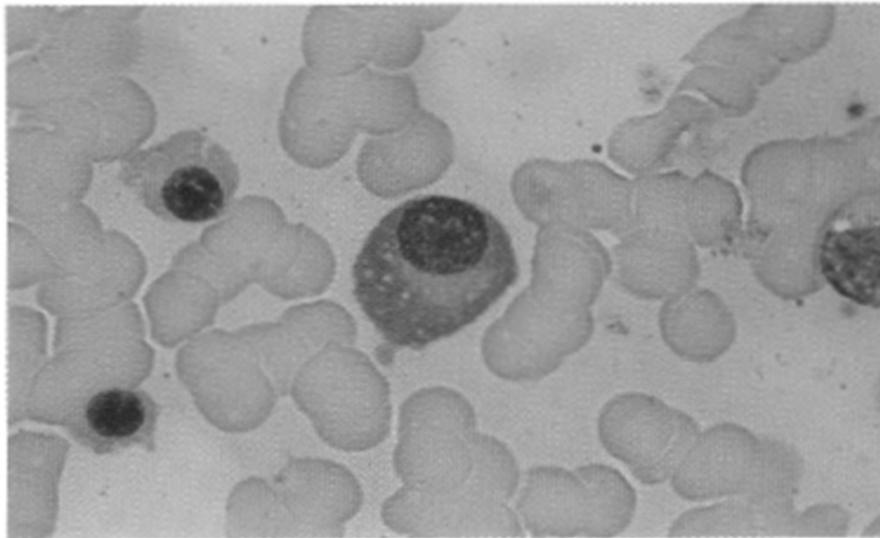
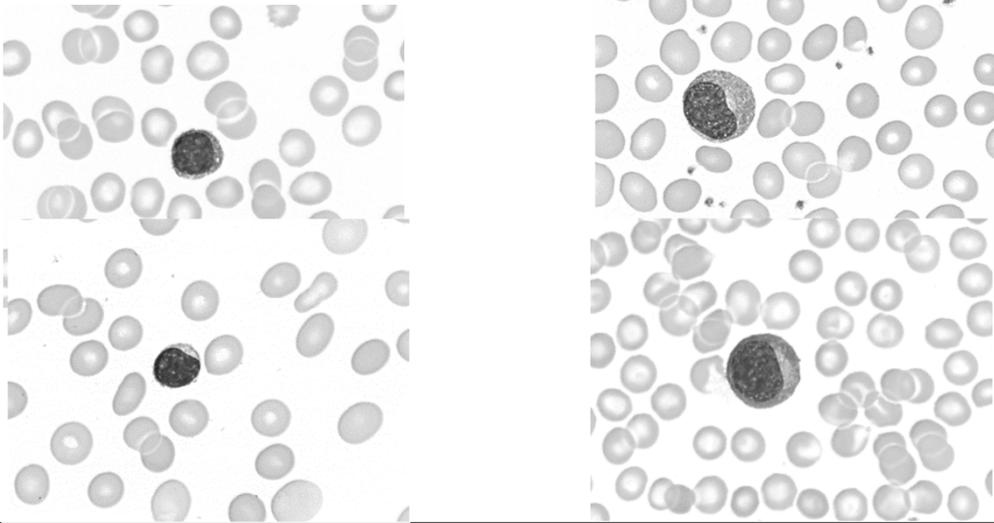


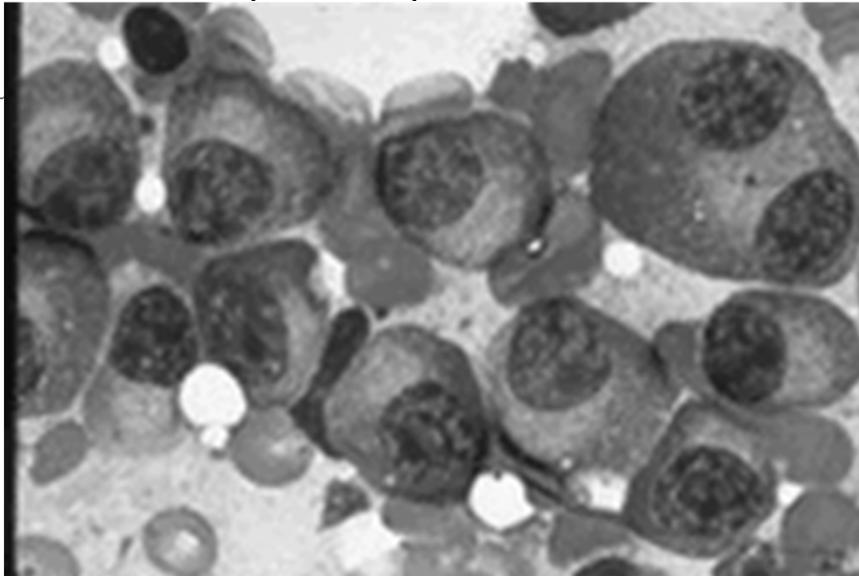
Planche 21 (Koepe): Plasmocyte et 2 érythroblaste polychromatophile



LYMPHOCYTE VS PLASMOCYTE

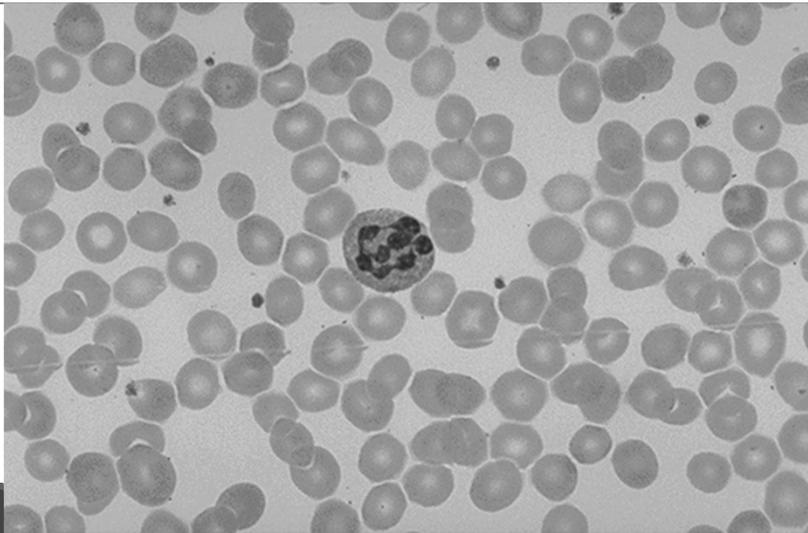


PLASMOCYTES (MOELLE)



Particularités morphologiques des leucocytes

HYPERSEGMENTATION (≥ 6 SEGMENTATIONS)

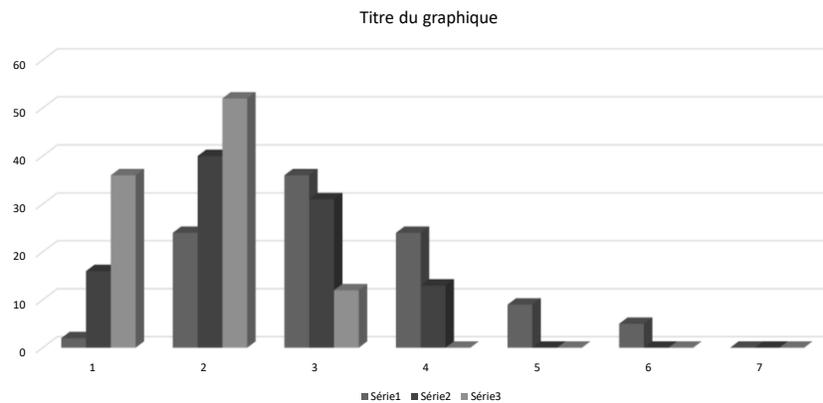


HÉMOGRAMME ^(S4)

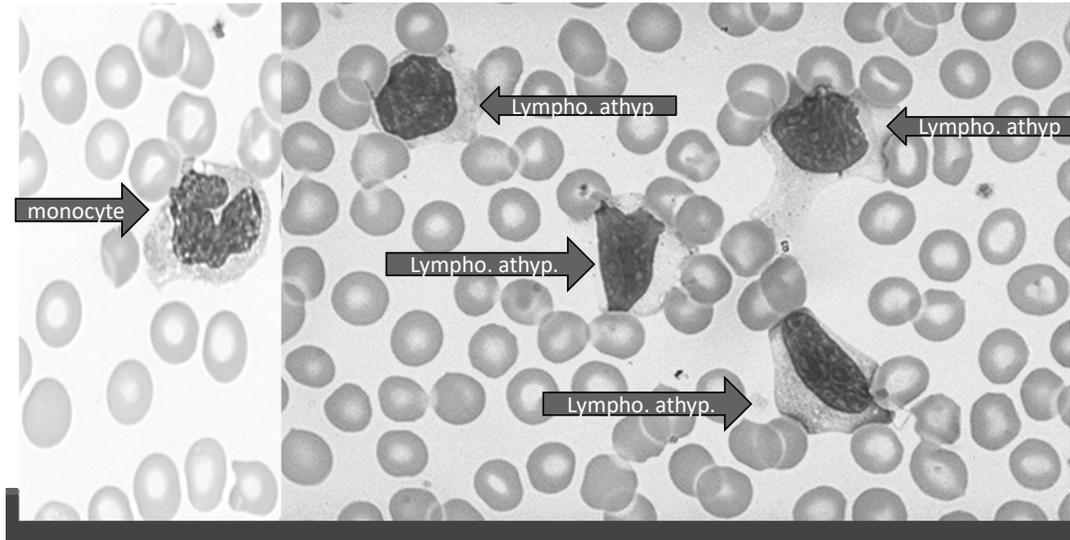
Formule d'Arneth p. 182

- Il est possible d'évaluer le degré de maturation des granulocytes par l'application de la formule d'Arneth
- Normalement, 50% des granulocytes ont entre 2 et 3 lobes et seulement 5% ont plus de 5 lobes
- Cette technique n'est plus utilisée, mais l'expression déviation à gauche ou à droite de la formule d'Arneth est encore présente dans les laboratoires.

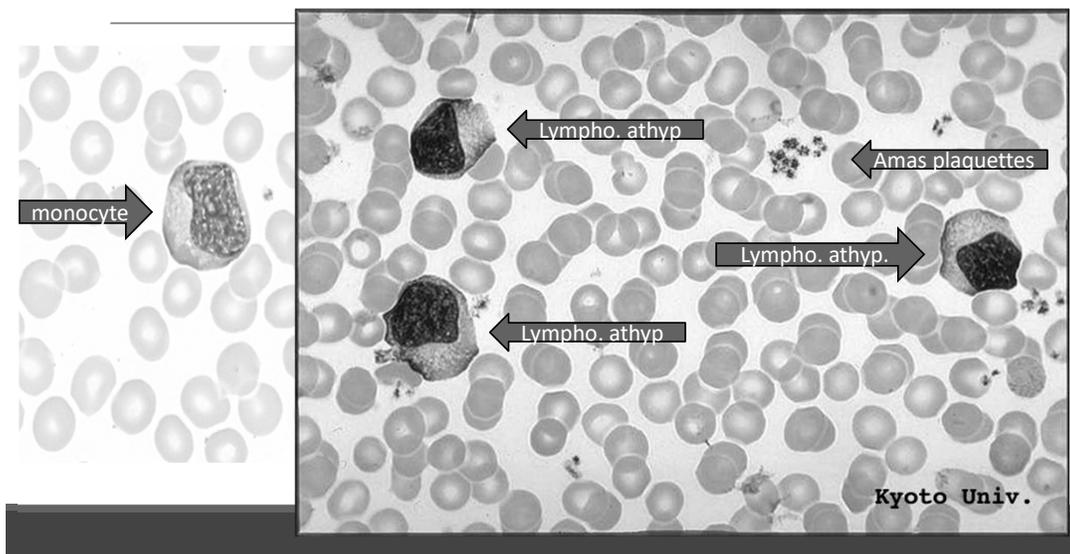
HISTOGRAMME DE LA SEGMENTATION DES GRANULOCYTES (FORMULE D'ARNETH)



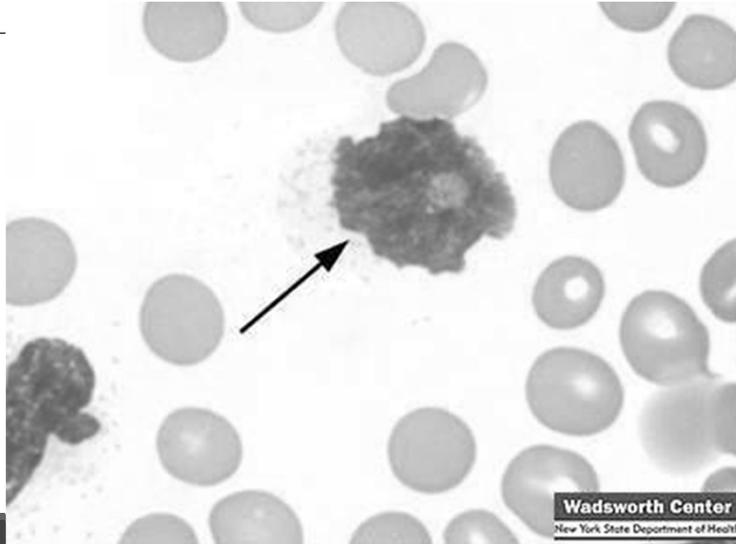
LYMPHOCYTES ATYPIQUES (26)



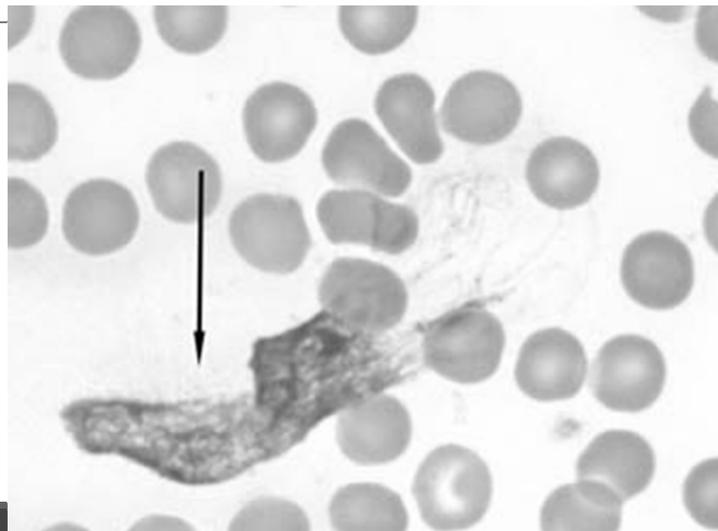
LYMPHOCYTES ATYPIQUES (27)



OMBRE DE GUMPRECHT (28)

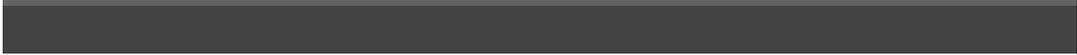


OMBRE DE GUMPRECHT (29)



Cours 14

RÔLE DES LEUCOCYTES



LECTURE FORTEMENT SUGGÉRÉE

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 7, Les globules blancs (Pages 107 à 117)
- 

LEUCOCYTES

Définition : cellules nucléées qui circulent dans le sang périphérique

Fonction : Défense de l'organisme contre les envahisseurs étrangers (bactéries, virus, autres antigènes étrangers)

LIGNÉES LEUCOCYTAIRES

Lignée Granulocytaire :	<u>valeur absolue</u>	<u>valeur relative</u>
- Neutrophiles :	1,4 à 6,6 x 10 ⁹ /L	(0.58-0.68)
- Éosinophiles :	0,0 à 0,5 x 10 ⁹ /L	(0.00-0.05)
- Basophiles :	0 à 0,2 x 10 ⁹ /L	(0.00-0.015)
Lignée Lymphocytaire :		
- Lymphocytes :	1,2 à 3,5 x 10 ⁹ /L	(0.20-0.38)
Lignée Monocytaire :		
- Monocytes :	0,0 à 0,5 x 10 ⁹ /L	(0.02-0.09)

LEUCOCYTES

Augmentation ou la diminution et la présence de cellules immatures = signe d'anomalie

Augmentation : Leucocytoses $> 11 \times 10^9 /L$

- Physiologique: après un repas
grossesse
après des exercices
émotions (stress, excitation, douleur)
exposition au froid ou à la chaleur
...
- Pathologique : Leucémie, réaction leucémoïde, infection

LEUCOCYTES

Diminution : Leucopénie $< 4,5 \times 10^9 /L$

- Pathologique : Leucémie, ...
- Secondaire à certains traitements:
 - Psychiatrique
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie

RÔLES DES LEUCOCYTES

Granulocytes et monocytes:

- Assurent la lutte contre les divers agents infectieux grâce à leur capacité de phagocytose (principalement les bactéries)
- Immunité innée.

Lymphocytes :

- Responsable de l'immunité cellulaire et humorale (principalement les virus)

NEUTROPHILES



- Taille: 12-14 μm
- Noyau: segmenté 2 à 5 lobes
- Chromatine: dense, en mottes.
- Nucléoles: non
- Cytoplasme: acidophile
- Granulations: spécifiques

GRANULES DES NEUTROPHILES

2 types de granules : Primaires et secondaires.

Primaires : Apparaissent aux stades promyélocytes.

- Myéloperoxydase
- Lysosyme
- Hydrolase acide
- Phosphatase acide
- ...

Secondaires : Apparaissent aux stades myélocytes.

- Collagénase
- Gélatinase
- Aminopeptidase
- Transcobalamine I
- ...

DURÉE DE VIE (NEUTROPHILES)

Moelle osseuse: un séjour de 7 à 10 jours

+

8 à 12 heures dans le sang

+

Termine leur vie dans les tissus environ 5 jours

La durée de vie totale des neutrophiles est d'environ 15 jours.

Les neutrophiles meurent dans les tissus

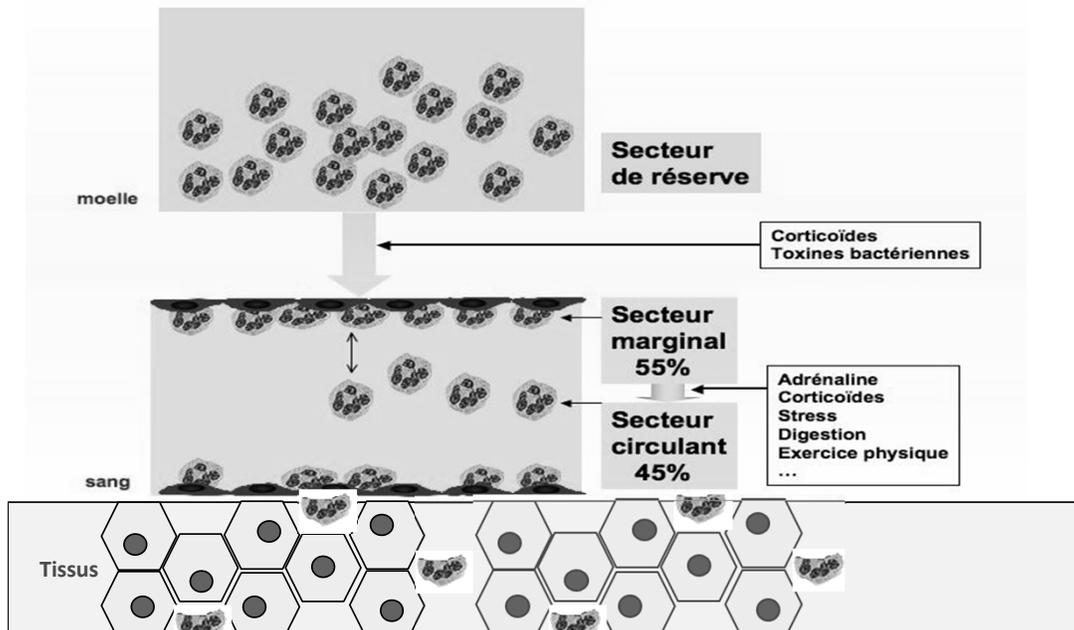
COMPARTIMENTS (NEUTROPHILES)

Quatre compartiments

- Moelle osseuse : Granulocytes médullaires
 - Circulant : Granulocytes circulants
 - Marginal : Granulocytes accolés aux parois des vaisseaux
 - Tissulaire: Dans les tissus
-
- Ils sont aussi identifiés comme :
 - Le pool médullaire
 - Le pool circulant
 - Le pool marginal
 - Le pool tissulaire

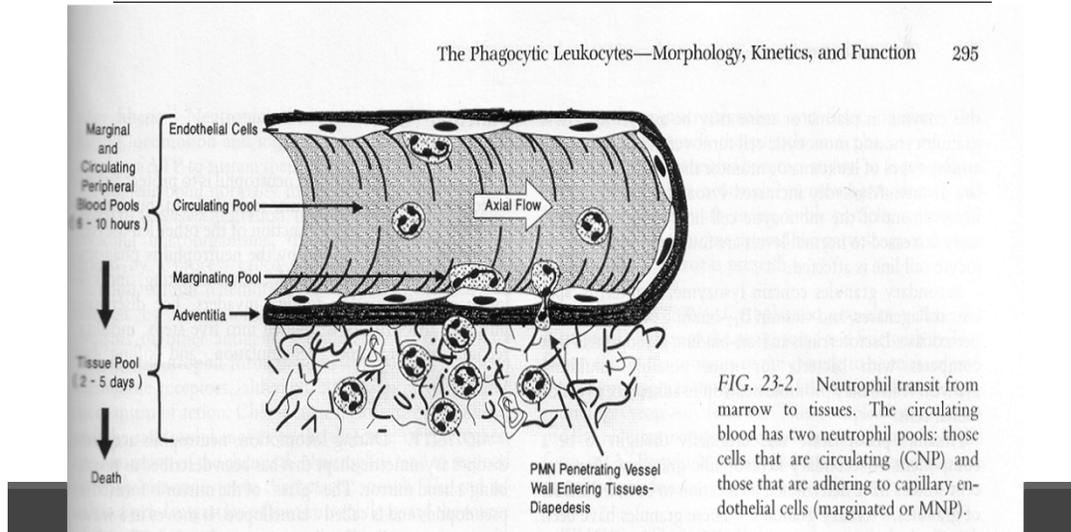


LES COMPARTIMENTS



LES COMPARTIMENTS

Figure 23.2 page 295 (Koepke)



RÔLES (NEUTROPHILE)

Défense contre les infections bactériennes

- Il reconnaît les agents étrangers,
- Il adhère à ceux-ci,
- Il les phagocyte,
- Exerce son action bactéricide,
- Il digère l'agent étranger.

Il sécrète des molécules pour attirer les autres leucocytes

- Chimiotactisme

Il intervient dans le processus inflammatoire

PROTÉINES MEMBRANAIRES DU NEUTRO

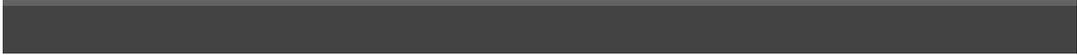
Molécules d'adhésion : interaction avec les autres cellules ou la matrice extracellulaire

- Sélectines : adhésion aux cellules endothéliales
- Intégrines : adhésion aux cellules endothéliales

Récepteurs :

- Pour le fragment Fc des Ig
- Pour le complément : C3b, C4b, C5a
- Pour les facteurs de croissance : GM-CSF, IL-1, IL-3

Protéines antigéniques



MOBILITÉ DU NEUTROPHILE

Les neutrophiles sont capables de se déplacer par la formation de pseudopodes qui permettent à la cellule de ramper.

Le mouvement est facilité par les propriétés d'adhérence et de déformabilité.

La mobilité permet aux neutrophiles de passer du sang vers les tissus.



MOBILITÉ DU NEUTROPHILE

Il y a 3 types de déplacement des neutrophiles

- Migration spontanée: au hasard et limitée
- Chimiocinésie : migration au hasard qui est accélérée sous l'effet de divers facteurs.
- **Chimiotactisme** : Propriété de se déplacer dans une direction précise sous l'effet de substances qui les attirent ou les repoussent.

CHIMIOTACTISME DU NEUTROPHILE

Substances chimiotactiques

- Bactéries
- Exotoxines bactériennes
- Endotoxines bactériennes
- Complexes Ag-Ac
- Constituants du complément (C5a, C5-6-7)

- PAF (platelet activator factor)
 - Pourquoi le PAF a-t-il un effet chimiotactique sur le neutrophile?

MIGRATION DES NEUTROPHILES

4 étapes

- Roulement (rolling)
- Activation
- Adhésion
- Diapédèse

Dans les conditions normales : les neutrophiles s'attachent faiblement aux cellules endothéliales dus aux molécules de faible affinité (les sélectines)

MIGRATION DES NEUTROPHILES

1ère étape : **Roulement (Rolling)** :

Le neutrophile roule sur la paroi des vaisseaux sanguins en utilisant les sélectines. Si le neutrophile entre en contact avec des produits bactériens (LPS) ou des produits pro-inflammatoire (LTB_4 , IL-8, fragment du complément), il entre alors dans la deuxième étape.

LPS = Lipopolysaccharide

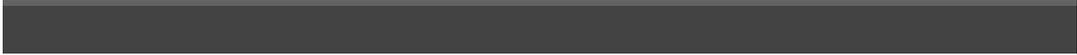
MIGRATION DES NEUTROPHILES

2e étape : **Activation**

Une fois activé, le neutrophile exprime de nouvelles molécules de surface : Molécule de haute affinité, les intégrines

3e étape : **Adhésion**

Fixe les neutrophiles à la paroi des vaisseaux sanguins → Adhésion ferme



MIGRATION DES NEUTROPHILES

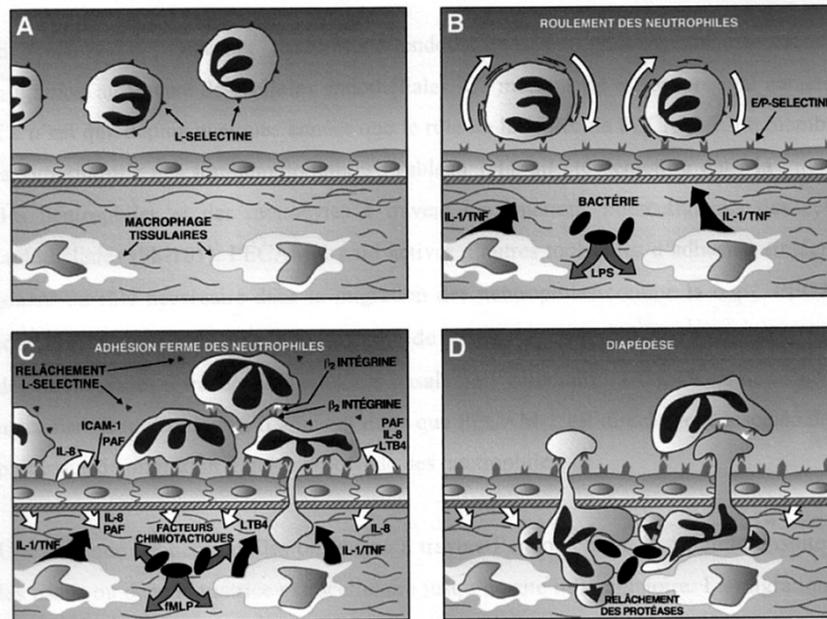
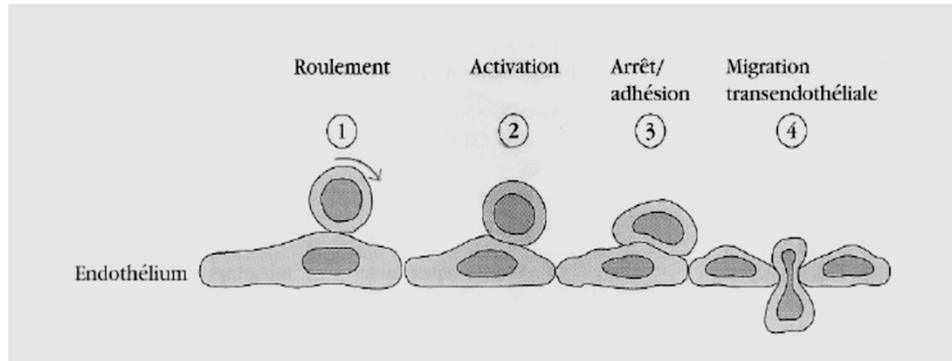
4e étape : **Diapédèse**

Réorganisation du cytosquelette du neutrophile pour qu'il se faufille à travers les cellules endothéliales.

Il va être guidé par les agents chimioattractants (LTB₄, IL-8)



SCHÉMA DES 4 ÉTAPES DE MOBILITÉ DES NEUTROPHILES



PHAGOCYTOSE DU NEUTROPHILES

Étapes de la phagocytose

1^{er}: Adhérence de la particule à phagocyter

2^e: Formation d'une vacuole de phagocytose (phagosome)

3^e: Libération du contenu des granulations dans le phagosome (dégranulation)

4^e: Destruction de la particule phagocytée (bactéricide)

5^e: Digestion puis rejet des produits de la digestion (exocytose)

OU mort de la cellule...

N.B.: Le neutrophile peut aussi phagocyter des particules enrobées d'IgG (opsonisées)

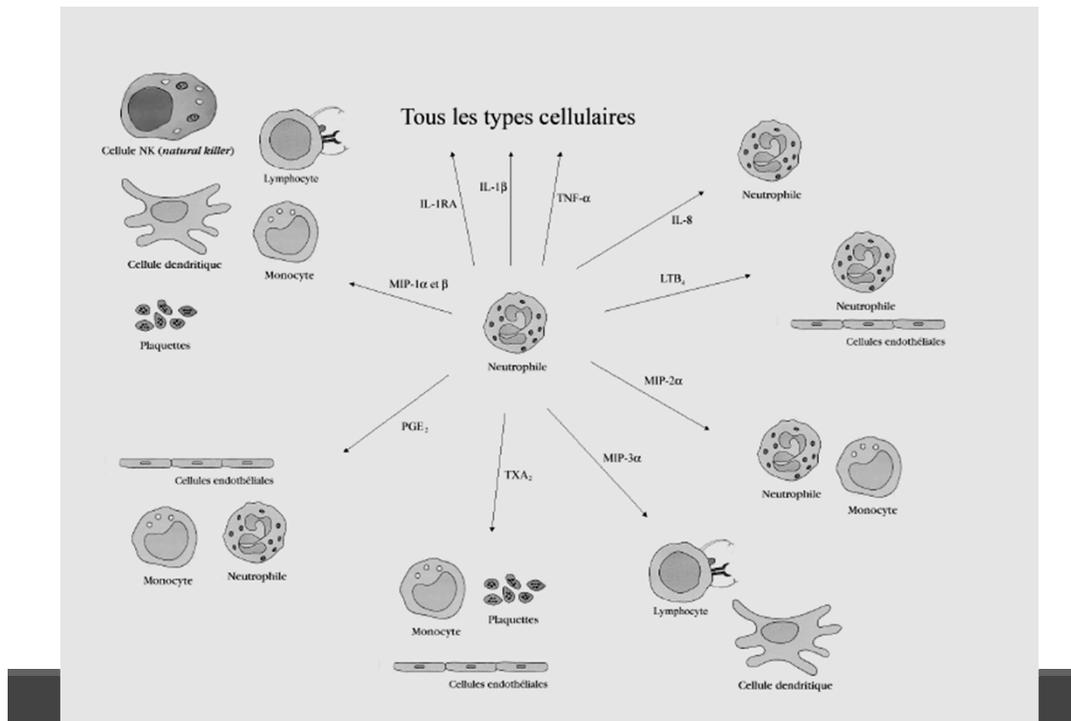
SÉCRÉTION CHEZ LE NEUTROPHILE

Les granules des neutrophiles sont libérés dans le milieu environnant :

- réaction inflammatoire locale.

Le bris ou la destruction des neutros entraîne alors la libération d'agents chimiotactiques:

- Des nouveaux granulocytes vont arriver.



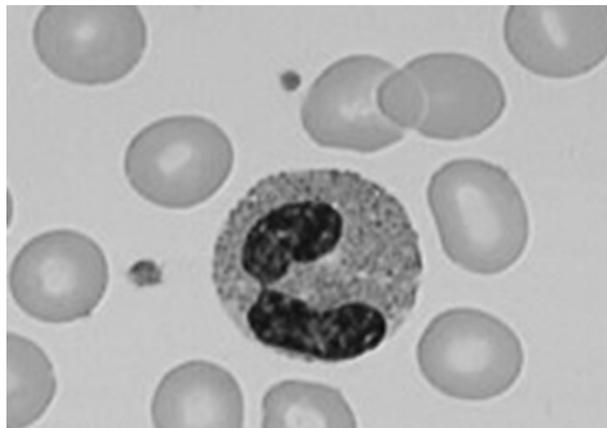
ÉOSINOPHILE

Cytoplasme:

- ✓ rose
- ✓ granulations orange, rondes ou ovoïdes, nombreuses

Noyau:

- ✓ bisegmenté
- ✓ chromatine dense



GRANULES DES ÉOSINOPHILES

4 types de granules :

Primaires, secondaires, petites granules et les microgranules

Primaires : Apparaissent aux stades promyélocytes, ce sont des lysophospholipases

Secondaires:

- HISTAMINASE, PEROXIDASE,
- MBP (major basic protein, 50%),
- ECP (eosinophil cationic protein, 30%).
- EDN (eosinophil derived neurotoxin),
- EPO (eosinophil peroxidase),
- Collagénases et β -glucuronidase.

GRANULES DES ÉOSINOPHILES

Petites granules : (invisibles au microscope optique)

- Complexe enzymatique qui contient de l'arylsulfatase, de la phospholipase D et de la phosphatase acide

Microgranules :

- Système de transport tubulo-vésiculaire.

RÔLES (ÉOSINOPHILES)

Phagocytose des complexes antigènes-anticorps

- Très faible comparativement aux neutrophiles

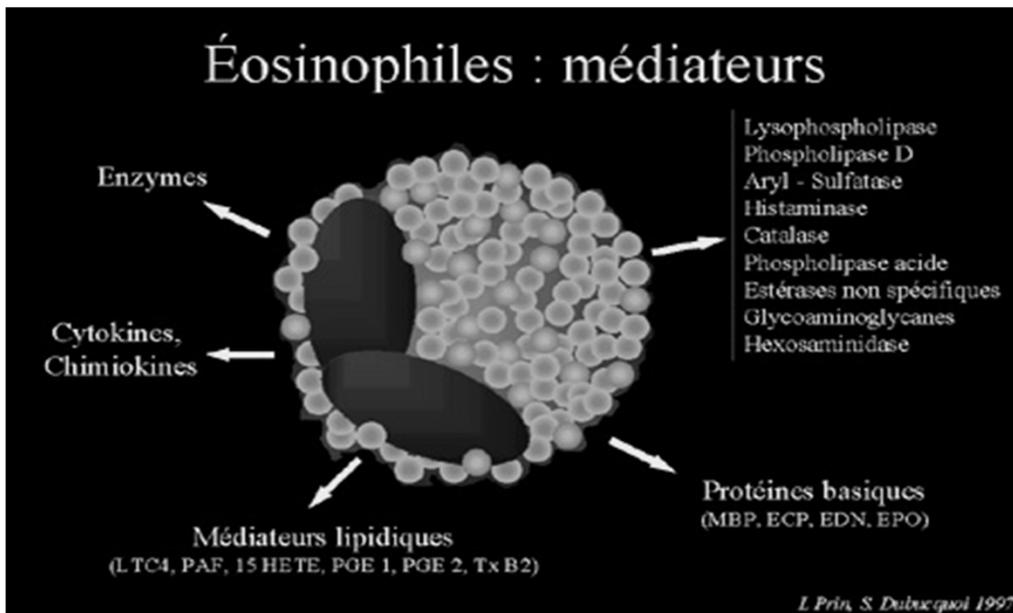
Destruction de certains parasites

- Stade larvaire seulement par la MBP, EPO, ECP et EDN

Modulation des réactions d'hypersensibilité I (réactions allergiques d'origine respiratoire et dermatologique)

Transport du plasminogène :

- Rôle dans la coagulation (fibrinolyse)



PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES (ÉOSINOPHILES)

Aspect à l'état vivant: cellules sphériques, capables de se déformer dans la circulation

Mobilité :

- Quitte la moelle pour aller dans le sang par diapédèse.
- Mouvement semblable aux neutrophiles, mais plus lent.

CHIMIOTACTISME (ÉOSINOPHILES)

Principales substances chimiotactiques des éosinophiles:

- Constituant du complément (Complexe C5-6-7)
- Les complexes Ag-Ac
- La fibrine
- Le FCE (facteur chimiotactique des éosinophiles) sécrété par les mastocytes et les basophiles.
- Les lymphokines sécrétées par les lymphocytes sensibilisés
- Les prostaglandines

BACTÉRICIDE (ÉOSINOPHILES)

Le pouvoir bactéricide est moindre que le neutrophile, car il ne renferme pas de lysozyme ni de phagocytine.

Quantité de H_2O_2 ↑ dans phagosome, mais cela n'augmente pas son pouvoir bactéricide

DURÉE DE VIE (ÉOSINOPHILES)

Dans la moelle osseuse: un séjour de 3 à 6 jours

Dans la circulation : un séjour de 6 à 8 heures

Dans les tissus : plusieurs jours (maximum 10 j.)

On le retrouve dans les poumons, le tractus digestif, la peau, les reins, l'utérus, ...

La durée de vie totale des éosinophiles est d'environ 15 jours.

Les éosinophiles meurent dans les tissus

VALEURS NORMALES (ÉOSINOPHILES)

Sang : 0,05 à 0,3 x10⁹/L soit 1 à 3% (SI 0.01 à 0.03)

Variation diurne : ↑ la nuit, ↓ le jour

Éosinophile circulant : seulement 1% des éosinophiles

Compartiment tissulaire > compartiment circulant

(200 éosino)

(1 éosino)

La moelle en renferme une grande quantité :

- Réserve facilement disponible

ANOMALIES

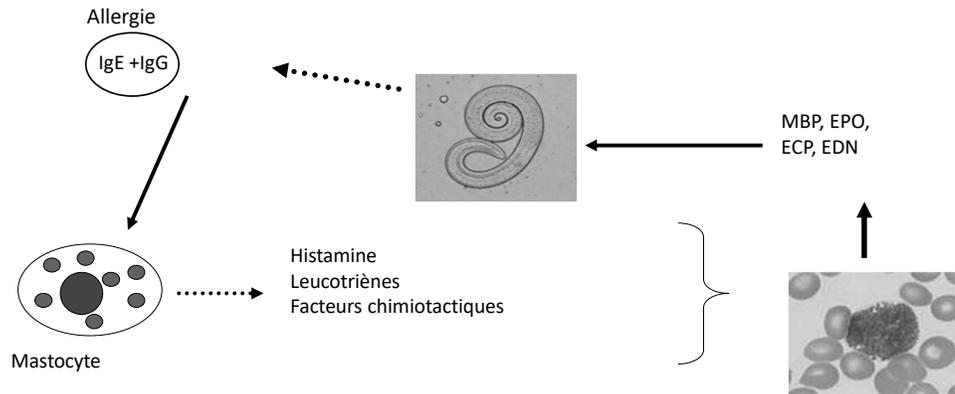
Éosinophilie

- Allergies (indirect)
- Dermatose
- Infection parasitaire
- Empoisonnement
- Injection d'histamine
- Leucémie myéloïde chronique

• Eosinopénie

- Inflammation
- Traitement au cortisol

ÉOSINOPHILES ET LES PARASITES



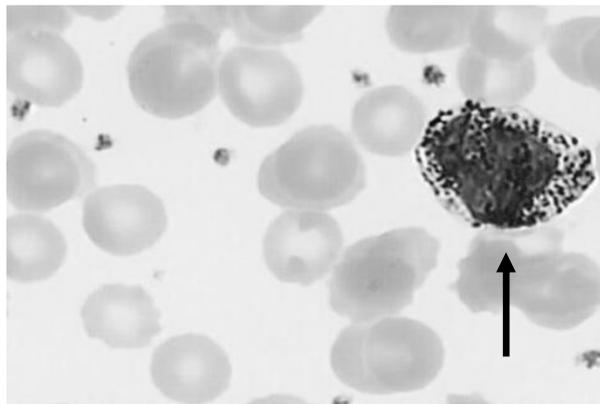
BASOPHILE

Cytoplasme:

- ✓ rose
- ✓ granulations basophiles, presque noires, très nombreuses

Noyau:

- ✓ segmenté
- ✓ peu visible, car caché par les granulations
- ✓ Chromatine homogène



GRANULES DES BASOPHILES

2 types de granules : Primaires et secondaires.

Primaires : Apparaissent aux stades promyélocytes.

- Avec la maturation, les granulations secondaires sont prédominantes.

Secondaires: Apparaissent aux stades myélocytes.

- **Histamine**
- **Enzymes lysosomiales**
 - Déshydrogénase
 - Décarboxylase
 - Peroxydase
- **Héparine**

RÔLES ET IMPLICATIONS (BASOPHILES)

Lutte contre les éléments parasitaires avec l'interaction des éosinophiles et des IgE

Réactions d'hypersensibilité immédiate (type I) avec l'interaction des neutrophiles, des macrophages et des plaquettes.

Réaction d'hypersensibilité retardée (type IV)

Dans les foyers d'inflammation, ils libèrent le contenu de ses granulations (histamine)

- Action de l'histamine :
 - vasodilatation, augmentation de la perméabilité des capillaires, chimiotactisme.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES (BASOPHILES)

Aspect à l'état vivant :

Circulation : cellule sphérique, capable de se déformer.

Mobilité :

- Quitte la moelle pour aller dans le sang par diapédèse.
- Mouvement amiboïde plus lent que les éosinophiles.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES (BASOPHILES)

Chimiotactisme : sensibles à certains agents chimiotactiques

- La fraction C5a du complément
- Les lymphokines

Phagocytose : Capable de phagocytose, mais moins que les autres granulocytes

SÉCRÉTION DES BASOPHILES

Caractéristique principale des basophiles

- **Dégranulation :**
 - Histamine
 - Héparine
 - FCE
 - Facteur activateur des plaquettes (PAF)
- **Substances qui favorisent la dégranulation :**
 - Complexe antigène-anticorps (IgE et IgG)
 - La peroxydase des éosinophiles
 - Les protéines cationiques des neutrophiles

DURÉE DE VIE (BASOPHILES)

Difficile à mesurer (petit nombre de cellules)

Durée de vie de toute la lignée basophile :

- 8 à 12 jours.

