

PHYSIOLOGIE DU SANG

Dr KAYOUECHE

Fatima Zohra

PLAN DU COURS

I. GENERALITES

II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

1. Morphologie générale et données quantitatives
2. Structure du globule rouge
3. Méthodes d'étude des globules rouges et de l'hémoglobine

III. ERYTHROPOIESE

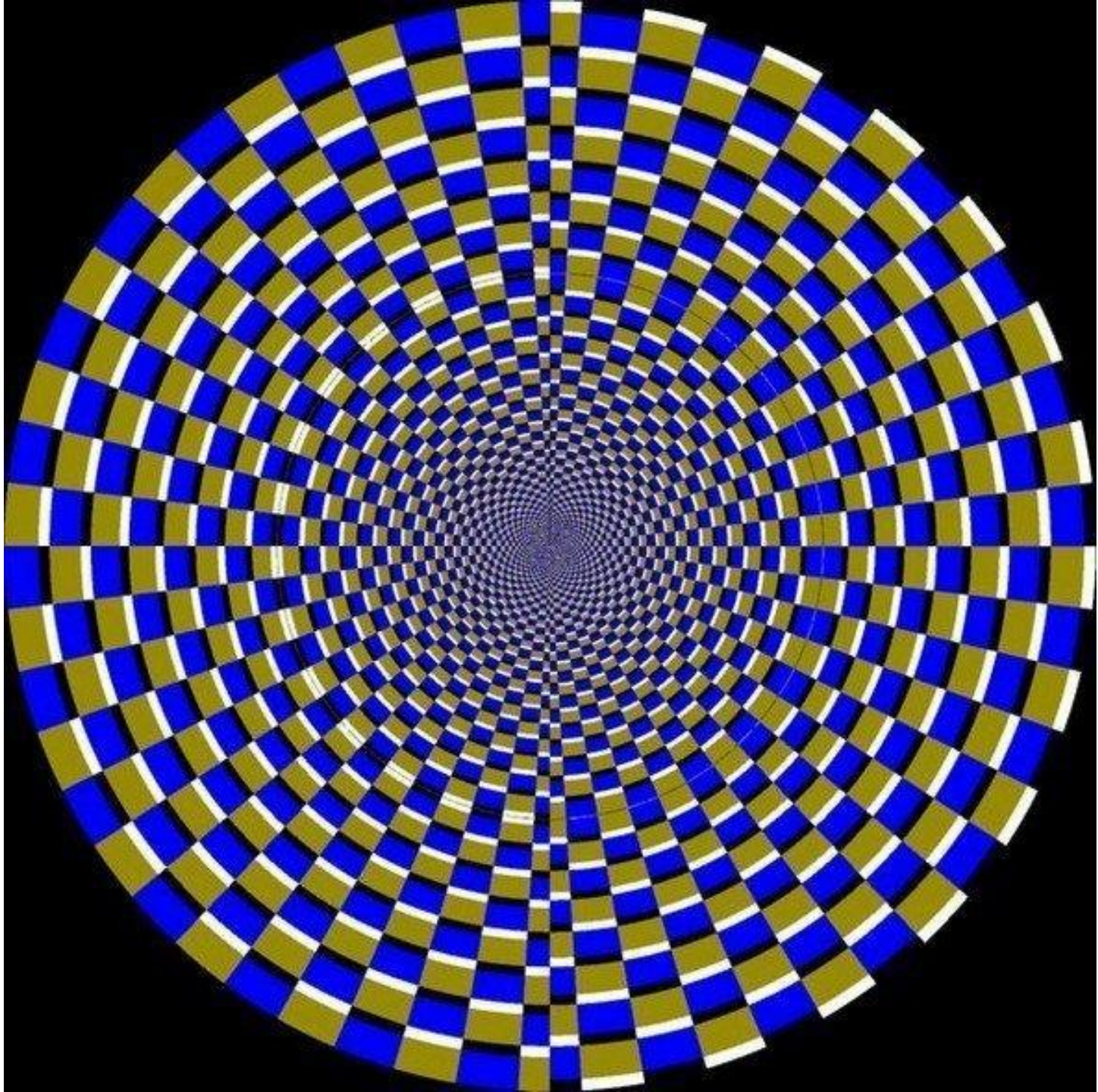
IV. HEMOLYSE

V. IMPORTANCE DU FER DANS L'ORGANISME

VI. LA VITAMINE B12 ET DE L'ACIDE FOLIQUE (B9)

VII. HEMATOPOÏESE

VIII. PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION

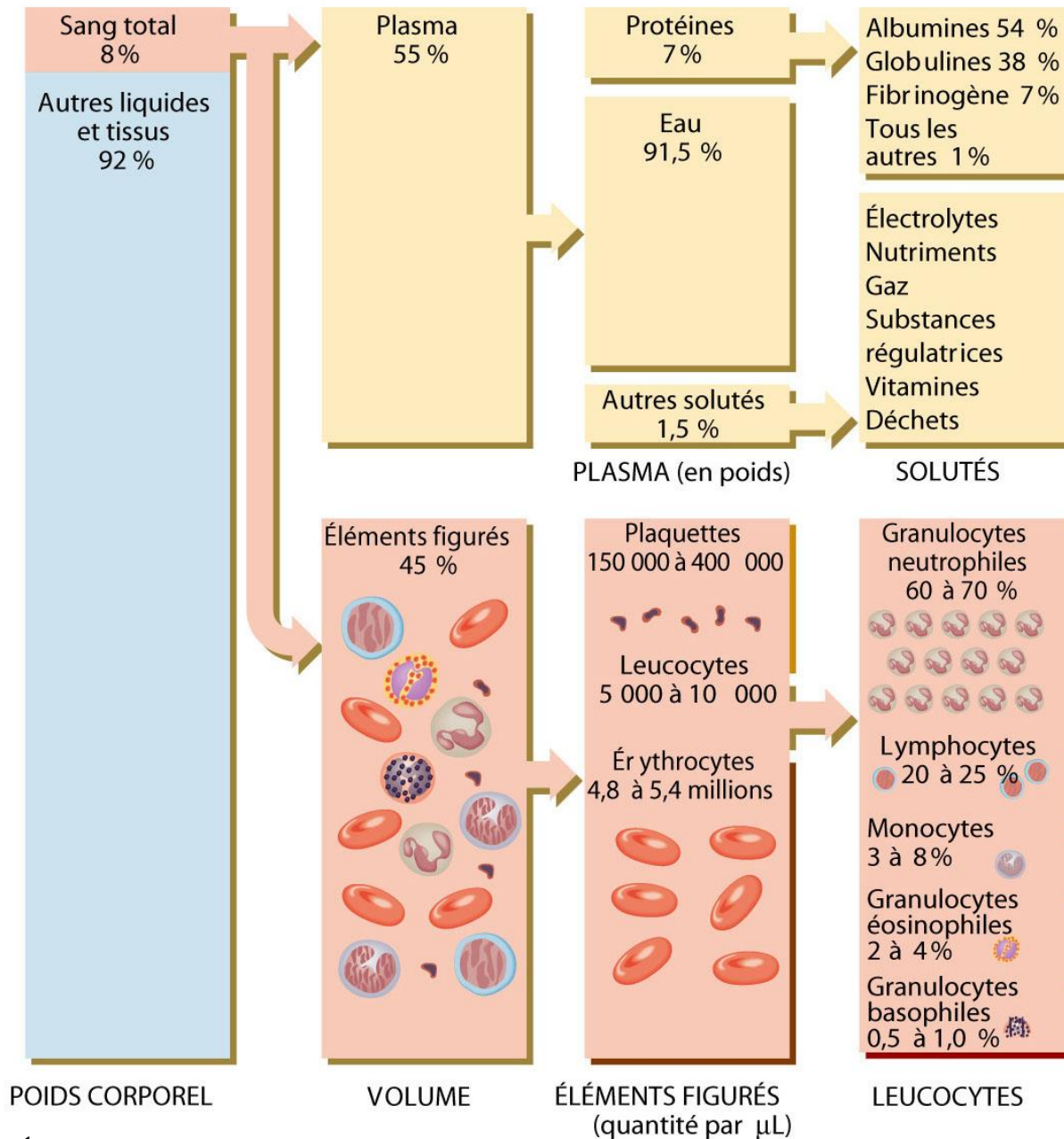


I. GENERALITES

- 1) Les échanges gazeux (O_2 et CO_2) chez la plupart des espèces
- 2) Le transport d'éléments nutritifs et des "déchets" métaboliques
- 3) La communication entre cellules en acheminant les messagers chimiques, hormonaux
- 4) L'équilibre acido-basique de l'organisme et le contrôle du pH

I. GENERALITES

- 5) Le transport de chaleur et la thermorégulation au niveau de l'organisme chez les homéothermes (oiseaux, mammifères), poïkilothermes (autres espèces)
- 6) La défense de l'organisme au niveau cellulaire contre des éléments étrangers
- 7) L'osmorégulation chez de nombreuses espèces
- 8) L'hémostase et la coagulation



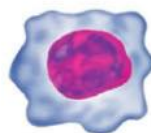
Marc Pouliot

(b) Composants du sang

Éléments figurés du sang

Légende :

- Cellules précurseurs, ou cellules blastiques
- Éléments figurés du sang circulant
- Cellules tissulaires



Cellules souches
hématopoïétiques
pluripotentes

Cellule souche
lymphoïde

Cellule souche myéloïde

Cellule CFU-E

Cellule CFU-Meg

Cellule
CFU-GM

Cellules pré-B

Prothymocyte

Proérythroblaste

Mégacaryoblaste

Monoblaste

Myéloblaste

Myéloblaste
éosinophile

Myéloblaste
basophile

Lymphoblaste B

Lymphoblaste T

Noyau
éjecté

Réticulocyte

Mégacaryocyte

Monocyte

Granulocyte
neutrophile

Granulocyte
éosinophile

Granulocyte
basophile

Lymphocyte B

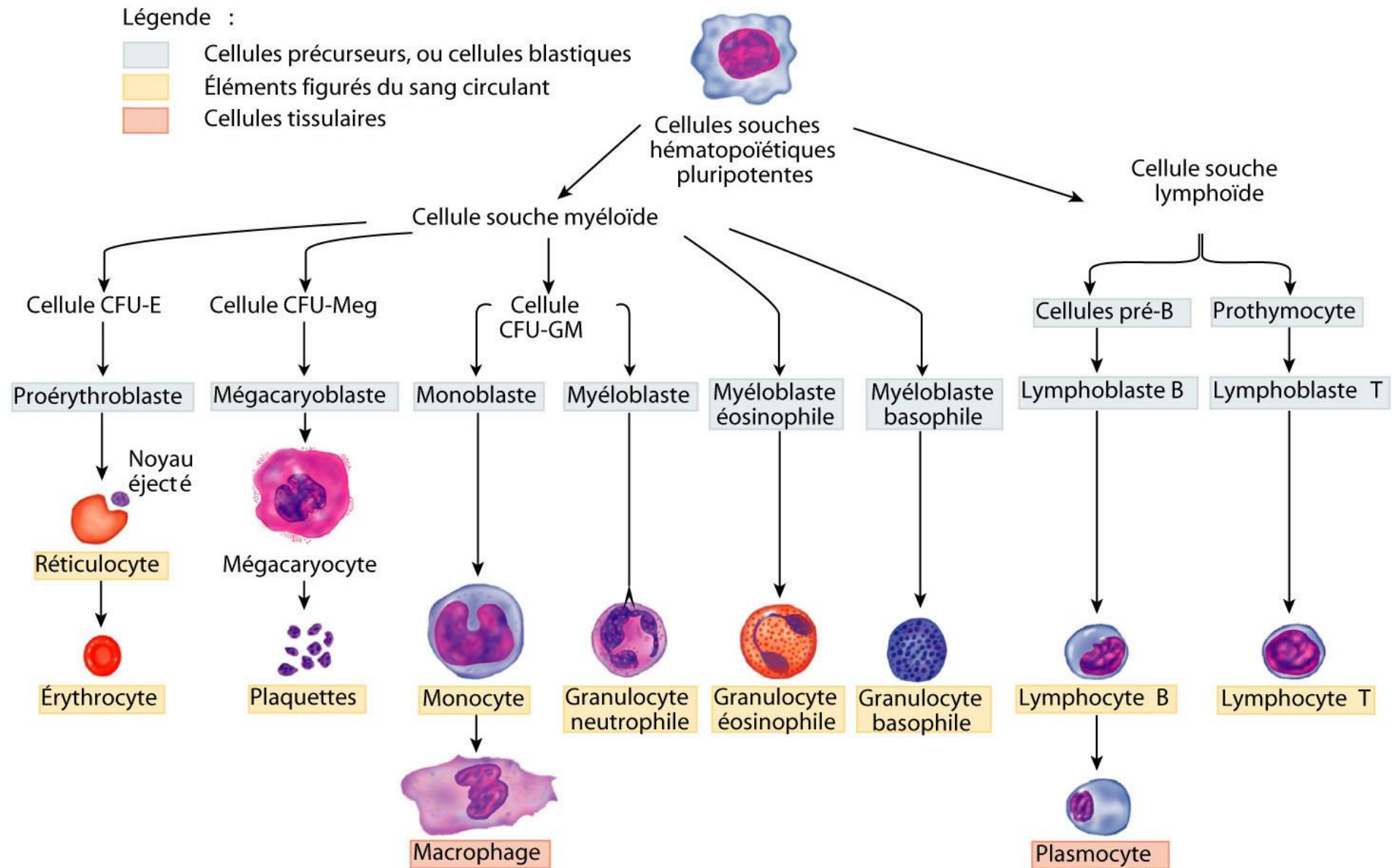
Lymphocyte T

Érythrocyte

Plaquettes

Macrophage

Plasmocyte



II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

Le globule rouge = hématie = érythrocyte (GR) = cellule anucléée qui contient une solution d'hémoglobine (Hb).

L'Hb est un pigment respiratoire qui transporte l'oxygène des poumons vers les tissus et est responsable de la fonction de l'hématie.

Le GR provient des **érythroblastes** de la moelle osseuse, et de la maturation finale du **réticulocyte**.

II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

1. Morphologie générale et données quantitatives

2. Structure du globule rouge

Le GR est un

- sac (**membrane**) contenant de
- l'**hémoglobine** (pigment responsable de la fonction de l'hémoglobine)
- des **enzymes** (protection de l'Hb et de la membrane contre l'oxydation).

II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

2.1. Métabolisme et enzymes érythrocytaires

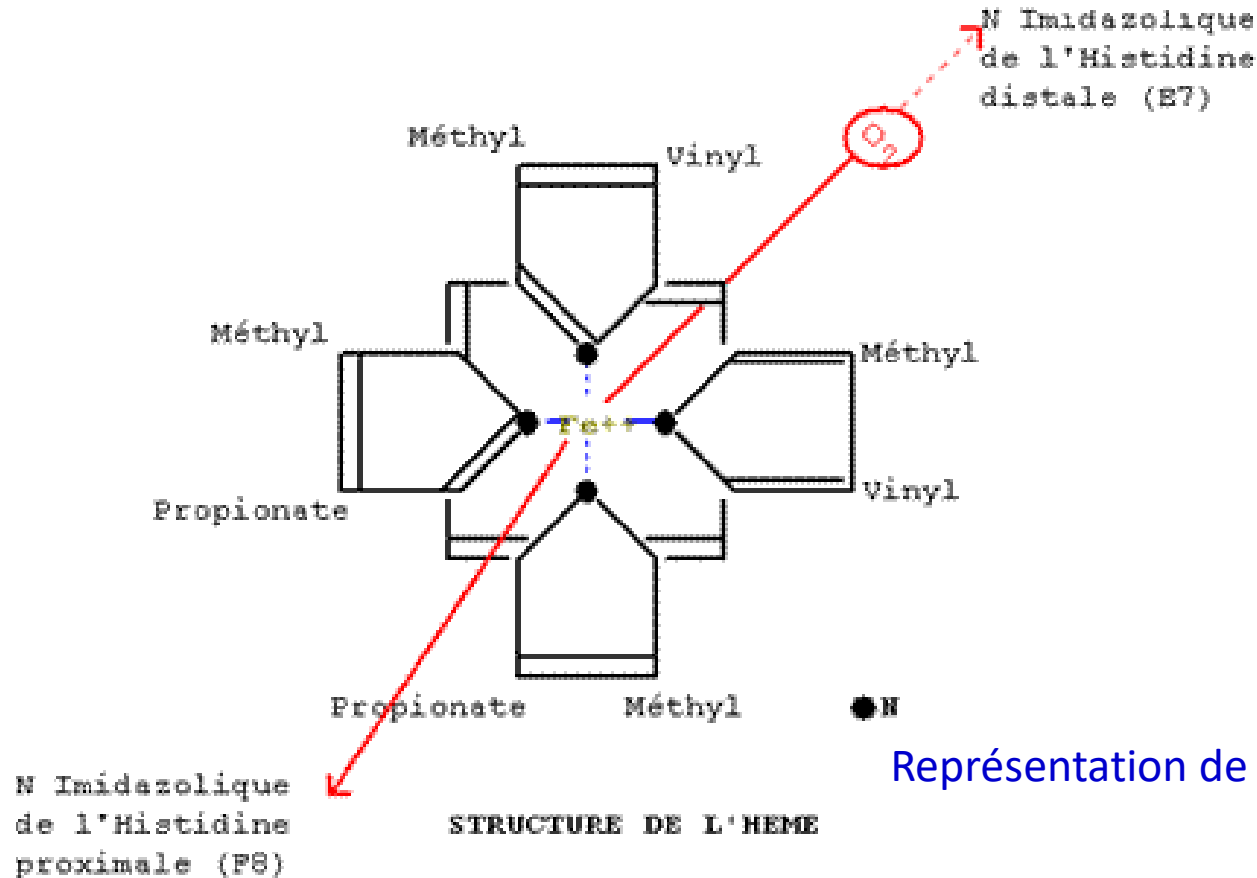
Le GR doit produire de l'énergie pour 2 objectifs principaux :

- Maintenir l'intégrité de la membrane: ATP ase
Na⁺-K⁺, (ATP)
- Maintenir l'Hb sous sa forme active, c'est-à-dire réduite (à Fe⁺⁺, fer ferreux).
- Normalement, chez l'adulte, il y a moins de 1% de méthémoglobine (à Fe⁺⁺⁺, fer ferrique

II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

2.1. Métabolisme et enzymes érythrocytaires

Hémoglobine = hème (partie non protéique) + Le fer est en position centrale de l'hème



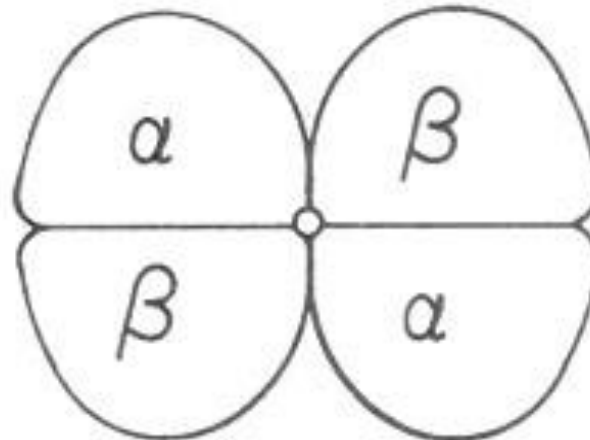
Représentation de la structure de l'hème