Temps de transit dans le sang entre 5 et 8 heures

Les basophiles meurent dans les tissus

ANOMALIES (BASOPHILE)

Basophilie : **Leucémie myéloïde chronique**

Varicelle, variole

Sinusite chronique

Cirrhose du foie

Hypothyroïdie

Basopénie : Rare et difficile à reconnaître, car la valeur normale sanguine est très faible.

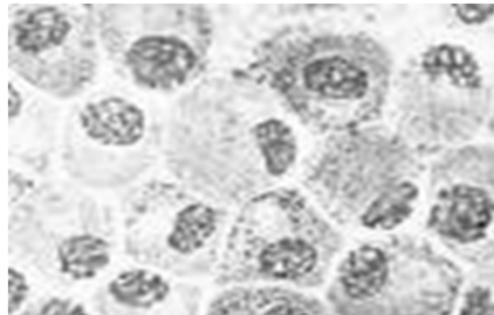
- Traitement : Radiothérapie, chimiothérapie
- Maladies : Hyperthyroïdie, rhumatisme articulaire aigu

MASTOCYTES

Cellules qui ressemblent à un basophile, mais présent dans le **tissu**

Tissus conjonctifs de la peau, muqueuse des voies respiratoires et gastro-intestinales

Granules : Histamine, héparine



LE MONOCYTE

Le monocyte

- Les monocytes demeurent seulement de 4 à 10 heures en circulation sanguine.
- Après cette période, ils cheminent dans les tissus pour devenir des histiocytes (pour une durée de 60 jours et plus)
- Les histiocytes ont un aspect différent des monocytes
 - Le noyau possède 1 à 2 nucléoles (possibilité hypothétique de se multiplier)
 - La cellule devient plus grande
 - Plusieurs vacuoles apparaissent
 - L'activité enzymatique des lysosomes augmente

LE MONOCYTE

DURÉE DE VIE DES GR: 120 jours

DURÉE DE VIE DES GB:

- GRANULOCYTE:
 - Environ 15 jours pour les neutrophiles.
 - Environ 15 jours pour les éosinophiles.
 - De 8 à 12 jours pour les basophiles.
- Monocyte:
 - environ 60 j (2 mois)

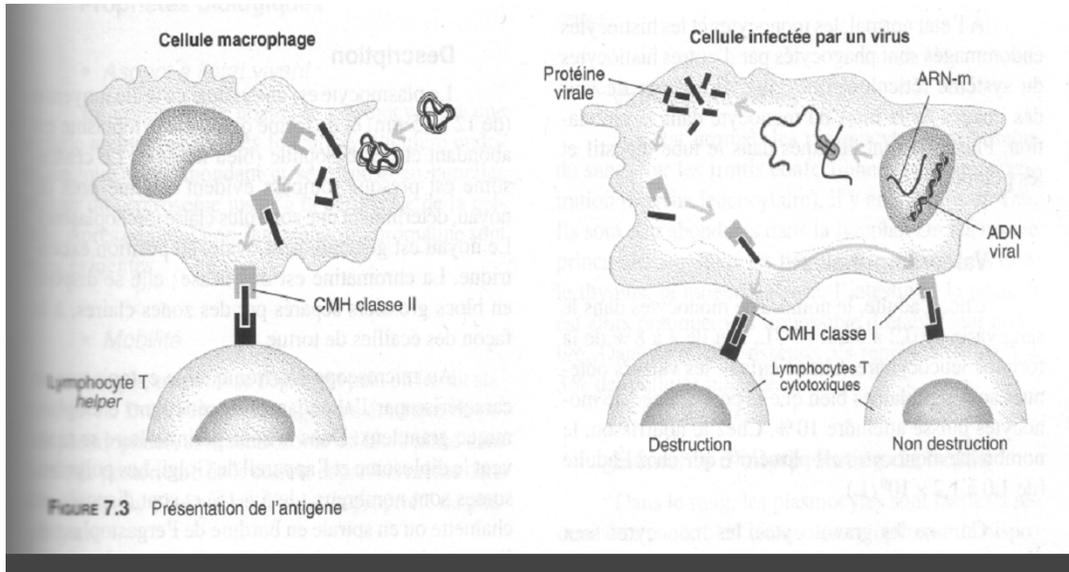
LE MONOCYTE

- La répartition des monocytes dans le corps humain est diversifiée.
 - Le compartiment médullaire en contient seulement 3%
 - Le compartiment circulant seulement 7%
 - Le compartiment marginal contient 3 fois plus de monocytes que le compartiment circulant (20%)
 - Le compartiment tissulaire (grande majorité de la population soit 70%)
- Ils interviennent très efficacement dans la phagocytose d'agents pathogènes et éliminent les débris cellulaires et les cellules endommagées.
- Le neutrophile est considéré comme le leucocyte phagocytaire par excellence. Cependant lorsque la particule est de grande taille, le monocyte le surpasse facilement.

LE MONOCYTE

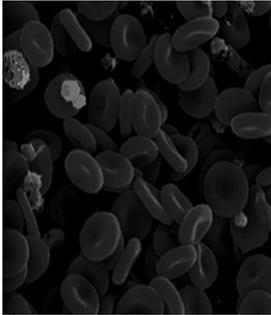
- Ils sont souvent confondus avec les lymphocytes atypiques et les grands lymphocytes granuleux
- Le noyau du monocyte a une chromatine plus lâche qui s'organise plus longitudinalement « aspect de cerveau ou bien de chromatine peigné ». Il est généralement plus pâle que les autres cellules.
- Il participe à l'immunité cellulaire et humorale en agissant comme cellule présentatrice d'antigène.
- Il est impliqué dans le cycle de récupération du fer (macrophage)

Figure 7.3 page 127 (l'Italien)



LE MONOCYTE (INTERACTIONS CELLULAIRES)

- Les macrophages sécrètent un facteur activateur des lymphocytes (interleukine 1) qui stimule les lymphocytes T
- Les macrophages sont également stimulés par les lymphokines sécrétées par les lymphocytes T
- Les lymphocytes T sécrètent des lymphokines lorsqu'ils ont eu un contact avec les AG présentés par le macrophage.
- Les macrophages (monocytes activés) phagocytent également les complexes Ag-Ac directement.



HÉMATOLOGIE FONDAMENTALE



Cours 6

INTRODUCTION À L'HÉMATOLOGIE



LECTURES OBLIGATOIRES

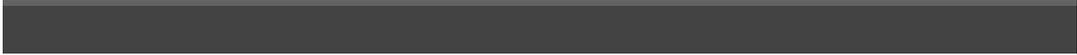
Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

Chapitre 1, Le sang (Pages 3 à 10)

Vocabulaire utilisé en hématologie

Exercices sur les préfixes et suffixes

Pages 9 et 10



INTRODUCTION

Qu'est-ce que l'hématologie?

- L'étude du sang.

Quelle est l'utilité de l'hématologie?

- Confirmer le diagnostic suggéré par l'examen clinique, ou au contraire l'exclure
- Détecter un désordre insoupçonné
- Suivre les effets d'un traitement et l'évolution d'une maladie

INTRODUCTION

Objectifs du cours

Cycle de vie des cellules sanguines (fabrication → élimination ou recyclage);

Variations morphologiques observées aux différents stades de développement normal;

Valeurs normales pour chaque paramètre quantitatif qui caractérise le sang normal;

Réf: p.3-5

INTRODUCTION

Objectifs du cours (suite)

Développement d'habiletés permettant l'exécution efficace et sécuritaire des techniques hématologiques;

Apprendre l'utilisation d'un microscope, de l'équipement spécialisé, d'un compteur cellulaire automatisé et à identifier les différents éléments figurés du sang;

Comprendre toutes les étapes des processus d'analyse couramment appliqués en hématologie.

Réf: p.3-5

INTRODUCTION

Le terme « hématologie » provient des mots grecs « **Haima** » qui signifie **sang** et « **logos** » qui signifie étude ou **science**.

- L'hématologie est donc la science du sang ou bien l'étude du sang.

Le volet **Hématologie fondamentale** du cours vise l'apprentissage des techniques de base utilisées en hématologie.

L'étudiant deviendra apte à réaliser et à interpréter correctement des hémogrammes normaux.

Réf: p.3, L'italien

INTRODUCTION

Historique

- Les premières autopsies de sujets atteints de leucémie ont été faites en 1840.
- Au milieu du 19e siècle, les plaquettes furent découvertes :
 - Elles avaient longtemps été perçues comme des poussières.
- Un peu plus tard, on établit le lien entre les PLT et les hémorragies.
- En 1870, on démontre que la moelle osseuse est la source des cellules sanguines et que la leucémie est une maladie de la moelle osseuse.
- Prix Nobel de 1930 : Découverte du système ABO.

Réf: p.3-5

INTRODUCTION

Rôles d'un laboratoire d'hématologie :

- ◆ Confirmer ou exclure le diagnostic suggéré par l'examen clinique
- ◆ Détecter un désordre insoupçonné
- ◆ Suivre les effets d'un traitement et l'évolution de la maladie

L'examen de base (formule sanguine complète ou FSC) :

- Détermination de l'hématocrite
- Dosage de l'hémoglobine
- Numération des GR, GB et PLT
- Formule différentielle
- Étude du frottis : morpho GR, GB et PLT

Réf: p.3-5

SYSTÈME CIRCULATOIRE

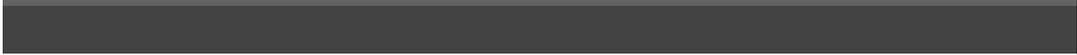
Les globules rouges (érythrocytes, hématies)

- « Cellules » anucléées;
- Forme de disque biconcave;
- Diamètre normal varie entre 7,2 et 7,9 μm ;
- Leur nombre est d'environ $4 \text{ à } 6 \times 10^{12}/\text{L}$;
- Contiennent de l'hémoglobine (responsable de la couleur rouge du sang).



SYSTÈME CIRCULATOIRE

Les globules rouges (suite)

- Transportent l'oxygène des poumons aux tissus;
 - Ils ont besoin de beaucoup d'énergie pour maintenir leur intégrité; l'énergie provient de la dégradation du glucose;
 - La membrane des GR porte les antigènes des groupes sanguins;
 - Pathologies des globules rouges :
 - Anémies,
 - Thalassémies,
 - Hémoglobinopathies (\downarrow Hb ou \downarrow fonctionnelle de l'Hb),
 - etc.
- 

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Les globules blancs (leucocytes)

- Cellules nucléées (toujours un seul noyau qui est polylobé ou non);
 - De taille très variable; leur diamètre varie entre 9 et 40 μm ;
 - Ils sont 1000 fois moins nombreux que les GR;
 - Leur nombre est d'environ 4 à 11 x 10⁹ / L.
- 

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Les globules blancs (suite)

- Pour les différencier, on utilise :
 - leur taille
 - leur morphologie nucléaire et cytoplasmique
 - la présence de granulations cytoplasmiques spécifiques
 - leurs propriétés physiologique (rôles)
- La membrane des GB porte les groupes tissulaires appelés HLA;
- Il y a principalement 5 types de globules blancs :
Neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes.

SYSTÈME CIRCULATOIRE

RÔLE DES GLOBULES BLANCS

Défense de l'organisme contre les agressions par des substances étrangères, infectieuses ou autres.

Modes de défense:

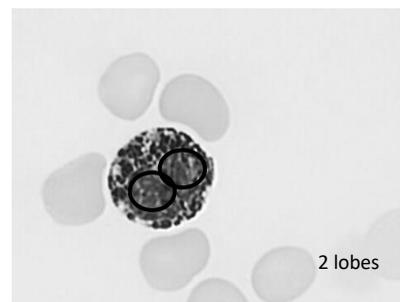
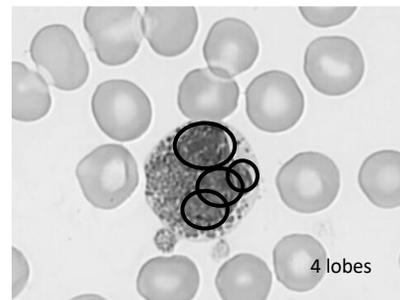
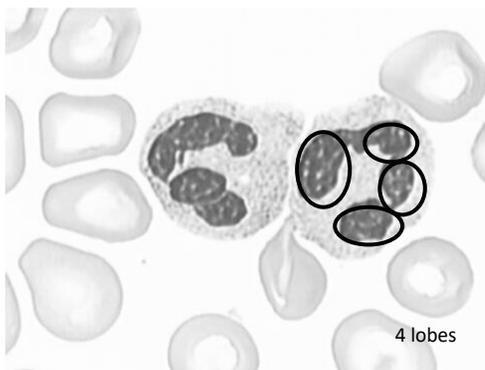
- Phagocytose
- Production d'anticorps
- Sécrétion d'agents chimiques

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Pathologies des GB

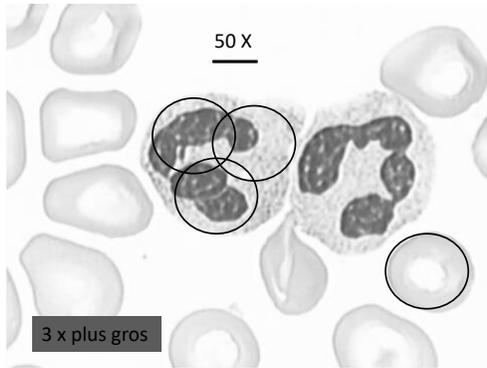
- Mononucléose : maladie virale, lymphocytes réactionnels
- Leucémies : cancer du sang (une des lignées de leucocytes)
- Myélomes : cancer de la moelle osseuse
- Lymphomes : tumeur, généralement maligne, dans les tissus lymphoïdes (ganglions)

GLOBULES BLANCS

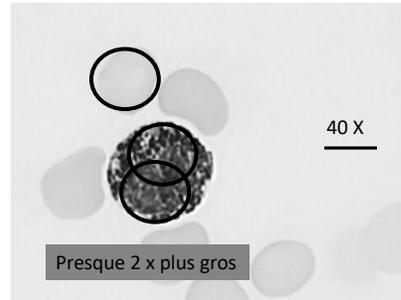
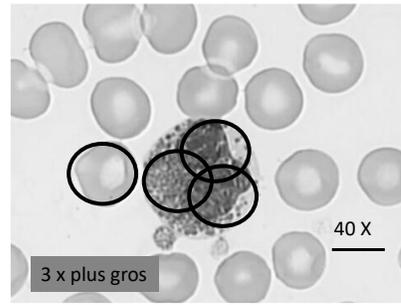


Nombre de lobe/segment (polylobé/polysegmenté)

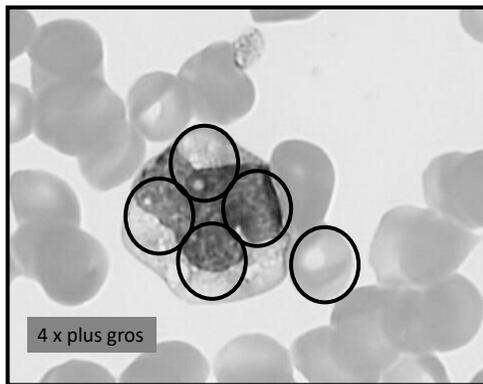
GLOBULES BLANCS



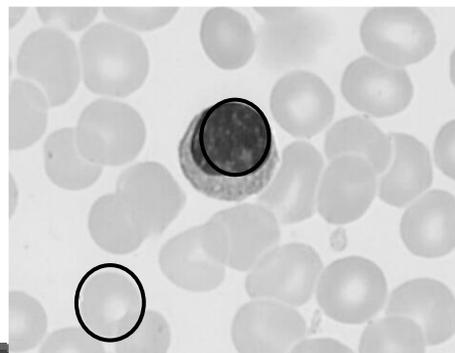
X plus gros qu'un érythrocyte



GLOBULES BLANCS



X plus gros qu'un érythrocyte

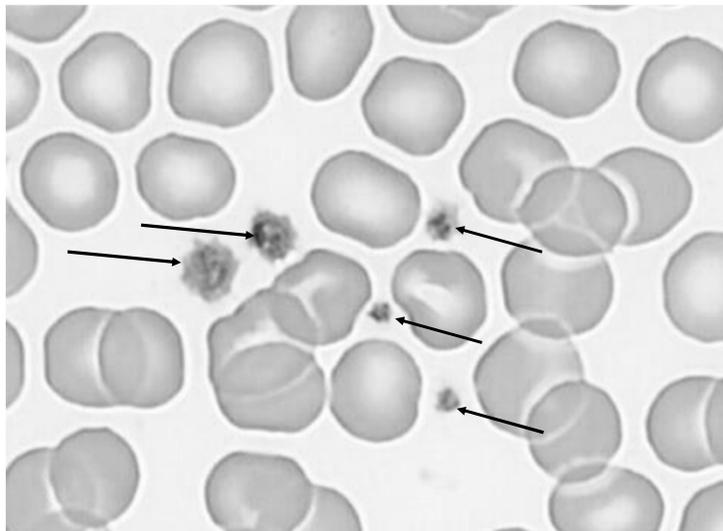


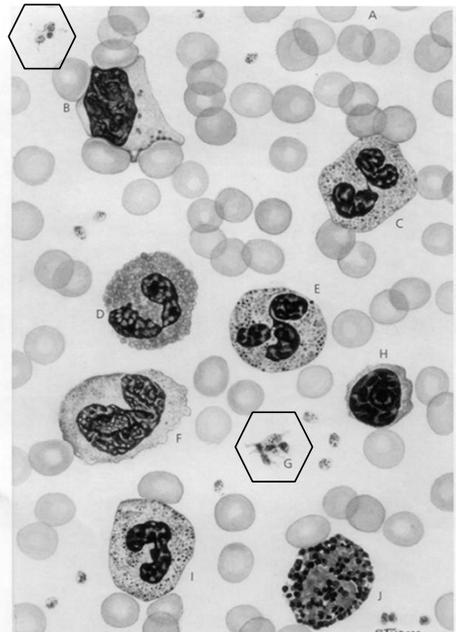
SYSTÈME CIRCULATOIRE

Les plaquettes (thrombocytes)

- ÉLÉMENTS cellulaires anucléés;
- De très petite taille, en forme de disque d'un diamètre de 2 à 3 μm ;
- Elles sont de 10 à 30 fois moins nombreuses que les GR;
- Leur nombre normal varie de 130 à 400 $\times 10^9$ /L;
- Les plaquettes sont impliquées dans la coagulation du sang.

PLAQUETTES ou THROMBOCYTES





ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG

A = Érythrocytes

B = Grand lymphocyte avec granules azurophiles

C = Neutrophile segmenté

D = Éosinophile segmenté

E = Neutrophile segmenté

F = Monocyte avec cytoplasme gris bleu

G = Plaquettes en amas

H = Lymphocyte

I = Neutrophile stab

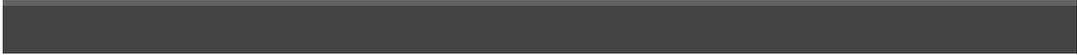
J = Basophile



Réf: p.42, ABBOTT

SYSTÈME CIRCULATOIRE

La lymphe (du latin « lympho » qui signifie eau)

- Définition : la lymphe est en quelque sorte du liquide interstitiel qui a quitté son milieu sous l'effet de la pression, de l'osmose ou de l'inflammation;
 - Composition : très rapprochée du plasma avec moins de protéines;
 - Rôles: récupérer le liquide et les protéines qui migrent vers le milieu interstitiel (environ 3 L/24 hres).
- 

SYSTÈME CIRCULATOIRE

La lymphe (suite)

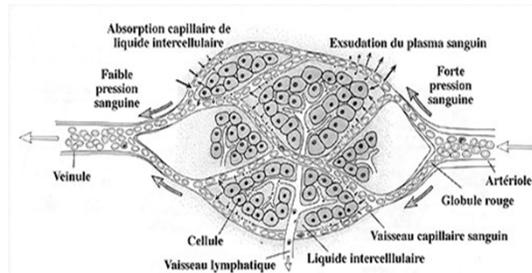
- Circulation : circuit semi-fermé, unidirectionnel, qui débute près des capillaires sanguins et se termine en déversant son contenu dans les veines subclavières droite et gauche.
 - Mouvement de la lymphe : similaire aux veines, principalement par contractions musculaires et action de valvules.
- 

SYSTÈME CIRCULATOIRE

Organes du système lymphatique

- Les ganglions lymphatiques (nœuds lymphatiques)
 - ils filtrent la lymphe; ils possèdent des vaisseaux lymphatiques afférents (entrée) et efférents (sortie).
- Les amygdales (tonsilles)*
- Le thymus*
- La rate *

* Ils ont uniquement des vaisseaux lymphatiques efférents (sortie)



Cours 7

HÉMOGRAMME

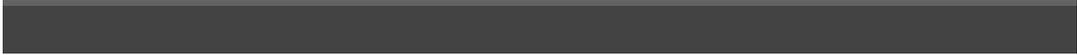
AUTOMATION

INTRODUCTION AUX LIGNÉES CELLULAIRES

LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 4, Le globule rouge, morphologie érythrocytaire (Pages 65 à 74)
- Chapitre 10, L'hémogramme (Pages 163 à 182)
- Chapitre 11, L'instrumentation (11.1 à 11.3 : Pages 193 à 195, 11.6 à 11.8 : Pages 198 à 210)



HÉMOGRAMME AUTOMATION

QUESTIONS

C'est quoi un hémogramme?

- Formule sanguine, FSC, numération de cellules

Quels sont les résultats obtenus?

- Hématocrite, hémoglobine, numération GR, GB, PLQ, calcul des indices érythrocytaires, frottis sanguin (réticulocytes, vitesse de sédimentation)

Comment est-il possible d'obtenir les résultats d'un hémogramme?

- Méthode automatisée ou manuelle

Quels outils peuvent-être utilisés pour obtenir les résultats?

- Équipement automatisé (compteur cellulaire), tube de Wintrobe, capillaire, unopette, hématimètre, microscope, etc.

PARAMÈTRES	UNITÉS (SI)	VALEURS		
		HOMMES	FEMMES	CORDON
LEUCOCYTES	$\times 10^9 / l$	3.8-10.6	3.8-10.6	9.0-30.0
ÉRYTHROCYTES	$\times 10^{12} / l$	4.4-5.9	3.8-5.2	3.9-5.5
HÉMOGLOBINE	g/L	130-175	120-160	135-185
HÉMATOCRITE	L/L	0.40-0.50	0.35-0.47	0.42-0.60
VGM (MCV)	fL	80-100	80-100	98-118
TGMH	pg	26-34	26-34	31-37
CGMH	g/L	320-365	320-365	300-360
DVE	%	12-15	12-15	12-15
PLAQUETTES	$\times 10^9 / l$	130-400	130-400	130-400
RÉTICULOCYTE	$\times 10^9 / l$	25-125	25-125	35-147
VPM (MPV)	fL	7-10	7-10	7-10
SÉDIMENTATION	mm/hre	0-10	0-20	

VALEURS DE
RÉFÉRENCE DE
L'HÉMOGRAMME

LES UNITÉS DE MESURE

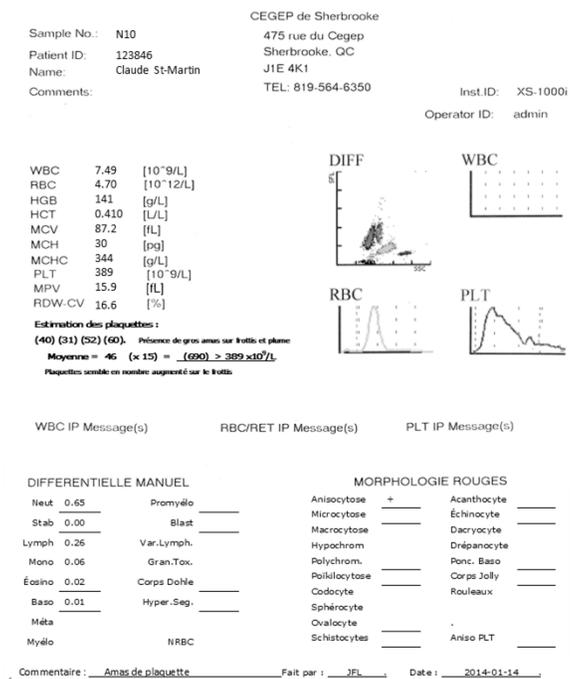
Préfixe	Exemple	10^x
Déci:	• Décilitre (dL)	• 10^{-1}
Centi:	• Centimètre (cm)	• 10^{-2}
Milli:	• Millimètre (mm)	• 10^{-3}
Micro:	• Micromole (μmol)	• 10^{-6}
Nano:	• Nanomole ($\text{n}\mu\text{mol}$)	• 10^{-9}
Pico:	• ?	• 10^{-12}
Femto:	• ?	• 10^{-15}

Voici un résultat de FSC généré par un appareil automatisé et un technologiste médical

Qu'est ce qui est mesuré par cet appareil?

Qu'est ce qui est calculé par l'appareil?

Qu'est ce qui provient du technologiste?



Quelle est la définition des indices érythrocytaire et plaquettaire?

MCV / VGM :

Formule : $\frac{\text{Hte (L/L)}}{\text{GR (x10}^{12}\text{/L)}}$

MCH / TGMH :

Formule : $\frac{\text{Hb (g/L)}}{\text{GR (x10}^{12}\text{/L)}}$

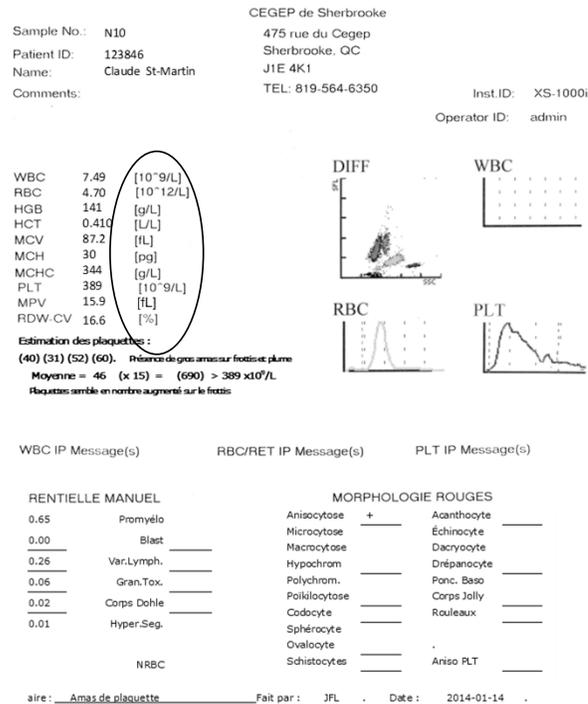
MCHC / CGMH :

Formule : $\frac{\text{Hb (g/L)}}{\text{Hte (L/L)}}$

MPV / VPM :

RDW-CV / DVE :

Réf: p.175, L'Italien



L'HÉMOGRAMME (CHAPITRE 10)

p.168 à 175

Techniques d'évaluation des érythrocytes

- Manuelle (hématimètre) ou automatisée (compteur cellulaire)
- Exprimé en nombre de GR x 10¹² / L
- Mesure et calcul des indices érythrocytaires.

Techniques d'évaluation des leucocytes

- Manuelle (hématimètre) ou automatisée (compteur cellulaire)
- Exprimé en nombre de GB x 10⁹ / L
- Le nombre total (100%) de GB (leucocytes) est fractionné normalement en 5 types de GB
- On les exprime en valeur relative (0.56 « 56% ») ou absolue (3.2 x 10⁹ / L).

Techniques d'évaluation des thrombocytes

- Manuelle (hématimètre) ou automatisée (compteur cellulaire)
- Exprimé en nombre de Plt x 10⁹ / L
- Il est possible d'obtenir une valeur approximative indirectement sur le frottis sanguin

DOSAGE DE L'HÉMATOCRITE

Méthode directe

- Macrométhode : tubes de Wintrobe
- Microméthode : tubes capillaires

Méthode indirecte :

Calculé avec les indices érythrocytaires mesurés par un appareil automatisé : le volume globulaire moyen (VGM) multiplié par le nombre de globules rouges

- Équipements automatisés

Page 164 et 165
L'Italien

INDICES	CALCULS	VALEURS NORMALES	VALEURS PATHOLOGIQUES	
			< 80 fL	> 100 fL
VGM	$\frac{\text{Hte}}{\text{GR}}$	80 à 100 fL	Anémie ferriprive Thalassémie Intoxication au plomb Anémies sidéroblastiques (héréditaires)	Anémies mégaloblastiques Anémies non mégaloblastiques
TGMH	$\frac{\text{Hb}}{\text{GR}}$	26 à 34 pg	< 26 pg Hypochromie	> 34 pg Anémies macrocytaires Anémies mégalocytaires
CGMH	$\frac{\text{Hb}}{\text{Hte}}$	320 à 365 g/L	< 320 g/L Hypochromie	> 365 g/L Agglutinines froides Sphérocytose Interférence de l'HB (Lactescence ou ictère)

L'HÉMOGRAMME

Indices érythrocytaires p.175

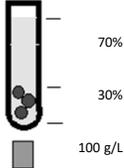
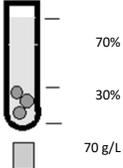
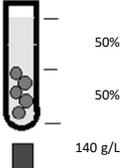
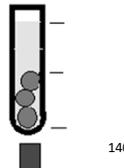
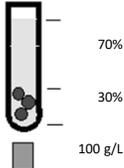
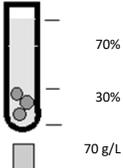
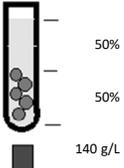
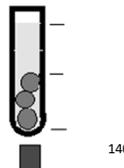
Normale: 80 à 100 fL

- VGM ou VCM ou MCV et (VPM)
 - Calcul: $VGM = \frac{Ht(L/L)}{GR(x10^{12}/L)} = \dots \times 10^{-15} L$ ou $\dots fL$
 - Mesuré directement par tous les compteurs cellulaires ?
- TGMH ou MCH ou CHCM
 - Calcul: $TGMH = \frac{Hb(g/L)}{GR(x10^{12}/L)} = \dots \times 10^{-12} g$ ou $\dots pg$
 - Mesuré directement par les compteurs cellulaires optique ?
 - Calculé par les compteurs cellulaires par impédance ?
- CGMH ou MCHC
 - Calcul: $CGMH = \frac{Hb(g/L)}{Ht(L/L)} = \dots g/L$
 - Mesuré directement par les compteurs cellulaires optique ?
 - Calculé par les compteurs cellulaires par impédance ?

Normale: 27 à 34 pg

Normale: 320 à 360 g/L

INDICES	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image
VGM (Hte/GR)	<p>VGM = $\frac{0,30 L/L}{3 \times 10^{12}/L}$</p> <p>VGM = 0,00000000000001 L</p> <p>VGM = 0,1 pL ou <u>100 fL</u></p>	<p>VGM = $\frac{0,50 L/L}{3 \times 10^{12}/L}$</p> <p>VGM = 0,000000000000167 L</p> <p>VGM = 0,167 pL ou <u>166 fL</u></p>	<p>VGM = $\frac{0,50 L/L}{5 \times 10^{12}/L}$</p> <p>VGM = 0,00000000000001 L</p> <p>VGM = 0,1 pL ou <u>100 fL</u></p>	<p>VGM = $\frac{0,30 L/L}{3 \times 10^{12}/L}$</p> <p>VGM = 0,00000000000001 L</p> <p>VGM = 0,1 pL ou <u>100 fL</u></p>
TGMH (Hb/GR)	<p>TGMH = $\frac{100 g/L}{3 \times 10^{12}/L}$</p> <p>TGMH = 0,000000000000333 g</p> <p>TGMH = <u>33,3 pg</u></p>	<p>TGMH = $\frac{70 g/L}{3 \times 10^{12}/L}$</p> <p>TGMH = 0,000000000000233 g</p> <p>TGMH = <u>23,3 pg</u></p>	<p>TGMH = $\frac{140 g/L}{5 \times 10^{12}/L}$</p> <p>TGMH = 0,00000000000028 g</p> <p>TGMH = <u>28,0 pg</u></p>	<p>TGMH = $\frac{140 g/L}{3 \times 10^{12}/L}$</p> <p>TGMH = 0,000000000000467 g</p> <p>TGMH = <u>46,7 pg</u></p>

INDICES	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image	Exemple de calcul avec image
TGMH (Hb/GR)	 <p>TGMH = $\frac{100 \text{ g/L}}{3 \times 10^{12}/\text{L}}$</p> <p>TGMH = 0,000000000333 g</p> <p>TGMH = 33,3 pg</p>	 <p>TGMH = $\frac{70 \text{ g/L}}{3 \times 10^{12}/\text{L}}$</p> <p>TGMH = 0,000000000233 g</p> <p>TGMH = 23,3 pg</p>	 <p>TGMH = $\frac{140 \text{ g/L}}{5 \times 10^{12}/\text{L}}$</p> <p>TGMH = 0,00000000028 g</p> <p>TGMH = 28,0 pg</p>	 <p>TGMH = $\frac{140 \text{ g/L}}{3 \times 10^{12}/\text{L}}$</p> <p>TGMH = 0,000000000467 g</p> <p>TGMH = 46,7 pg</p>
CGMH (Hb/Hte)	 <p>CGMH = $\frac{100 \text{ g/L}}{0,30 \text{ L/L}}$</p> <p>CGMH = 303 g/L</p>	 <p>CGMH = $\frac{70 \text{ g/L}}{0,30 \text{ L/L}}$</p> <p>CGMH = 233 g/L</p>	 <p>CGMH = $\frac{140 \text{ g/L}}{0,50 \text{ L/L}}$</p> <p>CGMH = 280 g/L</p>	 <p>CGMH = $\frac{140 \text{ g/L}}{0,50 \text{ L/L}}$</p> <p>CGMH = 280 g/L</p>

DIFFÉRENTIEL	ADULTES		CORDON	
	RELATIF (%)	ABSOLU	RELATIF (%)	ABSOLU
NEUTROPHILE	0.33-0.63	1.8-7.4	0.32-0.62	6.0-26.0
LYMPHOCYTE	0.27-0.47	1.2-3.5	0.26-0.36	2.0-11.0
MONOCYTE	0.02-0.13	0.2-0.9	0.02-0.13	0.0-0.9
ÉOSINOPHILE	0.00-0.05	0.0-0.5		0.0-0.4
BASOPHILE	0.00-0.015	0.0-0.1		0.0
STAB	0.00-0.04			
MÉTAMYÉLOCYTE	0.00-0.01			
MYÉLOCYTE	0.0-0.0			
PROMYÉLOCYTE	0.0-0.0			
BLASTE	0.0-0.0			

Valeurs de référence de l'hémogramme

Formule différentielle

L'HÉMOGRAMME

Valeurs relatives VS nombres absolus (p.184)

- Pour obtenir des nombres absolus de leucocytes, il faut multiplier la valeur relative de chaque population de leucocyte par le nombre total de leucocyte compté manuellement ou par l'appareil automatisé.

- Exemple de calcul:

Calculer le nombre absolu de chaque population de leucocyte:

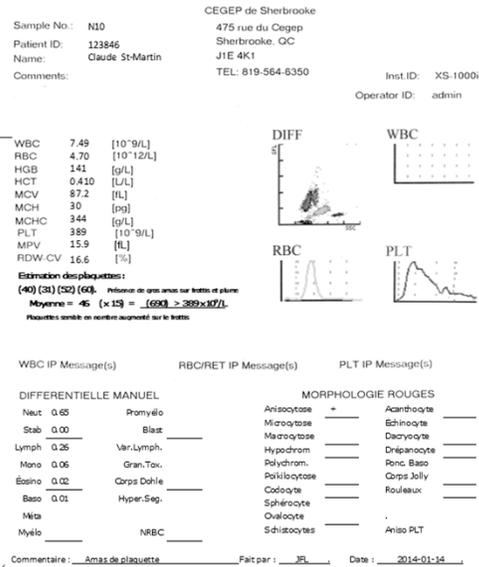
Neutrophiles:

Éosinophiles:

Lymphocytes:

Basophiles:

Monocytes:



FORMULE LEUCOCYTAIRE (MANUELLE)

Vérifier la qualité du frottis à 10X (vérifier les stries, l'épaisseur)

TOUJOURS vérifier les gros amas plaquettaires dans la « plume » du frottis

Choisir la zone de lecture (pas trop mince, ni trop épais, GR se touchent légèrement et ils ont un centre clair)

Faire l'estimation des GB au 10X (moyenne de 4 champs x 0,2). Le résultat devrait être similaire au SYSMEX.

Passer au 50X : vérifier la coloration et faire le différentiel manuel: Débuter dans la zone la plus mince acceptable et parcourir le frottis de haut en bas, se tasser vers le plus épais sans chevauchement, parcourir ainsi le frottis. Chaque fois que vous apercevez un globule blanc, vous le comptez. (**vérifier amas Plt**)

Passer au 100X et observe les globules rouges : grosseur, forme, couleur

Observe les plaquettes : distribution normale (vérifier amas Plt) et faire « Estimation des plaquette » (moyenne de 4 champs x 15). Le résultat devrait être similaire au SYSMEX.

Si le nombre de plaquette est < 30 x 10⁹/L: Faire « Estimation des plaquettes » (la somme de 15 champs). Le résultat devrait être similaire au SYSMEX.

LECTURE DE FROTTIS

Page 182
 Livre d'hématologie

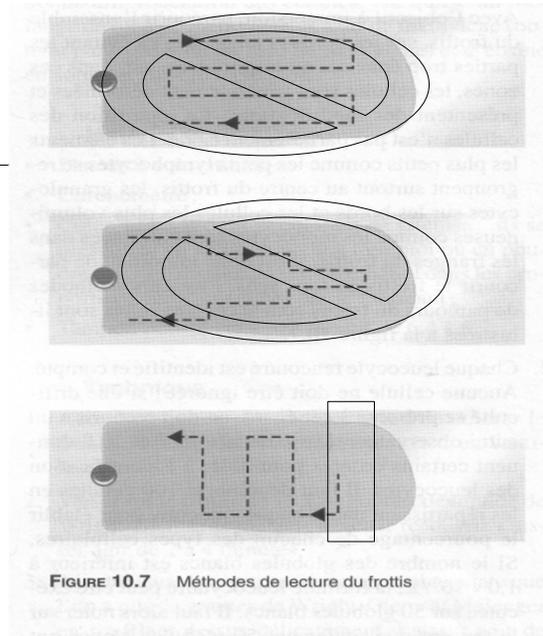


FIGURE 10.7 Méthodes de lecture du frottis

DÉMARCHE LOGIQUE DE L'IDENTIFICATION DES GB AU MICROSCOPE

- Quelle est la taille de la cellule?
 - Petite
 - Moyenne
 - Grande
- Quelles sont les caractéristiques du noyau?
 - Taille du noyau
 - Forme du noyau
 - Noyau segmenté ou non segmenté
 - Aspect de la chromatine
 - Présence de nucléole(s) « plus en hématopathologie »
- Quelles sont les caractéristiques du cytoplasme?
 - Couleur du cytoplasme
 - Quantité de cytoplasmes
 - Type et aspect des granulations
 - Présence de vacuoles

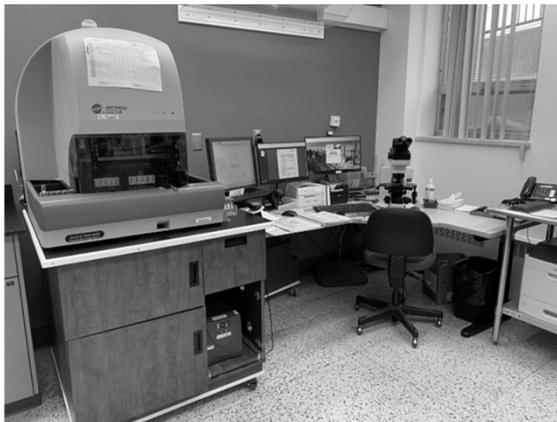
DÉMARCHE LOGIQUE DE L'IDENTIFICATION DES GB AU MULTIANALYSEUR

- Quelle est la taille de la cellule?
 - Petite
 - Moyenne
 - Grande
- Quelles sont les caractéristiques du noyau?
 - Taille du noyau
 - Forme du noyau
 - Noyau segmenté ou non segmenté
 - Aspect de la chromatine
 - Présence de nucléole(s) « plus en hémato patho »
- Quelles sont les caractéristiques du cytoplasme?
 - Couleur du cytoplasme
 - Quantité de cytoplasmes
 - Type et aspect des granulations
 - Présence de vacuoles

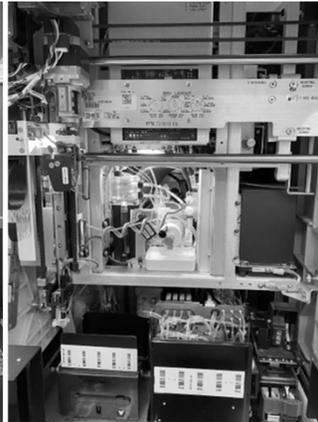
Par des moyens électroniques, optiques ou colorimétrique :

1. Perturbation d'onde électrique
2. Perturbation d'onde radio
3. Diffraction de la lumière
4. Coloration des noyaux
5. Coloration des granulations
6. Lyse sélective
7. ...

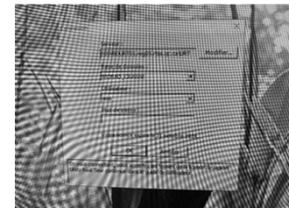
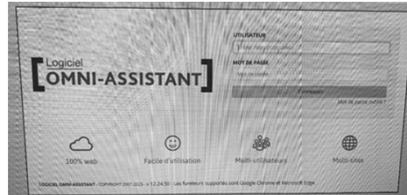
POSTE DE TRAVAIL



BECKMAN COULTER



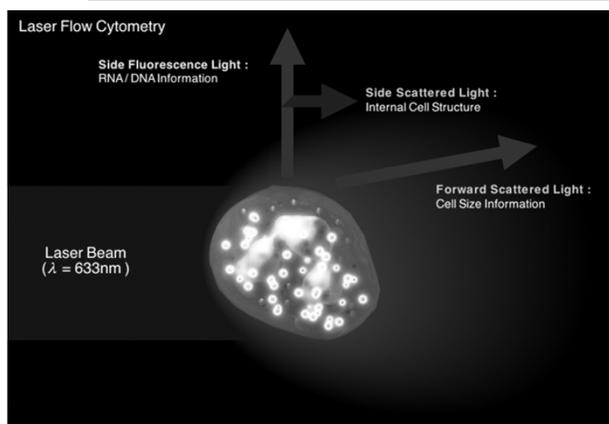
LOGICIELS



Sysmex XN-450



PRINCIPE DU SYSMEX

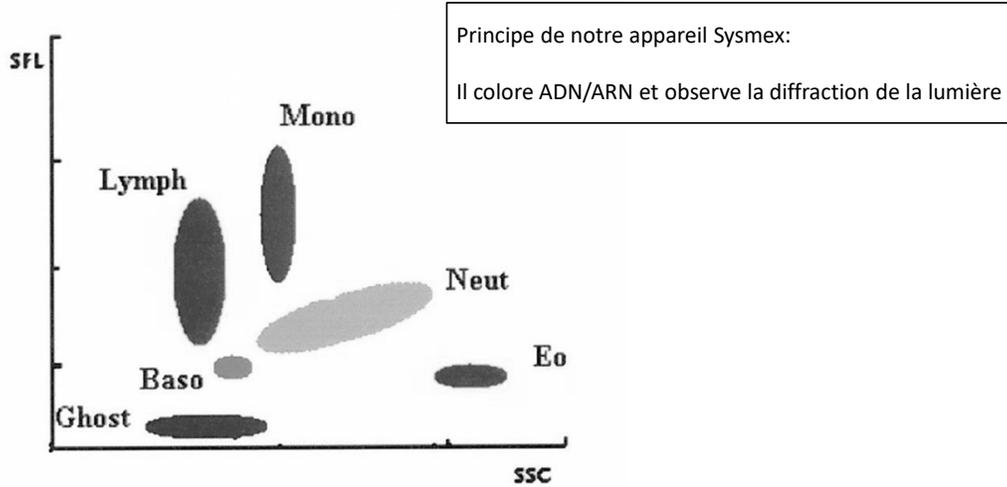


Principe de notre appareil Sysmex:

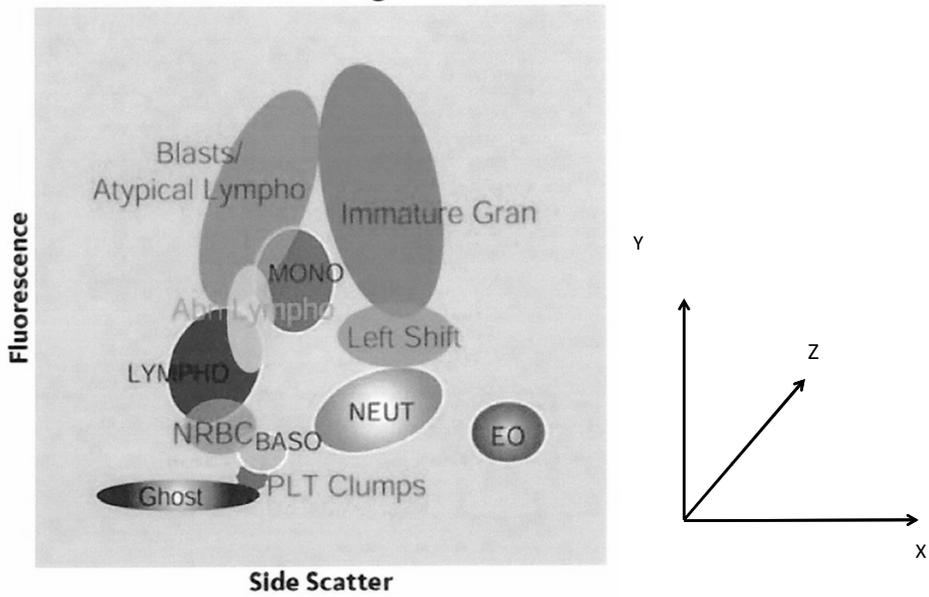
Il colore ADN/ARN et observe la diffraction de la lumière

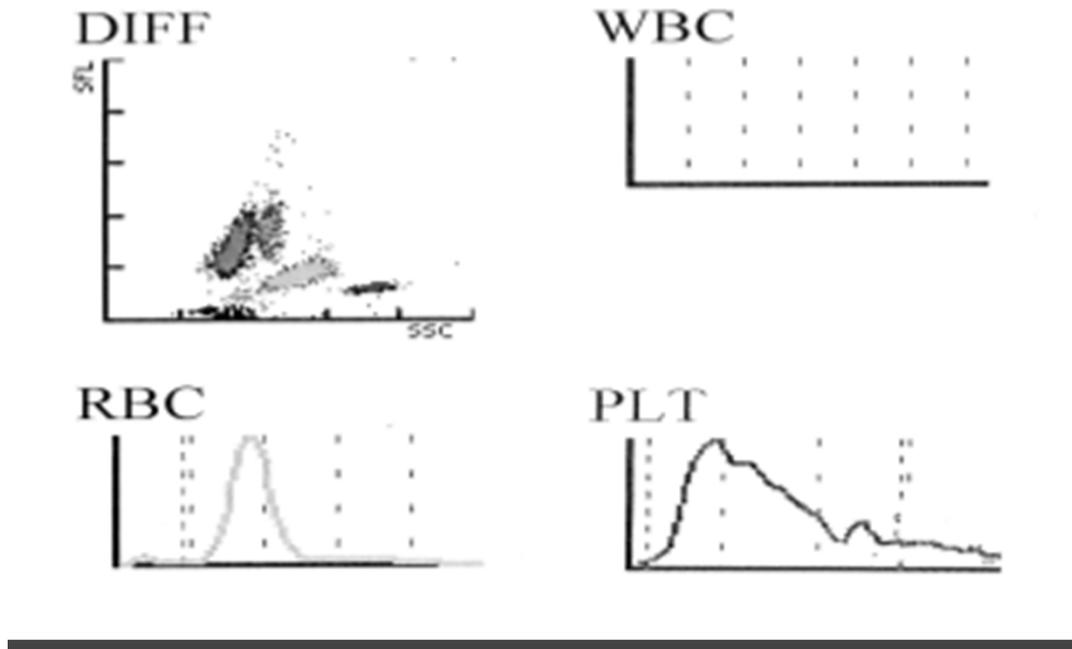
DIFF Channel

[Lien 1](#)



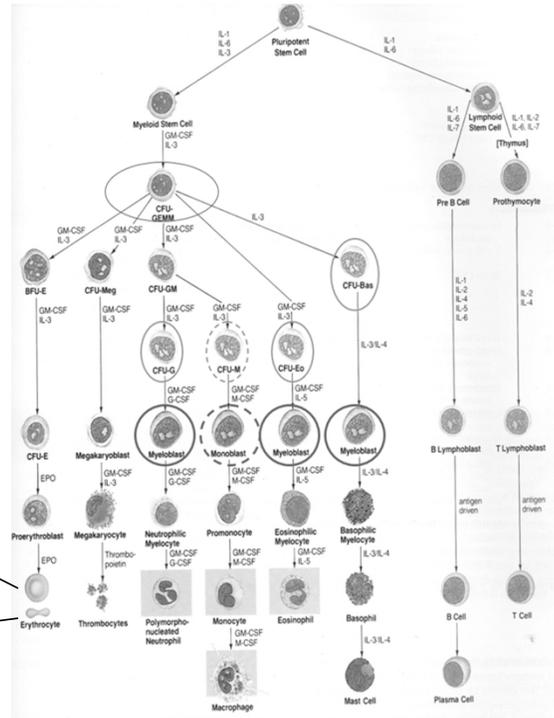
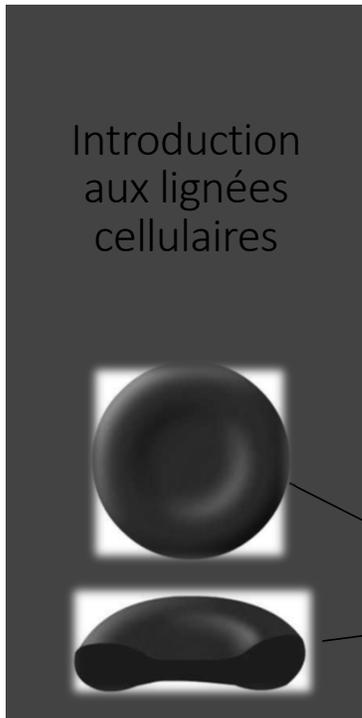
DIFF Scattergram





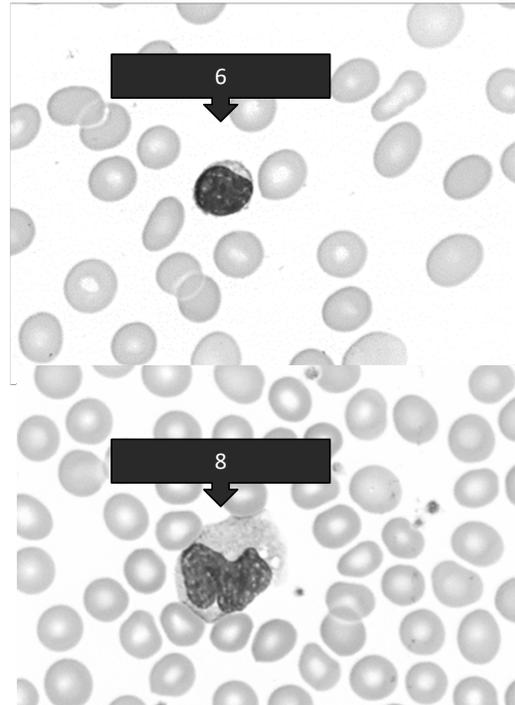
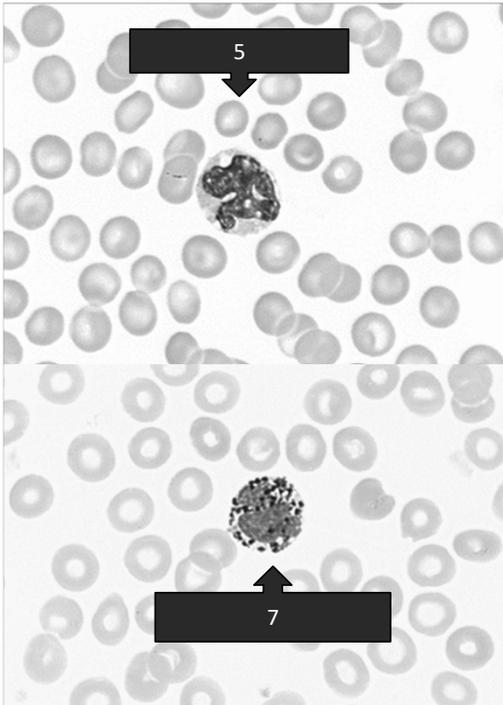
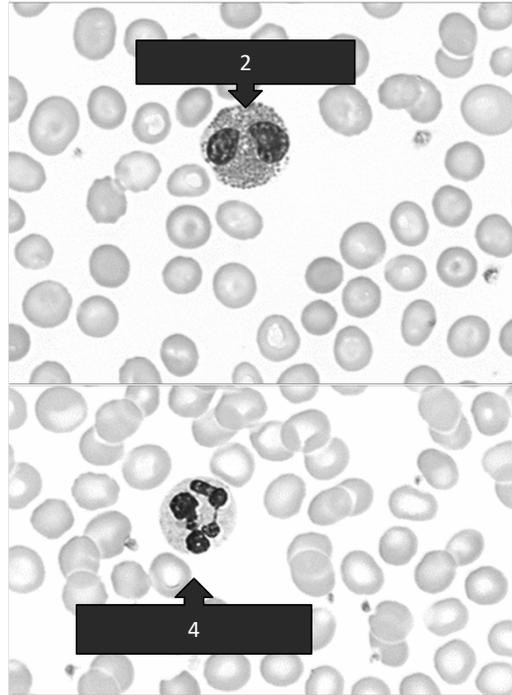
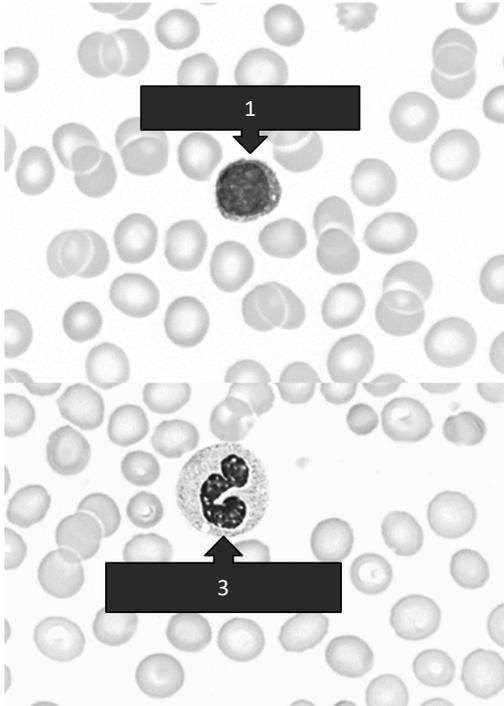
L'INTRODUCTION AUX LIGNÉES CELLULAIRES

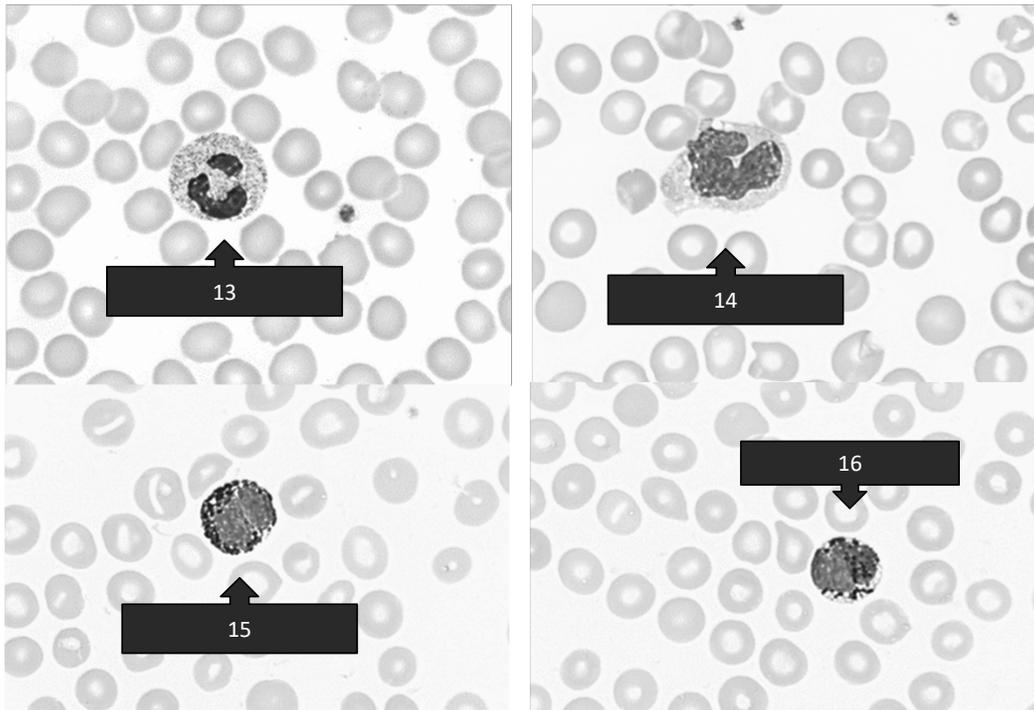
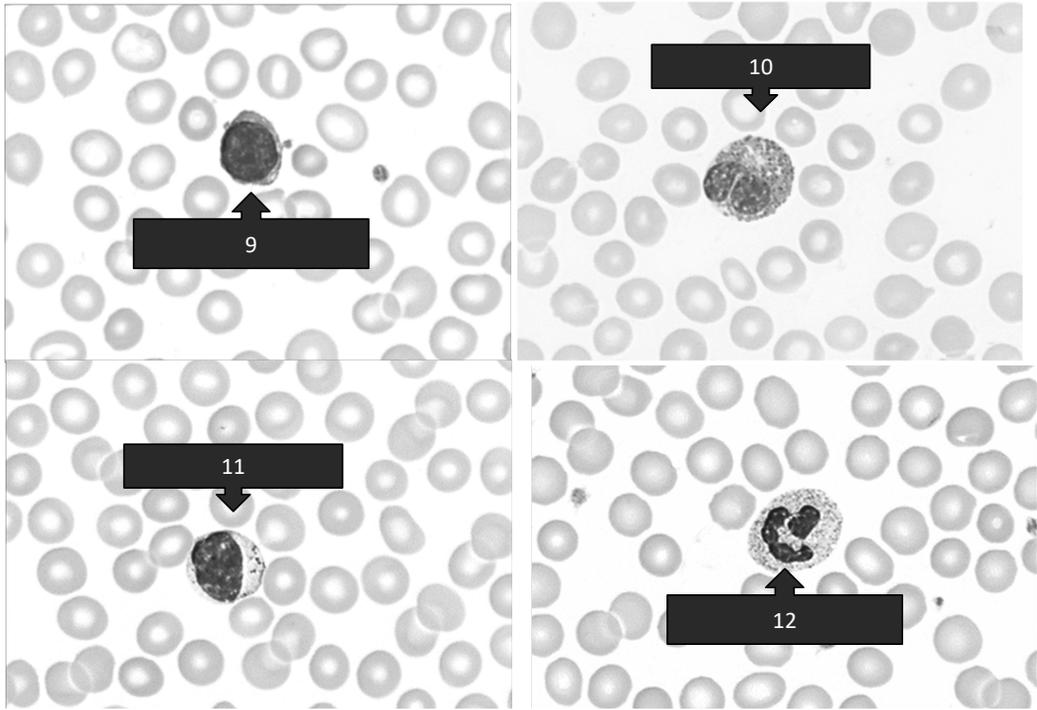


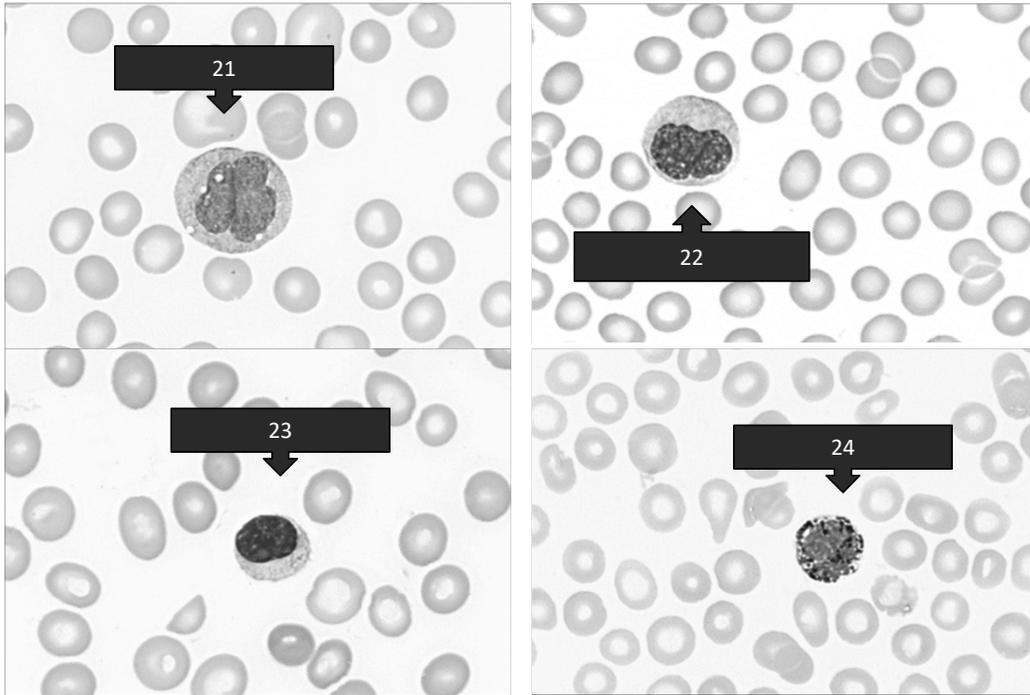
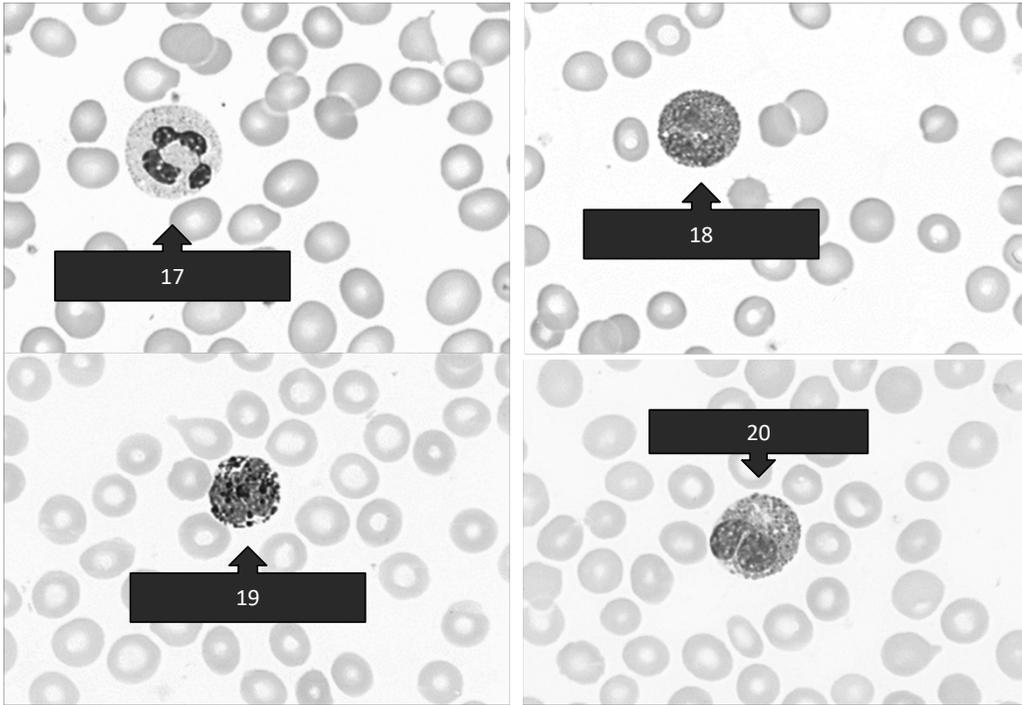


EXERCICE D'IDENTIFICATION

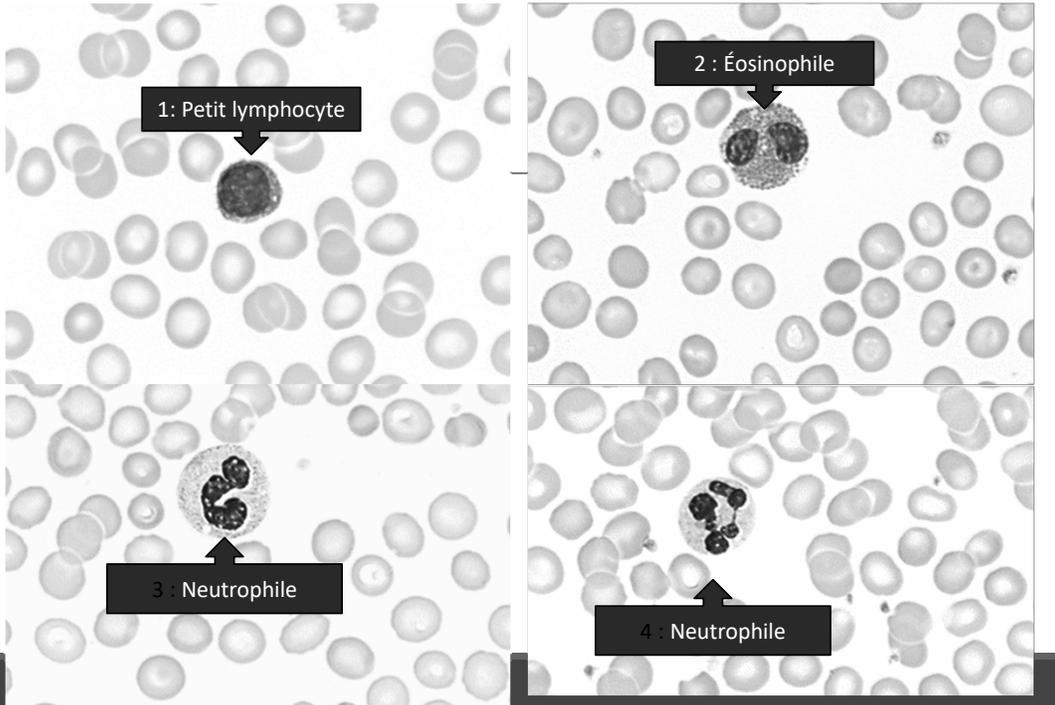
GLOBULES BLANCS

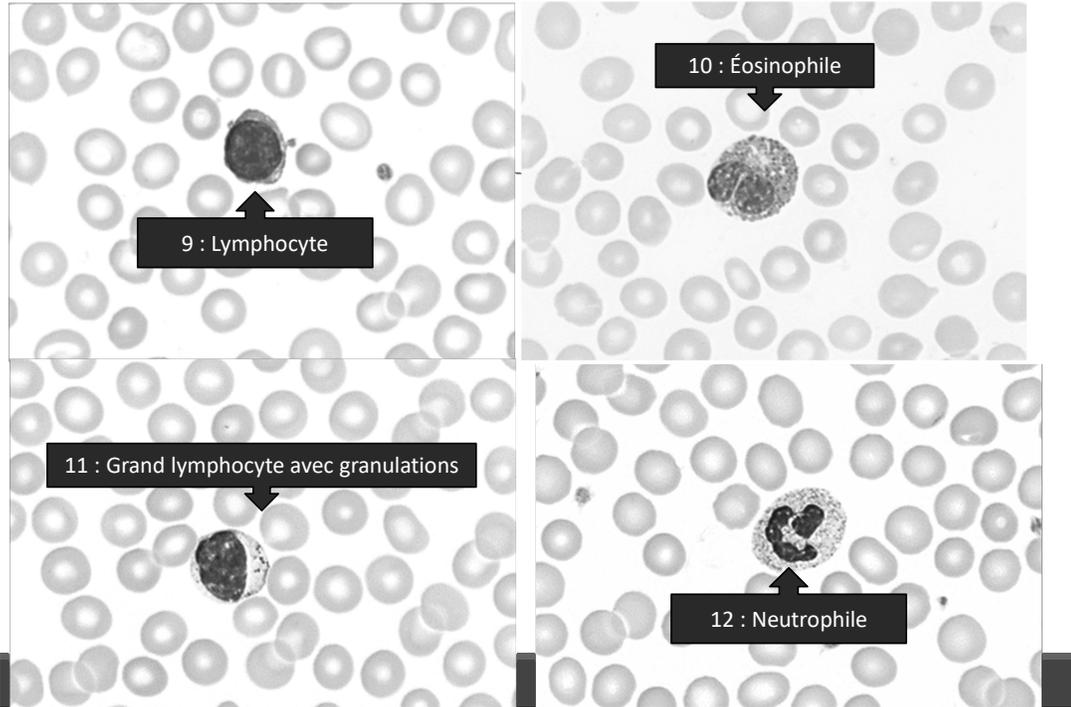
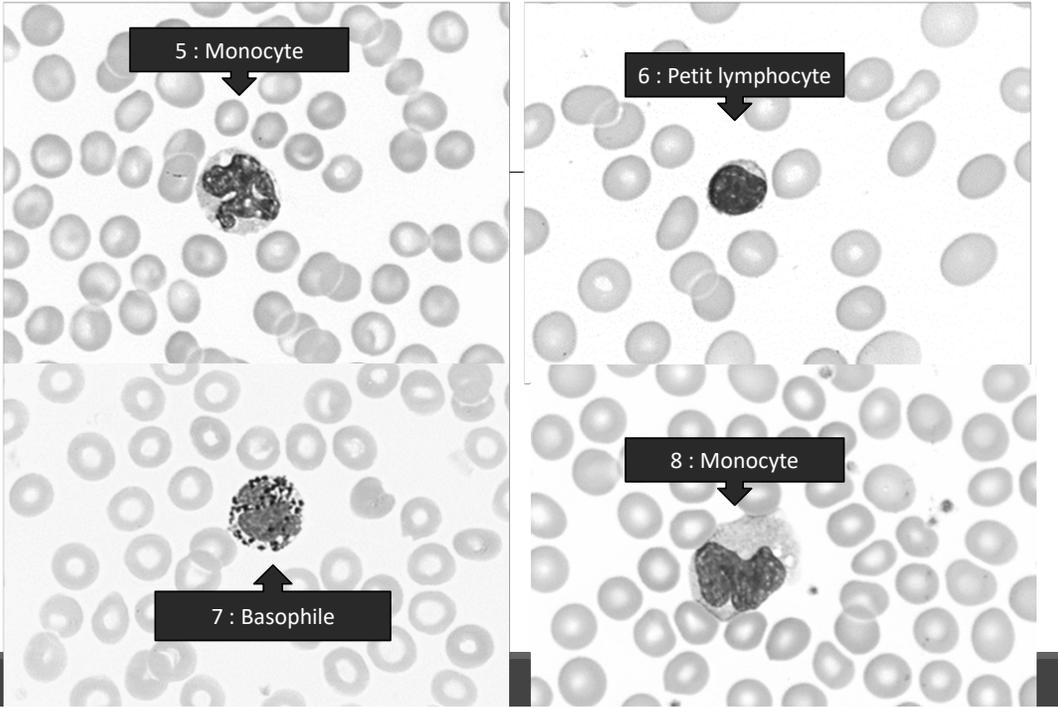


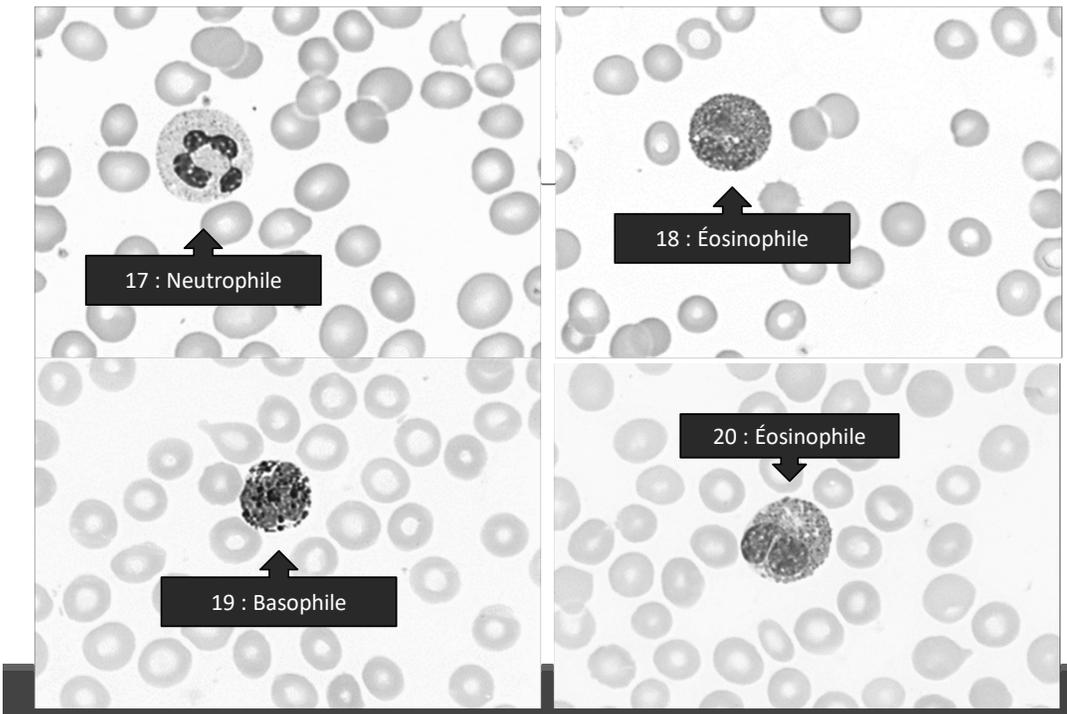
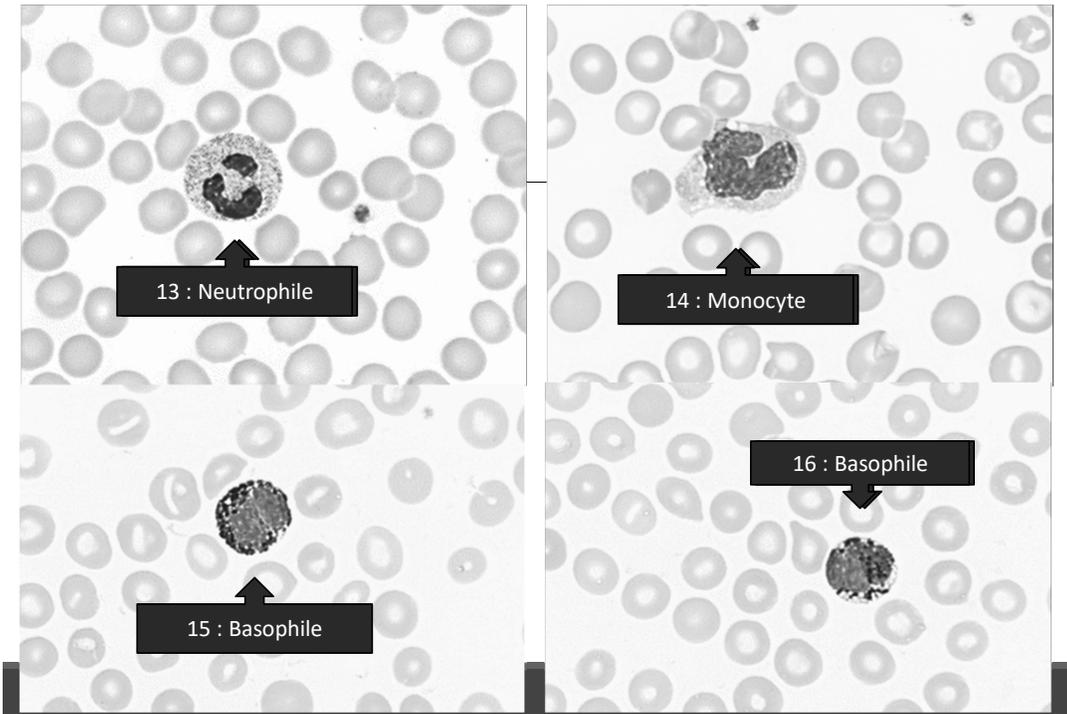


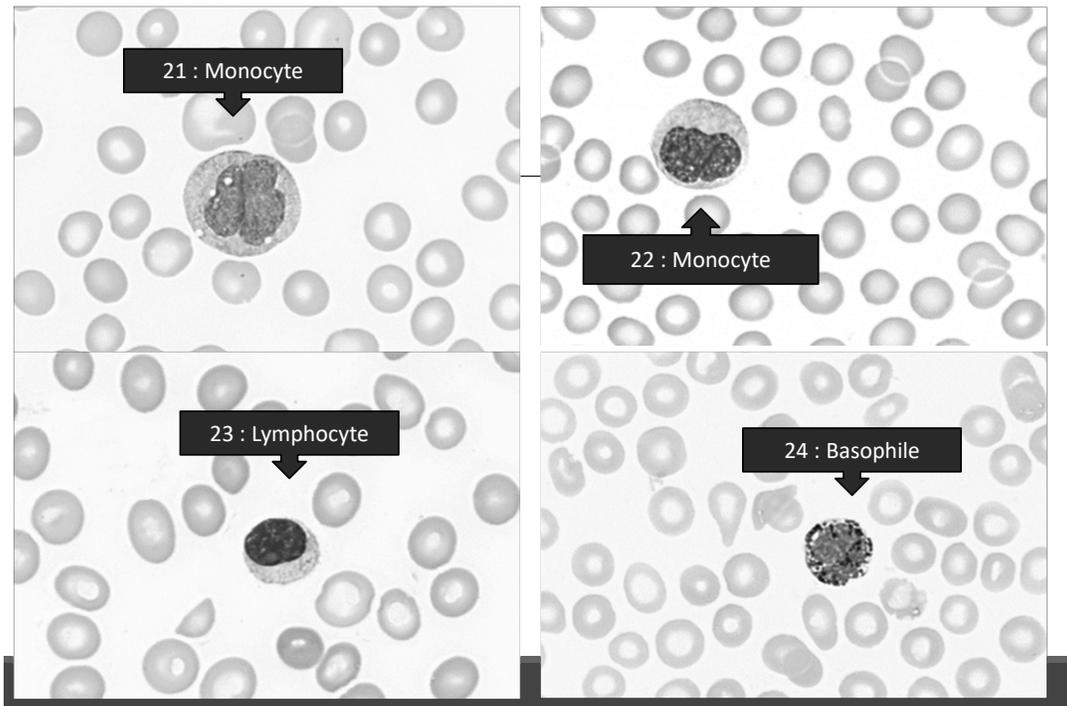


CORRIGÉ









EXERCICE SUR LA MORPHOLOGIE DES GR

DÉFINITIONS:

Microcytose =

Macrocytose =

Anisocytose =

Sphérocytose =

Hypochromie =

Polychromatophilie =

Ponctuations basophiles =

MORPHOLOGIE DES GLOBULES ROUGES

- Anisocytose : variation de la taille des GR
 - Microcytose : GR plus petits
 - Macrocytose : GR plus gros
- Polychromatophilie : variation dans la couleur
 - Possibilité de réticulocytes
 - Hypochromie : GR plus pâles
- Poïkilocytose : variation dans la forme
 - Page 71

L'hyperchromie n'existe pas, c'est impossible

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Variation de la taille du GR

- ANISOCYTOSE
- MICROCYTOSE
- MACROCYTOSE
- MÉGALOCYTOSE

Tableau 4.2 à la page 67

Variation de la couleur du GR

- ANISOCHROMIE
- HYPOCHROMIE
- POLYCHROMATOPHILIE

Tableau 4.3 à la page 68

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Variation dans la distribution des GR

- Formation en rouleaux
- Agglutinines froides

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Variation dans la forme du GR

- POÏKILOCYTOSE
- ACANTHOCYTES
- CODOCYTES
- DACRYOCYTES
- DRÉPANOCYTES
- ÉCHINOCYTES
- ELLIPTOCYTES
- KÉRATOCYTES
- SCHIZOCYTES
- SPHÉROCYTES
- STOMATOCYTES

Figure 4.4 à la page 63

Tableau 4.4 aux pages 71 et 72

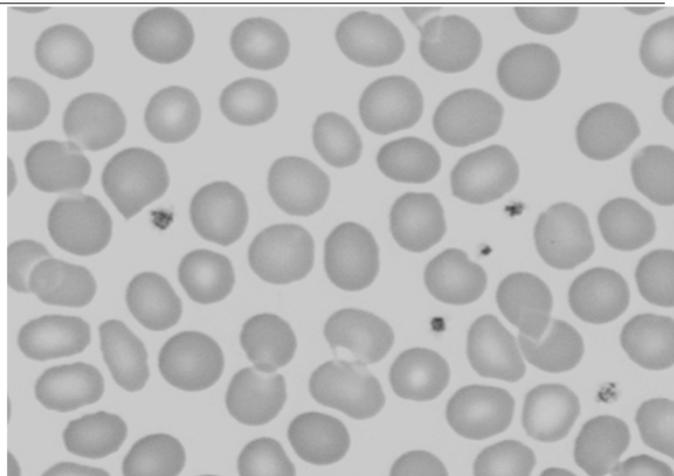
INCLUSIONS DANS LES GLOBULES ROUGES

- Corps d'Howell-Jolly
- Anneaux de Cabot
- Ponctuations basophiles
- Corps de Pappenheimer
- Corps de Heinz
- Corps de Schuffner

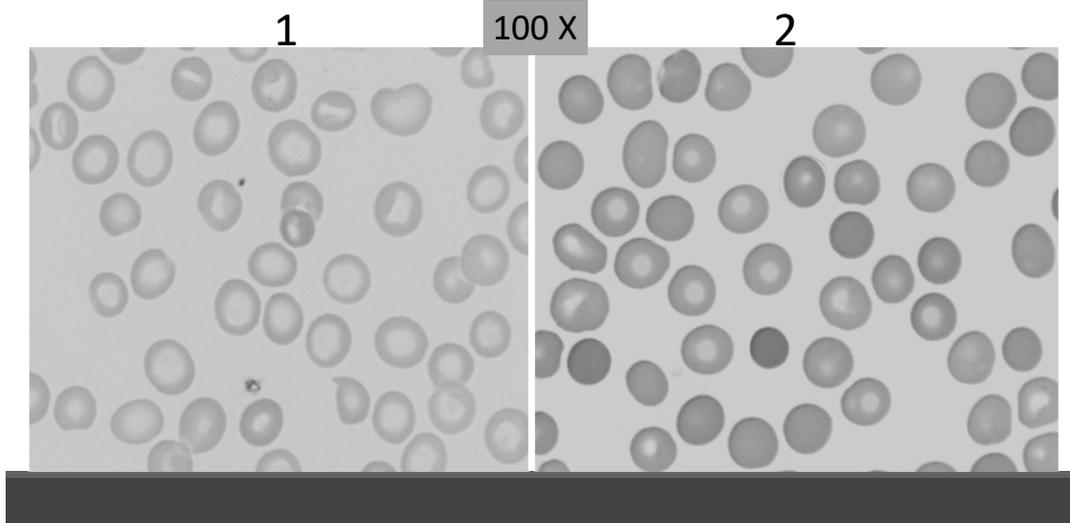
Tableau 4.4 aux pages 72 et 73

EXERCICE

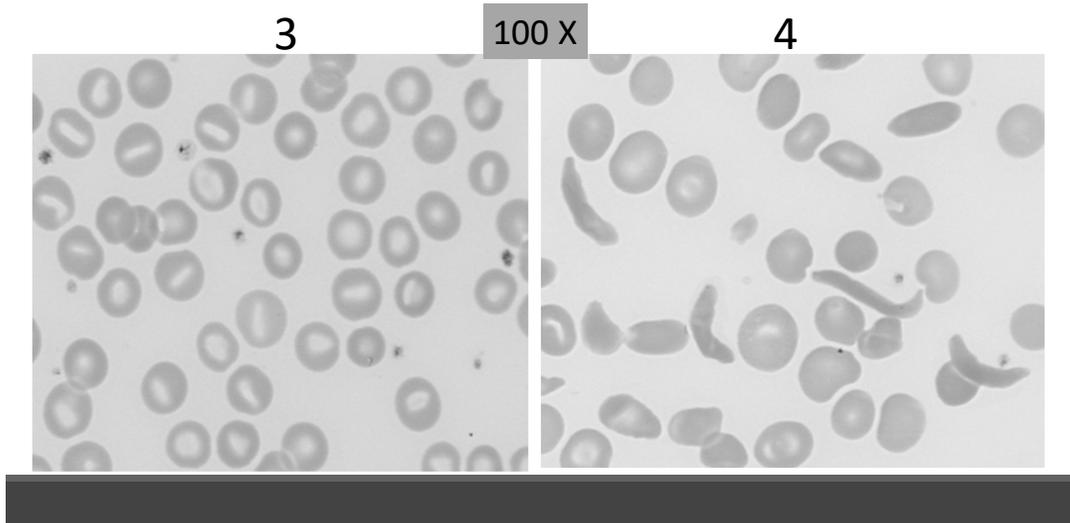
Morphologie normale
des GR



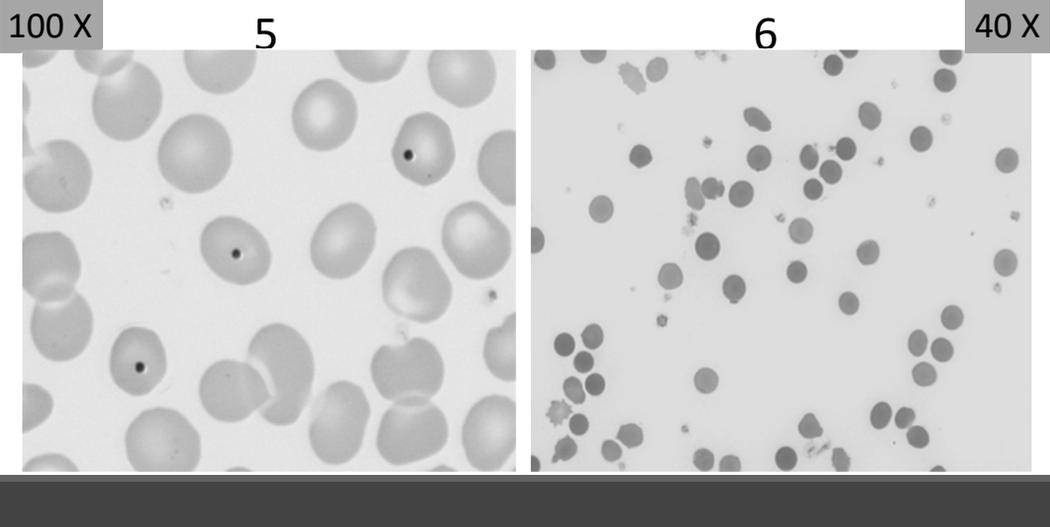
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