II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

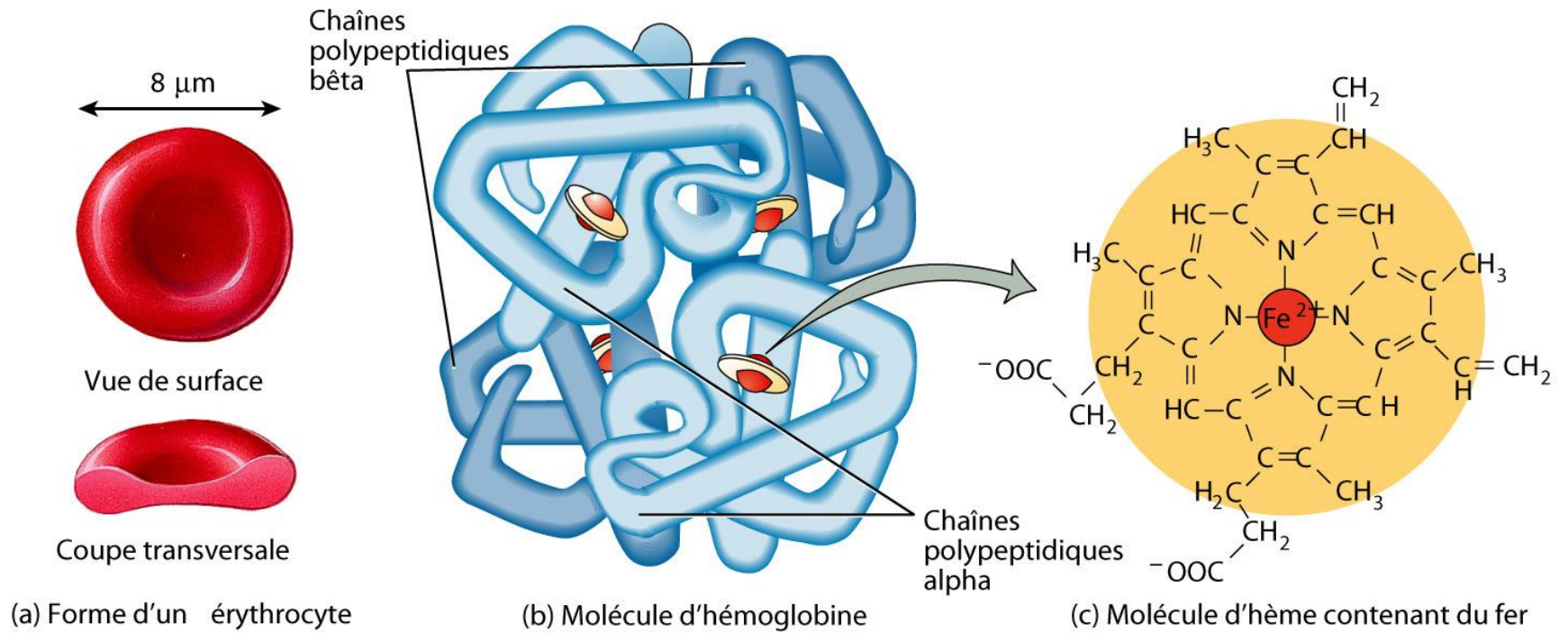
2.1. Métabolisme et enzymes érythrocytaires

Hémoglobine = hème (partie non protéique) + Le fer est en position centrale de l'hème

Hémoglobine de l'adulte (Hb A = $\alpha_2\beta_2$)
constituée de 4 chaînes de globine



4 chaînes de globine



II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

2.1. Métabolisme et enzymes érythrocytaires

Hémoglobine de l'adulte (Hb A = $\alpha_2\beta_2$)

constituée de 4 chaînes de globine

Dans certaines situations pathologiques l'Hb F peut réapparaître en concentration $> 3\%$: bêta thalassémie, persistance héréditaire de l'hémoglobine F

■ Les sujets porteurs de la β -thalassémie présentent généralement :

■ Des taux d'HbA2 compris entre 4 et 9 %

■ Des taux d'HbF compris entre 1 et 5 %

■ La détection d'un taux élevé à la fois de l'hémoglobine A2 et de l'hémoglobine F est devenue le moyen le plus pratique de diagnostiquer les porteurs du gène de la β -thalassémie

II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

2.1. Métabolisme et enzymes érythrocytaires

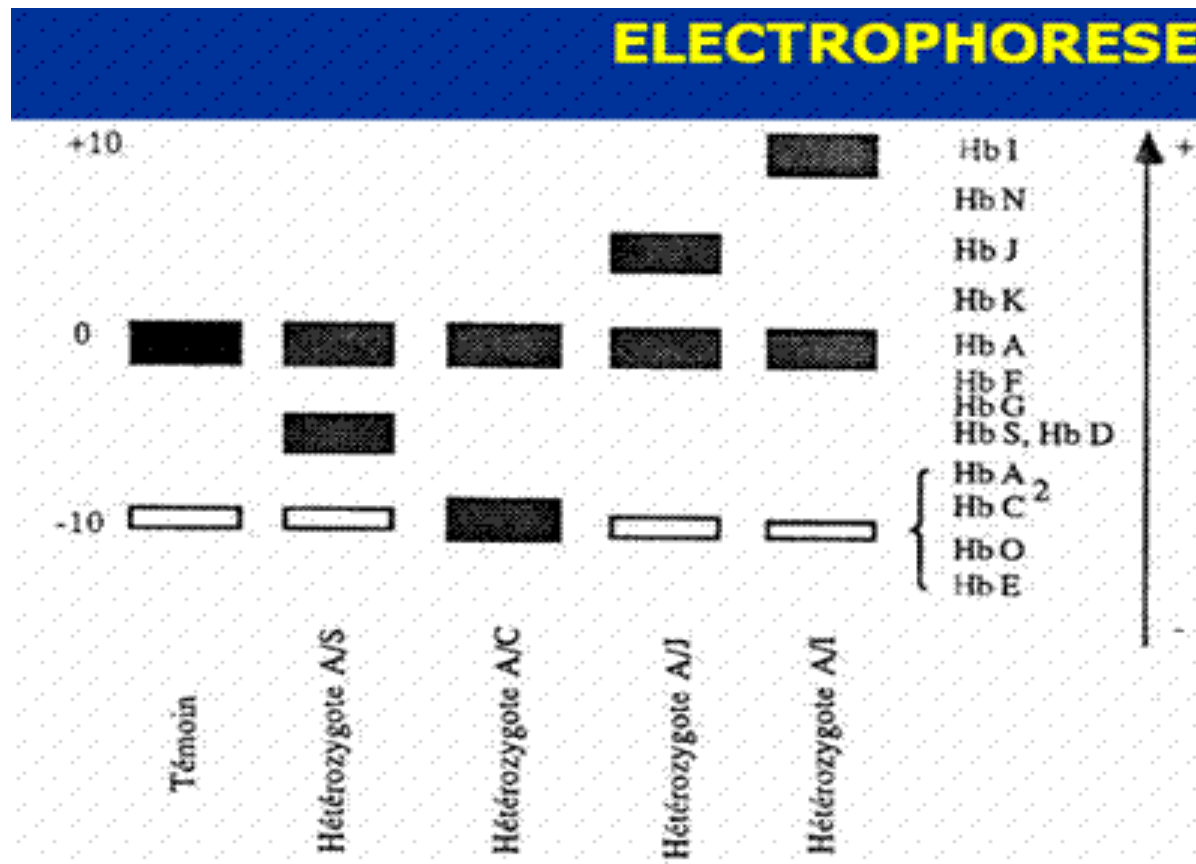
Fonctions de l'hémoglobine

L'Hb a pour fonction le transport de l'oxygène aux tissus

II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

3. Méthodes d'étude des globules rouges et de l'hémoglobine

- Méthodes d'étude de l'hémoglobine (Hb)
- Electrophorèse

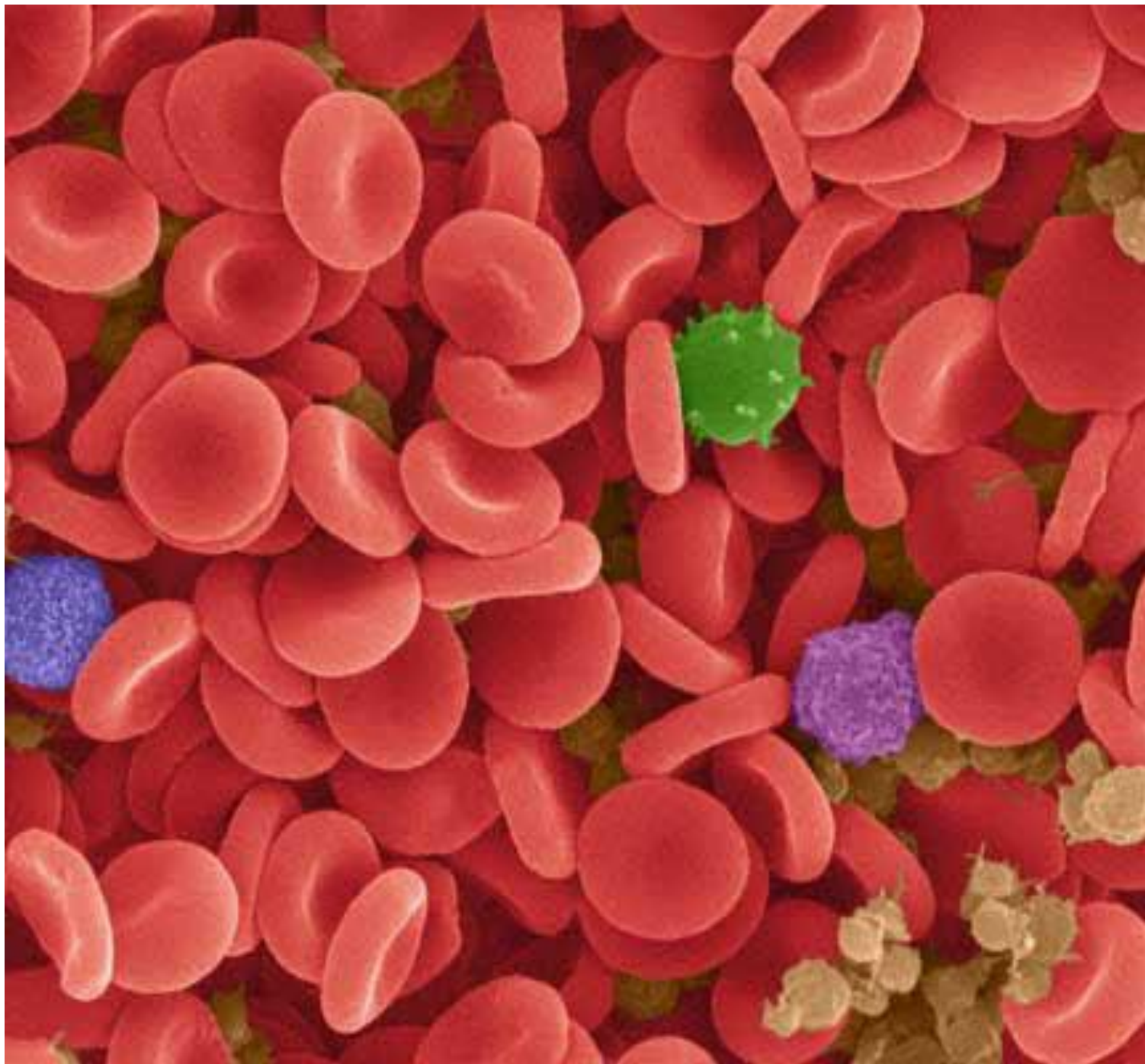


II. PHYSIOLOGIE DU GLOBULE ROUGE

3. Méthodes d'étude des globules rouges et de l'hémoglobine

- Un exemple d'autres méthodes d'étude des GR
- Test de Kleihauer: recherche l'Hb F