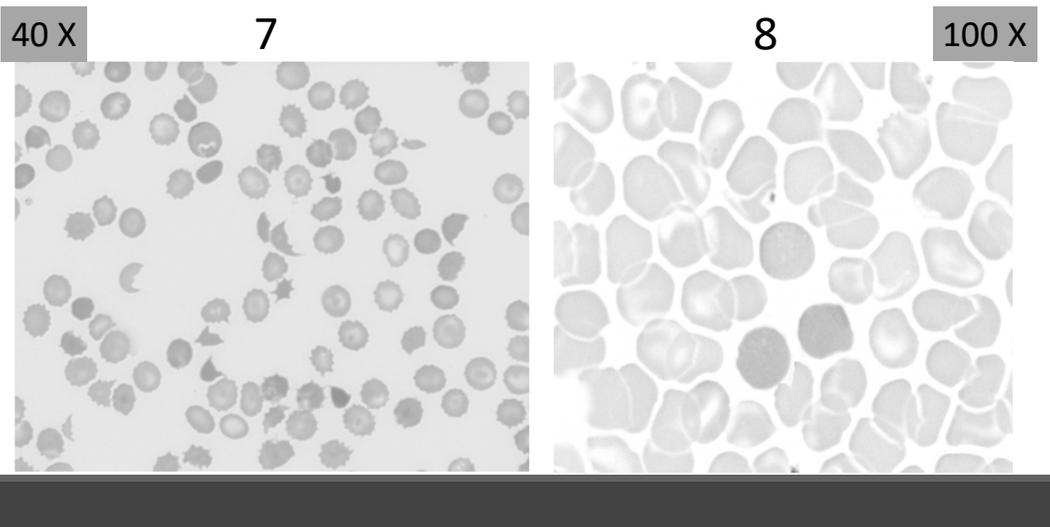
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



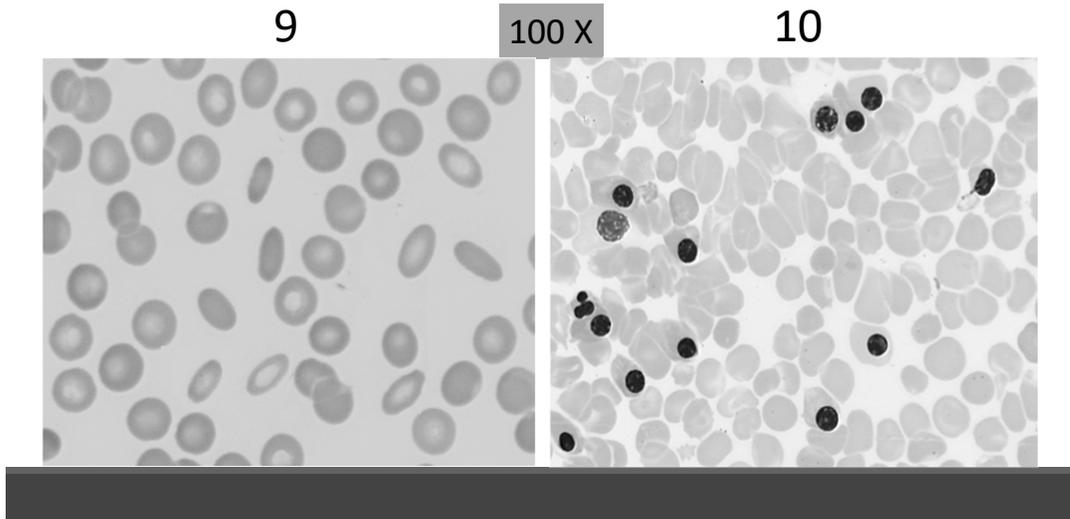
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



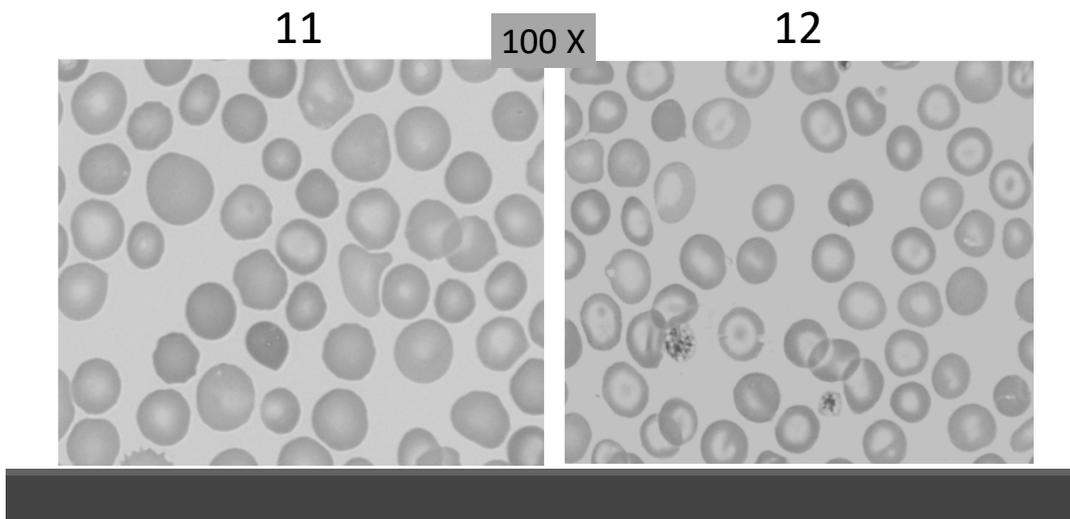
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



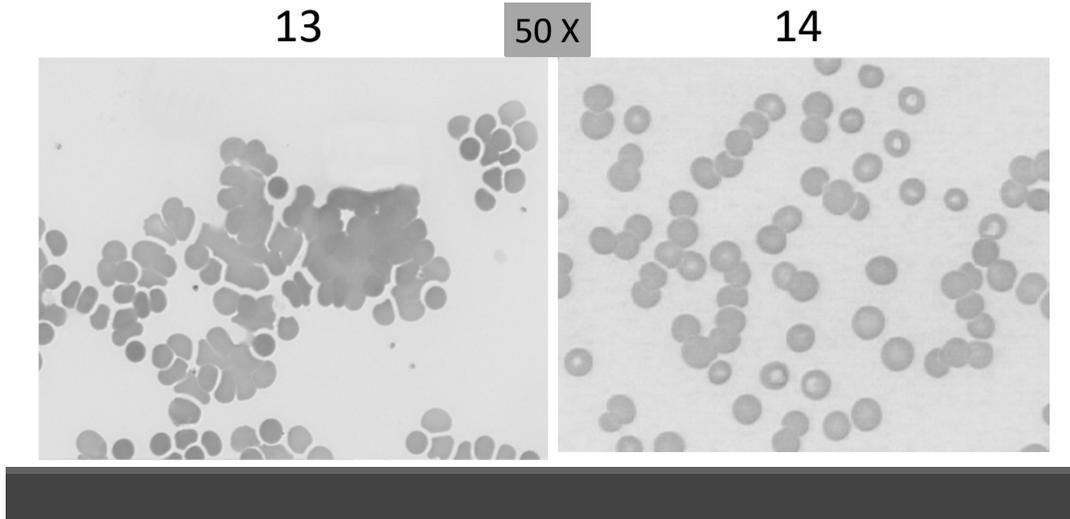
EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR

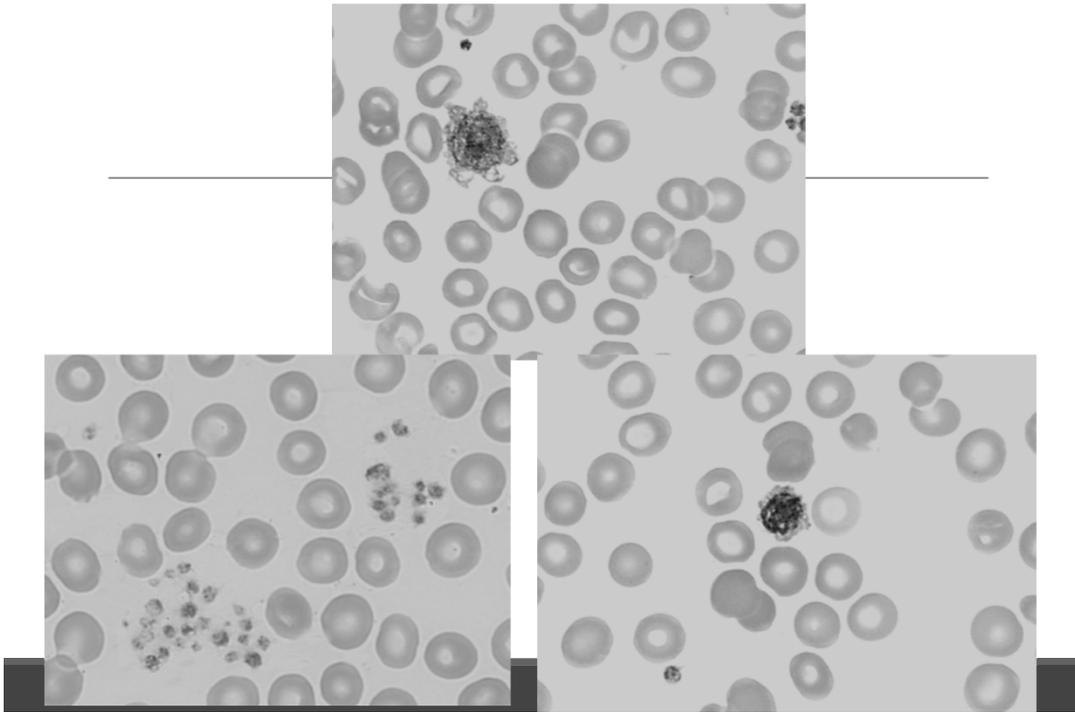


EXERCICE : MORPHOLOGIE DES GR



CORRIGÉ EXERCICE : IDENTIFICATION DES GR

- | | |
|-------------------------|---|
| 1: Hypochromie | 7: Schistocytes + Échinocytes |
| 2: Sphérocytes + | 8: Polychromatophilie |
| 3: Stomatocytes | 9: Élyptocytes/Ovalocytes |
| 4: Drépanocytes | 10: Érythroblaste |
| Hématies falciformes | 11: Macrocytose/anisocytose |
| « Sickle cells » | 12: Codocytes/Cellules cibles |
| 5: Corps d'Howell-Jolly | 13: Agglutinines (<u>froides</u> ou chaudes) |
| 6: Sphérocytes +++ | 14: Formation en rouleaux |



Cours 8

DÉCOMPTE MANUEL DES GB, PLT ET GR
HÉMATOPOÏÈSE

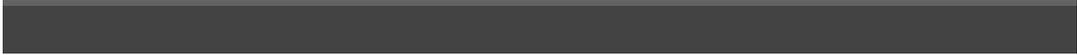
LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 3, L'hématopoïèse (Pages 25 à 30, 34 à 37)
- Chapitre 10, L'hémogramme (Relire pages 168 à 172, page 185 à 188)

Lecture fortement suggérée

- Chapitre 2, Notions fondamentales de biologie cellulaire (Pages 13 à 21)

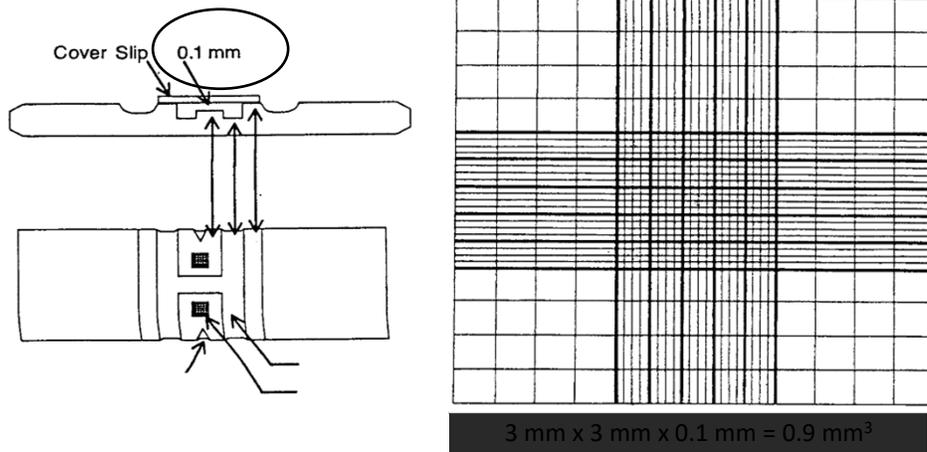


DÉCOMPTE MANUEL DES GB, PLT ET GR

UTILISATION D'UN HÉMATIMÈTRE



HÉMATIMÈTRE DE NEUBAUER

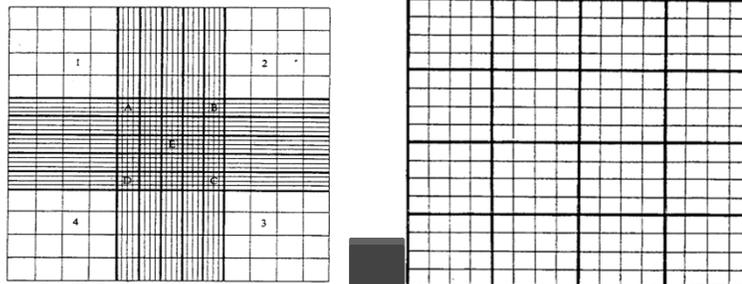


Page 170 L'italien

EXERCICE (CONSULTER VOTRE LIVRE)

Questions sur les hématimètres

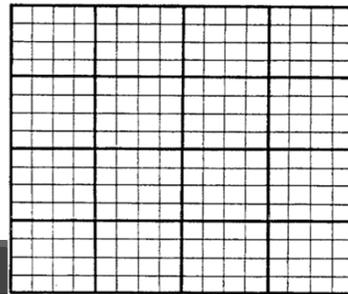
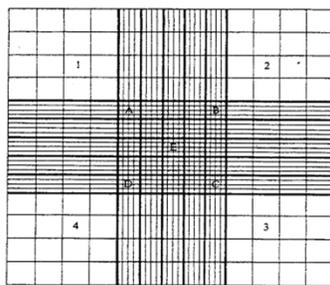
- 1: Quelle est l'épaisseur de l'espace entre l'hématimètre de Neubauer et la lamelle?
- 2: Quelle est la surface en mm^2 d'un grand carré d'un hématimètre de Neubauer?
- 3: Quel est le volume total en mm^3 d'une seule chambre de lecture d'un hématimètre de Neubauer?



EXERCICE (CONSULTER VOTRE LIVRE)

Questions sur les hématimètres

- 4: Quelle est l'épaisseur de l'espace entre l'hématimètre de Fuchs Rosenthal et la lamelle?
- 5: Quelle est la surface en mm^2 d'un grand carré d'un hématimètre de Fuchs Rosenthal ?
- 6: Quel est le volume total en mm^3 d'une seule chambre de lecture d'un hématimètre de Fuchs Rosenthal ?



CORRIGÉ EXERCICE

Question sur les hématimètres

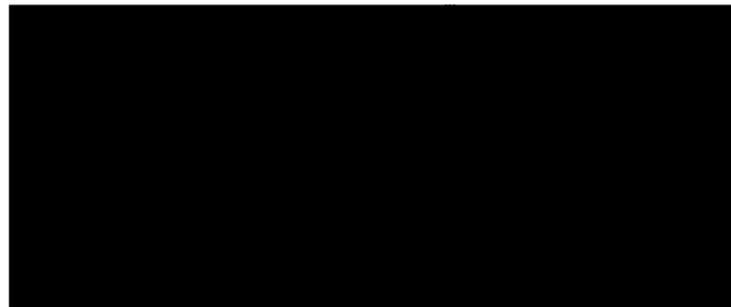
- 1: Quelle est l'épaisseur de l'espace entre l'hématimètre de Neubauer et la lamelle? 0.1 mm
- 2: Quelle est la surface en mm^2 d'un grand carré d'un hématimètre de Neubauer? 1 mm^2 (1 mm X 1 mm)
- 3: Quel est le volume total en mm^3 d'une seule chambre de lecture d'un hématimètre de Neubauer? 0.9 mm^3 (3 mm X 3 mm X 0.1 mm)
- 4: Quel est l'épaisseur de l'espace entre l'hématimètre de Fuchs Rosenthal et la lamelle? 0.2 mm
- 5: Quelle est la surface en mm^2 d'un grand carré d'un hématimètre de Fuchs Rosenthal ? 1 mm^2 (1 mm X 1 mm)
- 6: Quel est le volume total en mm^3 d'une seule chambre de lecture d'un hématimètre de Fuchs Rosenthal ? 3.2 mm^3 (4 mm X 4 mm X 0.2 mm)

EXERCICE

Quel est le nombre absolu des éléments comptés dans les cas suivants ? Vous utilisez un hématimètre de Neubauer.

- 1: Vous avez compté 16, 14, 12 et 15 leucocytes dans les carrés 1, 2, 3 et 4 :
- 2: Vous avez compté 16, 14, 12, 13 et 15 hématies dans les carrés A, B, C, D et E du carré central :
- 3: Vous avez compté 118 plaquettes dans les 25 petits carrés du Grand carré du centre sur un des cotés et 128 plaquettes dans les 25 petits carrés du Grand carré du centre sur l'autre côté :

HÉMATIMÈTRE DE ROSENTHAL



$$4\text{mm} \times 4\text{mm} \times 0.2\text{mm} = 3.2\text{mm}^3$$

16 grands carrés : 1 mm de côté
1 mm² de surface
0,2 mm³ de volume

16 petits carrés : 0,25 mm de côté
0,0625 mm² de surface
0,0125 mm³ de volume

EXERCICE

Quel est le nombre absolu des éléments comptés dans les cas suivants ? Vous utilisez un hématimètre de Rosenthal :

- 1: Vous avez compté 36 éosinophiles au total dans les 16 carrés :
- 2: Vous avez compté 8 éosinophiles au total dans les 16 carrés :

Interpréter les résultats selon les valeurs de référence et indiquer ce qui risque d'être observé :

WBC ↑ou↓ :

RBC ↑ou↓ :

HGB ↑ou↓ :

MCV ↑ou↓ :

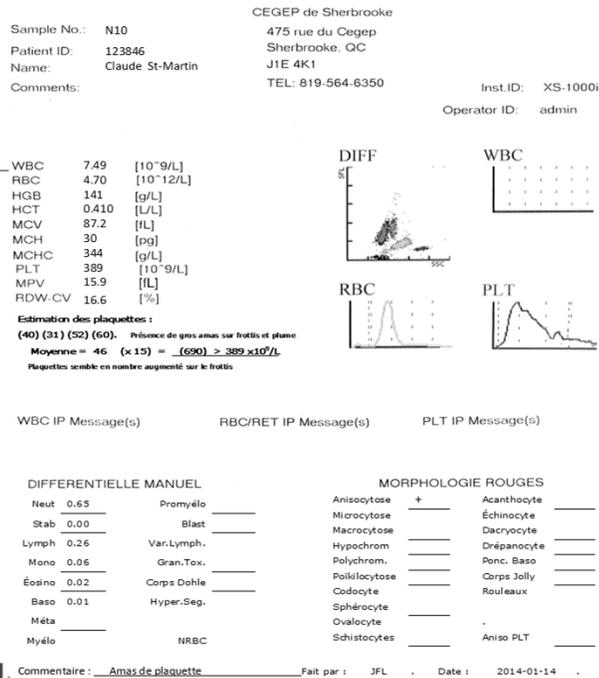
MCH ↑ou↓ :

MCHC ↑ou↓ :

PLT ↑ou↓ :

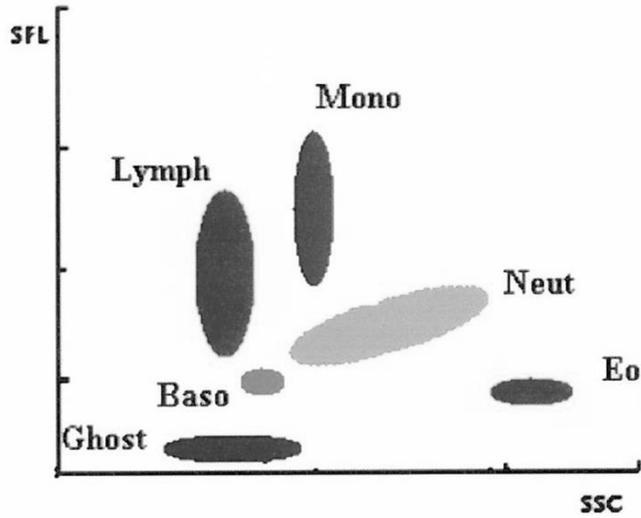
MPV ↑ou↓ :

RDW-CV ↑ou↓ :

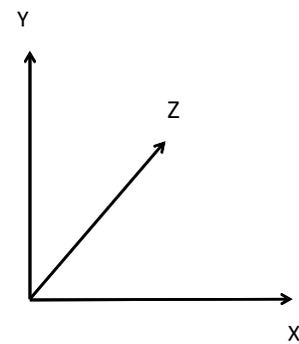
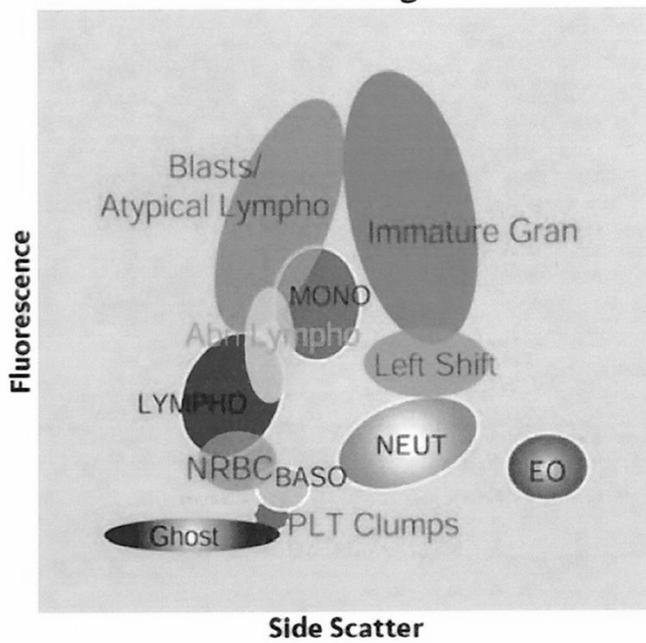


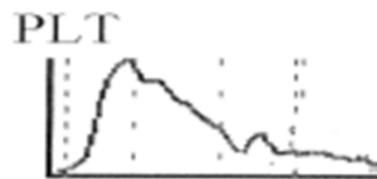
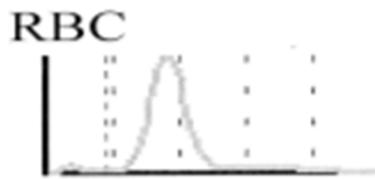
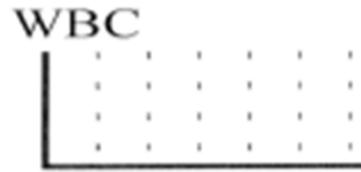
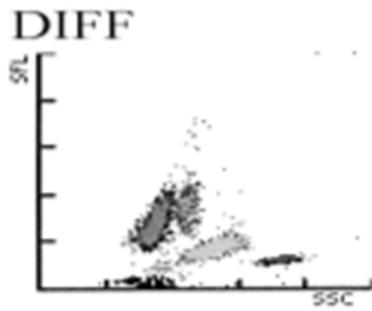
[Lien 1](#)
[Lien 2](#)

DIFF Channel



DIFF Scattergram





HÉMATOPOÏÈSE



LES CELLULES SANGUINES

◆ Généralités

- ◆ Les cellules sanguines passent par des stades de maturation
- ◆ Lorsqu'on est en bonne santé, les cellules matures sont les seules en circulation
- ◆ Dans certaines maladies, les cellules jeunes peuvent apparaître en circulation.
Exemple : leucémie

◆ Anatomie de la cellule

- ◆ Membrane cellulaire
- ◆ Cytoplasme:
 - ◆ Siège des réactions biochimiques
 - ◆ Contient les organites: golgi, mitochondries, lysosomes, peroxyosomes, granulations spécifiques, (Hb), ...
 - ◆ Filament du cytosquelette
- ◆ Noyau:
 - ◆ Contient l'information pour les fonctions cellulaires (ADN)

MEMBRANE CELLULAIRE

◆ Généralités

- ◆ Permet les échanges entre l'intérieur et l'extérieur de la cellules (GR ou GB ou PLT)
- ◆ Affecté par la pression osmotique principalement
- ◆ Transport actif et passif
 - ◆ (Passif) Transport du O₂ et CO₂
 - ◆ (Actif) Transport du Na et du K (3/2) ATP requis

IntraC: Na 12 mM / K 150 mM
ExtraC: Na 140 mM / K 4 mM

◆ Osmose

- Lorsque la concentration d'un liquide est égale à celle des liquides biologiques (= pression osmotique): **Isotonique**
- Lorsque la concentration d'un liquide est plus faible que celle des liquides biologiques (< pression osmotique): **Hypotonique**
- Lorsque la concentration d'un liquide est plus grande que celle des liquides biologiques (> pression osmotique) : **Hypertonique**

CONSTITUANTS CYTOPLASMIQUES

- ◆ Ribosomes
 - ◆ Il est soit dans le cytoplasme (seul ou regroupé) ou sur le RER
 - ◆ La richesse du cytoplasme en ribosomes est responsable de la basophilie de celui-ci.
 - ◆ Rôle de protéosynthèse (les protéines excrétées proviennent du RER)
 - ◆ Rôle de l'ARNm et le l'ARNt
- ◆ Mitochondrie
 - ◆ Présentes dans toutes les cellules aérobies (SAUF les globules rouges)
 - ◆ C'est la centrale électrique de la cellule
 - ◆ En nombre variable selon l'activité de la cellule
 - Aucun dans le GR
 - 3 à 4 chez la plaquette
 - 10 à 20 chez le lymphocyte
 - Jusqu'à 500 dans les mégacaryocytes

CONSTITUANTS CYTOPLASMIQUES

- ◆ Lysosomes
 - ◆ Présent dans toutes les cellules (SAUF les globules rouges)
 - ◆ Fabriqué par l'appareil de Golgi
 - ◆ Fonction de digestion des substances étrangères
 - ◆ Fonction de digestion/récupération de produit cellulaire (**autophagie**)
- ◆ Cytosquelette
 - ◆ Il donne à la cellule sa forme
 - ◆ Il est constitué de :
 - ◆ Microfilaments d'actine
 - Forme, motilité et transport
 - ◆ Filaments intermédiaires
 - Solidité de la cellule
 - ◆ Microtubules (la tubuline)
 - Forme, motilité, transport et division cellulaire

NOYAU

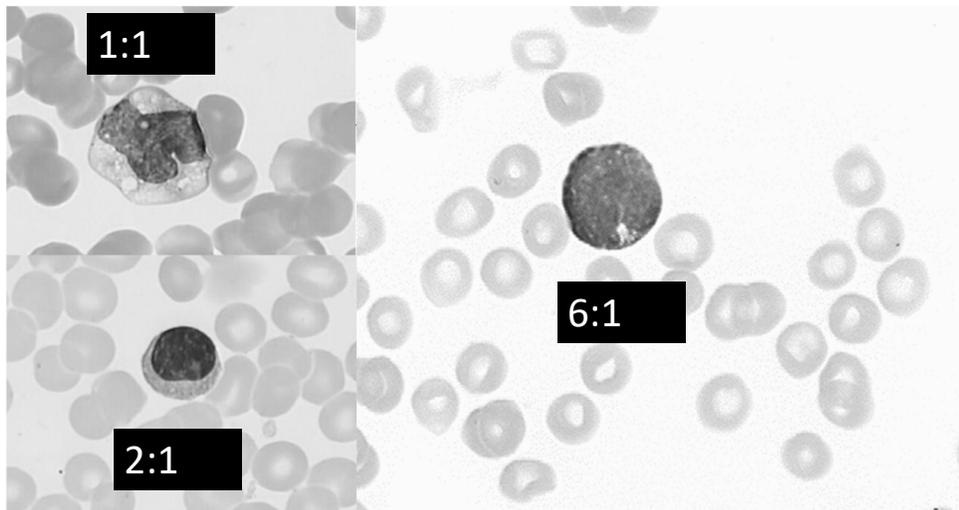
- ◆ La maturité du noyau (âge) est déterminée lors des observations microscopiques par la densité et l'arrangement de la chromatine.
- ◆ Il est généralement rond et central.
- ◆ Plus la cellule est « jeune », plus la cellule et son noyau est grand.
- ◆ Plus la cellule est « mature », plus la cellule et son noyau est petit
- ◆ On utilise fréquemment le « rapport nucléocytoplasmique » dans l'identification des cellules en microscopie.

Il est déterminé ainsi :
$$\frac{\text{volume nucléaire}}{\text{volume cellulaire} - \text{volume nucléaire}}$$

Plus le rapport est élevé, plus le noyau est prédominant. (4 : 1)

Plus le rapport est petit, plus le cytoplasme est abondant. (1 : 1)

Réf: p.13 à 21,
L'italien



NOYAU

- ◆ La chromatine
 - ◆ La finesse de la chromatine exprime le degré d'activité de la cellule.
 - ◆ Plus les cellules sont jeunes, plus la chromatine est fine.
 - ◆ Plus les cellules sont matures (âgées), plus la chromatine est condensée en mottes.
- ◆ Nucléole
 - ◆ Il est l'organite responsable de la synthèse de l'ARN.
 - ◆ Il est constitué d'ARN et un peu d'ADN. Il contient également des protéines acides, des histones et des enzymes (impliqué dans la biosynthèse de l'ARN).
 - ◆ Le nucléole est indispensable au déroulement de la mitose.

N.B.: Lien entre nucléoles et tumeurs (les tumeurs ont beaucoup de nucléoles car elles se divisent continuellement)

Ref: p.13 à 21,
L'italien

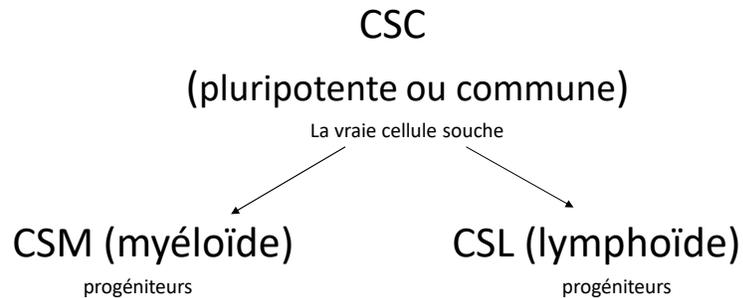
HÉMATOPOÏÈSE (p.25 à 29) (S2)

Généralité

- Se définit comme la fabrication de tous les éléments figurés du sang.
 - Érythrocytes
 - Leucocytes
 - Plaquettes
- La production normale remplace les cellules qui sont détruites ou utilisées.
- Sur demande (ex: infection, hémorragie), la production peut être multipliée par deux, trois, quatre ou plus.
- Évolution cellulaire
 - Toutes les cellules sanguines proviennent d'une même cellule souche.
 - Il y a plusieurs mitoses successives qui impliquent:
 - Une différenciation
 - Une maturation

HÉMATOPOÏÈSE (p.25 à 29) (S2)

- **Différenciation**: phénomène par lequel des cellules acquièrent des propriétés différentes et irréversibles



CELLULES SOUCHES

- Rare 1 pour 100 000
- Morphologie : Cellules jeunes (noyau, nucléoles, chromatine fine).
- Présence confirmée dans la moelle osseuse, le sang de cordon et dans la circulation sanguine (en transition seulement).
- Antigènes spécifiques de surface (utile pour identification par cytofluorométrie de flux).

CELLULES SOUCHES ET PROGÉNITEUR

Cellules souches (1/100 000 dans la moelle)

- La cellule souche commune (CSC ou CFU-S)
- La cellule souche myéloïde (CSM ou CFU-GEMM)
(Progéniteur)
- La cellule souche lymphoïde (CSL)
(Progéniteur)
- Tableau 3.1 p.26 (L'Italien)
- Tableau 3.2 p.27 (L'Italien)

Différenciation

Ref: p.26, L'Italien

Tableau 3.1 p.26, L'italien

TABLEAU 3.1 Désignation des cellules souches

CFU-S (ou CSC)	<i>Colony forming unit-spleen</i>
CFU-GEMM (ou CSM)	CFU-granulocytes-érythrocytes-monocytes-mégacaryocytes
CFU-GM	CFU-granulocytes-monocytes
BFU-E	<i>Burst forming unit-érythrocytes</i> (précurseurs précoces)
CFU-E	CFU-érythrocytes (précurseurs tardifs)
CFU-Meg	CFU-mégacaryocyte
CFU-Eo	CFU-éosinophile
CFU-B	CFU-basophile

ID de
choix

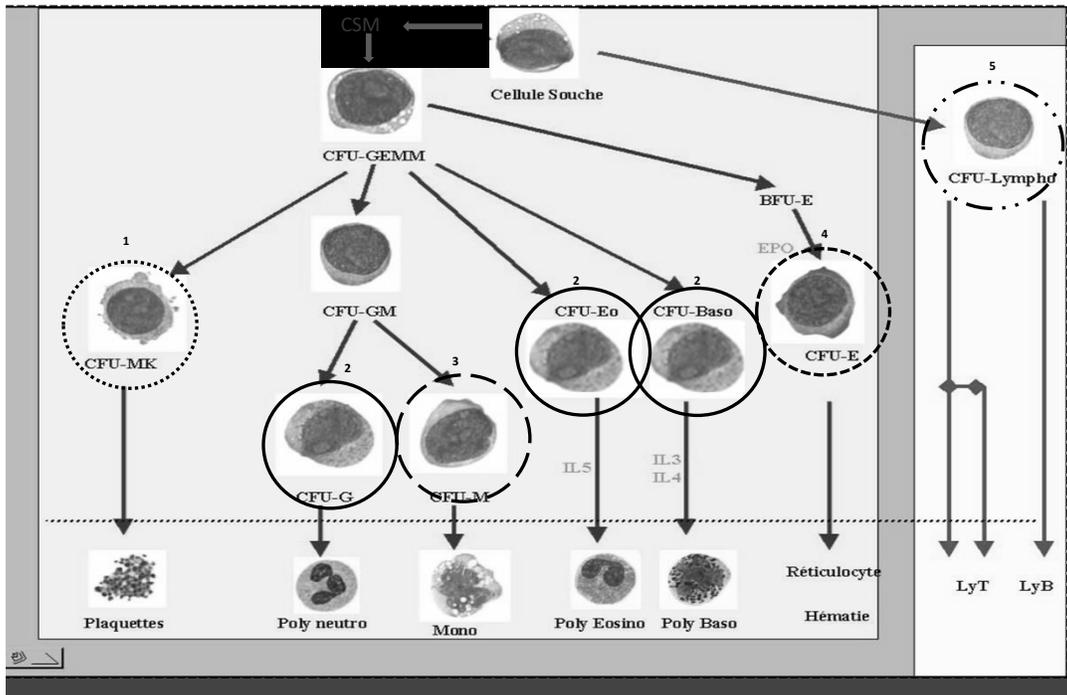
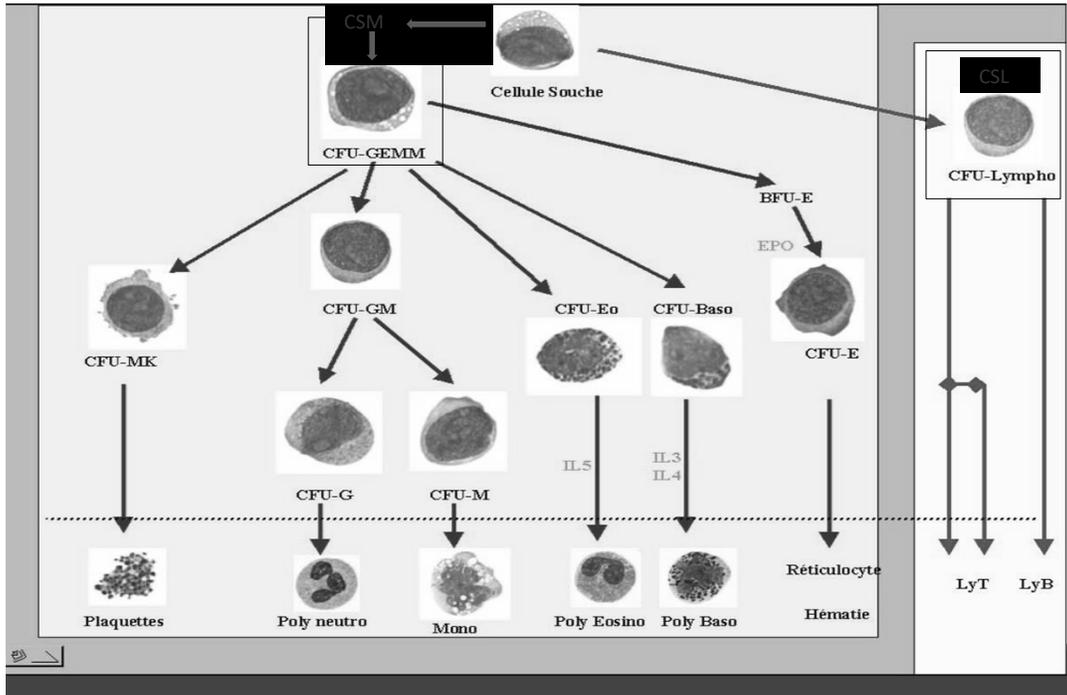


TABLEAU 3.3 Principaux antigènes de différenciation des lignées autres que lymphocytaire

Marqueur	Antigène mis en évidence	Cellules positives
CD13*	Aminopeptidase N	Toute la lignée myéloïde, éosinophiles, basophiles, monoblastes, monocytes
CD14*		Monocytes, macrophages
CD15	Haptène X	Monocytes, granulocytes matures
CD16	Récepteur du fragment Fc des IgG	Cellules NK, monocytes-macrophages, neutrophiles
CD33*	Protéine associée à la myéline	Précurseurs myéloïdes, monocytes
CD34*	Leucosialine	CFU-GEMM, myéloblaste, monoblaste
CD11a,b,c**	Chaîne α des molécules d'adhésion	Granuleux, monocytes-macrophages, cellules NK
CD25	Récepteur pour IL-2	Lymphocytes B activés, lymphocytes T, monocytes
CD35	Récepteur pour C3b	Granuleux, monocytes, lymphocytes B, globules rouges
CD36	GpIV, récepteur de la thrombospondine	Plaquettes, quelques monocytes
CD41**	Glycoprotéine IIb-IIIa	Plaquettes
Glyco A**	Glycophorine A	Membrane des globules rouges, M ₆ ou érythroleucémies

* Exemple des marqueurs d'un 1^{er} panel** Exemple des marqueurs d'un 2^e panel

HÉMATOPOÏÈSE (p.25 à 29)

3 Mécanismes : différenciation, **maturation** et amplification

Les lignées ont différents stades de maturation.