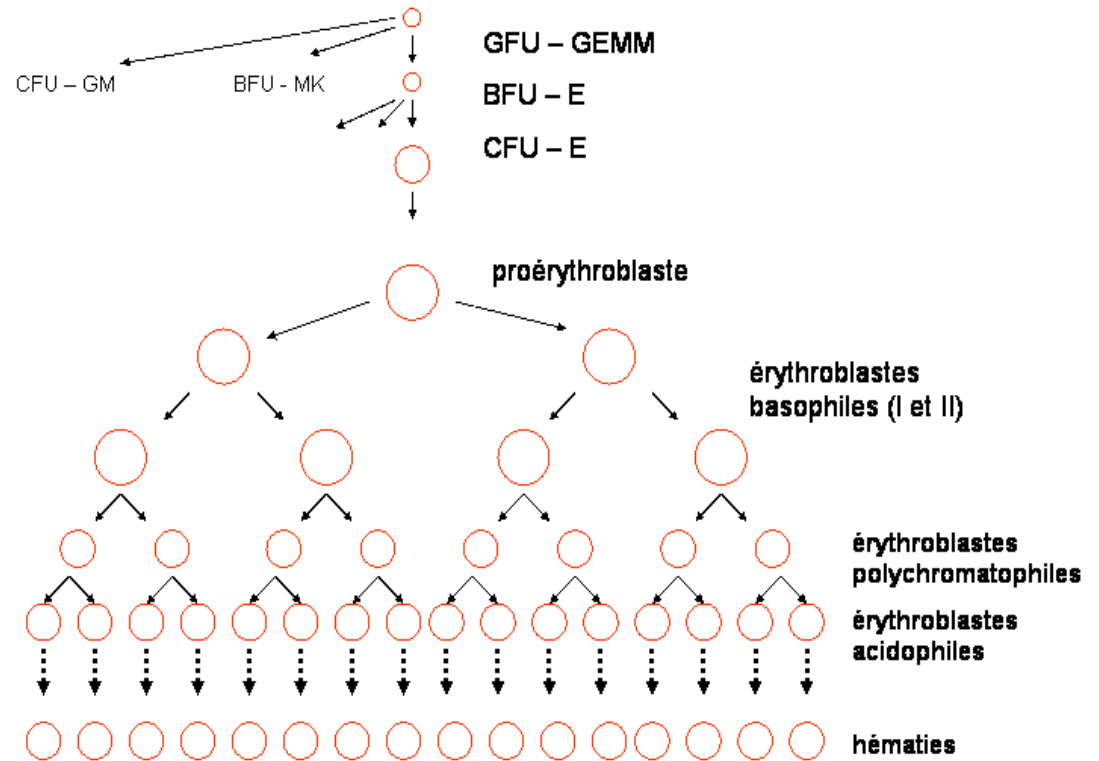
Marc Pouliot



III. ERYTHROPOIESE

1. Les cellules
2. Les divers stades de la différenciation érythroblastique

Proérythroblaste
Erythroblaste basophile
Erythroblaste polychromatophile
Erythroblaste acidophile



CFU-GEMM [Colony Forming Uni-Granulocytaire, Erythroblastique, Monocytaire et Mégacaryocytaire].

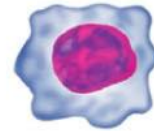
- les BFU-E (Burst Forming Unit – E) [aspect de colonies éclatées],

- CFU-E: Colony Forming Unit

Eléments figurés du sang

Légende :

- Cellules précurseurs, ou cellules blastiques
- Éléments figurés du sang circulant
- Cellules tissulaires



Cellules souches hématopoïétiques pluripotentes

Cellule souche lymphoïde

Cellule souche myéloïde

Cellule CFU-E

Cellule CFU-Meg

Cellule CFU-GM

Cellules pré-B

Prothymocyte

Proérythroblaste

Mégacaryoblaste

Monoblaste

Myéloblaste

Myéloblaste éosinophile

Myéloblaste basophile

Lymphoblaste B

Lymphoblaste T

Noyau éjecté

Réticulocyte

Mégacaryocyte

Monocyte

Granulocyte neutrophile

Granulocyte éosinophile

Granulocyte basophile

Lymphocyte B

Lymphocyte T

Érythrocyte

Plaquettes

Macrophage

Plasmocyte

III. ERYTHROPOIESE

1. REGULATION DE L'ERYTHROPOIESE

1.1.Éléments nécessaires à l'érythropoïèse

- Des protéines : 14 % des protéines utilisées par l'organisme

- Des métaux: le fer et sont également importants le cuivre, le cobalt et le zinc.

III. ERYTHROPOIESE

1. REGULATION DE L'ERYTHROPOIESE

1.1.Éléments nécessaires à l'érythropoïèse

■ Des vitamines: la vitamine B12 et les folates (vitamine B9) pour la synthèse du thymidylate (thymidine) indispensable à la synthèse de l'ADN (adénosine, cytidine, guanosine, thymidine) mais également les vitamines vit B6, C, et B2.

■ Des hormones: notamment thyroïdiennes et androgènes, mais également l'insuline.