Cellules jeunes \longrightarrow Cellules matures

(Dans le sang de personnes normales on retrouve que des cellules matures)

Lors de la maturation on observe:

↓ taille noyau

↓ taille de la cellule

perte des nucléoles

chromatine en motte

apparition des granulations spécifiques

HÉMATOPOÏÈSE (Amplification et Maturation)

Lignée érythrocytaire

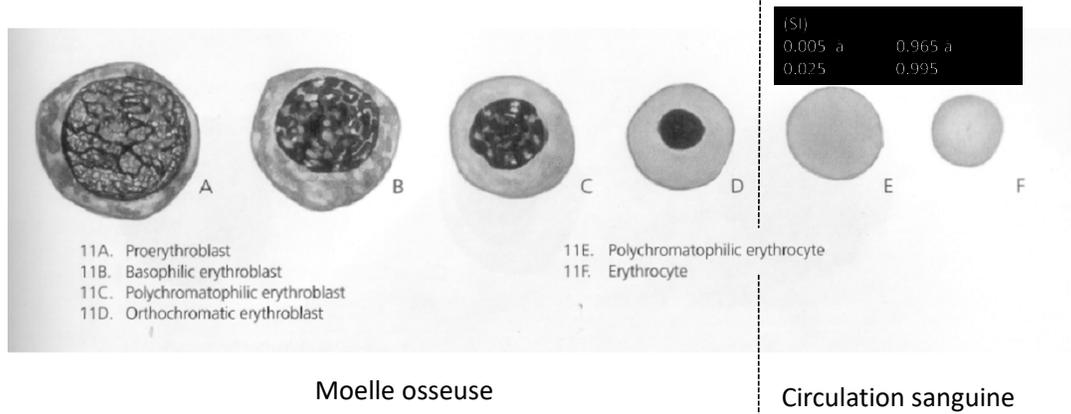
- Proérythroblaste *
 - Érythroblaste basophile I*
 - Érythroblaste basophile II*
 - Érythroblaste polychromatophile (I)*
 - Érythroblaste acidophile (poly II) ou (octochrome) ou (normoblaste)
-
- Réticulocyte (maturation finale dans la rate)
 - Érythrocyte

maturation

- L'érythropoïèse compte **4 mitoses (*)**
- Un proérythroblaste produit donc **16 GR**
- C'est l'amplification

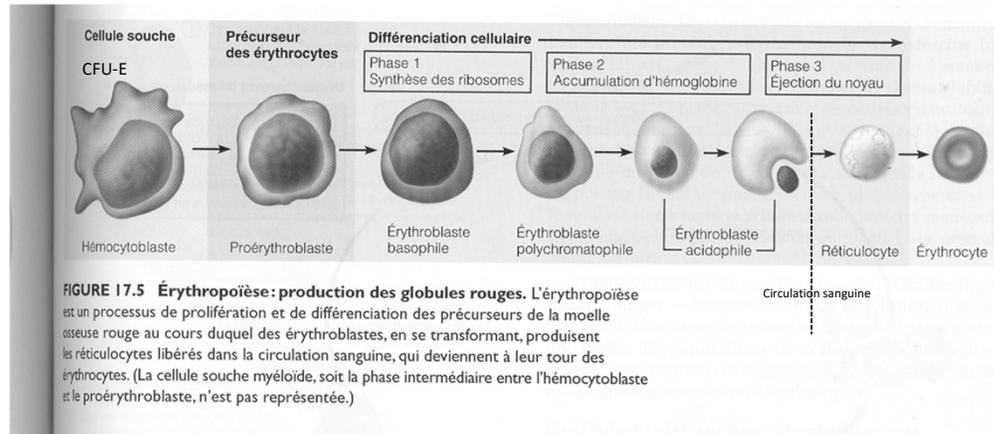
Tableaux 3.6 Tableaux 3.7 Tableaux 3.8 Tableaux 3.9 (L'Italien)

LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE



Réf: p. 49, ABBOTT

NOYAU



Réf: p. 669,
Marieb

LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE

TABLEAU 3.6 Lignée érythrocytaire

Nom	Taille	Noyau	Chromatine	Nucléoles	Cytoplasme	Contenu en hémoglobine
Proérythroblaste <i>Rubriblaste</i>	20-25 μm	Rond ou ovale, volumineux, 8/10 de la cellule	Fine, mailles serrées et régulières	1 ou 2	Mince bande, bleu très foncé, sans granulations	0 à 14 pg
Érythroblaste basophile I et basophile II <i>Prorubricyte</i>	16-18 μm	Rond, plus petit	Mottes violet foncé disposées en rayon de roue	Non visibles	Bleu uniforme	7 à 22 pg (éry. baso. I) 11 à 25 pg (éry. baso. II)
Érythroblaste polychromatophile I <i>Rubricyte</i>	9-12 μm	Rond, bien limité, plus petit, N:C 1:1	Grosses mottes denses disposées en rayon de roue	Non visibles	Bleu-vert ou rose orangé, car Hb \uparrow dans la cellule	12,5 à 27 pg
Érythroblaste polychromatophile II <i>Metarubricyte</i>	9 à 10 μm	Petit, rond, pycnotique	Étroites bandes condensées	Nil	Abondant, orangé avec fond bleu-gris	13,5 à 24,5 pg
Réticulocyte	8-9 μm	Expulsé	Nil	Nil	Orangé avec fond bleu-gris	24,5 à 30 pg
Érythrocyte	7,2-7,9 μm	Nil	Nil	Nil	Complètement acidophile	27 à 32 pg

Réf: p.31,
L'italien

LIGNÉE GRANULOCYTAIRE

- Lignée myélocytaire

- Myéloblaste*
- Promyélocyte** (souvent: 2 mitoses)
- Myélocyte*
- Métamyélocyte
- - - - -
- Stab
- Granulocyte

maturation

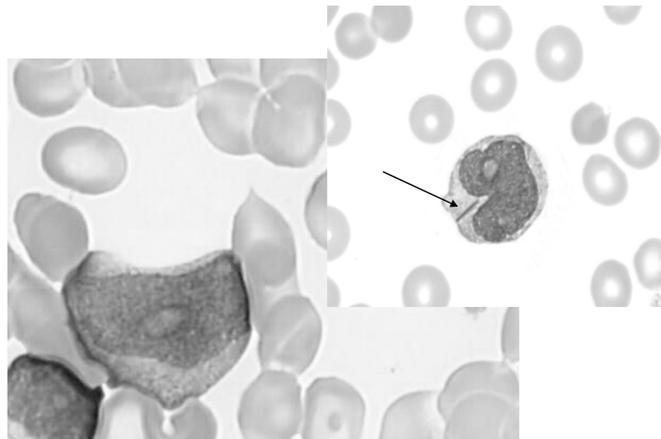
- La granulopoïèse compte 3 à 4 mitoses (*)
- Un myéloblaste produit donc 8 à 16 granulo
- C'est l'amplification

Tableaux 3.6 Tableaux 3.7 Tableaux 3.8 Tableaux 3.9 (L'italien)

LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Myéloblaste

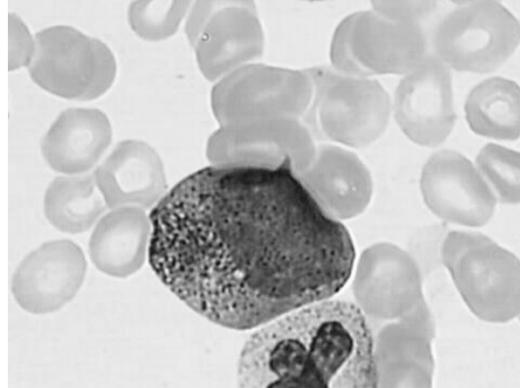
- Taille : 15-20 μm
- Noyau : rond
- Chromatine : fine
- Nucléoles : 2 à 4
- Cytoplasme: basophile
- Granulations primaires : peu abondantes azurophiles



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Promyélocyte

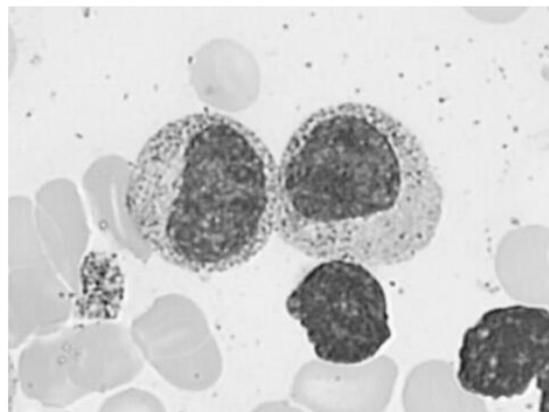
- Taille : 15-22 μm
- Noyau : rond
- Chromatine : plus ou moins dense
- Nucléoles : peu visibles
- Cytoplasme: basophile
- Granulations primaires: très abondantes azurophiles



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Myélocyte

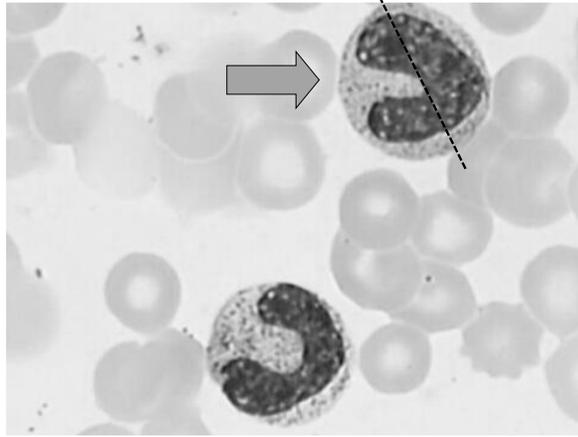
- Taille : 12-18 μm
- Noyau : Rond ou ovale
- Chromatine : quelques mottes
- Nucléole : non
- Cytoplasme: basophile et/ou acidophile
- Granulations: spécifiques



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Métamyélocyte

- Taille : 15 μm
- Noyau : encoché
- Chromatine : dense en amas
- Nucléoles : non
- Cytoplasme: acidophile (rose)
- Granulations: spécifiques



MATURATION DU NOYAU DES GRANULOCYTES

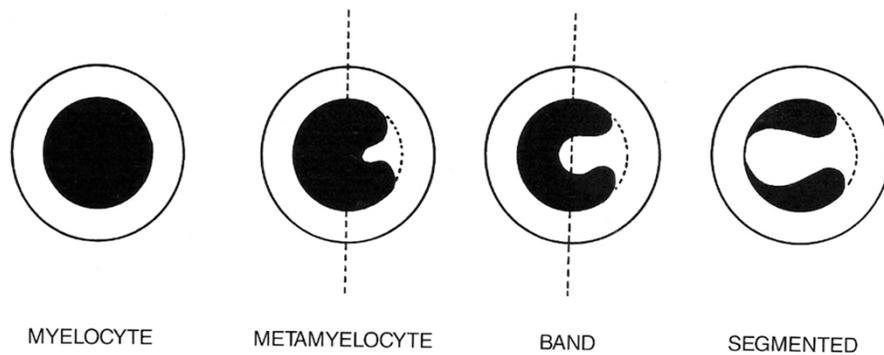
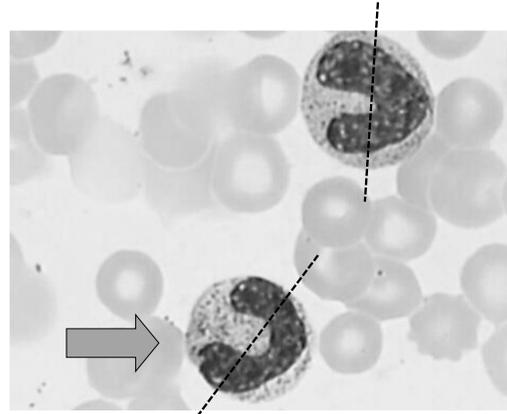


Fig 3 – Terminology based on indentation of nuclei.

LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Stab

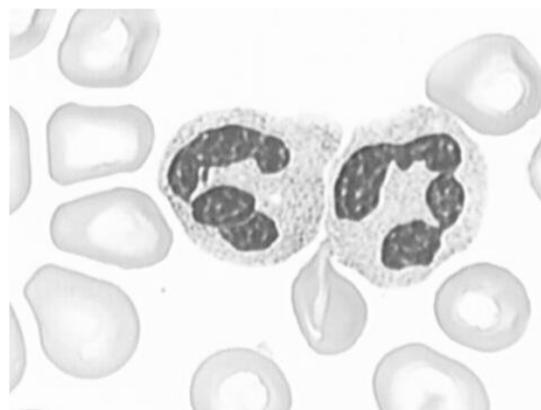
- Taille : 12-14 μm
- Noyau : non segmenté en S ou en C
- Chromatine : dense
- Nucléoles : non
- Cytoplasme: acidophile
- Granulations: spécifiques



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Neutrophile

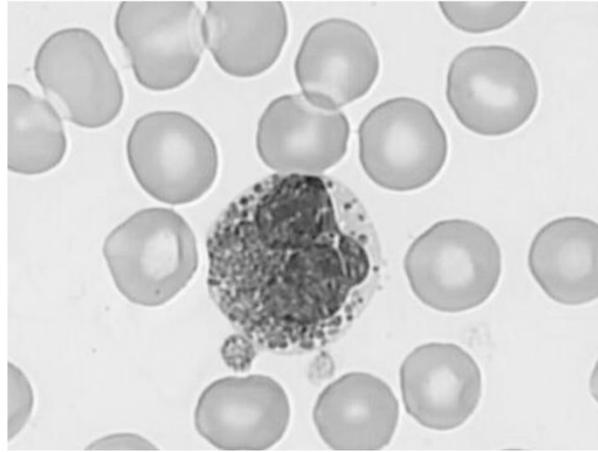
- Taille : 12-14 μm
- Noyau : segmenté 2 à 5 lobes
- Chromatine : dense, en mottes
- Nucléoles : non
- Cytoplasme : acidophile
- Granulations : spécifiques



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Éosinophile

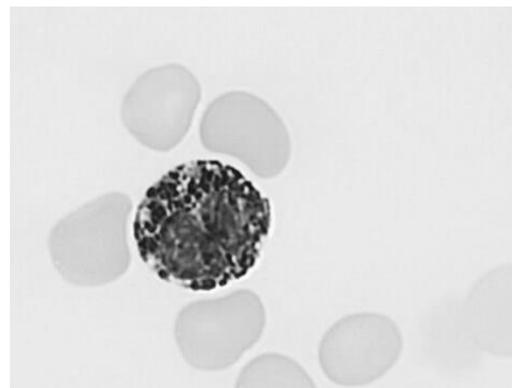
- Taille : 12-16 μm
- Noyau : bisegmenté
- Chromatine : dense
- Nucléoles : non
- Cytoplasme : acidophile
- Granulations : oranges, rondes



LIGNÉE MYÉLOCYTAIRE (GRANULOCYTAIRE)

Basophile

- Taille : 12-14 μm
- Noyau : segmenté peu visible caché
- Chromatine : dense
- Nucléoles : non
- Cytoplasme : acidophile
- Granulations : basophiles, presque noires, très nombreuses.



FACTEURS DE CROISSANCE HÉMATOPOÏÉTIQUE

Facteurs de croissance hématopoïétiques

- Érythropoïétine (fabriqué par le rein chez l'adulte et par le foie chez le nouveau-né)
 - Stimule la production de GR
- Thrombopoïétine (probablement produit par le rein)
 - _____.
- CSF « colony stimulating factor » (origine des cellules)
 - G-CSF, M-CSF et GM-CSF, stimule les lignées granulo., myélo., mégacaryo., ...
- Interleukines (généralement produites par les lymphocytes)
 - _____.

Cours 9

ÉRYTHROPOÏÈSE
STRUCTURE DU GR

SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 3, L'hématopoïèse (Pages 30 à 34, 47 à 53)
- Chapitre 4, Le globule rouge (Page 57 à 73)

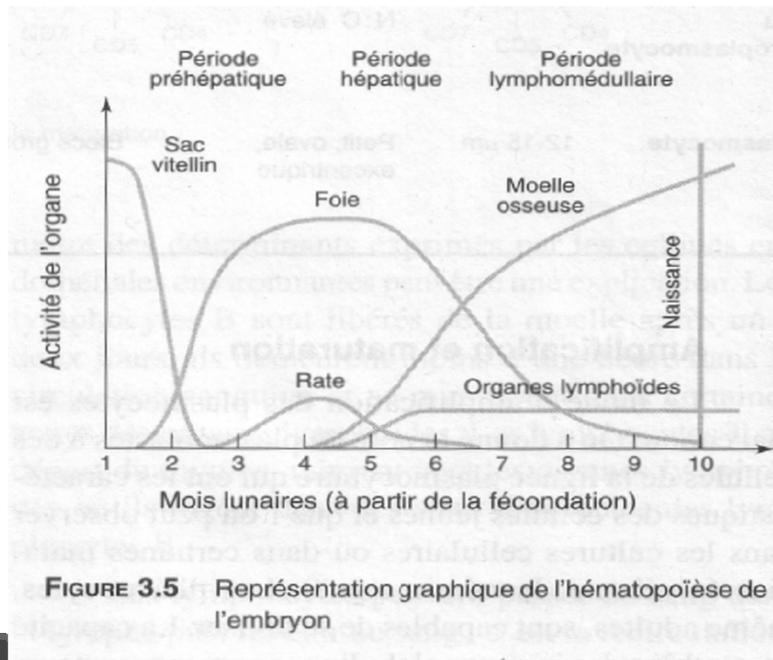
(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

Organes hématopoïétiques

- **La moelle osseuse (le principal)**
- Le foie
- La rate Figure 3.8 p.49
 (Lymphocytopoïèse très importante chez l'enfant qui persiste toute la vie)
 (Les réticulocytes terminent leur maturation principalement dans la rate)
- Les amygdales
- Les ganglions lymphatiques (maturation des lymphocytes) Figure 3.7 p.48
- Le thymus (à la puberté, son activité diminue rapidement)
- La paroi de l'intestin (plaques de Peyer)

N.B.: La rate, les amygdales, les ganglions et le thymus sont aussi des organes du système lymphatique.

- **Genèse des cellules sanguines chez le fœtus** Figure 3.5 p.46



(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

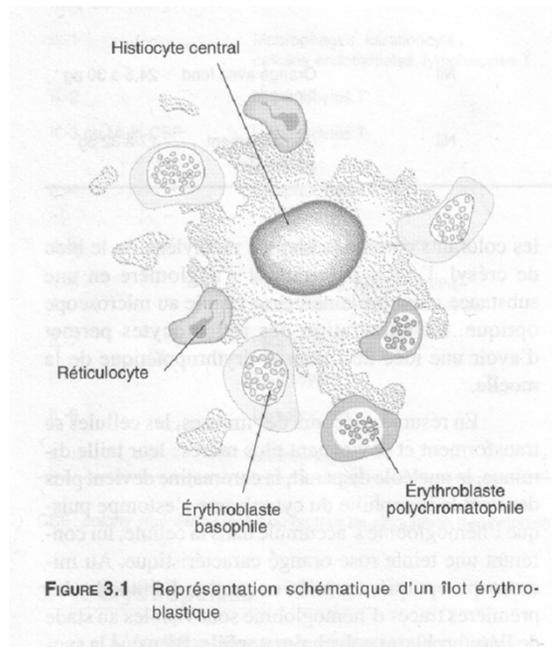
Système réticulohistiocytaire (SRH)

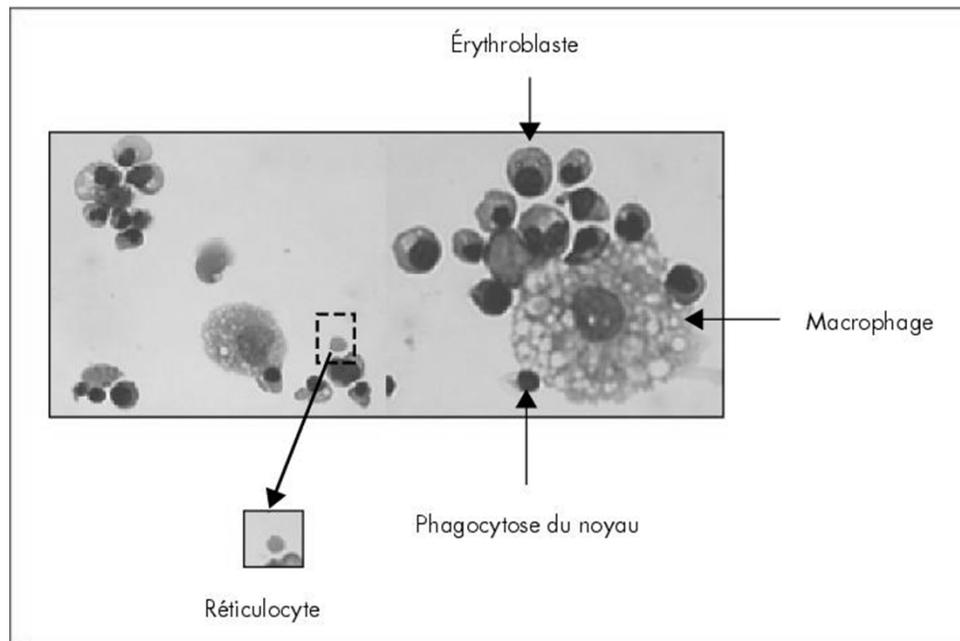
- Synonymes multiples: Système réticulo-endothélial (SRE), Système histiomonocytaire, Système des macrophages, Système des macrophages mononucléés.
- Le SRH se retrouve dans tous l'organisme:
 - Foie
 - Moelle
 - Rate
 - Poumons
 - Sang
 - Tissus lymphoïdes : Rate, ganglions, intestins (plaques de Peyer), amygdales, thymus.
- On retrouve les macrophages fixes, les macrophages mobiles et les cellules circulantes du sang.

(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

Les macrophages fixes du SRH

- Synonyme: cellules réticulaires
- Retrouvés dans la moelle, la rate, les ganglions, le foie (cellule de Kupffer) accolés à l'endothélium des sinus veineux et lymphatiques.
- Constituent le centre des îlots érythroblastiques et plasmoblastiques
 - Figure 3.1 page 32





(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

Les macrophages fixes du SRH

- Synonyme: cellules réticulaires.
- Retrouvés dans la moelle, la rate, les ganglions, accolés à l'endothélium des sinus veineux et lymphatiques.
- Constituent le centre des îlots érythroblastiques et plasmoblastiques
 - Figure 3.1 page 32

Les macrophages mobiles du SRH (Histiocytes)

- Retrouvés dans le tissu conjonctif de tous les organes.
- « Mobiles » car ils ont la capacité de circuler d'un organe à l'autre.

Les cellules circulantes du sang (SRH) (Monocytes)

- Ils sont la source des histiocytes

(SUITE) HÉMATOPOÏÈSE (P.45 ET 51)

Principales fonctions du SRH

- Élimination des substances étrangères par phagocytose ou pinocytose
 - Bactéries et virus
 - Particules inertes
 - Cellules agglutinées
- Élimination des cellules sénescents
 - Les GR âgés ou détériorés
 - Les leucocytes et les plaquettes endommagés
- Fonction de récupération dans le processus de digestion
 - Lipides, glucides, protides, acides aminés, minéraux. (ex: fer, hème et globine)
- Interaction avec le système immunitaire spécifique (humorale et cellulaire) des lymphocytes.
 - Présentation des antigènes aux lymphocytes T_{helper}
 - Destruction des complexes Ag-Ac

ÉRYTHROPOÏÈSE: (FACTEURS ESSENTIELS À L'ÉRYTHROPOÏÈSE)

- Facteurs essentiels à l'érythropoïèse
 - Protéines
 - Fer
 - Acide folique
 - Vitamine B12 (cobalamine)
 - Vitamine B6
 - Vitamine C (acide ascorbique)
 - Vitamine B2 (riboflavine)
 - Vitamine E
 - Cobalt
 - Cuivre

ÉRYTHROPOÏÈSE: (FACTEURS ESSENTIELS À L'ÉRYTHROPOÏÈSE)

Les protéines :

- Source d'acides aminés pour la synthèse de la globine

Le fer : (de 3 à 5 grammes)

- Incorporé à l'hème, il sert à fixer (transporter) l'oxygène.
- Une petite quantité du fer provient de l'alimentation (1 mg absorbé/jour)
- Le corps humain possède des réserves de 1 g chez l'homme et 300 mg chez la femme (ferritine et hémosidérine qui représentent **30 %** du fer total).
- La majorité provient de la récupération du fer provenant du catabolisme de l'hémoglobine.
- Environ **67 %** du fer de l'organisme se trouve lié à l'hémoglobine et **3 %** à la myoglobine des muscles.

La vitamine B12 et acide folique :

- Impliqués dans la synthèse de l'ADN. Requis pour la division cellulaire.
- Participe à la synthèse de l'acide thymidilique.
- Participent à la synthèse de l'acide succinique et de la méthionine (hème).

Page 33 (L'Italien)

ÉRYTHROPOÏÈSE: (FACTEURS ESSENTIELS À L'ÉRYTHROPOÏÈSE)

Vitamines B12

- Retrouvé dans les viandes (poisson, bœuf, ...) et les produits laitiers
- Besoin quotidien faible, car grande réserve (année)
- Doit être couplé au « FI » pour être absorbé au niveau de l'intestin grêle
- Transporté dans l'organisme par 2 globulines :
 - La Transcobalamine I (transport et réserve)
 - La Transcobalamine II (transport seulement)

Acide folique

- Impliqué aussi dans la synthèse de certains acides nucléique.
- Retrouvé surtout dans les légumes verts crus, les céréales et les fruits secs.
- Besoin quotidien important, car les réserves de l'organisme sont petites.
- Absorbé au niveau du petit intestin et de la muqueuse jéjunale.

Page 33 (L'Italien)

ÉRYTHROPOÏÈSE: (FACTEURS ESSENTIELS À L'ÉRYTHROPOÏÈSE)

Vitamine B6 (pyridoxine)

- Intervient dans la synthèse de l'hème
- Coenzyme de l'AAL synthétase
- Coenzyme de l'hème synthétase (incorporation du fer ferreux = hème)
- Les besoins ne sont pas élevés
- Retrouvé dans les légumes verts feuillus, le maïs, le blé et la levure.

L'érythropoïèse a aussi besoin en très petite quantité de:

- Zinc
- Nickel
- Manganèse
- Molybdène

N.B.: La détermination de la réticulocytose dans le sang périphérique permet indirectement d'évaluer la production médullaire

- Coloration supravitale (bleu de méthylène nouveau ou bleu de crésyl brillant)

RÔLES DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES :

- Moelle osseuse
 - Hématopoïèse (GB, GR, Plt)
 - **Filtration** du sang : retirer de la circulation les vieilles cellules (SRH)
 - Formation finale des lymphocytes B
- Thymus
 - Formation finale des lymphocytes T (thymodépendant) responsable de l'immunité cellulaire
- Ganglions lymphatiques
 - **Filtration** de la lymphe : principalement les substances étrangères
 - Formation finale des lymphocytes T (cellulaire) et des lymphocytes B (humorale)
 - Réserve des lymphocytes T à vie longue et recirculation de ceux-ci.

RÔLES DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES :

- Rate
 - Lymphocytopoïèse : Activité importante chez l'enfant, elle conserve une activité modérée pour toute la vie. Elle se déroule dans la pulpe blanche (sauf s'il y a splénectomie).
 - Maturation finale des GR (réticulocytes et « NRBC »).
 - Réserve de GR (dans les sinus veineux).
 - Réserve de plaquettes (dans les sinus veineux).
 - Organe de filtration par excellence (vieilles cellules et substances étrangères comme les bactéries, les virus, les débris cellulaires (SRH)).
 - Favorise l'immunité : contact avec les macrophages fixes et mobiles du SRH, les lymphocytes B, les lymphocytes T et les plasmocytes.
 - Réserve de neutrophiles (POOL marginal)

RÔLES DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES :

- Foie (Fonctions multiples : bio, **héмато**, coagulation, digestion, ...)
 - Fonction de défense: SRH, les macrophages fixes phagocytent certaines bactéries pathogènes
 - Érythrophagocytose (#3): beaucoup plus importante dans la rate (#1) et la moelle (#2).
 - Retire les GR gravement altérés.
 - Réserve de fer sous forme de ferritine.
 - Synthèse de plusieurs protéines plasmatiques (fibrinogène, facteurs de coagulation, ...).

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Description du globule rouge normal

- Définition :
 - Cellule anucléée de forme biconcave, flexible, qui contient principalement de l'hémoglobine, des électrolytes, et des enzymes pour maintenir son intégrité.
- Composition :
 - Membrane cytoplasmique
 - (double couche de phospholipides avec protéine interne, externe et transmembranaire)
 - Il ne contient aucun organite cytoplasmique (mitochondrie, ribosome, ...).
 - Donc, il est incapable de synthétiser des lipides ou des protéines et de puiser l'énergie du cycle de Krebs.
 - 70 % d'eau
 - Principalement de l'hémoglobine : 95 % du poids sec du GR
 - Enzymes de la glycolyse
 - Glucose et glutathion réduit
 - Ions

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Description du globule rouge normal

- Membrane cytoplasmique
 - Protéines intrinsèques et protéines extrinsèques
 - Environ 52 % de protéines, 42 % de lipides et 6 % de glucides.
 - Les lipides sont constitués de phospholipides, de cholestérol et de glycolipides.
 - (69% / 29% / 2%)
 - Exemple de protéine extrinsèque reliée au cytosquelette:
 - Spectrine, actine, protéine 4.1
- Durée de vie
 - Le GR à une vie moyenne de 120 jours EN CIRCULATION
- Fonctions métaboliques
 - Assurer le transport de l'oxygène.
 - Maintenir l'hémoglobine à son état fonctionnel (réduit « ferreux, 2+ »)
 - Maintenir l'équilibre du Na et du K de la cellule
 - Maintenir sa forme biconcave flexible
 - Prévenir l'oxydation des composés (ex: enzyme et hémoglobine)
 - Maintient du pH sanguin (important tampon du corps appelé: « tampon hémoglobinate »)

STRUCTURE DU GLOBULE ROUGE

Description du globule rouge normal

- Le glucose est fourni par le plasma (diffusion passive)
 - L'énergie du GR provient de la glycolyse anaérobie dans une proportion de 90 % à 95 % (voie Embden Meyerhof) « ATP et NADH »
 - L'énergie du GR provient aussi de la voie des pentoses ou de la voie des hexoses phosphates dans une proportion de 5 % à 10 %
 - ATP :
 - Pompe à Na / K
 - Élimination indirecte du peroxyde et protection contre les agents oxydants.
 - Maintien des lipides membranaires
- NADPH:
 - Élimination des peroxydases et protection contre les agents oxydants.
- NADH
 - Réduction de la méthémoglobine en hémoglobine fonctionnelle par le système NADH/méthémoglobine réductase (aussi appelé cytochrome B5 réductase).
- VOIR FIGURE 4.2 et 4.3 AUX PAGES 60 et 61.

MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE

Membrane cytoplasmique

- Double couche de phospholipides, où s'intercalent des protéines qui sont des transporteurs d'ions ou des récepteurs membranaires. Une partie des protéines est porteuse des antigènes des groupes sanguins. L'acide sialique est responsable de la charge négative de la membrane.

Squelette membranaire (cytosquelette érythrocytaire)

- Responsable des propriétés mécaniques du globule rouge. Réseau de protéines qui tapissent la face interne de la membrane cytoplasmique. La protéine principale : **La spectrine**

MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE

Certaines protéines ont un rôle important dans la consolidation du cytosquelette du globule rouge.

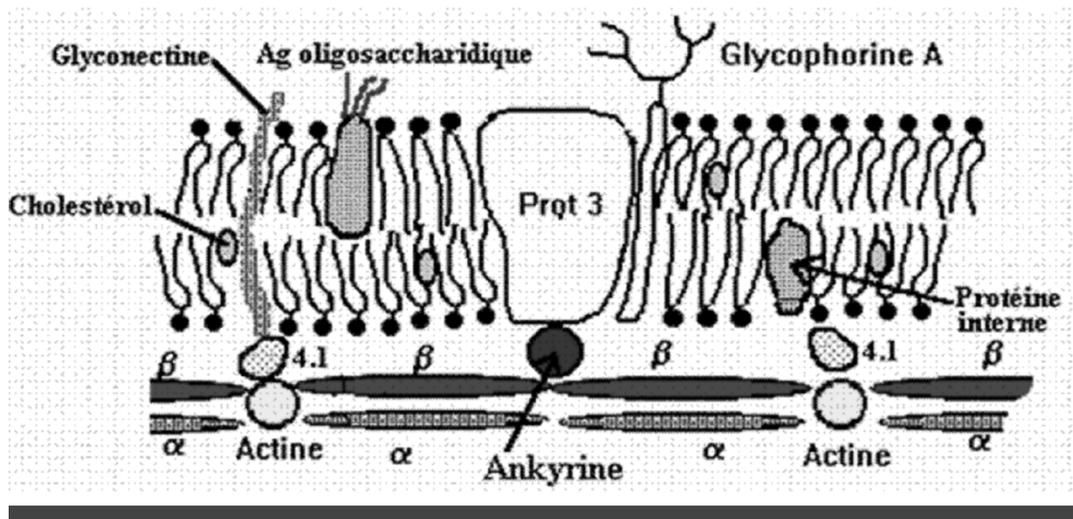
Les interactions les plus importantes entre le cytosquelette et la membrane sont:

- Interaction Spectrine-Actine-4.1
 - Libre
 - Lié à la GP-C (glyconectine)
- Interaction Spectrine-Ankyrine-Prot 3

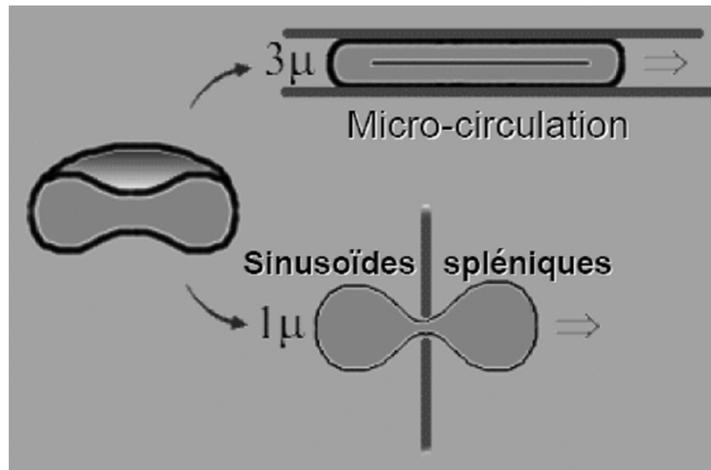


MEMBRANE DU GLOBULE ROUGE

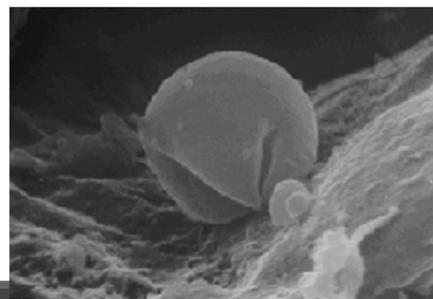
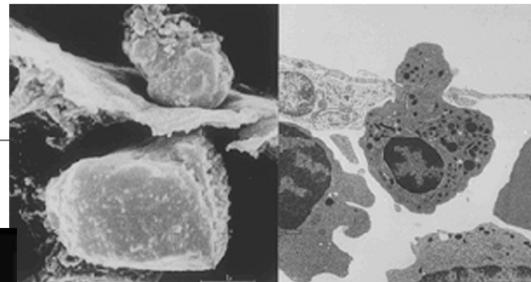
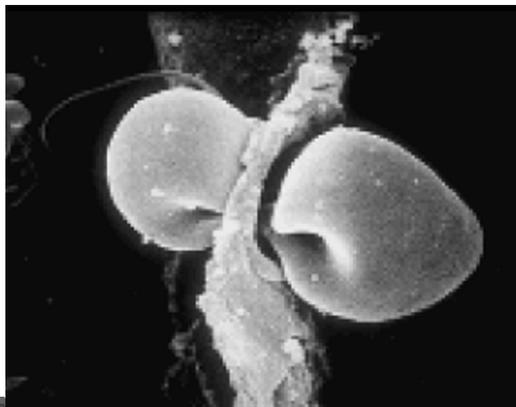
Double couche de phospholipides



Le cytosquelette du GR permet le passage de celui-ci dans la MICRO-circulation en conservant sa forme.



DIAPÉDÈSE



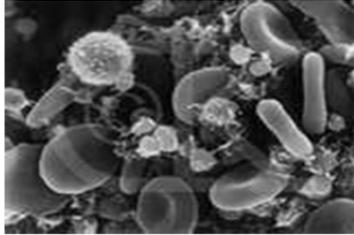


SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

Cours 10

SUITE ÉRYTHROPOÏÈSE

Hémoglobine

SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

LECTURE OBLIGATOIRE

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 5, L'hémoglobine (Pages 77 à 92)

HÉMOGLOBINE (lecture obligatoire pages 77 à 83)

Rôle de l'hémoglobine :

- Transport de l'O₂ (des poumons aux tissus) : oxyhémoglobine
- Transport du CO₂ (des tissus aux poumons): Carbaminohémoglobine
- Participe au maintien du pH sanguin (tampon hémoglobinate) en partenariat avec le tampon bicarbonate

Fer réduit (Fe²⁺) : Fer ferreux (Fe²⁺), présent dans l'hémoglobine, permet la fixation de l'O₂

Fer oxydé (Fe³⁺) : Fer ferrique, présent dans la méthémoglobine, incapable de fixer l'O₂

Lorsque le Fer est sous la forme oxydé, l'hémoglobine porte un autre nom: c'est la Méthémoglobine

HÉMOGLOBINES HUMAINES

Structure de l'hémoglobine

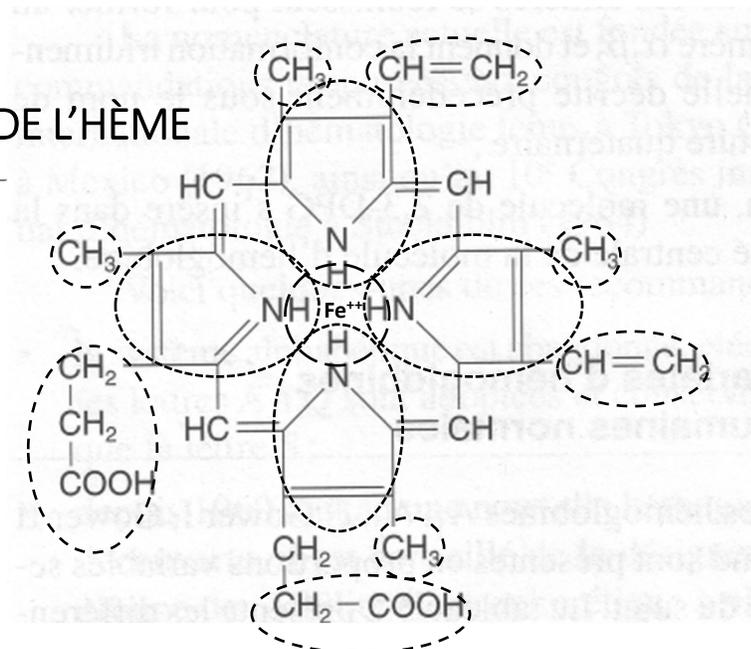
- Structure de l'hème
 - Voir figure 5.1
 - 4 noyaux Pyrroles
 - 8 chaînes latérales
 - 1 atome de fer 2+ (ferreux)
- Structure de la globine
 - 6 formes (alpha, bêta, delta, epsilon, gamma et zêta)
 - La chaîne alpha a 141 AA et les 5 autres ont 146 AA (voir tableau 5.1)
 - Structure primaire
 - Structure secondaire (hélicoïdaux, 8 segments de A à H)
 - Structure tertiaire (serpentin, « formation de dimère ») et incorporation de l'hème
 - Structure quaternaire (4 sous unité ensembles)

STRUCTURE DE L'HÈME

4 noyaux pyrrole

8 chaînes latérales

1 atome de Fe^{2+}



STRUCTURE TERTIAIRE DE LA GLOBINE AVEC L'HÈME

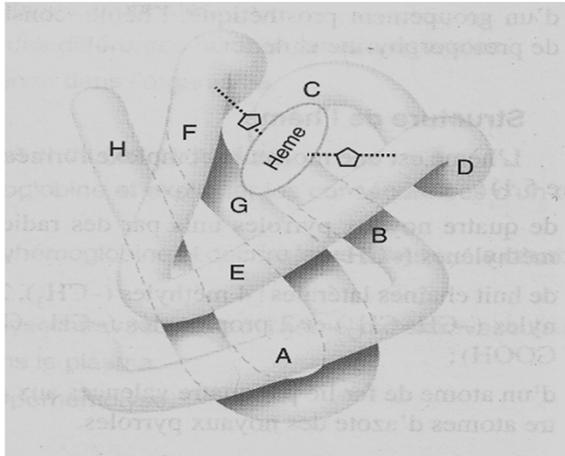
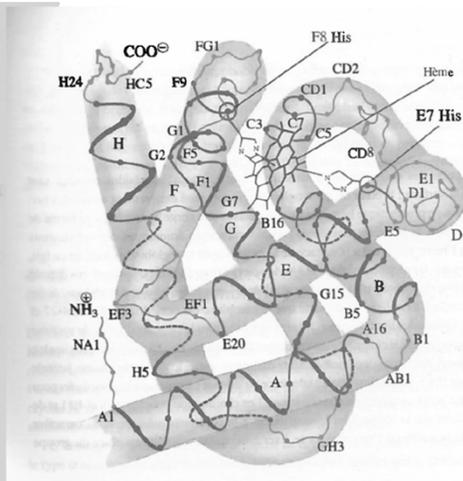


FIGURE 5.2 Structure tertiaire d'une chaîne polypeptidique de la globine

page 78 L'Italien

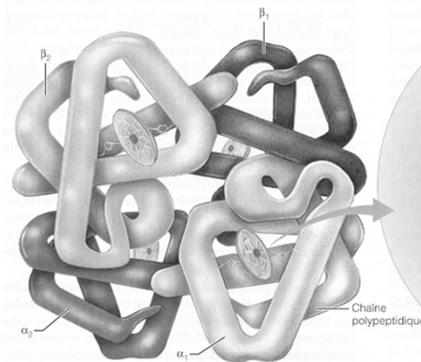


page 109, Horton

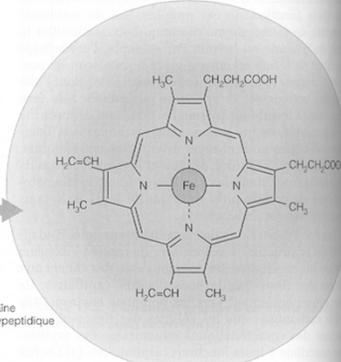
STRUCTURE QUATERNAIRE D'UNE MACROMOLÉCULE D'HÉMOGLOBINE



Combien de molécules d'oxygène une molécule d'hémoglobine peut-elle transporter ?