III. ERYTHROPOIESE

1. REGULATION DE L'ERYTHROPOIESE

1.2. . Facteurs de croissance

■ L'érythropoïétine (EPO) est le facteur de croissance majeur de l'érythropoïèse

III. ERYTHROPOIESE

1. REGULATION DE L'ERYTHROPOIESE

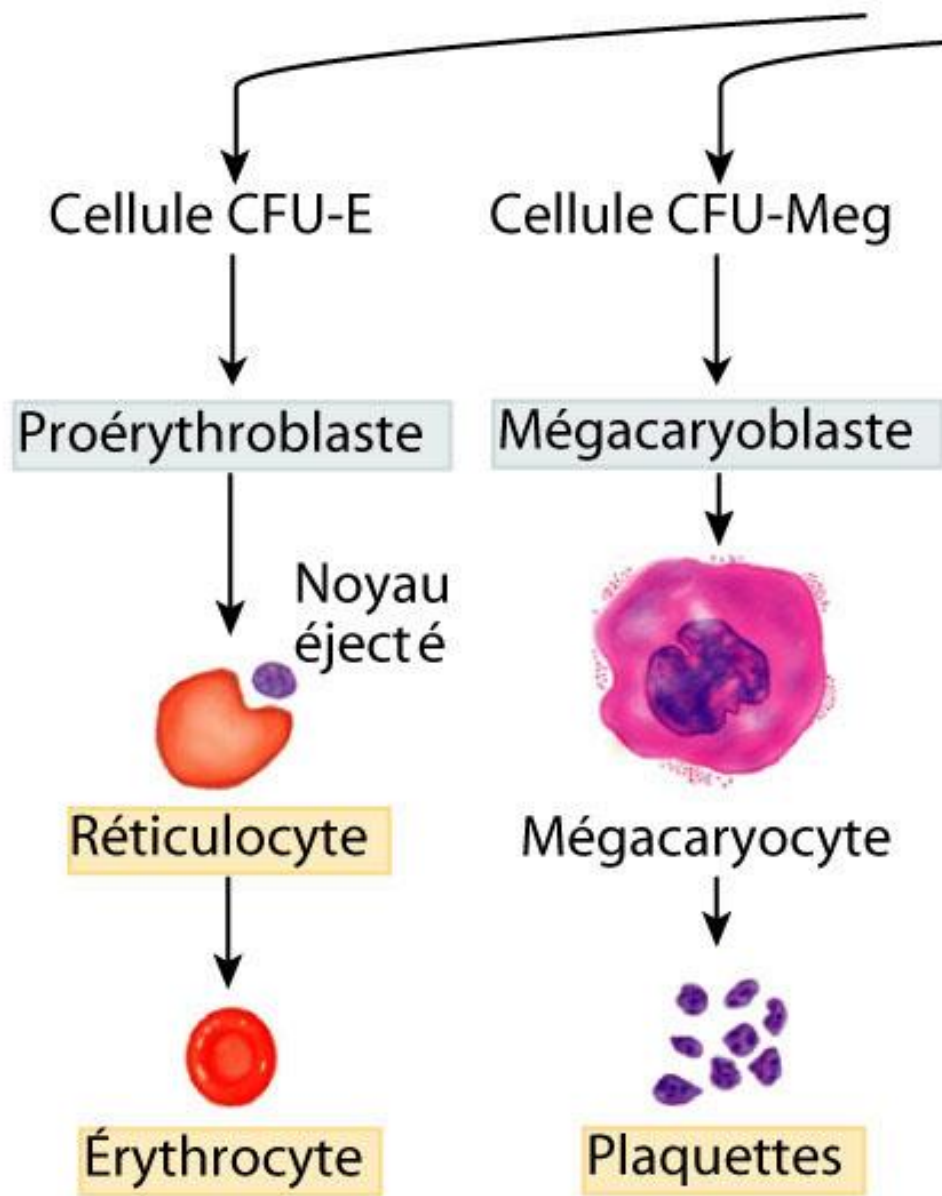
1.2. . Facteurs de croissance

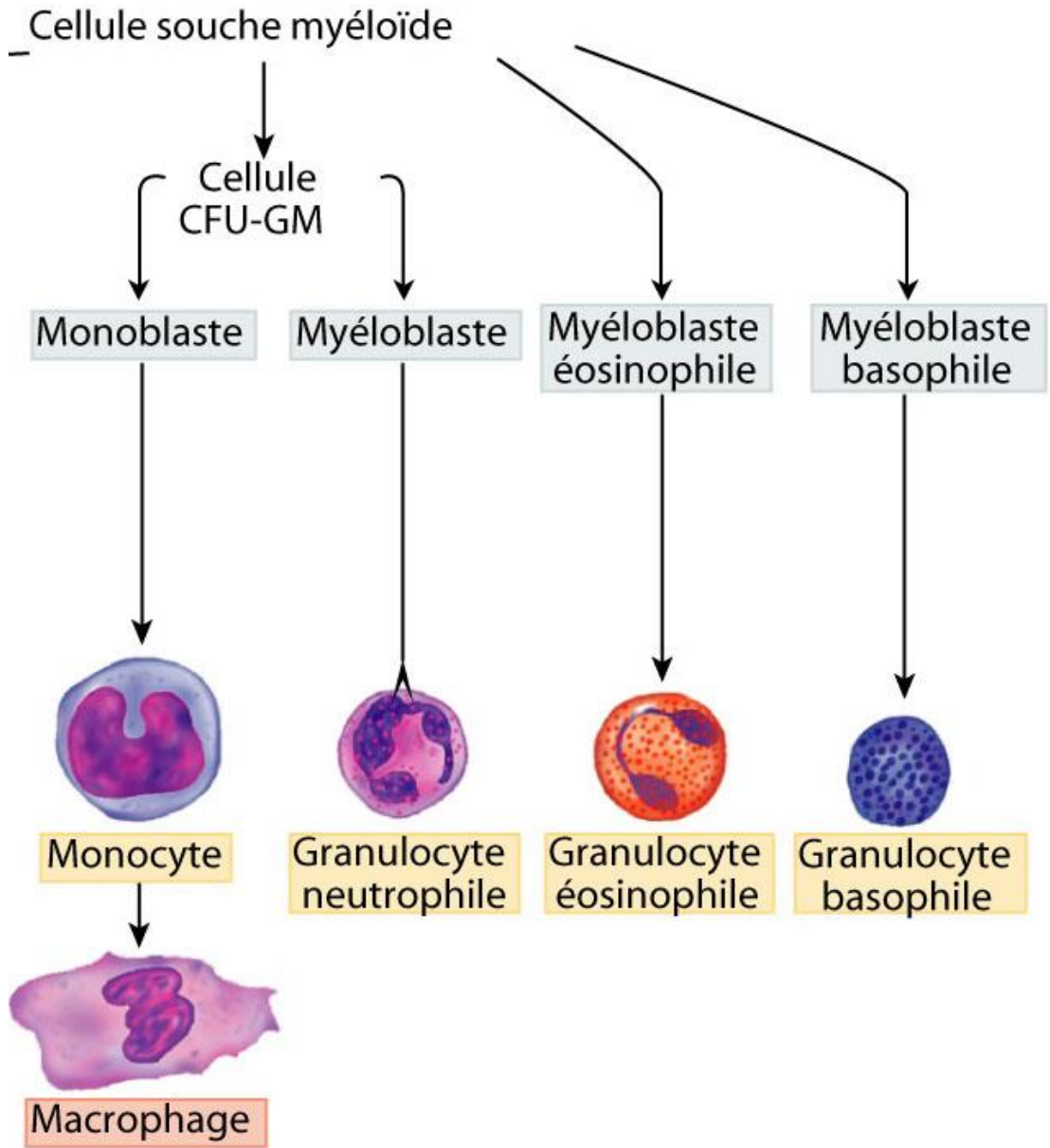
- L'EPO est secrétée par des cellules endothéliales des capillaires des tubes proximaux rénaux

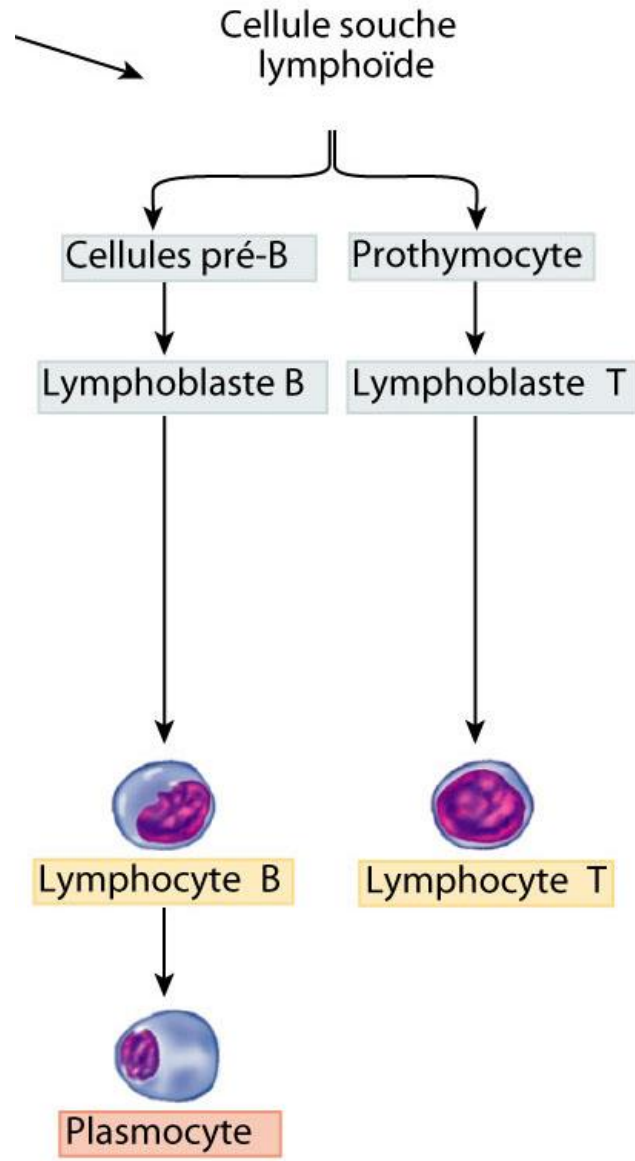
- 10% de l'EPO provient du foie

- La production est stimulée par l'hypoxie rénale

**[Le gène de l'EPO est cloné en 1985:
il se situe sur le chromosome 7 et code pour
une protéine de 166 AA possédant de
nombreux sites de glycosylation (la
glycosylation est responsable de l'activité in
vivo et de la stabilité de la protéine)
Le récepteur de l'EPO est cloné en 1989: il se
situe sur le chromosome 19.
Les récepteurs de l'EPO apparaissent au stade
de BFU-E tardive et le nombre est maximal au
stade de CFU-E.]**







IV. HÉMOLYSE

Définition

L'hémolyse est la destruction des GR arrivés au terme de leur vie circulatoire, et la conséquence de la libération puis du catabolisme de l'hémoglobine qu'ils contiennent

III. HÉMOLYSE

Les globules rouges (GR) vieillis disparaissent du torrent circulatoire par 2 mécanismes :

- intra tissulaire (85%),
- hémolyse dans le torrent circulatoire (15%).

L'hémolyse pathologique amplifie l'un ou l'autre de ces 2 mécanismes

III. HÉMOLYSE

1. Production érythrocytaire et érythropoïèse inefficace physiologique

Chez le sujet sain environ 15% de l'érythropoïèse n'aboutit pas à la production de GR