(a) Hémoglobine



(b) Molécule d'hème contenant du fer

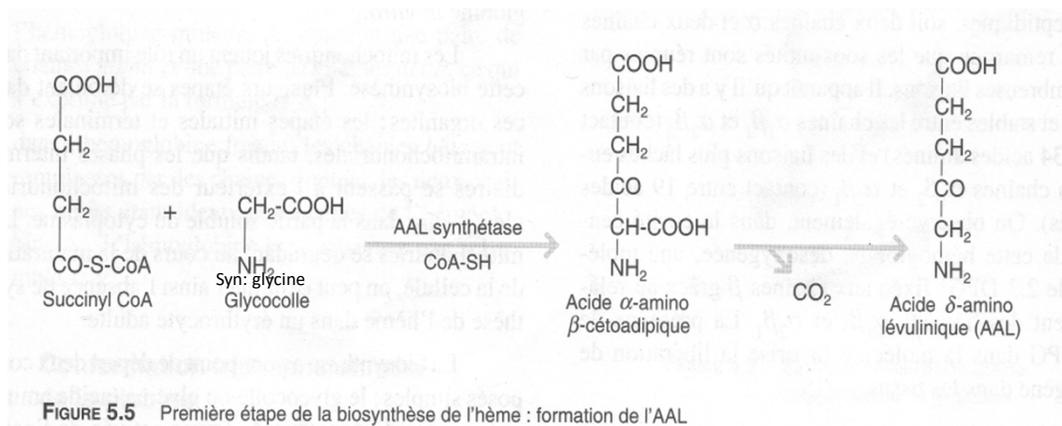
FIGURE 17.4 Structure de l'hémoglobine. (a) L'hémoglobine est composée d'une protéine, la globine, et d'hèmes, pigments contenant du fer. La molécule de globine est formée de quatre chaînes polypeptidiques : deux alpha (α) et deux bêta (β). Chaque chaîne est associée à un groupement hème apparaissant dans l'illustration sous forme d'un disque vert avec un atome de fer en son centre. (b) Structure d'un groupement hème.

Page 668, Marieb

HÉMOGLOBINES HUMAINES

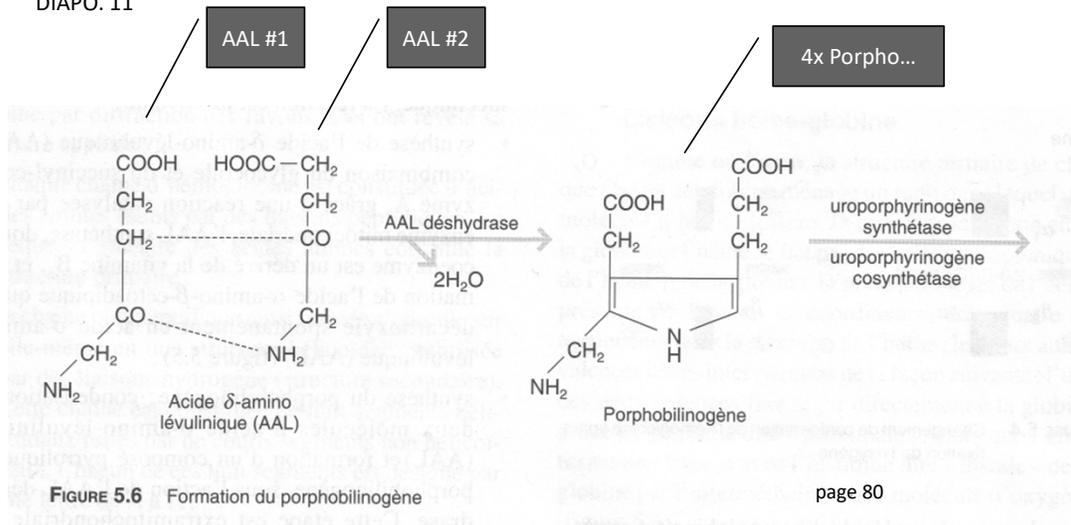
Synthèse de l'hème (page 80 et 81)

- Succinyl CoA + Glycine (glycocolle) \Rightarrow Ac α -amino β -cétoadipique \Rightarrow
- \Rightarrow CO₂ + Ac δ -aminolévulinique (AAL) \Rightarrow
- \Rightarrow 2 AAL \Rightarrow 2 H₂O + Porphobilinogène \Rightarrow
- \Rightarrow 4 Porphobilinogènes \Rightarrow Uroporphyrinogène + 4 NH₃ \Rightarrow
- \Rightarrow Coproporphyrinogène (par décarboxylase) \Rightarrow Protoporphyrinogène (par oxydase)
- \Rightarrow Protoporphyrine (par oxydoréduction) \Rightarrow Protoporphyrine + fer (2+) \Rightarrow
- \Rightarrow Hème (par hème synthétase)

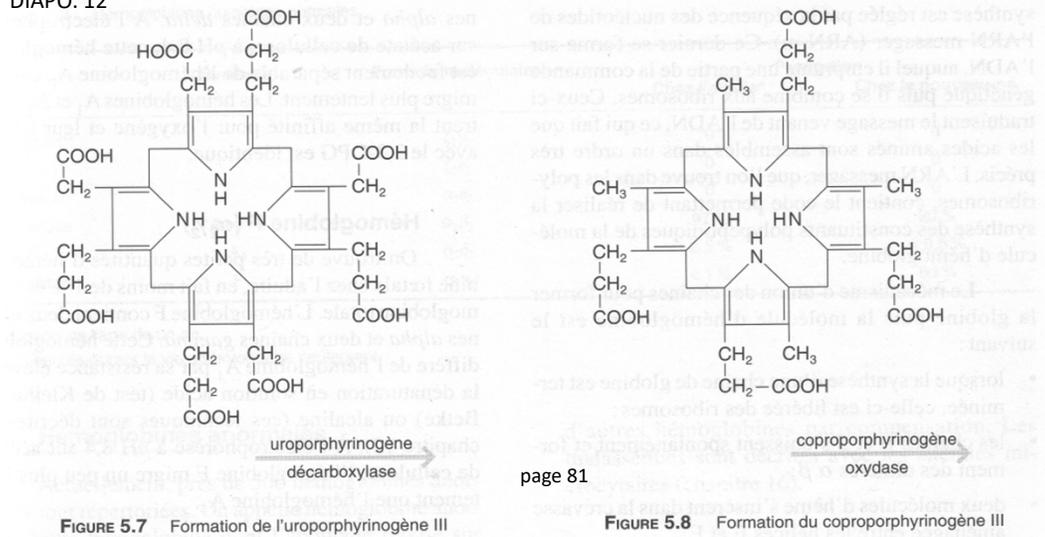


page 80

SUITE de
DIAPO. 11



SUITE de
DIAPO. 12



SUITE de
DIAPO. 13

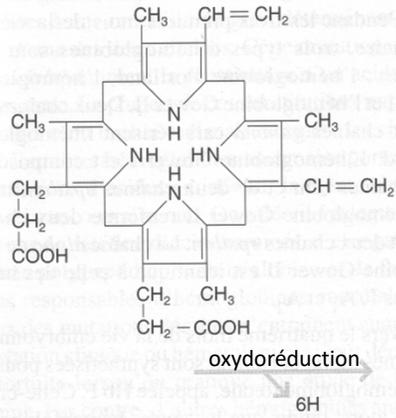


FIGURE 5.9 Formation du protoporphyrinogène

page 81

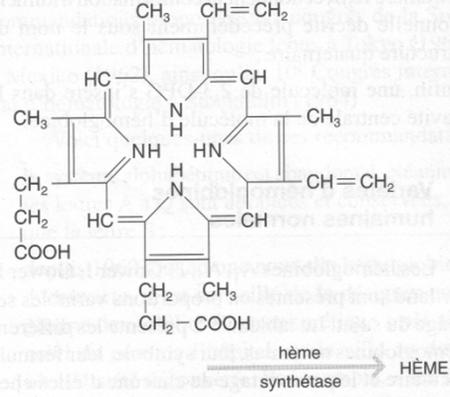
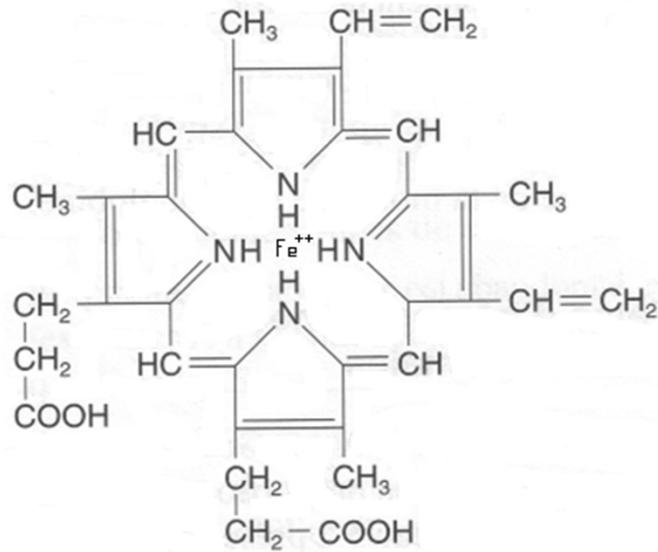


FIGURE 5.10 Formation de la protoporphyrine

10h00

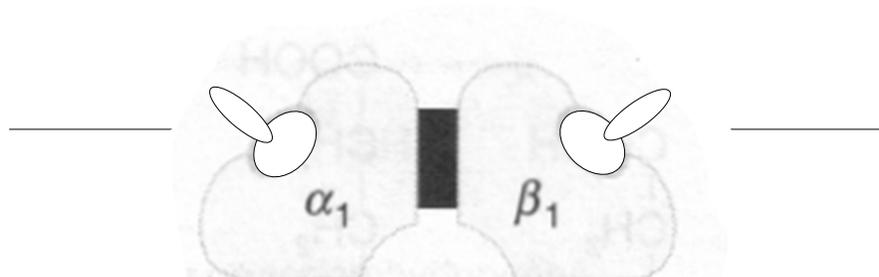


HÈME

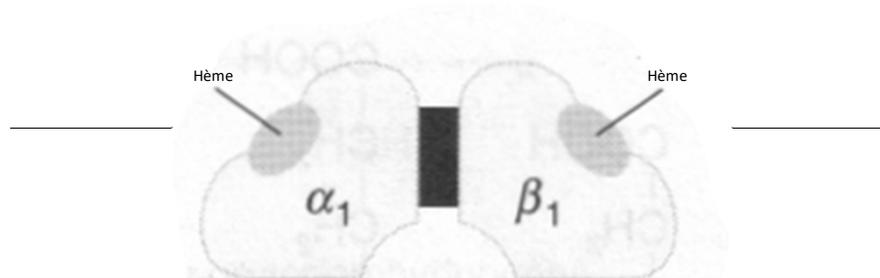
HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES

Biosynthèse de l'hémoglobine

- Synthèse de l'hème
 - Avec des molécules de succinyl-CoA et de Glycine (Glycocolle) = AAL (ac. aminolévulinique)
- Synthèse de la globine
 - Information contenue chez les chromosomes 11 et 16
 - Par synthèse protéique conventionnelle
- Liaison hème et globine
 - Les chaînes alpha et bêta s'unissent spontanément
 - Liaison de 2 hèmes dans les chaînes alpha et bêta (hélices E et F)
- Formation du tétramère
 - 2 dimères s'unissent pour former un tétramère
 - La molécule de 2,3-DPG s'insère.



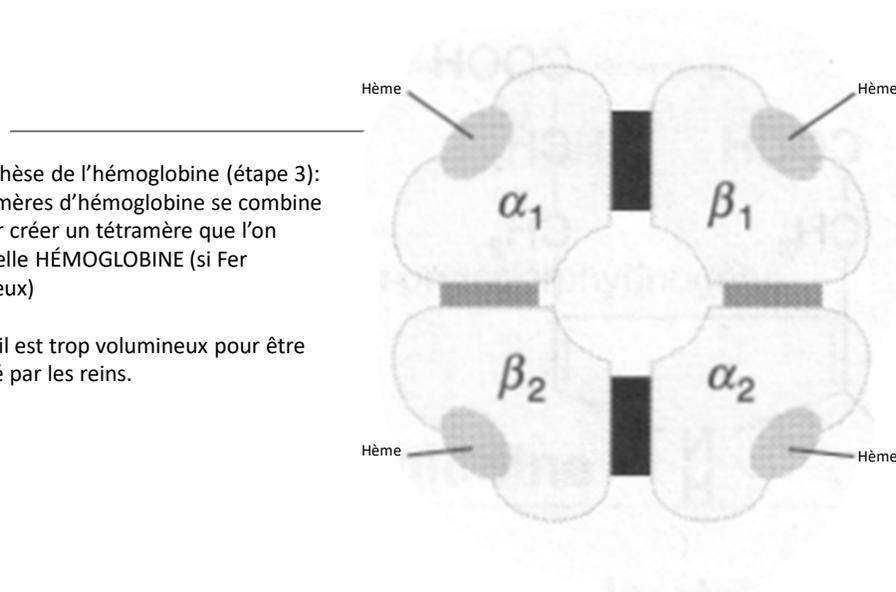
Synthèse de l'hémoglobine (étape 1):
Union spontanée de 2 globines (1 Alpha et 1 bêta pour l'hémoglobine A1)



Synthèse de l'hémoglobine (étape 2):
2 molécules d'Hème ferreux est ajouté (1 sur globine Alpha et 1 sur globine Bêta)

Voici un dimère d'hémoglobine

NB: il est suffisamment petit pour être filtré par les reins et se retrouver dans l'urine s'il est supérieur au seuil rénal de réabsorption des protéines)



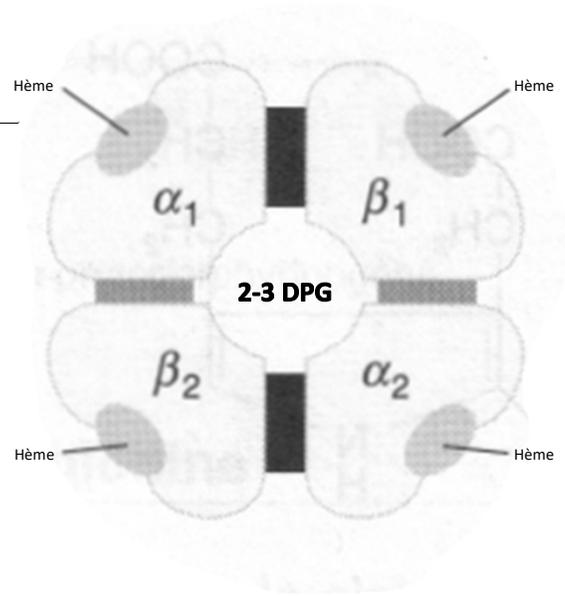
Synthèse de l'hémoglobine (étape 3):
2 dimères d'hémoglobine se combine pour créer un tétramère que l'on appelle HÉMOGLOBINE (si Fer ferreux)

NB: il est trop volumineux pour être filtré par les reins.



Synthèse de l'hémoglobine (étape 4):
Dernière étape qui consiste à
introduire une molécule de 2-3 DPG
au centre de la molécule.
Le 2-3 DPG permet d'ajuster l'affinité
de l'hémoglobine pour l'O₂

NB: il est trop volumineux pour être
filtré par les reins.



HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES ^(S6)

Types d'hémoglobines humaines normales chez l'adulte:

- Hémoglobine A1 (alpha – bêta): 97%
- Hémoglobine A2 (alpha – delta): 2.5%
- Hémoglobine F (alpha – gamma): <1%
- Voir tableau 5.2 à la page 83

Types d'hémoglobines humaines normales chez l'embryon et nouveau-née:

Vie embryonnaire		Nouveau-née	3 mois	6 mois
0 – 3 mois	3 mois à 9 mois			
60% Portland (zéta-gamma)	5% Portland (zéta-gamma)	80% Hb F	40 % Hb F	identique à l'adulte
30% Gower I (zéta-epsilon)	15% Gower I (zéta-epsilon)	20% Hb A	60% Hb A	
20% Gower II (alpha-epsilon)	20% Gower II (alpha-epsilon)			
	65% Hb F (alpha – gamma):			

Aller consulter le Tableau 5,2 en page 83

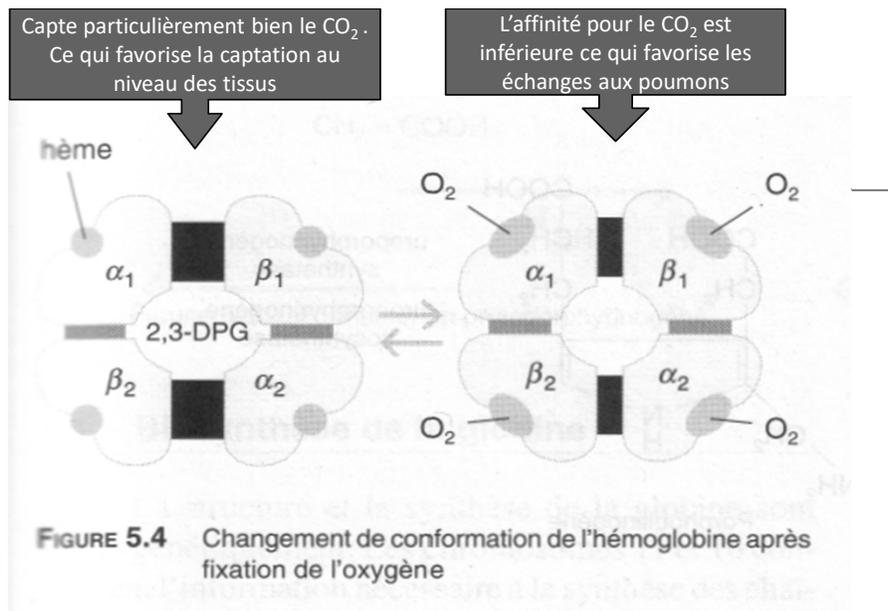
HÉMOGLOBINES HUMAINES NORMALES ^(S6)

Transport de l'oxygène

- Majoritairement transporté par l'hémoglobine (oxyhémoglobine)
- L'affinité pour l'oxygène est influencée par le 2,3-DPG (voir: diapo 25)
- L'affinité est aussi influencée par le pH, la $[CO_2]$, la T°
- L'HB a une affinité 200 fois plus importante pour le (CO) monoxyde de carbone (carboxyhémoglobine)

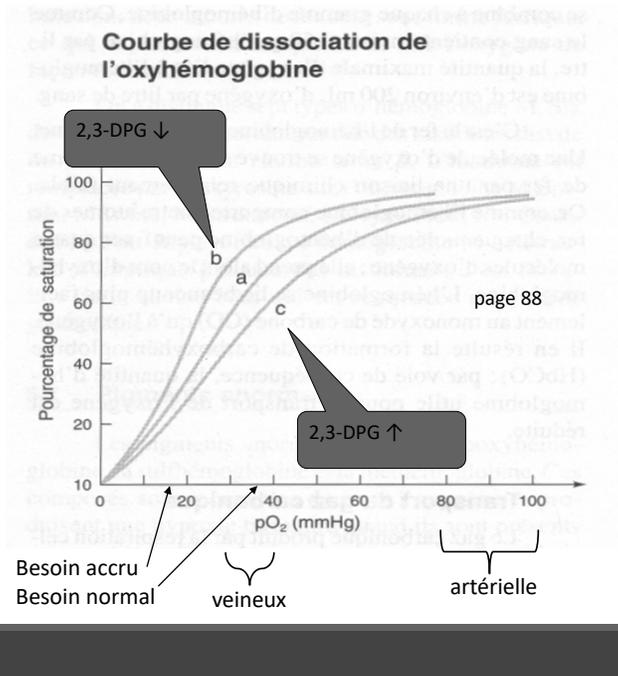
Transport du gaz carbonique (CO_2)

- Sous forme de CO_2 dissous : 5% Figure 5.11 page 88
- Sous forme de bicarbonate (H_2CO_3): 70%
(dans le GR « anhydrase carbonique ») Tableau 5.6 page 88
- Sous forme de Carbaminohémoglobine: 25%
 - Pas de liaison avec le fer
 - Liaison avec les groupements aminés des 4 chaînes de globine de la désoxyhémoglobine (surtout)



page 79

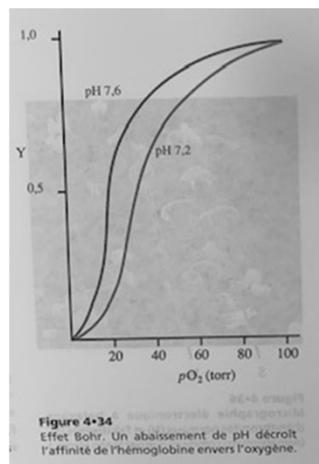
9h50



GAZ	artérielle	veineux
pH	7,35-7,45	7,32-7,42
pO ₂ (mmHg)	80-100	30-40
pCO ₂ (mmHg)	35-45	41-51
HCO ₃ (mmol/L)	22-26	24-28

Lorsque les hématies se trouvent au niveau veineux, l'hémoglobine libère l'O₂ selon le besoin. Il est même possible pour le corps humain d'ajuster l'affinité pour l'O₂ en contrôlant la concentration de 2-3 DPG.

COURBE D'AFFINITÉ DE L'HÉMOGLOBINE POUR O₂ EN FONCTION DU PH



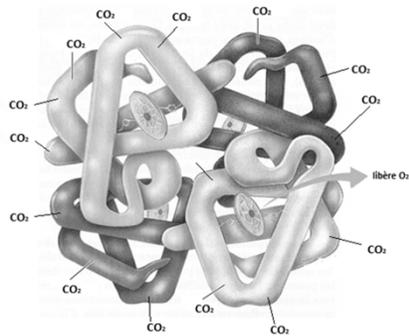
GAZ	artérielle	veineux
pH	7,35-7,45	7,32-7,42
pO ₂ (mmHg)	80-100	30-40
pCO ₂ (mmHg)	35-45	41-51
HCO ₃ (mmol/L)	22-26	24-28

Le corps est merveilleux...

Plus le sang s'approche des veinules, plus le pH est acide et plus l'hémoglobine libère de l'O₂

CARB AMINO HÉMOGLOBINE

Dioxyde de carbone Acide aminé



-L'hémoglobine transporte le CO_2 par une liaison aux acides aminés des 4 globulines (2 alpha et 2 bêta pour Hb A1).

-De plus, plus il y a de molécule de CO_2 de fixé à l'Hb, plus la molécule perd son affinité pour l' O_2 et le libère pour oxygéner les tissus.

-DONC: La carbaminohémoglobine est riche en CO_2 et pauvre en O_2

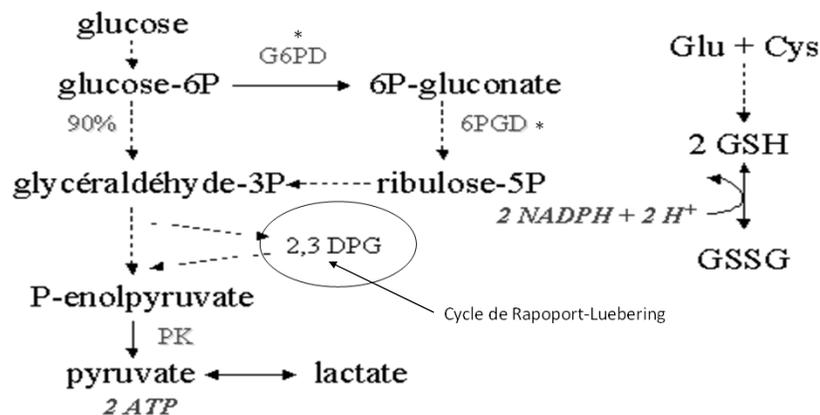
MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Glycolyse anaérobie : Cycle d'Embden Meyerhof = ATP (90 à 95 % du glucose)

Voie des pentoses phosphate: Fournir NADPH au GR (5 à 10 % du glucose)

Voie du Glutathion: Prévient l'oxydation

Embden-Meyerhof Pentoses phosphates Glutathion



MÉTABOLISME DU GLUCOSE

Voie d'Embden-Meyerhof: (produit de l'ATP et du 2,3 DPG)

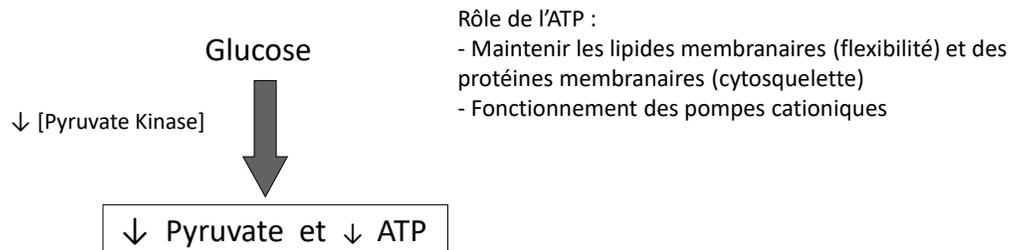
- 2 ATP : Fonctionnement des pompes à Na⁺
 - Maintien de l'intégrité des lipides et protéines de la membrane
 - Nécessaire à l'entrée du cholestérol, des phospholipides et des acides gras.
- 2 NADH : Réduction de la méthémoglobine (fer ferrique, 3+) inactive en hémoglobine (fer ferreux, 2+), donc le NADH est efficace pour la prévention de l'oxydation de l'hémoglobine.
- 2,3-DPG (diphosphoglycérate) : contrôle la distribution de l'oxygène aux tissus (avec la PO₂, la PCO₂ et le pH sanguin)

PATHOLOGIE: DÉFICIENCE EN G-6-PD

- Avec une ↓ [G-6-PD], il va y avoir une carence en NADPH
- Sans renouvellement du NADPH, le maintien de la fonction protectrice par le « Glutathion » ne sera pas possible.
- Les agents oxydants et le H₂O₂ seront plus concentrés dans le GR et les enzymes et surtout l'Hb seront alors OXYDÉS.
- Les enzymes seront moins actives et il va y avoir ↑ de la méthémoglobine qui va précipiter et créer des corps de HEINZ.

Conséquence : GR plus vulnérable à la dénaturation de l'hémoglobine et à la lyse.
N.B. : Les corps de Heinz ne sont pas visibles au Wright (coloration de routine)

PATHOLOGIE: DÉFICIENCE EN PYRUVATE KINASE



Résultats : Augmentation de la destruction des GR (mécanique et osmotique)
 Modification morphologique des GR (forme pathologique présente)

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU GR

Habituellement, tous les GR ont la même forme, le même diamètre et la même couleur

Ils sont très souples et déformables (capillaires)

Une anomalie de la membrane ou du contenu peut perturber leur déformabilité bloquant ainsi la microcirculation. Ceci pourrait causer des thromboses ou des anémies hémolytiques.

VIEILLISSEMENT ET DESTRUCTION DU GLOBULE ROUGE

Vieillessement du GR

- Diminution du bagage enzymatique
- Diminution des lipides membranaires
- Perte d'acide sialique (charges négatives)
- Sphérocytose avec diminution du volume et augmentation de la concentration en hémoglobine (précipité)
- Diminution du gradient osmotique : K diminue et Na augmente
- Augmentation de la méthémoglobine avec corps de Heinz
- Diminution de l'activité enzymatique de la glycolyse (amplification du problème)
- Augmentation de la fragilité osmotique et mécanique

Destruction du GR

- 80 % à 90 % des GR sont détruit par phagocytose sans libération d'HB dans le plasma
 - Destruction extravasculaire
- 10 % à 20 % de la destruction des GR est intravasculaire
- La rate est l'organe principal de la destruction des GR (érythrophagocytose)
- La moelle osseuse #2 et le foie #3 réalisent aussi de l'érythrophagocytose.
- Le foie est responsable de la destruction des GR gravement endommagés.

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Morphologie normale

- Disque biconcave
- Diamètre de 7.2 à 7.9 um
- VGM de 80 à 100 fL (MCV)
- TGMH de 26 à 34 pg (MCH)
- CGMH de 320 à 360 g/L (MCHC)

Anémie

- Déterminé par la concentration en hémoglobine (homme <130 g/L, femme <120 g/l)
- Anémie normocytaire normochrome
- Anémie microcytaire hypochrome
- Anémie microcytaire normochrome
- Anémie macrocytaire

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Variation de la taille du GR

Tableau 4.2 à la page 67

- ANISOCYTOSE.
- MICROCYTOSE.
- MACROCYTOSE.
- MÉGALOCYTOSE.

Variation de la couleur du GR

Tableau 4.3 à la page 68

- ANISOCHROMIE.
- HYPOCHROMIE.
- POLYCHROMATOPHILIE.

RETOUR SUR NOTIONS FONDAMENTALES D'HÉMATOLOGIE

Variation dans la forme du GR

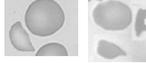
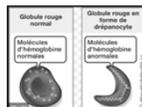
- POÏKILOCYTOSE. 
- ACANTHOCYTES. 
- CODOCYTES. 
- DACRYOCYTES. 
- ÉCHINOCYTES. 
- DRÉPANOCYTES. 
- ELLIPTOCYTES. 
- KÉRATOCYTES. 
- SCHIZOCYTES ou (SCHISTOCYTE) 
- SPHÉROCYTES. 
- STOMATOCYTES. 

Tableau 4.4 à la page 71 et 72



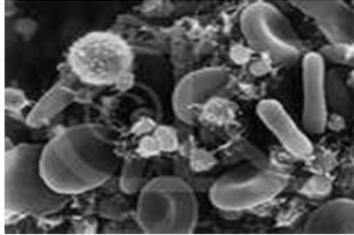


SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

Cours 11

FIN ÉRYTHROPOÏÈSE

Le fer : absorption, perte, réserve et transport

L'hémolyse intravasculaire et extravasculaire

SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

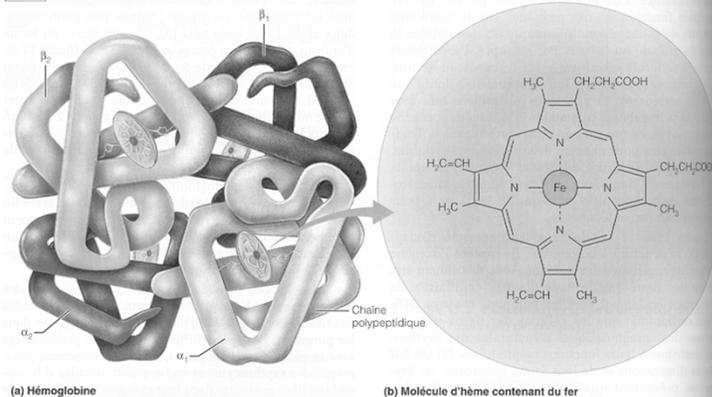
LECTURE OBLIGATOIRE

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé
 ◦ Chapitre 6, Le fer (Pages 95 à 101)

STRUCTURE QUATERNAIRE D'UNE MACROMOLÉCULE D'HÉMOGLOBINE



Combien de molécules d'oxygène une molécule d'hémoglobine peut-elle transporter ?



(a) Hémoglobine

(b) Molécule d'hème contenant du fer

FIGURE 17.4 Structure de l'hémoglobine. (a) L'hémoglobine est composée d'une protéine, la globine, et d'hèmes, pigments contenant du fer. La molécule de globine est formée de quatre chaînes polypeptidiques : deux alpha (α) et deux bêta (β). Chaque chaîne est associée à un groupement hème apparaissant dans l'illustration sous forme d'un disque vert avec un atome de fer en son centre. (b) Structure d'un groupement hème.

Page 668,
 Marieb

RÔLE DU FER (p.95)

Rôle:

- Essentiel à la vie (respiration cellulaire)
- Constituant de l'Hb, de la myoglobine, des cytochromes, de la catalase et de la peroxydase.

Fer héminique:

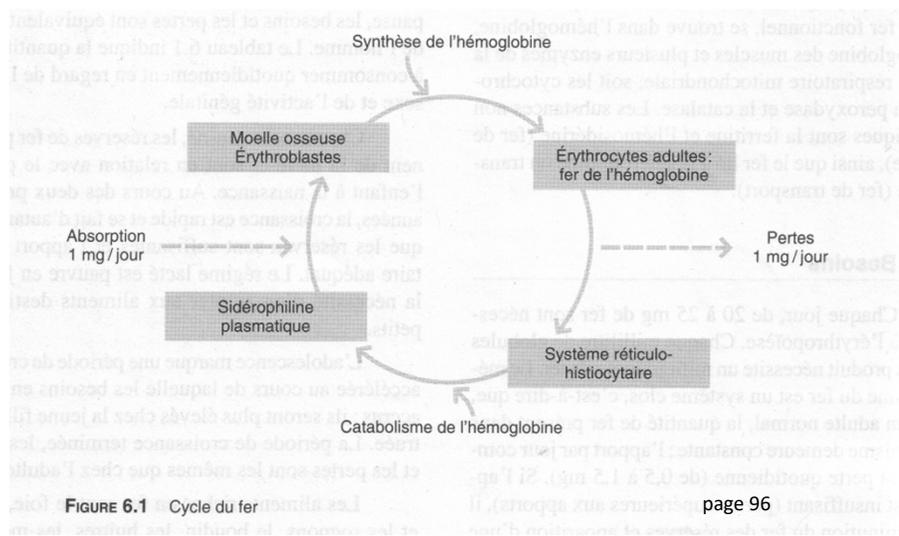
- Hémoglobine, myoglobine, cytochromes, catalase, peroxydase.

Fer non-héminique

- Ferritine, hémosidérine, transferrine (sidérophiline)

Pathologies associées au fer;

- Si apport trop petit = anémie ferriprive (AMH)
- Si apport trop grand = Hémosidérose (foie) et l'hémochromatose (tous les organes)



RÔLE DU FER: RÉSERVES (p.98)

Ferritine tissulaire:

- Elle peut contenir jusqu'à 4300 atomes de fer (Fe^{3+}).
- Elle contient généralement moins de 2000 atomes de fer
- C'est une forme de réserve soluble, facilement utilisable.
- Est situé principalement dans le SRH du foie, de la rate, de l'intestin, de la moelle osseuse et dans le plasma (ferritine plasmatique).

Hémosidérine:

- Contient plus de 2000 atomes de fer sous forme d'oxyde ferrique (Fe_2O_3).
- « Pourrait être de la ferritine saturée, précipitée et légèrement modifiée ».
- Situé principalement dans le SRH du foie (+) et de la moelle osseuse (+++).

RÔLE DU FER: SUIVI DES RÉSERVES ET TRANSPORTEUR (p. 97-98)

Ferritine plasmatique:

- Est un reflet des réserves de fer tissulaire.

Transferrine (sidérophiline):

- Permet le transport des molécules de fer pour une utilisation immédiate
- Chaque molécule peut fixer 2 atomes de fer ($3+$).
- Saturation de 20% à 45% (1/3)
- On peut mesurer la capacité de fixation de la transferrine ou le coefficient de saturation de la transferrine.

CARENCE EN FER (p.99)

Elle survient lorsque: page 99

- Manque d'apport alimentaire
- Besoin plus grand: Bébé, poussée de croissance, grossesse, lactation
- Pertes plus grandes : hémorragie chronique, menstruations abondantes, grossesses rapprochées (les femmes ont des réserves de fer 3X plus petite que l'homme)
- Un trouble d'absorption: diarrhée, interaction médicamenteuse (chélation).

Observation physiologique d'une carence :

- 1: diminution de la ferritine sérique (les réserves diminuent), GR normaux
- 2: Épuisement des réserves, le fer sérique et la ferritine sont abaissés, Hb diminuée, mais les GR sont normaux
- 3: Apparition d'une anémie microcytaire hypochrome, Fer sérique et ferritine très diminués.

SURCHARGE EN FER (p.99-100)

Elle survient par: page 99 et 100

- Absorption accrue de fer
- Apport important en fer
- Utilisation diminuée du fer
- Transfusions multiples (surtout lors d'hémolyse intra ou extra vasculaire)

- Peut causer l'Hémochromatose ou l'Hémosidérose

SURCHARGE EN FER (p. 95-96)

Hémosidérose

- **Apport trop important**
- Alimentaire et médicamenteuse
- La bière et le vin contiennent beaucoup de fer et l'alcool favorise l'absorption du fer.
- Anémie hémolytique: à cause des nombreuses transfusions
- **Utilisation trop faible**

Hémochromatose

- **Trouble de l'absorption**
- Surcharge cellulaire avec sclérose du tissu
- Foie en premier suivi du pancréas, du cœur, des testicules et des surrénales
- COMPLICATIONS: cirrhose, diabète sucré, trouble cardiaque, impuissance, ...

DISCUSSION SUR LA DESTRUCTION DES GR

Quand?

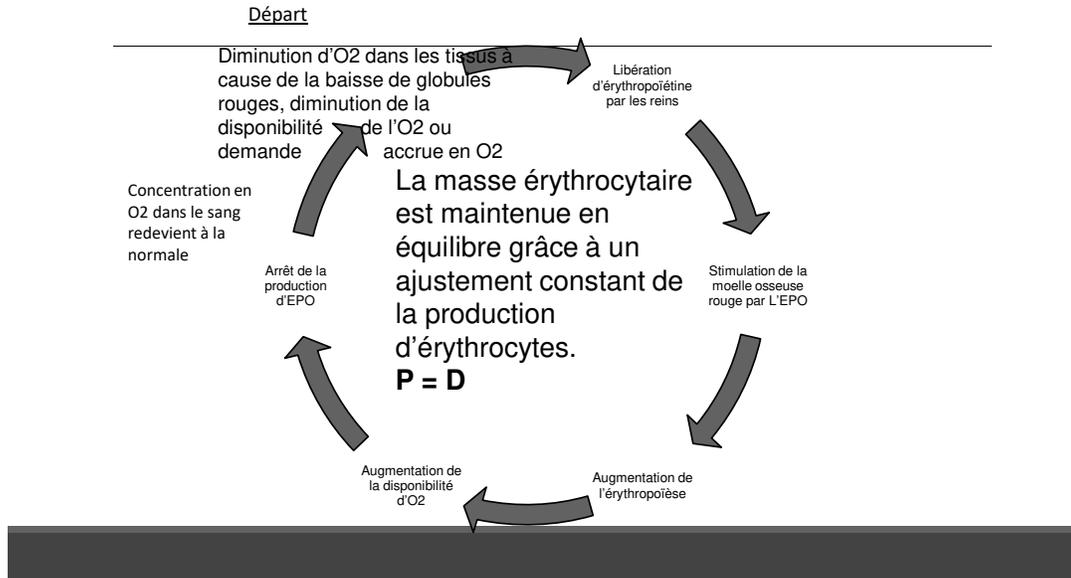
Comment?

Où?

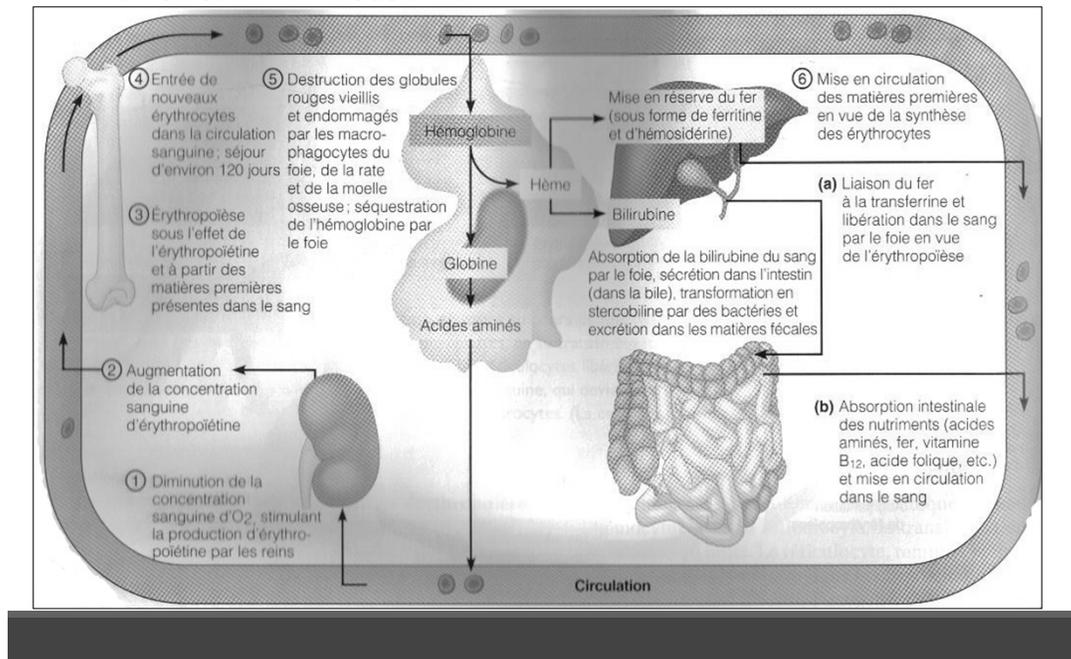
Complication possible?

10h10

CONTRÔLE DE LA PRODUCTION DE GLOBULES ROUGES



HÉMOLYSE EXTRA-VASCULAIRE



CATABOLISME DE L'HÉMOGLOBINE (p.89)

80% à 90% de la destruction normale des GR se fait sans libération d'hémoglobine dans le plasma.