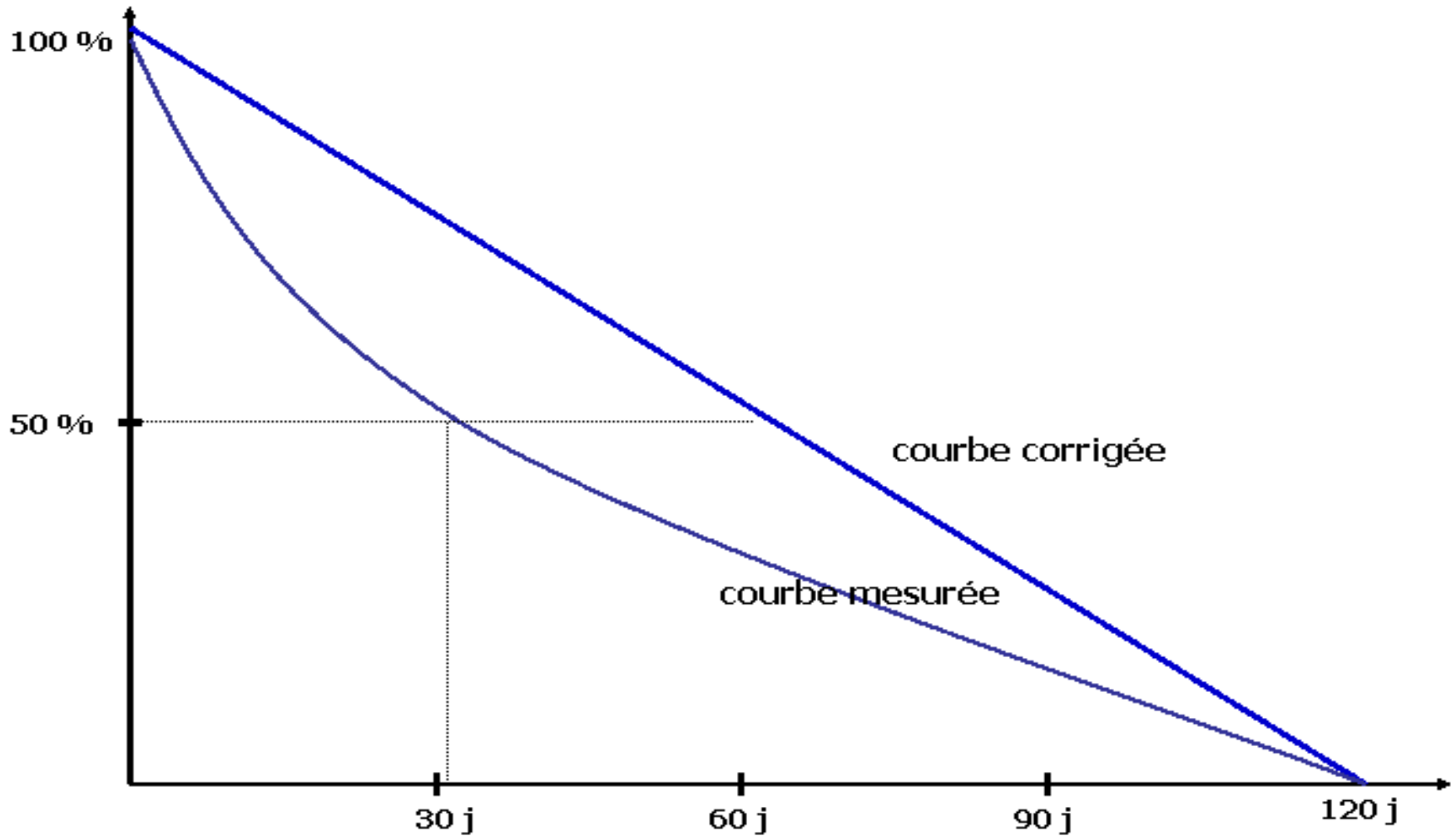
2. Vie et mort du globule rouge

Mesure de la durée de vie du GR.

Méthode isotopique avec production d'hématies jeunes radiomarquées

On injecte un composé radioactif (glycine marquée au ^{14}C ou ^{15}N , ou ^{59}Fe) qui est utilisé par l'érythropoïèse

Radioactivité des GR



Etude de la durée de vie des GR

III. HÉMOLYSE

Hémolyse intra tissulaire

- Prépondérante à l'état normal (85%),
- Assurée par les macrophages

- de la moelle osseuse,
- de la rate et
- du foie

III. HÉMOLYSE

Hémolyse intra tissulaire

- Transformation de l'hème en bilirubine

L'hémoglobine est dissociée en

- Hème et

- Globine

III. HÉMOLYSE

Hémolyse intra tissulaire

■ Transformation de l'hème en bilirubine

- La globine est dégradée (catabolisme des protéines)

III. HÉMOLYSE

Hémolyse intra tissulaire

■ Transformation de l'hème en bilirubine

■ L'hème perd son atome de fer

Le fer sera stocké dans les macrophages ou recyclé, surtout dans l'érythropoïèse

■ L'hème est dégradé par l'hème oxydase et un processus autocatalytique qui produit :

■ de la biliverdine,

■ puis la bilirubine.

III. HÉMOLYSE

Hémolyse intra tissulaire

■ Transformation de l'hème en bilirubine

■ L'hème est dégradé par l'hème oxydase et un processus autocatalytique qui produit :





HÉMOLYSE??

III. HÉMOLYSE

Hémolyse intra tissulaire

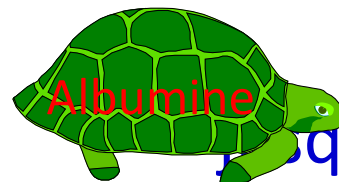
■ Transformation de l'hème en bilirubine

■ La bilirubine est dite « libre » (bilirubine non conjuguée : BNC)

■ BNC : est insoluble dans l'eau et soluble dans les graisses

■ Libérée hors des macrophages, elle est véhiculée dans le plasma par l'albumine,

■ qui la transporte



■ jusqu'aux hépatocytes.

III. HÉMOLYSE

Hémolyse intra tissulaire

- Transformation de l'hème en bilirubine

- Dans les hépatocytes la BNC sera glycuroconjugée : bilirubine conjuguée (BC)

- BC = 2 molécules de glycuronide / molécule de bilirubine,

- ce qui la rend **soluble**

III. HÉMOLYSE

Hémolyse intra tissulaire

■ DEVENIR DE LA BC DANS LE TUBE DIGESTIF


La **BC** est ensuite excrétée par la bile dans le duodénum où elle est transformée en :

■ Stercobiline (éliminée dans les selles) et en

■ Urobilinogène et

■ Urobiline dont une partie (15%) est réabsorbée (**cycle entéro-porto-hépatique** ou **cycle entéro-hépatique**) et

■ Éliminée dans les urines.

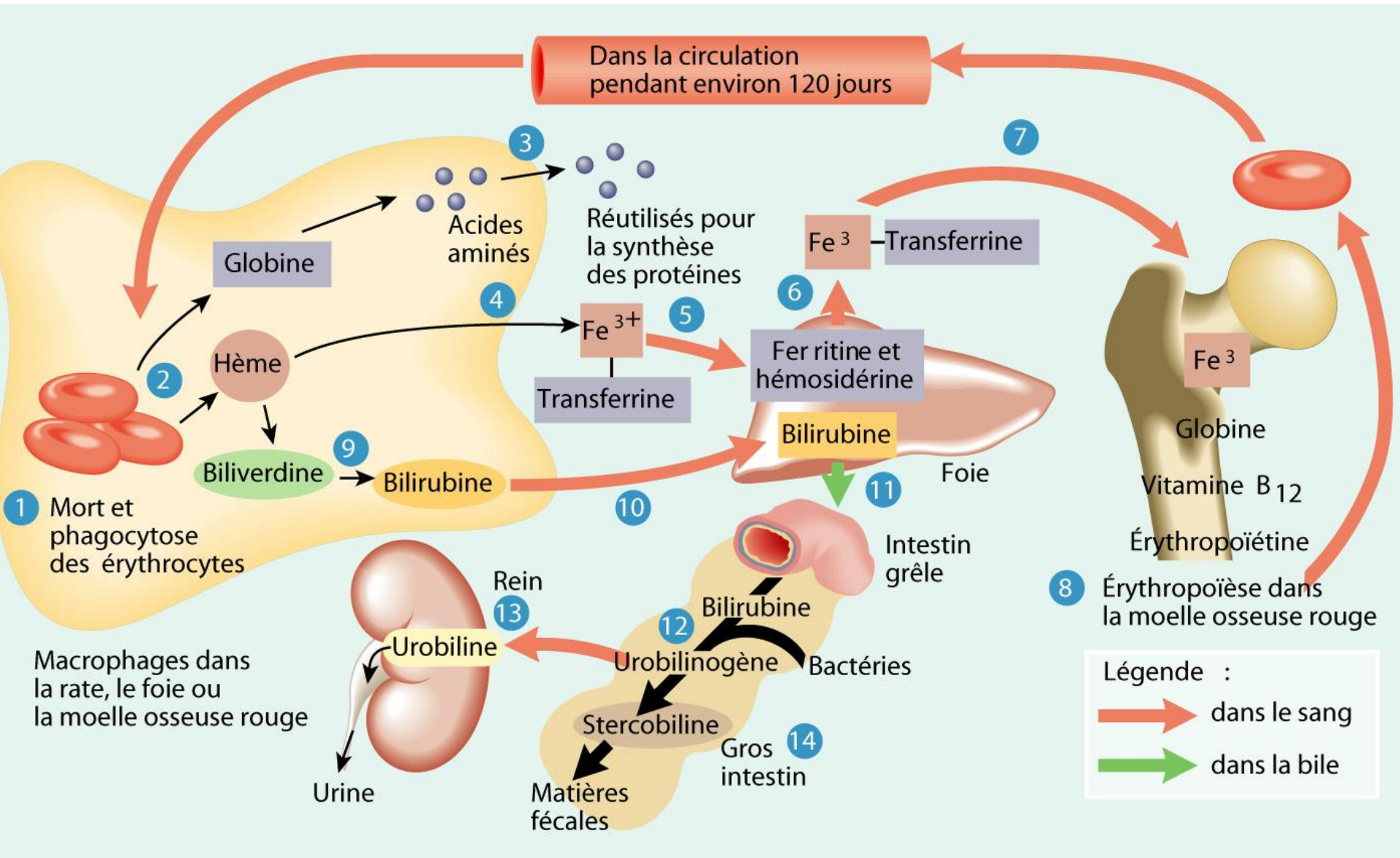


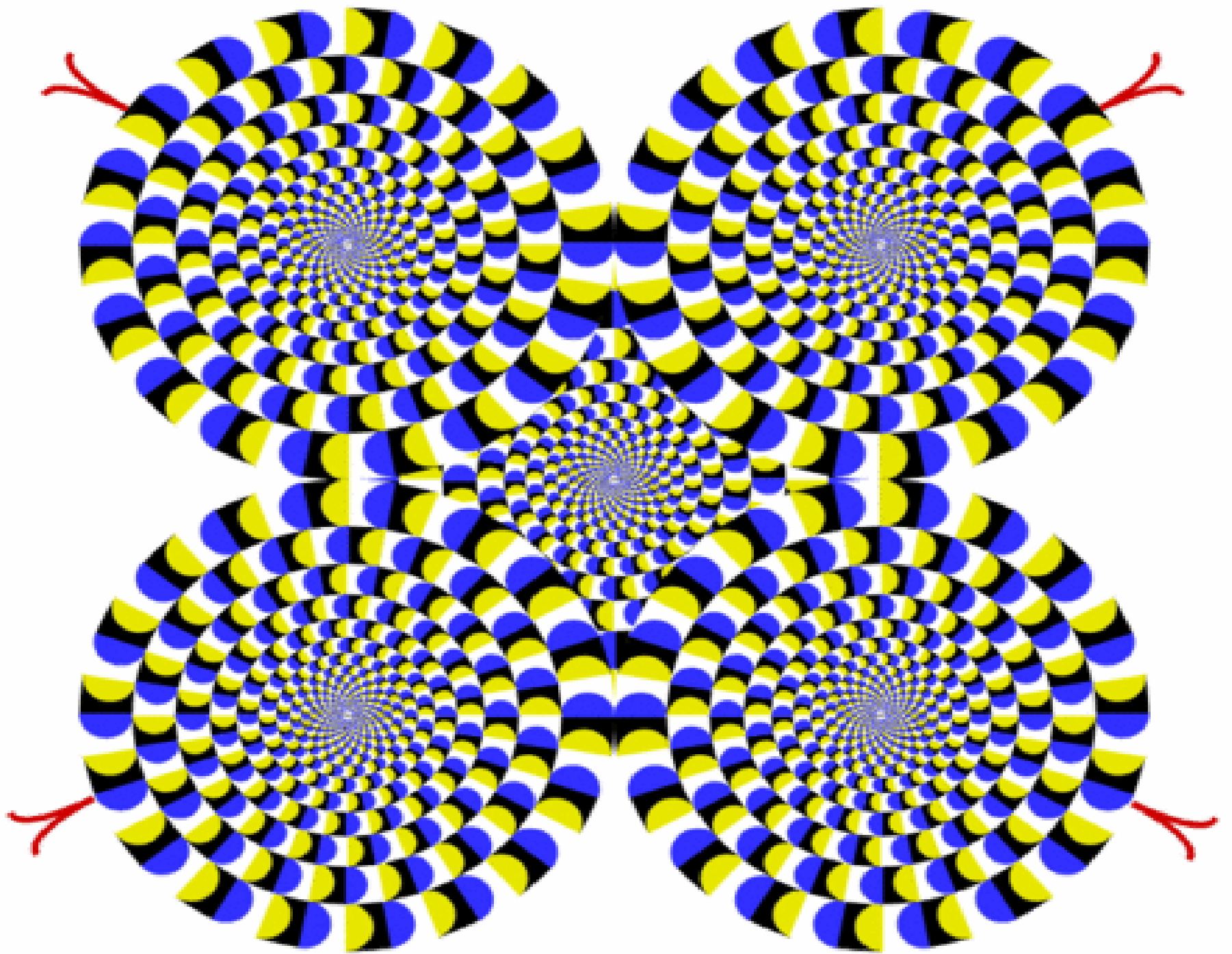
Dois-je apprendre le
devenir des
érythrocytes ??

La réponse est OUI
!!



Devenir des érythrocytes





Composition de la bile

- eau
- enzymes
- électrolytes sulfoconjugués (détoxification)
- protéines
- cholestérol, lécithine
- sels biliaires = détergents fabriqués à partir du CHO des acides aminés taurine et glycine
- pigments biliaires (bilirubine conjuguée)

La bile joue un rôle très important et très complexe dans la physiologie de la digestion

Cycle entéro hépatique

■ 20% des pigments biliaires
seront déconjugués en
bilirubine libre et réabsorbés
par le foie

Cycle entéro hépatique

■ 75% seront transformés en bilinogènes incolores: urobilinogène, stercobilinogène qui après oxydation donneront des produits d'élimination urinaire et fécale : **urobiline** et **stercobiline**.

Cycle entéro hépatique

- 5% des bilinogènes échappent à l'oxydation;
- Ils seront réabsorbés et en partie éliminés par le rein ce qui conduit à une trace normale d'urobiline urinaire

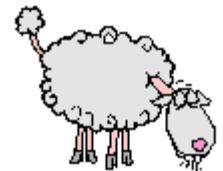
- ▶ liée essentiellement à sa présence dans la molécule d'hémoglobine
- ▶ mais le fer intervient également dans de nombreuses réactions métaboliques

La carence en fer = **carence martiale**: induit une anémie : c'est l'une des pathologies les plus fréquentes dans le monde (plus d'un milliard d'individus en sont atteints)

VI. IMPORTANCE DE LA VITAMINE B12 ET DE L'ACIDE FOLIQUE

La **vitamine B12** et **l'acide folique** sont des cofacteurs essentiels de plusieurs séquences métaboliques chez l'homme.

Par leur rôle dans la synthèse des acides nucléiques, la carence en l'un d'entre eux aura des répercussions sur l'ensemble des tissus à renouvellement rapide, et en particulier le tissu hématopoïétique



1. Introduction

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux :

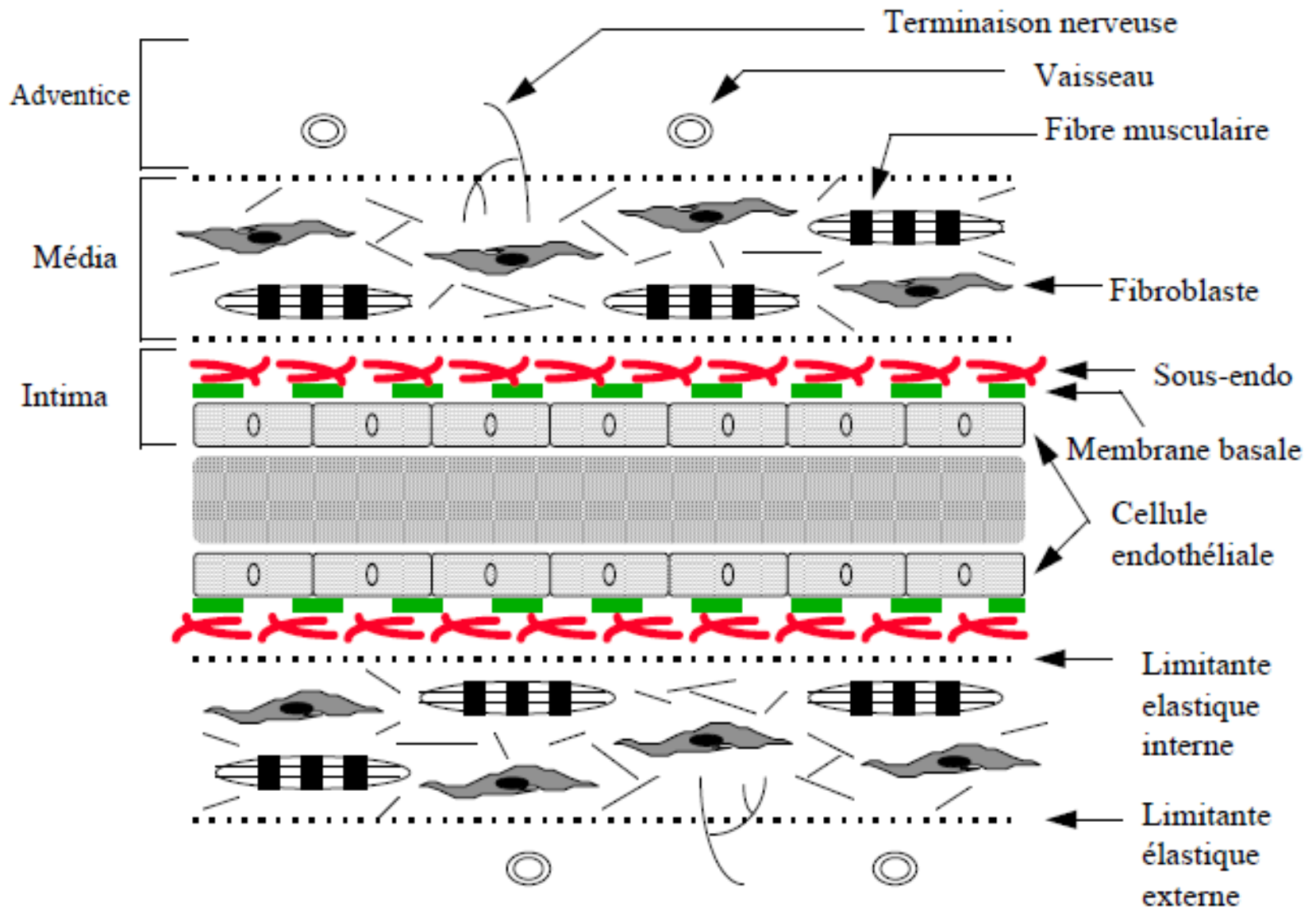
- soit arrêter les hémorragies et
- empêcher les thromboses

VII. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

On distingue 3 temps :

- L'HÉMOSTASE PRIMAIRE ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire),
- LA COAGULATION consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge),
- LA FIBRINOLYSE, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension.

Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.



Structure de la paroi vasculaire

VII. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

2. L'HÉMOSTASE PRIMAIRE :

Immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle aboutit à l'arrêt du saignement essentiellement pour les petits VAISSEAUX

Les acteurs en présence

- Deux éléments cellulaires : cellules endothéliales et plaquettes
- Deux éléments plasmatiques : facteur von Willebrand (**vWF**) et fibrinogène

VII. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

-L'HEMOSTASE PRIMAIRE :

Le temps vasculaire

1**Vasoconstriction localisée* qui peut :

- soit arrêter les hémorragies,
- soit réduire le flux sanguin et modifier les conditions hémodynamiques,
- favoriser le processus d'hémostase

(-concentration élevée de cellules et de substances du fait de la réduction de la lumière vasculaire,

-modification du régime d'écoulement avec perte de l'écoulement laminaire, ce qui, du fait des turbulences générées, favorisera les interactions moléculaires et cellulaires)

VII. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

-L'HÉMOSTASE PRIMAIRE :

2*.L'adhésion plaquettaire

Les plaquettes dès leur sortie du vaisseau adhèrent à la structure sous endothéliale mise à nu par la brèche vasculaire

Une 1^{ère} couche monocellulaire de plaquettes se constitue

Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes

VII. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

-L'HÉMOSTASE PRIMAIRE :

L'agrégation plaquettaire

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes.

Les GP IIb-IIIa de surface, lors de l'activation plaquettaire subissent une modification conformationnelle qui leur permet de fixer le fibrinogène en **présence de calcium**.