La dégradation de l'hémoglobine dans le plasma produit un pigment toxique nommé: bilirubine (jaunisse, ictère)

Il est important de prévenir la dégradation de l'Hb en bilirubine libre

Voici les molécules qui préviennent l'apparition de bilirubine :

- Haptoglobine
- Hémopexine
- Albumine (transport de l'hème)
- Albumine (transport de la bilirubine)

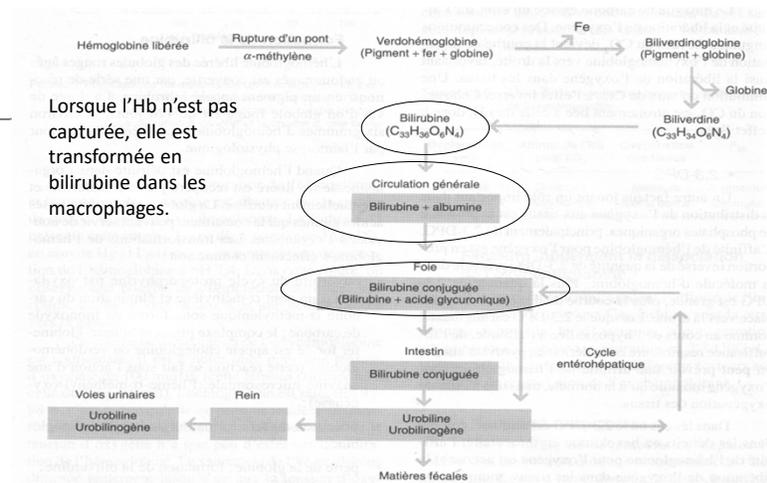
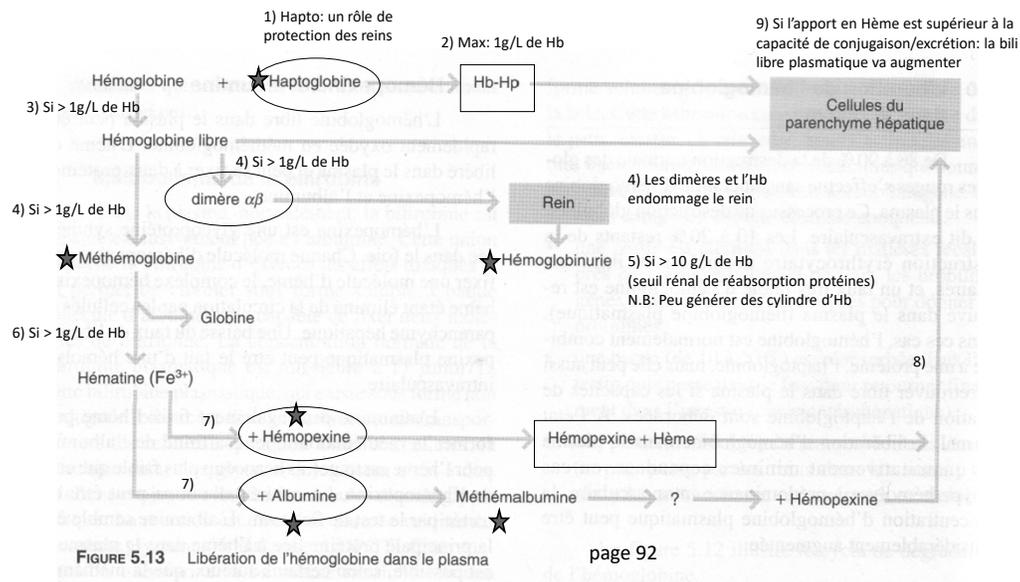


FIGURE 5.12 Cycle de la dégradation de la molécule d'hémoglobine

page 90



★ Indique les molécules qui peuvent être dosées en biochimie

CATABOLISME DE L'HÉMOGLOBINE ⁽⁵⁶⁾

Voici les organes qui préviennent l'apparition de bilirubine

◦ Foie (++++)

◦ Rein (+)

Consulter la figure 5.12 à la page 90

Consulter la figure 5.13 à la page 92

- Lors d'hyperhémolyse intravasculaire, comment vont réagir les tests suivants?

– Bilirubine indirecte	↑	– Méthémalbumine	↑
– Hémoglobine plasmatique	↑	– Urobilinogène / Urobiline urinaire	↑
– Haptoglobine	↓	– Hémoglobine urinaire	↑
– Hémopexine	↓	– Urobilinogène fécal	↑

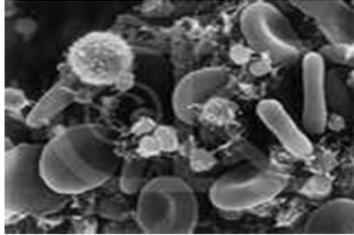


SCHÉMA SUR LE CYCLE DE VIE DU GR

Cours 12

THROMBOPOÏÈSE

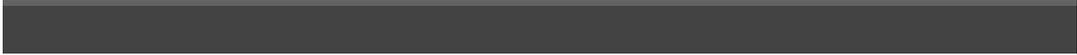
VITESSE DE SÉDIMENTATION (CHAP. 10)

LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 3, L'hématopoïèse (Pages 37 à 39)
- Chapitre 10, L'hémogramme, Sédimentation (Pages 188 à 190)

Lecture fortement suggérée

- Chapitre 8, Le thrombocyte (Pages 133 à 141)
- 

LA PLAQUETTE (THROMBOCYTE)

Définition : Thrombocytes, petite cellule sans noyau, retrouvée dans la circulation sanguine

Rôle : Protection de l'organisme (coagulation)

« Hémostase primaire »



PETIT RAPPEL SUR LA TAILLE DES DIFFÉRENTES CELLULES DE CHAQUE LIGNÉE DE L'HÉMATOPOÏÈSE

Hématies

Proérythroblaste: 20-25 um

Érythroblaste basophile: 16-18 um

Érythroblaste polychromatophile: 9-12 um

Érythroblaste acidophile: 9-10 um

Réticulocyte: 8-9 um

Hématies: 7-8 um

Granulocyte (Neutro. Baso. Éosino.)

Myéloblaste: 15-20 um

Promyélocyte: 15-22 um

Myélocyte: 15 um

Métamyélocyte: 15 um

Stab / Band: 12-14 um

Granulocyte mature: 12-14 um

PETIT RAPPEL SUR LA TAILLE DES DIFFÉRENTES CELLULES DE CHAQUE LIGNÉE DE L'HÉMATOPOÏÈSE

Monocyte

Monoblaste: <20 um

Promonocyte: >20 um

Monocyte: 15-20 um et 20-40 um

Plaquette

Mégacaryoblaste: 25-40 um

Mégacaryocyte basophile: 40-60 um

Mégacaryocyte granuleux : 60-100 um

Mégacaryocyte plaquettaire : 60-100 um ou PLUS

Plaquettes: 1-4 um

Lymphocytes

Lymphoblastes: 15-20 um

Prolymphocytes: 15-22 um

Grand Lymphocytes: 9-15 um

Petit Lymphocytes: 6-9 um

Tjs plus gros

MÉGACARYOBLASTE

Cytoplasme:

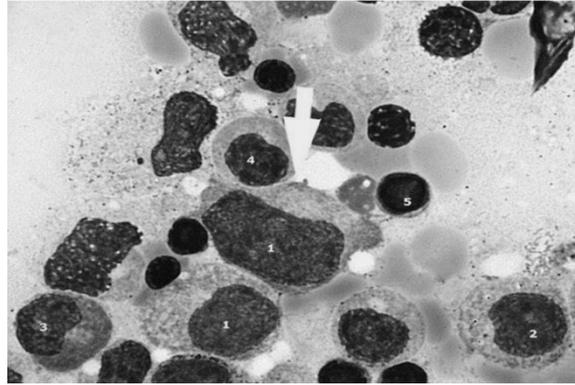
- ✓ basophile
- ✓ sans granulations

Noyau:

- ✓ rond, ovale ou réniforme
- ✓ chromatine fine
- avec quelques zones denses
- ✓ d'aspect feutré
- ✓ de 1 à 5 nucléoles

Taille:

- ✓ 25-40 um



MÉGACARYOCYTE BASOPHILE (PROMÉGACARYOCYTE)

Cytoplasme:

- ✓ fortement basophile
- ✓ plus abondant

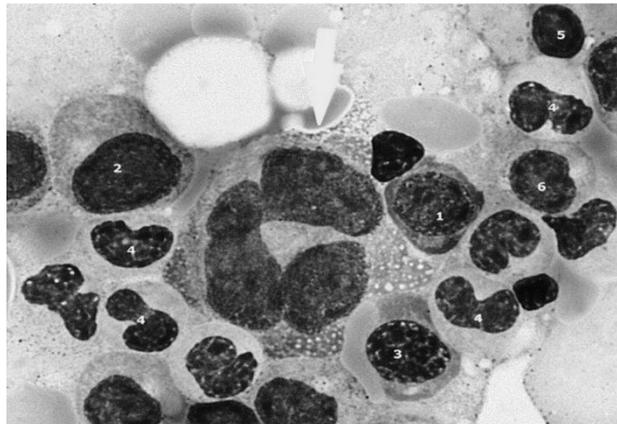
Noyau:

- ✓ irrégulier
- ✓ de forme sphérique en général
- ✓ chromatine à mailles plus ou moins grossières
- ✓ nucléoles à peine visibles

Granulations : Azurophiles fines et nombreuses

Taille:

- ✓ 40-60 um



MÉGACARYOCYTE GRANULEUX

Cytoplasme:

- ✓ légèrement acidophile
- ✓ contours irréguliers

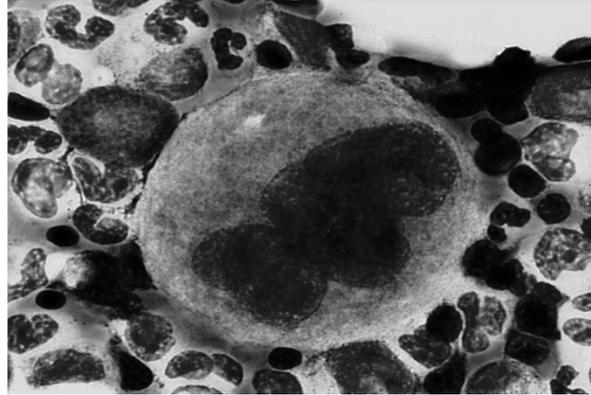
Noyau:

- ✓ très polymorphe, lobes plus ou moins nombreux
- ✓ chromatine dense, épaisse, sombre
- ✓ pas de nucléole

Granulations : nombreuses, rouge foncé (violacé)

Taille:

- ✓ 60-100 um



MÉGACARYOCYTE PLAQUETTAIRE (THROMBOCYTOGÈNE)

Cytoplasme:

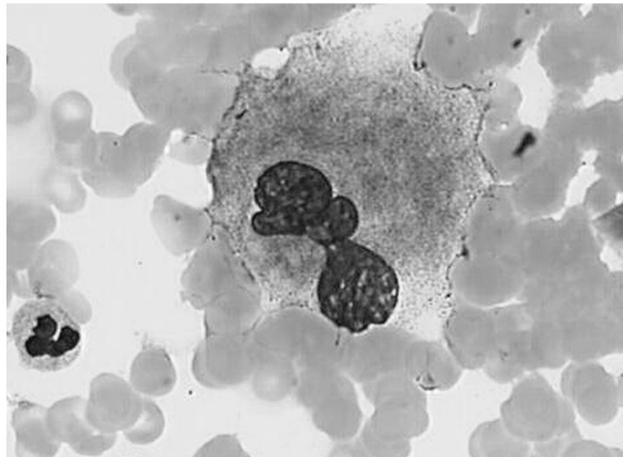
- ✓ granuleux ou exceptionnellement basophile

Noyau:

- ✓ pycnotique
- ✓ chromatine lisse, sans réseau visible
- ✓ pas de nucléole

Taille:

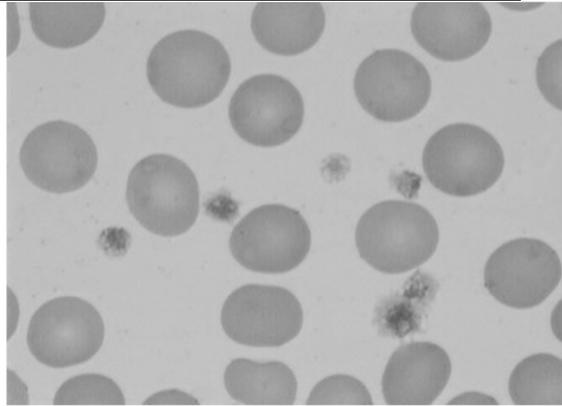
- ✓ 60-100 um ou plus



THROMBOCYTE p.133

Le thrombocyte comporte deux parties;

- ✓ l'hyalomère est la zone périphérique homogène, hyaline
- ✓ le chromomère (granulomère) est la partie centrale constituée de granulations



THROMBOCYTE p.134

- ✓ L'hyalomère :
 - ✓ Microtubules (Maintient de la forme discoïde et formation de pseudopodes)
 - ✓ Microfilaments (Contraction plaquettaire lors d'activation de la plaquette)
 - ✓ Canalicules
 - ✓ Ouverts: Vacuole et conduit (adsorption et concentration + sécrétion)
 - ✓ Denses: REL résiduel (contient principalement du Ca⁺⁺)
 - ✓ Glycogène (Réserve d'énergie pour la plaquette « contraction »)

THROMBOCYTE p.135

- ✓ Le chromomère :
 - ✓ Granulations:
 - ✓ Alpha (plus petites et plus nombreuses, contenu très varié)
 - ✓ Denses (plus grandes et plus opaques)
 - ✓ Lysosomes (Impliqué dans l'autolyse plaquettaire)

Les granulations sont excrétées par les canalicules ouverts lors de l'activation des plaquettes
 - ✓ Mitochondries
 - ✓ Vacuoles

AMPLIFICATION ET MATURATION DE LA LIGNÉE PLAQUETTAIRE

Mégacaryoblaste :

ADN se réplique mais la cellule ne se divise pas...

(2 endomitoses)

4N à 8N

Mégacaryocytes basophiles :

(3 autres endomitoses)

Noyaux de 8N, 16N, 32N et 64 N

Temps de maturation : 5 jours

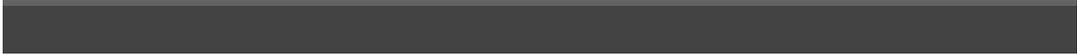
Régulation de la thrombopoïèse

- Court terme : réserves de plaquettes dans la rate
- Thrombopoïétine (TPO) : endomultiplication et maturation
- TSF ou Meg-CSF : différenciation des cellules souches

PASSAGE DES CELLULES DANS LE SANG

- Émission de pseudopodes à travers la paroi sinusoïdes de la moelle et rupture dans la circulation des pseudopodes.
- Passage des MGC plaquettaire à travers la paroi sinusoïdes et bris au niveau des capillaires pulmonaires.
- Rupture des MGC plaquettaire dans la moelle.
- On estime qu'un mégacaryocyte produit entre 1000 et 8000 plaquettes

Répartition

- 2/3 dans le sang
 - 1/3 dans la rate
- 

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

Déformabilité : déformables

Ils sont cependant discoïdes dans la circulation

Mobilité : elles ne sont pas mobiles

Formation de pseudopodes : augmente la surface membranaire pour faciliter les interactions avec les autres plaquettes et les facteurs de coagulation



VALEURS NORMALES

Dans le sang circulant : 130 à 440 x 10⁹/L

Les valeurs normales sont semblables chez l'adulte, l'enfant et le nouveau-né.

Production journalière: 35 à 45 x 10⁹/L nouvelles plaquettes arrivent dans le sang.

DURÉE DE VIE

9 à 12 jours dans le sang

Au laboratoire : la conservation est difficile

- On les conserve à 22°C dans un sac de plastique spécial, perméable aux gaz (O₂ et CO₂), mélangé doucement et constamment.
- Elles se conserveront 5 jours.

Détruite par la congélation ordinaire.

Pour conserver les plaquettes plus longtemps, elles seront congelées dans l'azote liquide.

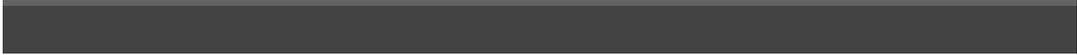
MORPHOLOGIE PLAQUETTAIRE

Population hétérogène, la taille varie de 1 à 4 μm de diamètre.

Lors d'une thrombopoïèse accélérée elles peuvent atteindre 10 μm de diamètre.

Elles sont de formes variables : disque régulier, étoile, cigare, papillon

Coloration : uniforme



PATHOLOGIES

Thrombocytopénies :

- Hémorragies
- Défaut de production des plaquettes
- Destruction excessive (anticorps)
- Séquestration splénique

Thrombocytoses :

- Syndromes myéloprolifératifs
- 

VITESSE DE SÉDIMENTATION

(p.188 à 190 L'Italien)

- Généralités :
 - Principe
 - La formation en rouleau, l'agrégation des GR et la force d'attraction sont responsables de la sédimentation d'un spécimen de sang. On mesure la sédimentation obtenue après 1 heure. Les tubes doivent absolument être parfaitement verticale.
 - But
 - Ce test n'a pas de valeur diagnostique s'il est employé seul et il n'est pas spécifique.
 - Aide à différencier des maladies qui ont des symptômes semblables ou pour le suivi de l'évolution d'une maladie comme l'arthrite rhumatoïde.
 - Exemples : élevé = infarctus / normal = angine
 - La vitesse de sédimentation est souvent proportionnelle à la gravité de la maladie.

VITESSE DE SÉDIMENTATION

(Lecture obligatoire: p.188 à 190 L'Italien)

- Généralités (suite) :
 - Valeurs de référence (Westergreen)
 - Homme : 0 à 15 mm/hr
 - Femme : 0 à 20 mm/hr
 - Enfant : 0 à 10 mm/hr
 - Valeurs pathologiques
 - >100 mm/hr : Myélome multiple, maladie de Hodgkin, certaine tumeur et la macroglobulinémie de Waldenström.
 - Augmentation modérée < 100 mm/hr : Maladie infectieuse et inflammatoire (très vaste), polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, hépatite aiguë, infarctus

VITESSE DE SÉDIMENTATION

Méthode de Wintrobe modifiée (CIUSSS de l'Estrie-CHUS)

- Méthode Wintrobe modifiée pour bien corrélérer avec Westergreen:
 - Valeurs de référence (Wintrobe modifiée)
 - Homme : 0 à 15 mm/hr
 - Femme : 0 à 20 mm/hr
 - Enfant : 0 à 10 mm/hr
 - Procédure:
 - Prendre 1000 uL de sang prélever sur EDTA et ajouter 250 uL de saline.
 - Bien mélanger et transférer dans un tube Wintrobe
 - Placer sur support spécialisé et laisser sédimenter 60 minutes
 - Faire la lecture immédiatement après 60 minutes.
 - Valeurs pathologiques
 - Idem à Westergreen

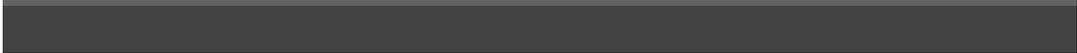
VITESSE DE SÉDIMENTATION

- Facteurs qui ACCÉLÈRENT la chute des GR (FAUX +):
 - La concentration élevée du fibrinogène
 - La concentration élevée d'alpha et de gamma globulines
 - Les macroérythrocytes en nombre important
 - Tube qui n'est pas parfaitement à la verticale
 - Température de la pièce augmentée (↓ la viscosité)
- Facteurs qui FREINENT la chute des GR (FAUX -) :
 - L'albumine ↑
 - La viscosité du plasma ↑
 - Les microérythrocytes }
 - Sphérocytes et drépanocytes (incapable de former des rouleaux)
 - Température de la pièce diminuée (↑ viscosité)
 - Test réalisé sur un spécimen réfrigéré

AU
TABLEAU

VITESSE DE SÉDIMENTATION

- Causes d'erreur :
 - Fait dans un délai > 2 heures T.P. ou > 6 heures 4°C
 - Concentration d'anticoagulant trop élevé (par dilution du sang surtout)
 - Verticalité des tubes
 - Vibrations excessives
 - Température de la pièce (de 20 à 25°C à l'abri du soleil)



Cours 13

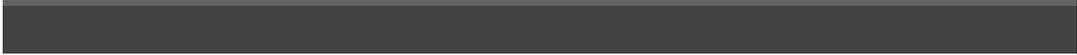
LEUCOPOÏÈSE



LECTURES OBLIGATOIRES

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 3, L'hématopoïèse (Pages 39 à 45)
- Chapitre 7, Les globules blancs (Pages 118 à 130 : résumé de l'immunité humorale)



LE MONOCYTE

- Les monocytes demeurent seulement de 4 à 10 heures en circulation sanguine.
- Après cette période, ils cheminent dans les tissus pour devenir des histiocytes (pour une durée de vie moyenne de 60 jours)
- Les histiocytes ont un aspect différent des monocytes
 - Le noyau possède 1 à 2 nucléoles (possibilité hypothétique de se multiplier)
 - La cellule devient plus grande
 - Plusieurs vacuoles apparaissent
 - L'activité enzymatique des lysosomes augmente

HÉMATOPOÏÈSE

Lignée monocyttaire

- Monoblaste *
- Promonocyte *

◦ Monocyte

maturation

• Lignée lymphocytaire

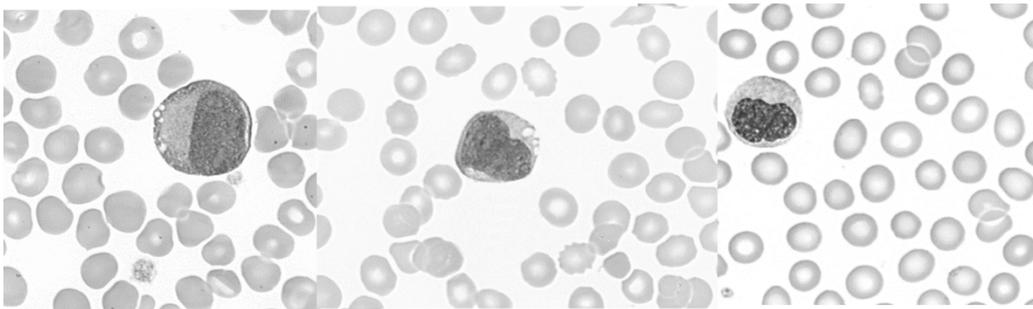
- Lymphoblaste (*)
- Prolymphocyte (*)
- Lymphocyte (*)
- Petit lymphocyte (*)
- Grand lymphocyte (*)

maturation

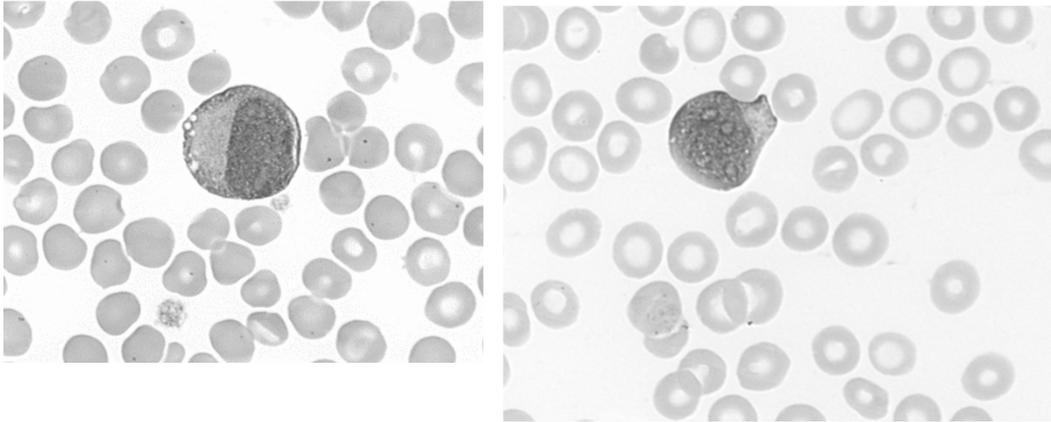
- L'amplification des monocytes reste incertaine. 2 ou 3 mitoses (*)
- Un monoblaste produirait probablement de 4 à 8 monocytes
- **Amplification**
- La lymphocytopoïèse compte 6 à 8 mitoses
- Un lymphoblaste produit donc entre 64 et 256 lymphocytes
- **Amplification**

Tableaux 3.11 et 3.12 p.39 et 41

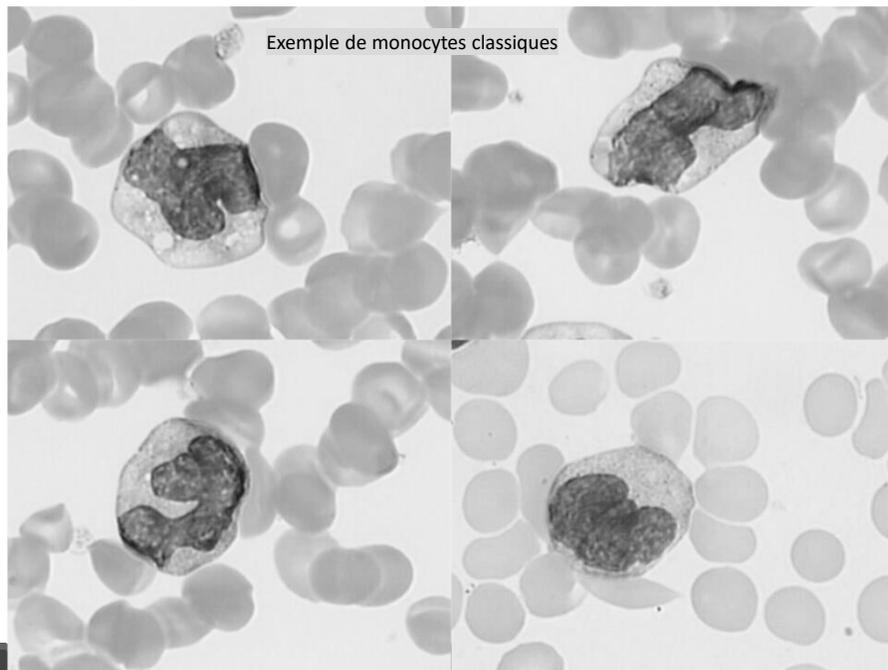
MONOBLASTE, PROMONOCYTE, MONOCYTE



MONOBLASTE VS MYÉLOBLASTE



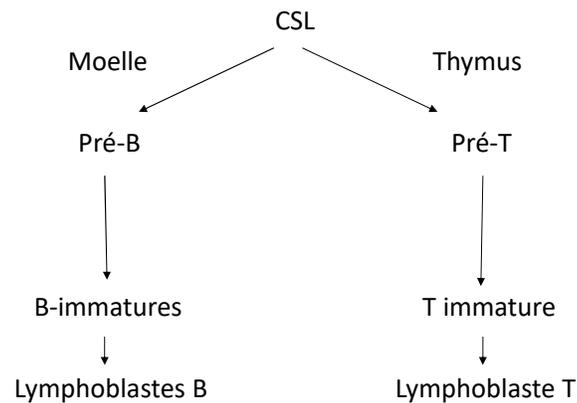
Il est impossible au microscope de différencier un monoblaste d'un myéloblaste



LES LYMPHOCYTES

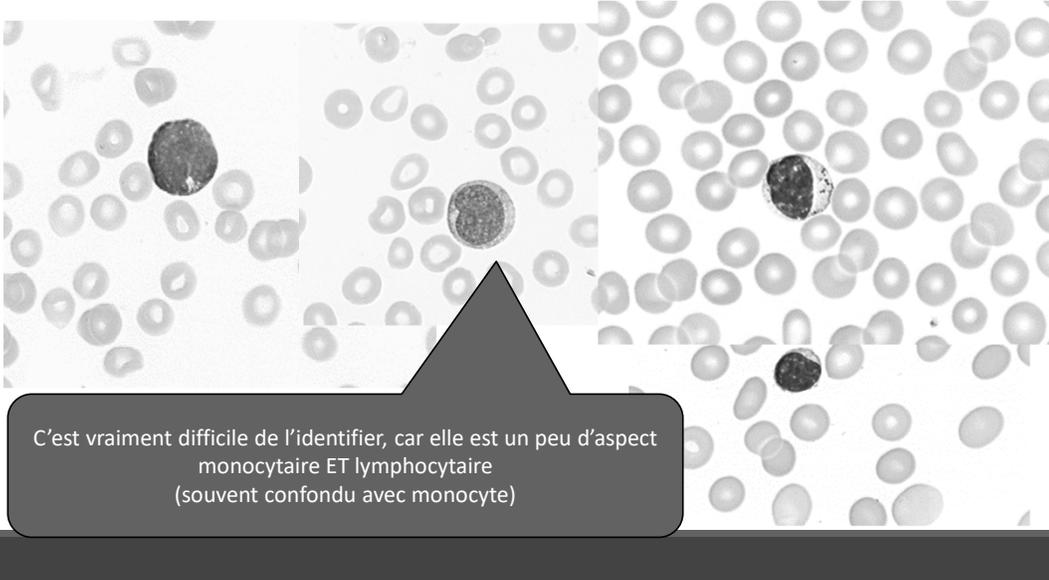
- Séquence de maturation
 - Lymphoblaste 15 à 20 um « organes lymphoïdes »
Noyau avec chromatine fine et généralement 1 seul nucléole avec un cytoplasme très basophile
 - Prolymphocyte 14 à 18 um « organes lymphoïdes » (rarement en circulation)
Grand noyau avec chromatine qui s'organise, le nucléole est présent, mais non visible avec les colorations de routines. Le cytoplasme est basophile et plus abondant.
 - Grand lymphocyte 9 à 15 um « en circulation »
Noyau avec chromatine dense en bloc, le nucléole est présent, mais non visible avec les colorations de routines. Le cytoplasme est basophile et plus abondant.
 - Petit lymphocyte 6 à 9 um « en circulation »
Noyau avec chromatine très dense en bloc. Le nucléole est présent, mais non visible avec les colorations de routines. Le cytoplasme est basophile, mais pratiquement non détectable (mince couronne).

LYMPHOCYTOPOÏÈSE



Allez consulter les tableaux 3.2 et 3.4 aux pages 27 et 29 de « L'italien »

LYMPHOBLASTE, PROLYMPHOCYTE, GRAND ET PETIT LYMPHOCYTE



LES LYMPHOCYTES

Les lymphocytes se divisent en 2 catégories:

1. Le Lymphocyte T

- Il ne produit pas d'anticorps, il produit des toxines. (Cytotoxine)
- Il assure, avec les granulocytes et les macrophages, la lyse des différents agents pathogènes.
- Régularise les réactions immunitaires (Interleukine)
- Conserve en mémoire l'information sur les agents pathogènes rencontrés (Tm)

2. Le Lymphocyte B

- Il va produire des anticorps en se transformant en plasmoblaste et ensuite produire plusieurs plasmocytes.
- Conserve en mémoire l'information sur les agents pathogènes rencontrés (Bm)

Figure 7.2
page 120
(L'Italien)

Schéma synthèse de l'origine
des différents lymphocytes et
dérivés

Tm / Bm / Thelper / NK
(tueuse) / Plasmocyte

Endroits où le contact avec les agents
infectieux survient

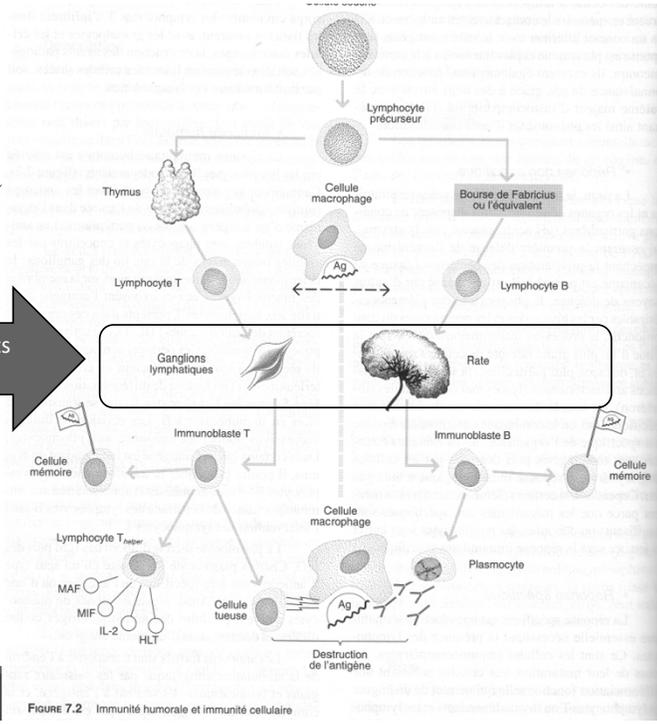


FIGURE 7.2 Immunité humorale et immunité cellulaire

Tableau 7.4 page 122 (L'Italien)

TABLEAU 7.4 Caractéristiques des lymphocytes B et des lymphocytes T

	Lymphocytes B	Lymphocytes T
Origine	Moelle osseuse	Moelle osseuse
Différenciation	Moelle osseuse	Thymus
Durée de vie	Courte (majorité)	Longue et courte
Recirculation	Faible et lente	Intense et rapide
Localisations		
Rate	Follicules lymphoïdes de la pulpe blanche	Pulpe blanche
Ganglion	Follicules et centres germinatifs	Zone paracorticale et en périphérie des follicules
Sang	Environ 20 %	Environ 80 %
Rôles		
Immunité	Humorale	Cellulaire
Production d'anticorps	Synthèse	Régulation
Production de lymphokines	+	++
Cellules mémoire	+	+
Hypersensibilité	-	Cellules effectrices
Rejet des greffes	Anticorps bloquants et cytotoxiques	Cellules cytotoxiques

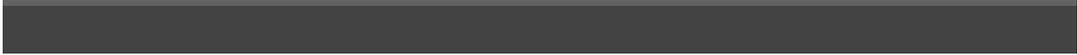
DIVERSITÉ CHEZ LES LYMPHOCYTES

- On retrouve plusieurs types de lymphocytes
(population hétérogène mais d'apparence semblable)
 - Les lymphocytes cytotoxiques (CTL)
 - Les grands lymphocytes granuleux appelés également large granular lymphocytes (LGL).
« Cytotoxique également »
 - Les lymphocytes NK sont des cellules tueuses naturelles
 - Les lymphocytes killer sont les lymphocytes tueurs sollicités par un Ag spécifique.
 - Les lymphocytes B
 - Les lymphocytes suppresseurs sont des lymphocytes ayant une capacité suppressive
 - Les lymphocytes « Helper » sont des lymphocytes ayant une capacité amplificatrice
 - Les lymphocytes à mémoire (T et B)
- Les lymphocytes à vie longue ont une durée de vie moyenne de 4 ans (+/-2) et certains peuvent même vivre jusqu'à 20 ans

PARTICULARITÉS DES LYMPHOCYTES

- Les lymphocytes ont la capacité de passer:
 - de la lymphe au sang
 - du sang à la lymphe
 - du sang aux tissus
 - des tissus au sang
- Capacité de pinocytose (petite vacuole)
- Capacité de retransformation blastique
(pour produire plasmocyte)

LE PLASMOCYTE

- On le retrouve généralement dans les tissus, il est rarement aperçu dans la circulation sanguine.
 - Le plasmocyte est une usine de production d'immunoglobuline.
 - Chaque clone produit un seul anticorps spécifique.
 - La basophilie excessive du cytoplasme est causée par l'abondance du RER.
 - La zone claire dans le cytoplasme est attribuable à l'appareil de Golgi (excrétion des Ac)
- 

LE PLASMOCYTE

Valeur normale des plasmocytes:

- Retrouvé dans les organes lymphoïdes
 - On les retrouve qu'en très faible quantité dans la circulation sanguine.
 - Après une leucoconcentration, ils représentent moins de 1% de la population des GB
 - Dans la moelle osseuse, ils représentent de 1 à 3% des cellules nucléées
- 

LES LEUCOCYTES (PLASMOCYTES) (12)

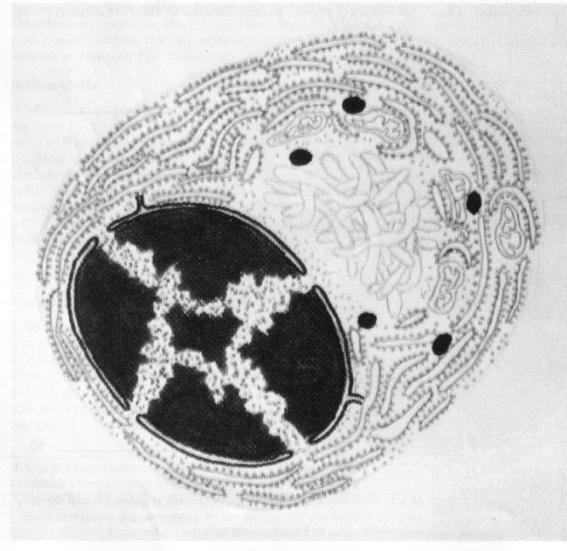
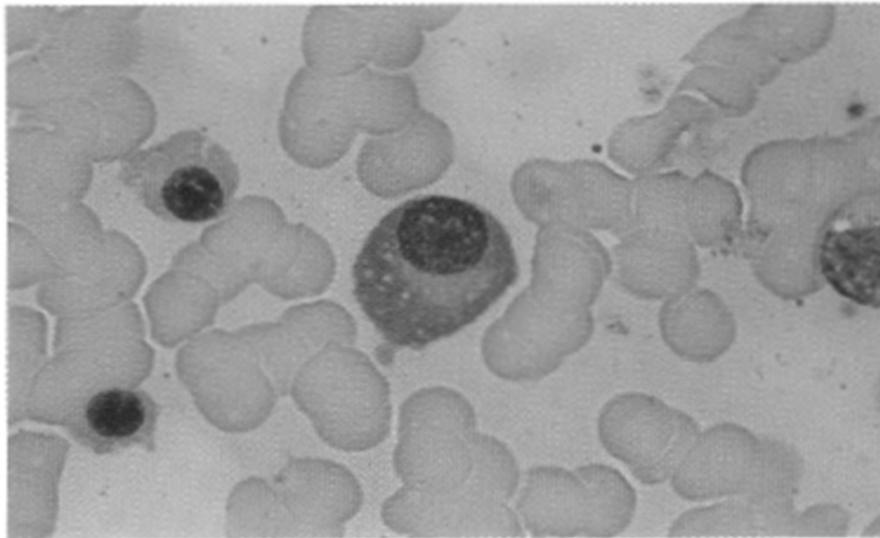
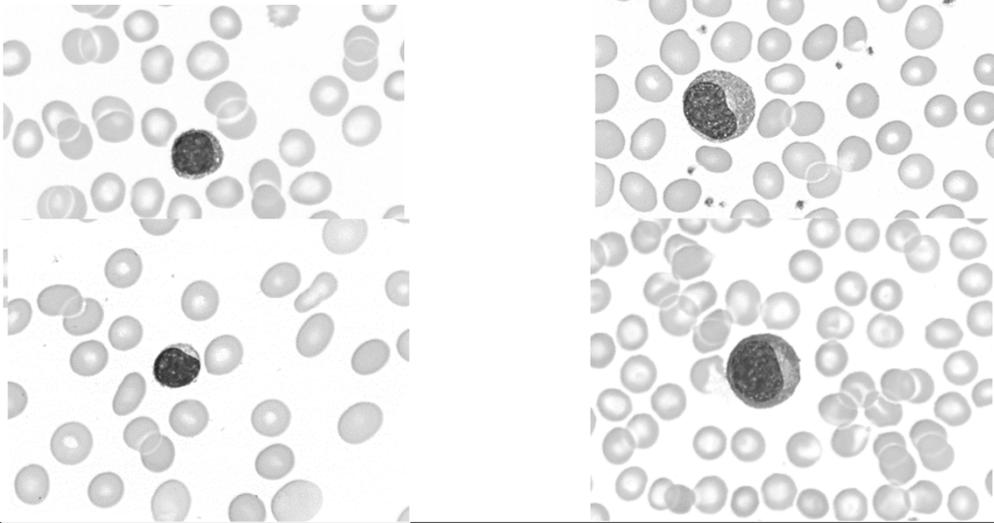


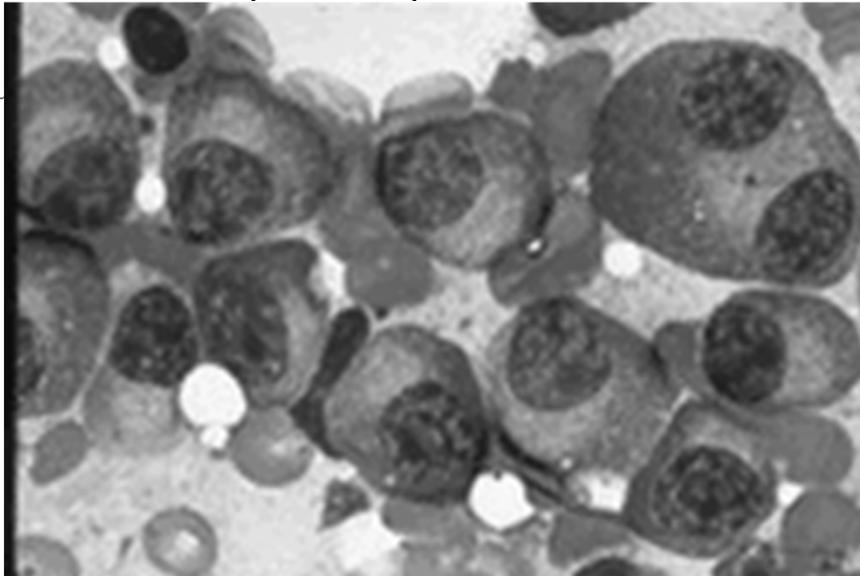
Planche 21 (Koepe): Plasmocyte et 2 érythroblaste polychromatophile



LYMPHOCYTE VS PLASMOCYTE

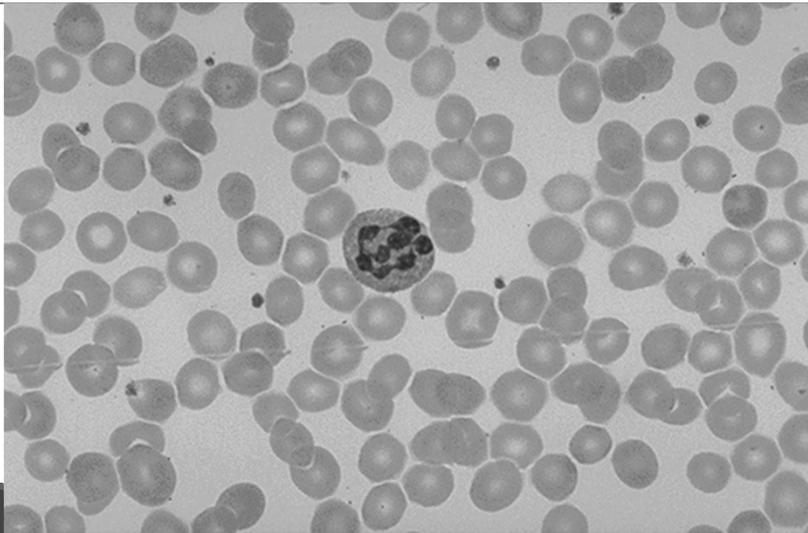


PLASMOCYTES (MOELLE)



Particularités morphologiques des leucocytes

HYPERSEGMENTATION (≥ 6 SEGMENTATIONS)

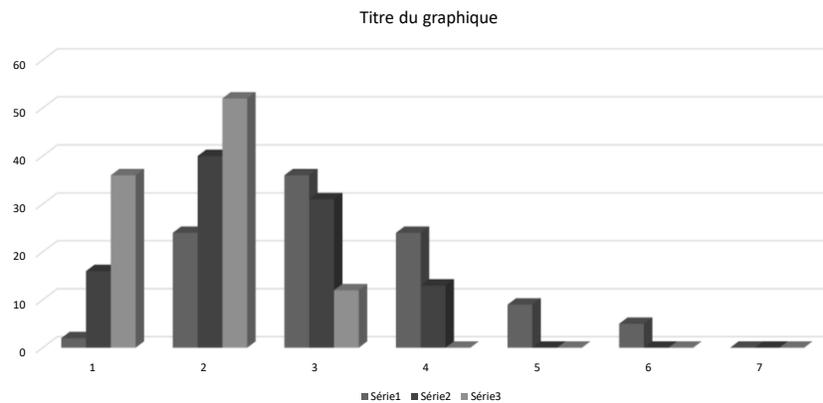


HÉMOGRAMME ^(S4)

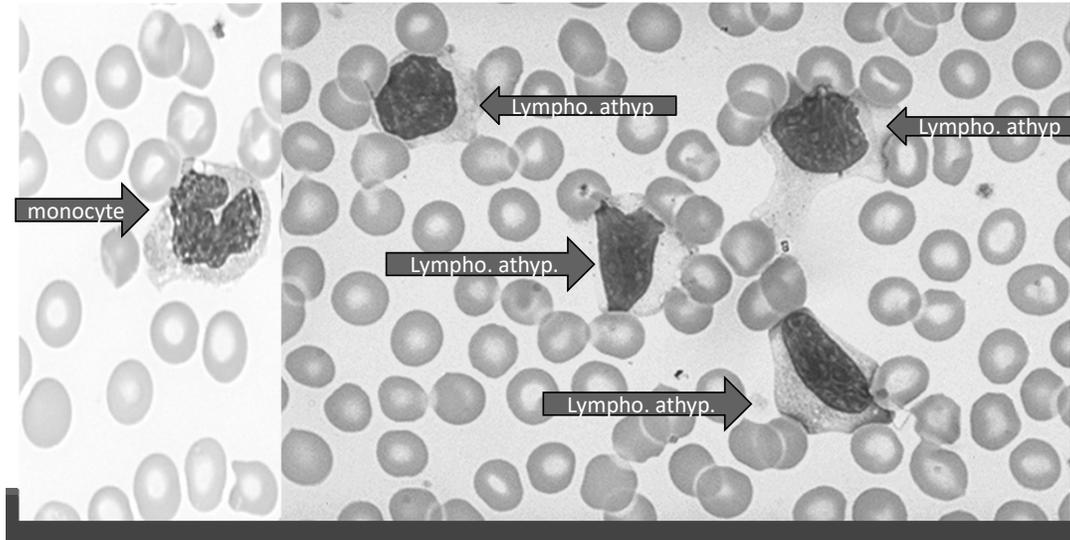
Formule d'Arneth p. 182

- Il est possible d'évaluer le degré de maturation des granulocytes par l'application de la formule d'Arneth
- Normalement, 50% des granulocytes ont entre 2 et 3 lobes et seulement 5% ont plus de 5 lobes
- Cette technique n'est plus utilisée, mais l'expression déviation à gauche ou à droite de la formule d'Arneth est encore présente dans les laboratoires.

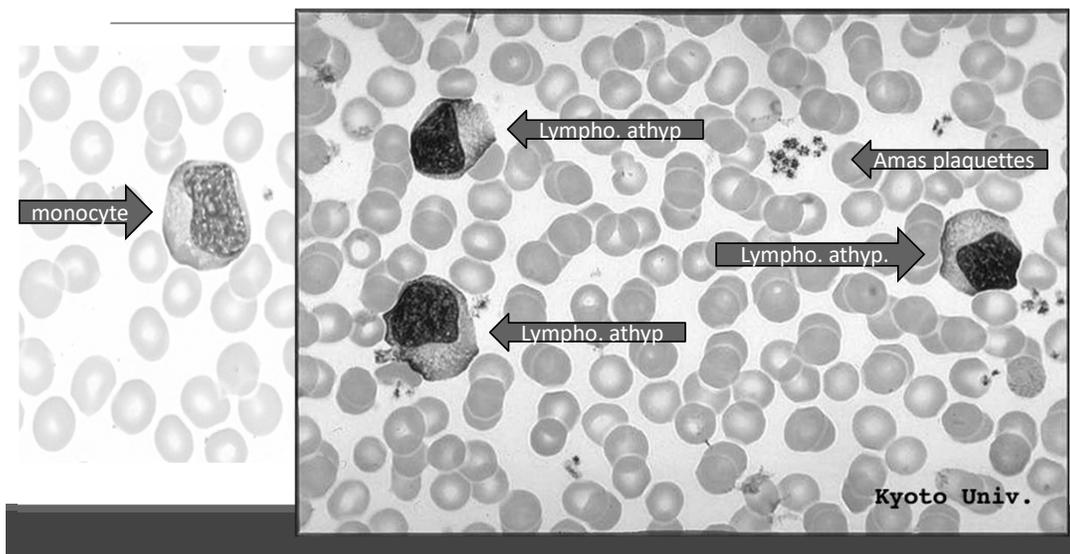
HISTOGRAMME DE LA SEGMENTATION DES GRANULOCYTES (FORMULE D'ARNETH)



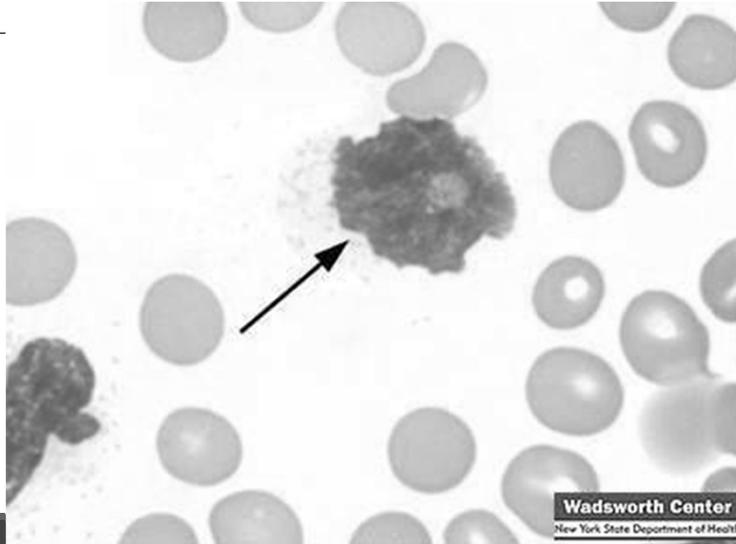
LYMPHOCYTES ATYPIQUES (26)



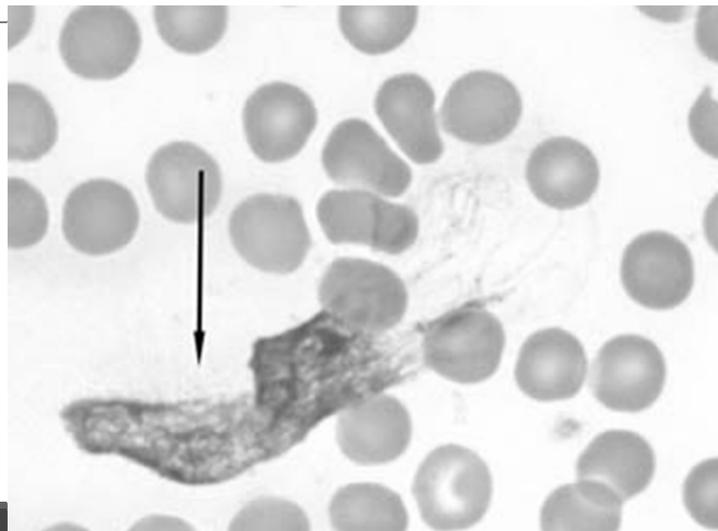
LYMPHOCYTES ATYPIQUES (27)



OMBRE DE GUMPRECHT (28)

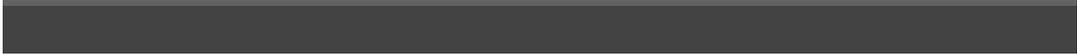


OMBRE DE GUMPRECHT (29)



Cours 14

RÔLE DES LEUCOCYTES



LECTURE FORTEMENT SUGGÉRÉE

Hématologie de L'Italien, Lord Dubé

- Chapitre 7, Les globules blancs (Pages 107 à 117)
- 

LEUCOCYTES

Définition : cellules nucléées qui circulent dans le sang périphérique

Fonction : Défense de l'organisme contre les envahisseurs étrangers (bactéries, virus, autres antigènes étrangers)

LIGNÉES LEUCOCYTAIRES

Lignée Granulocytaire :	<u>valeur absolue</u>	<u>valeur relative</u>
- Neutrophiles :	1,4 à 6,6 x 10 ⁹ /L	(0.58-0.68)
- Éosinophiles :	0,0 à 0,5 x 10 ⁹ /L	(0.00-0.05)
- Basophiles :	0 à 0,2 x 10 ⁹ /L	(0.00-0.015)
Lignée Lymphocytaire :		
- Lymphocytes :	1,2 à 3,5 x 10 ⁹ /L	(0.20-0.38)
Lignée Monocytaire :		
- Monocytes :	0,0 à 0,5 x 10 ⁹ /L	(0.02-0.09)

LEUCOCYTES

Augmentation ou la diminution et la présence de cellules immatures = signe d'anomalie

Augmentation : Leucocytoses $> 11 \times 10^9 /L$

- Physiologique: après un repas
grossesse
après des exercices
émotions (stress, excitation, douleur)
exposition au froid ou à la chaleur
...
- Pathologique : Leucémie, réaction leucémoïde, infection

LEUCOCYTES

Diminution : Leucopénie $< 4,5 \times 10^9 /L$

- Pathologique : Leucémie, ...
- Secondaire à certains traitements:
 - Psychiatrique
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie

RÔLES DES LEUCOCYTES

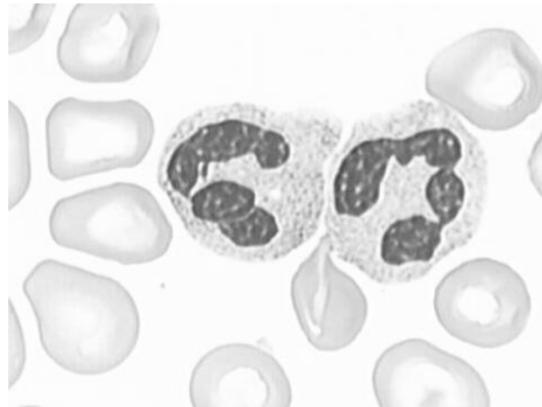
Granulocytes et monocytes:

- Assurent la lutte contre les divers agents infectieux grâce à leur capacité de phagocytose (principalement les bactéries)
- Immunité innée.

Lymphocytes :

- Responsable de l'immunité cellulaire et humorale (principalement les virus)

NEUTROPHILES



- Taille: 12-14 μm
- Noyau: segmenté 2 à 5 lobes
- Chromatine: dense, en mottes.
- Nucléoles: non
- Cytoplasme: acidophile
- Granulations: spécifiques

GRANULES DES NEUTROPHILES

2 types de granules : Primaires et secondaires.

Primaires : Apparaissent aux stades promyélocytes.

- Myéloperoxydase
- Lysosyme
- Hydrolase acide
- Phosphatase acide
- ...

Secondaires : Apparaissent aux stades myélocytes.

- Collagénase
- Gélatinase
- Aminopeptidase
- Transcobalamine I
- ...

DURÉE DE VIE (NEUTROPHILES)

Moelle osseuse: un séjour de 7 à 10 jours

+

8 à 12 heures dans le sang

+

Termine leur vie dans les tissus environ 5 jours

La durée de vie totale des neutrophiles est d'environ 15 jours.

Les neutrophiles meurent dans les tissus

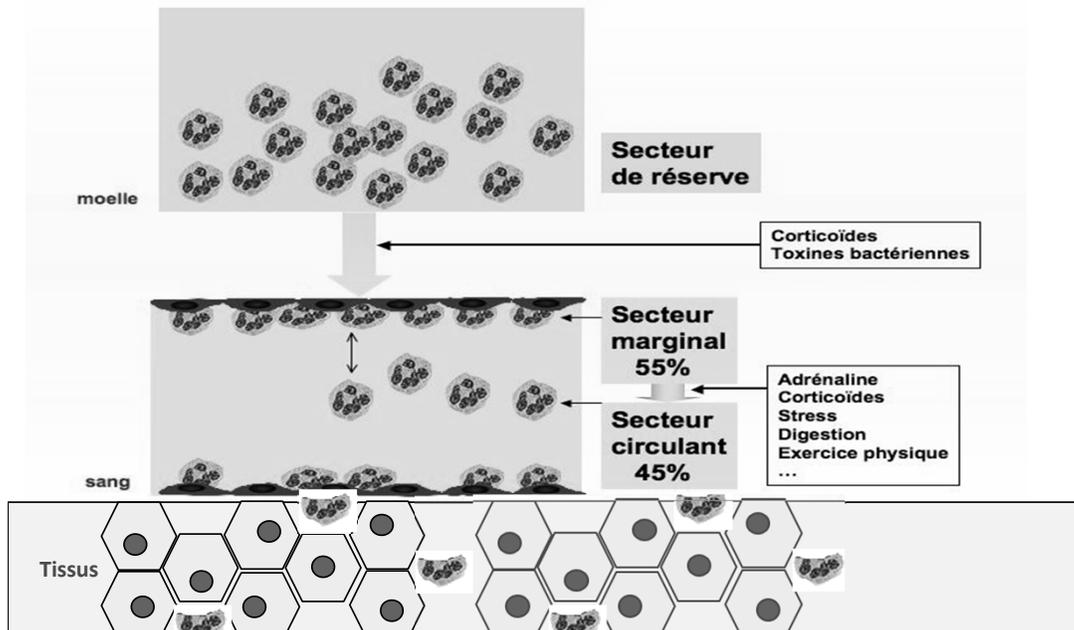
COMPARTIMENTS (NEUTROPHILES)

Quatre compartiments

- Moelle osseuse : Granulocytes médullaires
 - Circulant : Granulocytes circulants
 - Marginal : Granulocytes accolés aux parois des vaisseaux
 - Tissulaire: Dans les tissus
-
- Ils sont aussi identifiés comme :
 - Le pool médullaire
 - Le pool circulant
 - Le pool marginal
 - Le pool tissulaire

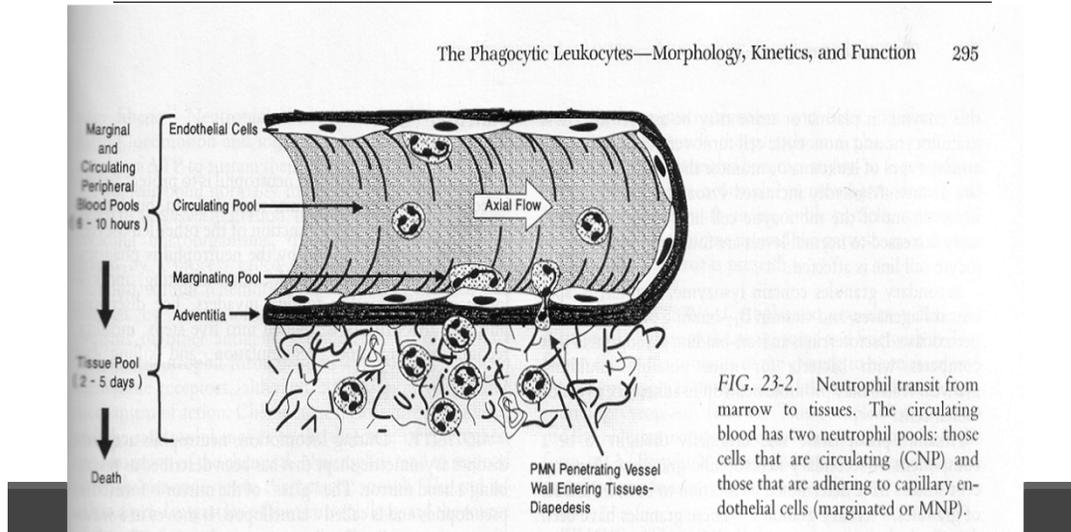


LES COMPARTIMENTS



LES COMPARTIMENTS

Figure 23.2 page 295 (Koepke)



RÔLES (NEUTROPHILE)

Défense contre les infections bactériennes

- Il reconnaît les agents étrangers,
- Il adhère à ceux-ci,
- Il les phagocyte,
- Exerce son action bactéricide,
- Il digère l'agent étranger.

Il sécrète des molécules pour attirer les autres leucocytes

- Chimiotactisme

Il intervient dans le processus inflammatoire

PROTÉINES MEMBRANAIRES DU NEUTRO

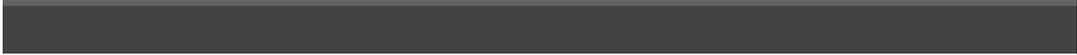
Molécules d'adhésion : interaction avec les autres cellules ou la matrice extracellulaire

- Sélectines : adhésion aux cellules endothéliales
- Intégrines : adhésion aux cellules endothéliales

Récepteurs :

- Pour le fragment Fc des Ig
- Pour le complément : C3b, C4b, C5a
- Pour les facteurs de croissance : GM-CSF, IL-1, IL-3

Protéines antigéniques



MOBILITÉ DU NEUTROPHILE

Les neutrophiles sont capables de se déplacer par la formation de pseudopodes qui permettent à la cellule de ramper.

Le mouvement est facilité par les propriétés d'adhérence et de déformabilité.

La mobilité permet aux neutrophiles de passer du sang vers les tissus.



MOBILITÉ DU NEUTROPHILE

Il y a 3 types de déplacement des neutrophiles

- Migration spontanée: au hasard et limitée
- Chimiocinésie : migration au hasard qui est accélérée sous l'effet de divers facteurs.
- **Chimiotactisme** : Propriété de se déplacer dans une direction précise sous l'effet de substances qui les attirent ou les repoussent.

CHIMIOTACTISME DU NEUTROPHILE

Substances chimiotactiques

- Bactéries
- Exotoxines bactériennes
- Endotoxines bactériennes
- Complexes Ag-Ac
- Constituants du complément (C5a, C5-6-7)

- PAF (platelet activator factor)
 - Pourquoi le PAF a-t-il un effet chimiotactique sur le neutrophile?

MIGRATION DES NEUTROPHILES

4 étapes

- Roulement (rolling)
- Activation
- Adhésion
- Diapédèse

Dans les conditions normales : les neutrophiles s'attachent faiblement aux cellules endothéliales dus aux molécules de faible affinité (les sélectines)

MIGRATION DES NEUTROPHILES

1ère étape : **Roulement (Rolling)** :

Le neutrophile roule sur la paroi des vaisseaux sanguins en utilisant les sélectines. Si le neutrophile entre en contact avec des produits bactériens (LPS) ou des produits pro-inflammatoire (LTB_4 , IL-8, fragment du complément), il entre alors dans la deuxième étape.

LPS = Lipopolysaccharide

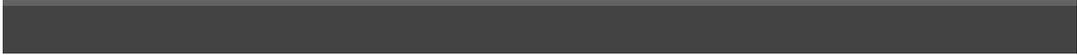
MIGRATION DES NEUTROPHILES

2e étape : **Activation**

Une fois activé, le neutrophile exprime de nouvelles molécules de surface : Molécule de haute affinité, les **intégrines**

3e étape : **Adhésion**

Fixe les neutrophiles à la paroi des vaisseaux sanguins → Adhésion ferme



MIGRATION DES NEUTROPHILES

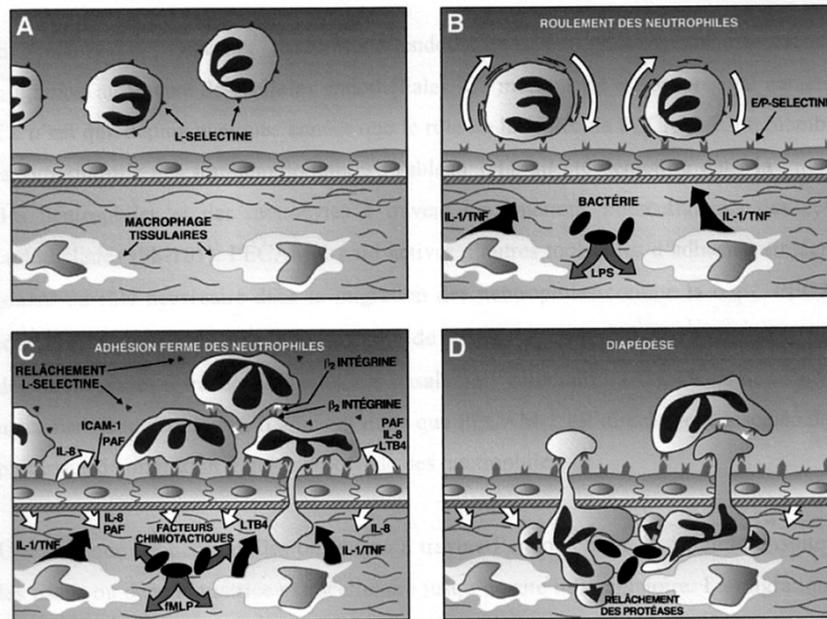
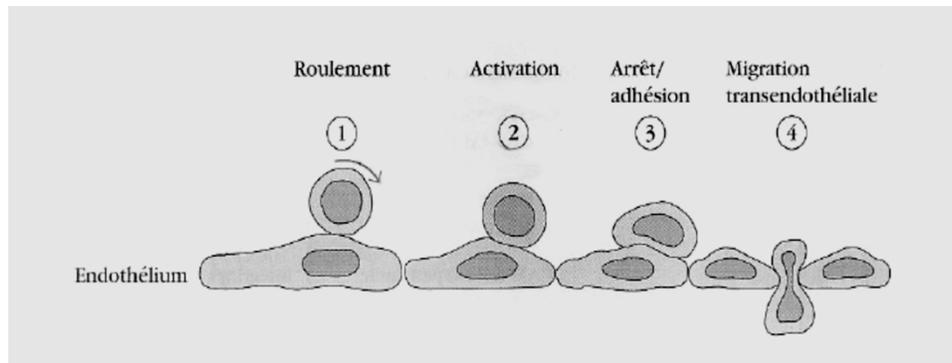
4e étape : **Diapédèse**

Réorganisation du cytosquelette du neutrophile pour qu'il se faufile à travers les cellules endothéliales.

Il va être guidé par les agents chimioattractants (LTB₄, IL-8)



SCHÉMA DES 4 ÉTAPES DE MOBILITÉ DES NEUTROPHILES



PHAGOCYTOSE DU NEUTROPHILES

Étapes de la phagocytose

- 1^{er}: Adhérence de la particule à phagocyter
- 2^e: Formation d'une vacuole de phagocytose (phagosome)
- 3^e: Libération du contenu des granulations dans le phagosome (dégranulation)
- 4^e: Destruction de la particule phagocytée (bactéricide)
- 5^e: Digestion puis rejet des produits de la digestion (exocytose)

OU mort de la cellule...

N.B.: Le neutrophile peut aussi phagocyter des particules enrobées d'IgG (opsonisées)

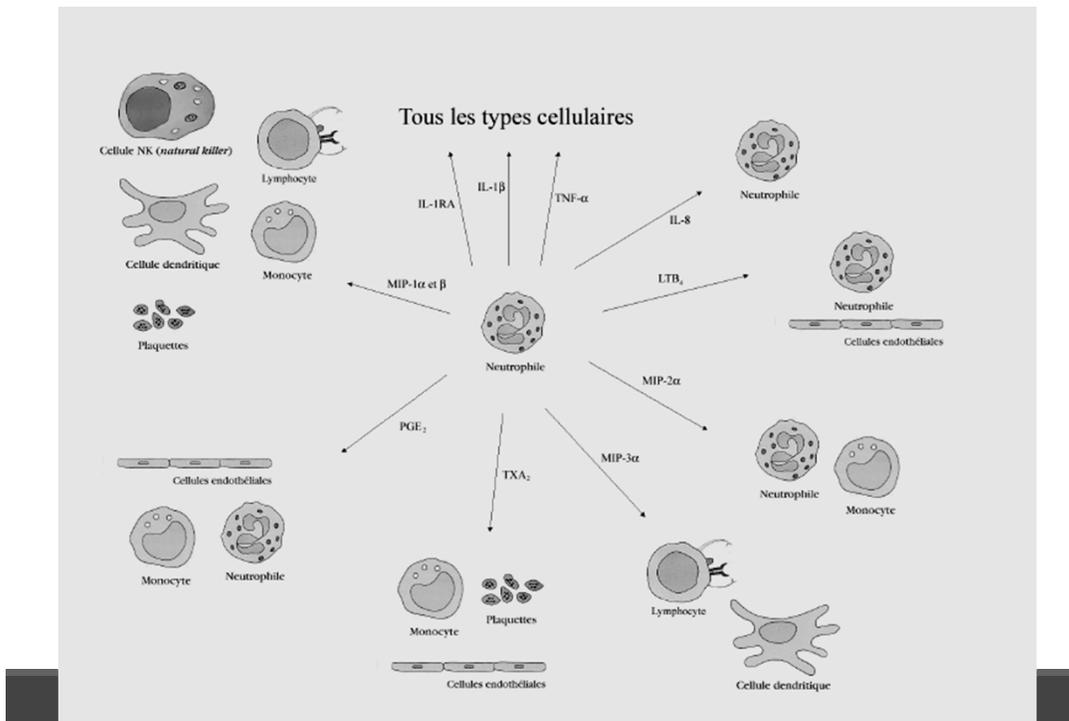
SÉCRÉTION CHEZ LE NEUTROPHILE

Les granules des neutrophiles sont libérés dans le milieu environnant :

- réaction inflammatoire locale.

Le bris ou la destruction des neutros entraîne alors la libération d'agents chimiotactiques:

- Des nouveaux granulocytes vont arriver.



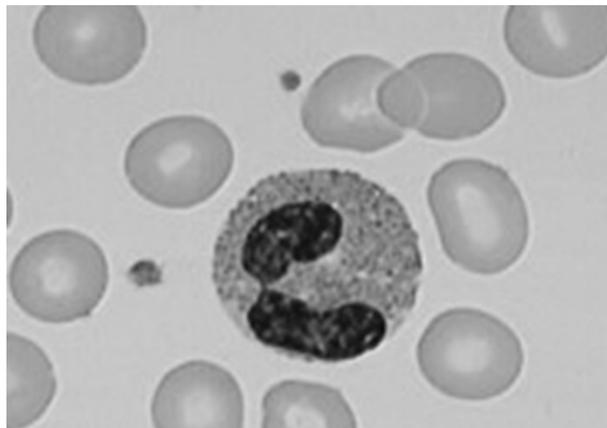
ÉOSINOPHILE

Cytoplasme:

- ✓ rose
- ✓ granulations orange, rondes ou ovoïdes, nombreuses

Noyau:

- ✓ bisegmenté
- ✓ chromatine dense



GRANULES DES ÉOSINOPHILES

4 types de granules :

Primaires, secondaires, petites granules et les microgranules

Primaires : Apparaissent aux stades promyélocytes, ce sont des lysophospholipases

Secondaires:

- HISTAMINASE, PEROXIDASE,
- MBP (major basic protein, 50%),
- ECP (eosinophil cationic protein, 30%).
- EDN (eosinophil derived neurotoxin),
- EPO (eosinophil peroxidase),
- Collagénases et β -glucuronidase.

GRANULES DES ÉOSINOPHILES

Petites granules : (invisibles au microscope optique)

- Complexe enzymatique qui contient de l'arylsulfatase, de la phospholipase D et de la phosphatase acide

Microgranules :

- Système de transport tubulo-vésiculaire.

RÔLES (ÉOSINOPHILES)

Phagocytose des complexes antigènes-anticorps

- Très faible comparativement aux neutrophiles

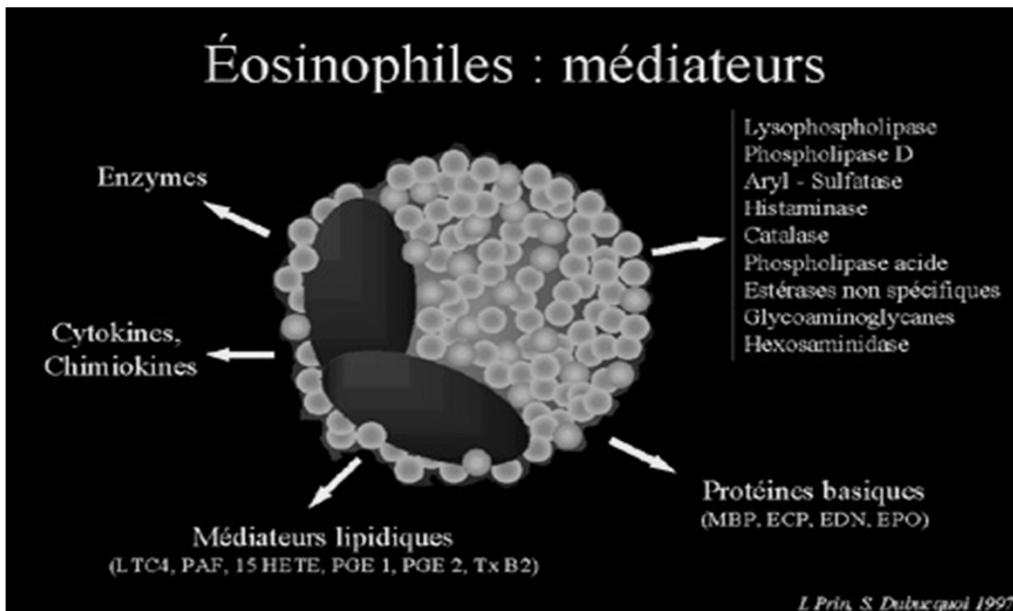
Destruction de certains parasites

- Stade larvaire seulement par la MBP, EPO, ECP et EDN

Modulation des réactions d'hypersensibilité I (réactions allergiques d'origine respiratoire et dermatologique)

Transport du plasminogène :

- Rôle dans la coagulation (fibrinolyse)



PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES (ÉOSINOPHILES)

Aspect à l'état vivant: cellules sphériques, capables de se déformer dans la circulation

Mobilité :

- Quitte la moelle pour aller dans le sang par diapédèse.
- Mouvement semblable aux neutrophiles, mais plus lent.

CHIMIOTACTISME (ÉOSINOPHILES)

Principales substances chimiotactiques des éosinophiles:

- Constituant du complément (Complexe C5-6-7)
- Les complexes Ag-Ac
- La fibrine
- Le FCE (facteur chimiotactique des éosinophiles) sécrété par les mastocytes et les basophiles.
- Les lymphokines sécrétées par les lymphocytes sensibilisés
- Les prostaglandines

BACTÉRICIDE (ÉOSINOPHILES)

Le pouvoir bactéricide est moindre que le neutrophile, car il ne renferme pas de lysozyme ni de phagocytine.

Quantité de H_2O_2 ↑ dans phagosome, mais cela n'augmente pas son pouvoir bactéricide

DURÉE DE VIE (ÉOSINOPHILES)

Dans la moelle osseuse: un séjour de 3 à 6 jours

Dans la circulation : un séjour de 6 à 8 heures

Dans les tissus : plusieurs jours (maximum 10 j.)

On le retrouve dans les poumons, le tractus digestif, la peau, les reins, l'utérus, ...

La durée de vie totale des éosinophiles est d'environ 15 jours.

Les éosinophiles meurent dans les tissus

VALEURS NORMALES (ÉOSINOPHILES)

Sang : 0,05 à 0,3 x10⁹/L soit 1 à 3% (SI 0.01 à 0.03)

Variation diurne : ↑ la nuit, ↓ le jour

Éosinophile circulant : seulement 1% des éosinophiles

Compartiment tissulaire > compartiment circulant

(200 éosino)

(1 éosino)

La moelle en renferme une grande quantité :

- Réserve facilement disponible

ANOMALIES

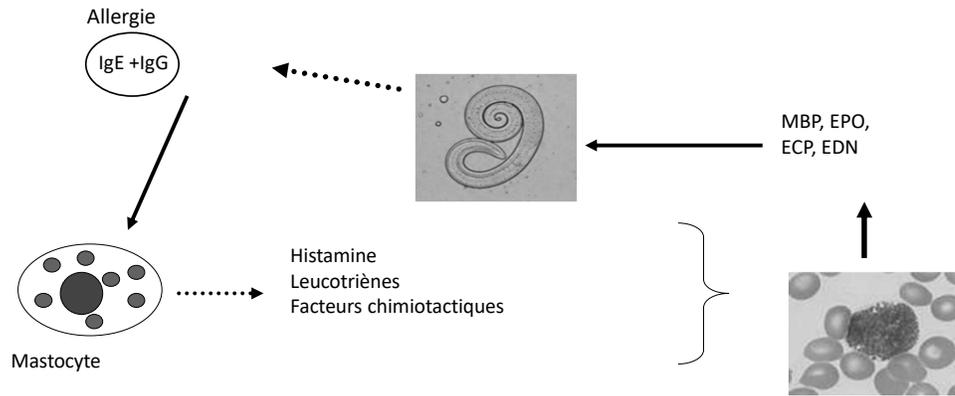
Éosinophilie

- Allergies (indirect)
- Dermatose
- Infection parasitaire
- Empoisonnement
- Injection d'histamine
- Leucémie myéloïde chronique

• Eosinopénie

- Inflammation
- Traitement au cortisol

ÉOSINOPHILES ET LES PARASITES



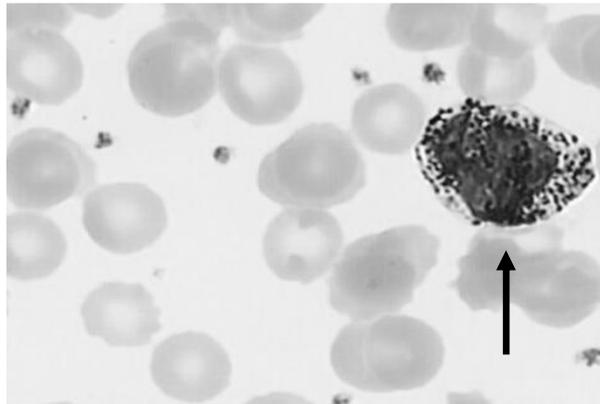
BASOPHILE

Cytoplasme:

- ✓ rose
- ✓ granulations basophiles, presque noires, très nombreuses

Noyau:

- ✓ segmenté
- ✓ peu visible, car caché par les granulations
- ✓ Chromatine homogène



GRANULES DES BASOPHILES

2 types de granules : Primaires et secondaires.

Primaires : Apparaissent aux stades promyélocytes.

- Avec la maturation, les granulations secondaires sont prédominantes.

Secondaires: Apparaissent aux stades myélocytes.

- **Histamine**
- **Enzymes lysosomiales**
 - Déshydrogénase
 - Décarboxylase
 - Peroxydase
- **Héparine**

RÔLES ET IMPLICATIONS (BASOPHILES)

Lutte contre les éléments parasitaires avec l'interaction des éosinophiles et des IgE

Réactions d'hypersensibilité immédiate (type I) avec l'interaction des neutrophiles, des macrophages et des plaquettes.

Réaction d'hypersensibilité retardée (type IV)

Dans les foyers d'inflammation, ils libèrent le contenu de ses granulations (histamine)

- Action de l'histamine :
 - vasodilatation, augmentation de la perméabilité des capillaires, chimiotactisme.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES (BASOPHILES)

Aspect à l'état vivant :

Circulation : cellule sphérique, capable de se déformer.

Mobilité :

- Quitte la moelle pour aller dans le sang par diapédèse.
- Mouvement amiboïde plus lent que les éosinophiles.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES (BASOPHILES)

Chimiotactisme : sensibles à certains agents chimiotactiques

- La fraction C5a du complément
- Les lymphokines

Phagocytose : Capable de phagocytose, mais moins que les autres granulocytes

SÉCRÉTION DES BASOPHILES

Caractéristique principale des basophiles

- **Dégranulation :**
 - Histamine
 - Héparine
 - FCE
 - Facteur activateur des plaquettes (PAF)
- **Substances qui favorisent la dégranulation :**
 - Complexe antigène-anticorps (IgE et IgG)
 - La peroxydase des éosinophiles
 - Les protéines cationiques des neutrophiles

DURÉE DE VIE (BASOPHILES)

Difficile à mesurer (petit nombre de cellules)

Durée de vie de toute la lignée basophile :

- 8 à 12 jours.

Temps de transit dans le sang entre 5 et 8 heures

Les basophiles meurent dans les tissus

ANOMALIES (BASOPHILE)

Basophilie : **Leucémie myéloïde chronique**

Varicelle, variole

Sinusite chronique

Cirrhose du foie

Hypothyroïdie

Basopénie : Rare et difficile à reconnaître, car la valeur normale sanguine est très faible.

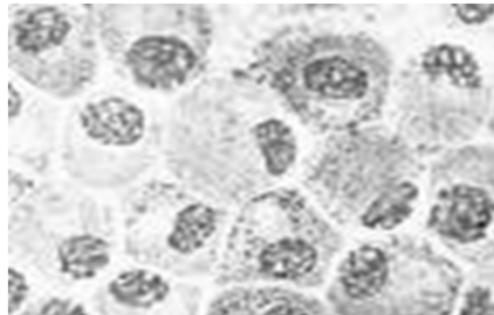
- Traitement : Radiothérapie, chimiothérapie
- Maladies : Hyperthyroïdie, rhumatisme articulaire aigu

MASTOCYTES

Cellules qui ressemblent à un basophile, mais présent dans le **tissu**

Tissus conjonctifs de la peau,
muqueuse des voies
respiratoires et gastro-
intestinales

Granules : Histamine, héparine



LE MONOCYTE

Le monocyte

- Les monocytes demeurent seulement de 4 à 10 heures en circulation sanguine.
- Après cette période, ils cheminent dans les tissus pour devenir des histiocytes (pour une durée de 60 jours et plus)
- Les histiocytes ont un aspect différent des monocytes
 - Le noyau possède 1 à 2 nucléoles (possibilité hypothétique de se multiplier)
 - La cellule devient plus grande
 - Plusieurs vacuoles apparaissent
 - L'activité enzymatique des lysosomes augmente

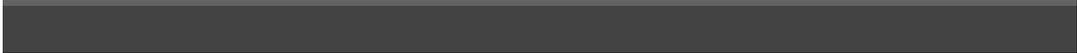
LE MONOCYTE

DURÉE DE VIE DES GR: 120 jours

DURÉE DE VIE DES GB:

- GRANULOCYTE:
 - Environ 15 jours pour les neutrophiles.
 - Environ 15 jours pour les éosinophiles.
 - De 8 à 12 jours pour les basophiles.
- Monocyte:
 - environ 60 j (2 mois)

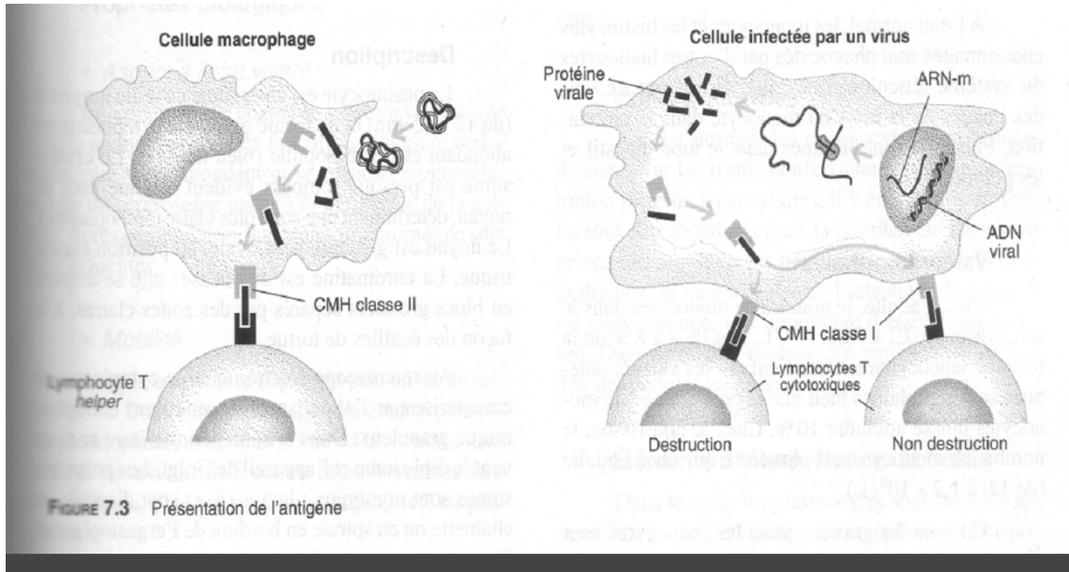
LE MONOCYTE

- La répartition des monocytes dans le corps humain est diversifiée.
 - Le compartiment médullaire en contient seulement 3%
 - Le compartiment circulant seulement 7%
 - Le compartiment marginal contient 3 fois plus de monocytes que le compartiment circulant (20%)
 - Le compartiment tissulaire (grande majorité de la population soit 70%)
 - Ils interviennent très efficacement dans la phagocytose d'agents pathogènes et éliminent les débris cellulaires et les cellules endommagées.
 - Le neutrophile est considéré comme le leucocyte phagocytaire par excellence. Cependant lorsque la particule est de grande taille, le monocyte le surpasse facilement.
- 

LE MONOCYTE

- Ils sont souvent confondus avec les lymphocytes atypiques et les grands lymphocytes granuleux
 - Le noyau du monocyte a une chromatine plus lâche qui s'organise plus longitudinalement « aspect de cerveau ou bien de chromatine peigné ». Il est généralement plus pâle que les autres cellules.
 - Il participe à l'immunité cellulaire et humorale en agissant comme cellule présentatrice d'antigène.
 - Il est impliqué dans le cycle de récupération du fer (macrophage)
- 

Figure 7.3 page 127 (l'Italien)



LE MONOCYTE (INTERACTIONS CELLULAIRES)

- Les macrophages sécrètent un facteur activateur des lymphocytes (interleukine 1) qui stimule les lymphocytes T
- Les macrophages sont également stimulés par les lymphokines sécrétées par les lymphocytes T
- Les lymphocytes T sécrètent des lymphokines lorsqu'ils ont eu un contact avec les AG présentés par le macrophage.
- Les macrophages (monocytes activés) phagocytent également les complexes Ag-Ac directement.