La glycoprotéine membranaire plaquettaire IIb-IIIa (GPIIb-IIIa) est un récepteur des protéines d'adhésion comme le facteur Willebrand (vWF) ou le fibrinogène. Elle est donc impliquée à la fois dans les phénomènes d'adhésion et les phénomènes d'agrégation plaquettaire.

VII. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

-L'HÉMOSTASE PRIMAIRE :

L'agrégation plaquettaire

L'agrégation plaquettaire se fait ainsi grâce au fibrinogène qui établit des ponts entre les plaquettes, créant un premier thrombus fragile (agrégation réversible).

Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie (agrégation irréversible), constituant le thrombus blanc ou clou plaquettaire.

3.LA COAGULATION

Le thrombus plaquettaire est fragile.

Il doit être consolidé.

La coagulation comme l'hémostase primaire met en jeu des cellules et des facteurs plasmatiques.

-LA COAGULATION

La thrombinoformation

Le complexe prothrombinase active la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa).

La thrombine est une enzyme extrêmement puissante.

Son principal substrat est le fibrinogène

Une molécule de thrombine peut coaguler 1000 fois son poids de fibrinogène.

TABLEAU 18.3

Facteurs de coagulation

N° du facteur	Nom du facteur	Nature/origine	Fonction ou voie
I	Fibrinogène	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie	Voie commune; converti en fibrine insoluble dont les filaments formeront le caillot
II	Prothrombine	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; la vitamine K est nécessaire à sa formation	Voie commune; convertie en thrombine, qui transforme le fibrinogène en fibrine par des mécanismes enzymatiques
III	Facteur tissulaire (FT), ou thromboplastine tissulaire	Complexe lipoprotéique libéré par les tissus endommagés	Active la voie extrinsèque
IV	Ions calcium (Ca^{2+})	Ion inorganique présent dans le plasma; ingéré dans les aliments ou libéré par les os	Nécessaire à presque toutes les étapes de la coagulation
V	Proaccélérine, ou facteur A labile	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; libérée aussi par les plaquettes	Voies extrinsèque et intrinsèque
VI	Ce numéro n'est plus usité; cette substance serait identique au facteur V		
VII	Proconvertine	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie au cours d'un processus nécessitant de la vitamine K	Voies extrinsèque et intrinsèque
VIII	Facteur antihémophilique A, ou thromboplastinogène	Globuline synthétisée par le foie; un déficit cause l'hémophilie A	Voie intrinsèque
IX	Facteur antihémophilique B, ou facteur Christmas	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; un déficit cause l'hémophilie B; la vitamine K est nécessaire à sa synthèse	Voie intrinsèque
X	Facteur Stuart, ou facteur Stuart-Prower, ou thrombokinase	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; la vitamine K est nécessaire à sa synthèse	Voies extrinsèque et intrinsèque
XI	Facteur prothromboplastique plasmatique C	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie; un déficit cause l'hémophilie C (ou maladie de Rosenthal)	Voie intrinsèque
XII	Facteur Hageman	Protéine plasmatique; enzyme protéolytique; synthétisée dans le foie	Voie intrinsèque; active la plasmine; activé par le contact avec le verre et déclenche peut-être la coagulation <i>in vitro</i>
XIII	Facteur de stabilisation de la fibrine (FSF)	Protéine plasmatique; synthétisée par le foie et présente dans les plaquettes	Stabilise les monomères de fibrine dans les filaments

-LA COAGULATION

La fibrinoformation

Dès qu'apparaissent des traces de thrombine, le processus de coagulation s'amplifie jusqu'à la formation d'un réseau de fibrine qui emprisonne les globules rouges : **thrombus rouge**

-LA COAGULATION

Rôle du calcium

Cet électrolyte est indispensable à la coagulation.

VII. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

-LA COAGULATION

Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

Le système de la coagulation plasmatique a tendance à s'activer spontanément.

Il est très important pour l'organisme que les enzymes formés lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FX activé) ne circulent pas dans le plasma car ils risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un **processus pathologique grave**

-LA COAGULATION

Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

On connaît trois systèmes inhibiteurs :

- le système de l'antithrombine,
- le système Protéine C - protéine S,
- le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor = inhibiteur de la voie du facteur tissulaire*)

VII. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

-LA COAGULATION

Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

La protéine C (PC) circule sous forme inactive.

Elle peut être activée par la thrombine en

Protéine C activée (PCa)

La PCa est un inhibiteur très puissant de certains facteurs

Il faut noter que la PC et la PS sont des facteurs vitamine K dépendants. Il existe des déficits en PC et PS exposant les sujets atteints à un risque de thrombose

-LA FIBRINOLYSE

Facteurs plasmatiques

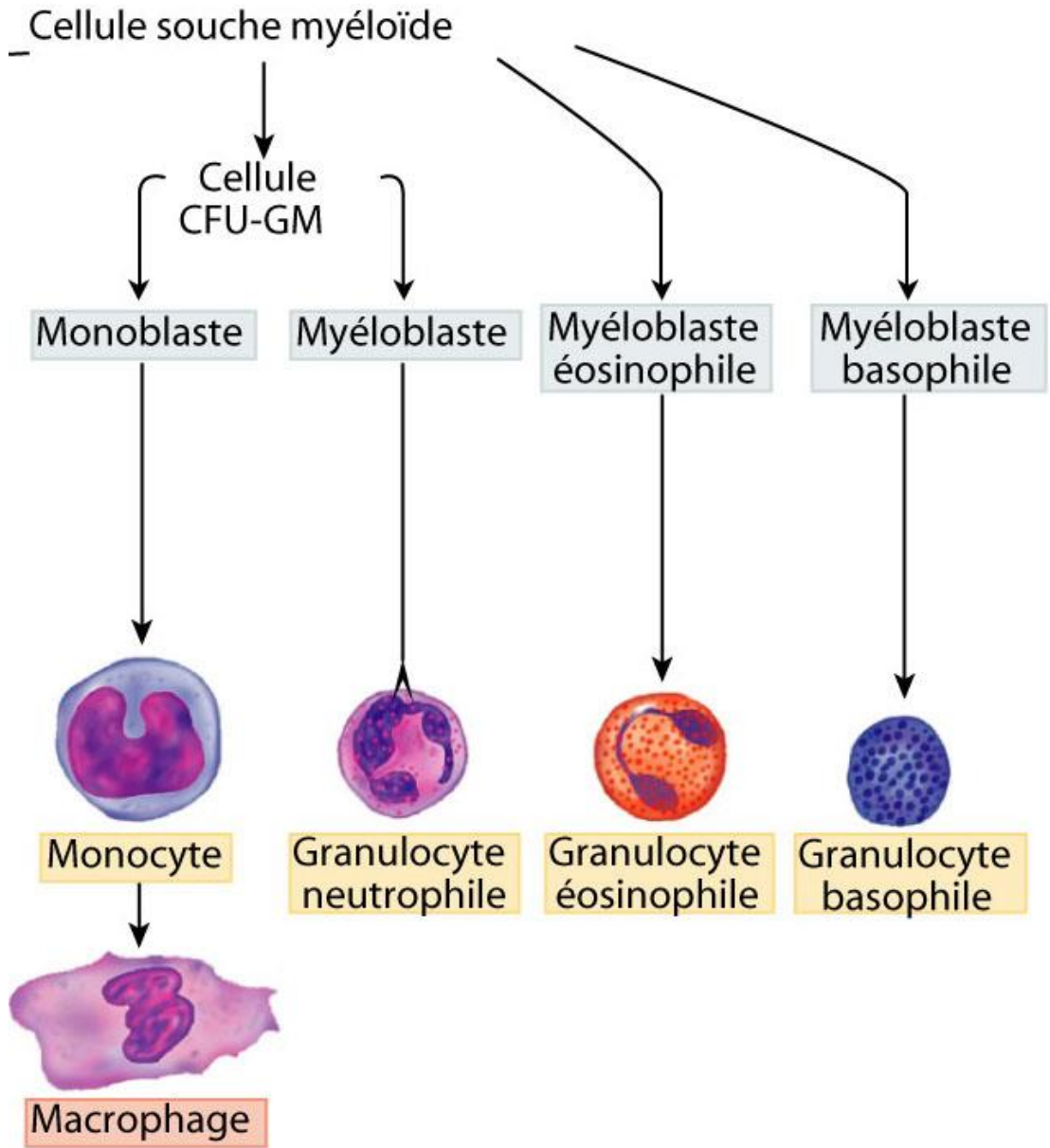
La fibrinolyse fait intervenir une substance circulant sous forme inactive dans le plasma:

le plasminogène, synthétisé par le foie.

-LA FIBRINOLYSE

Facteurs plasmatiques

Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation.



	Lieu de synthèse	Vitamine dépendant	K	Concentration plasmatique (mg/l)	Demi-vie (h)	Taux minimum nécessaire à l'hémostase
F I (Fibrinogène)	Foie	Non		2-4 × 10³	120	0,5 à 1g/l
F II (Prothrombine)	Foie	Oui		100-150	80	40%
F V (Proaccélérine)	Foie	Non		5-10	24	10 à 15%
F VII (Proconvertine)	Foie	Oui		0,35-0,6	6	5 à 10%
F VIII (Fact. antihémophilique A)	Foie + SRH	Non		0,1-0,2	12	30 à 50%
F IX (Fact. antihémophilique B)	Foie	Oui		3-5	24	30 à 50%
F X (Fact. Stuart)	Foie	Oui		7-17	48	10 à 20%
F XI (Fact. Rosenthal)	Foie	Non		3-6	60	Environ 30%*
F XII (Fact. Hageman)	Foie	Non		30-40	60	-
F XIII (stabilisant de la fibrine)	Foie	Non		20-30	240	2 à 3%

BIBLIOGRAPHIE:

Chantal KOHLER (2010/2011) - Les cellules sanguines. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC)

Encyclopédie universalis: Le sang

http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/3_5.html

Elaine N. Marieb, [**Katja Hoehn**](#) (2012): Anatomie et Physiologie Humaine. 1264p

Silverthorn (2007): Physiologie du sang