

**PREMIERE PARTIE :**

**PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE**

[Mycours.com](https://www.mycours.com)

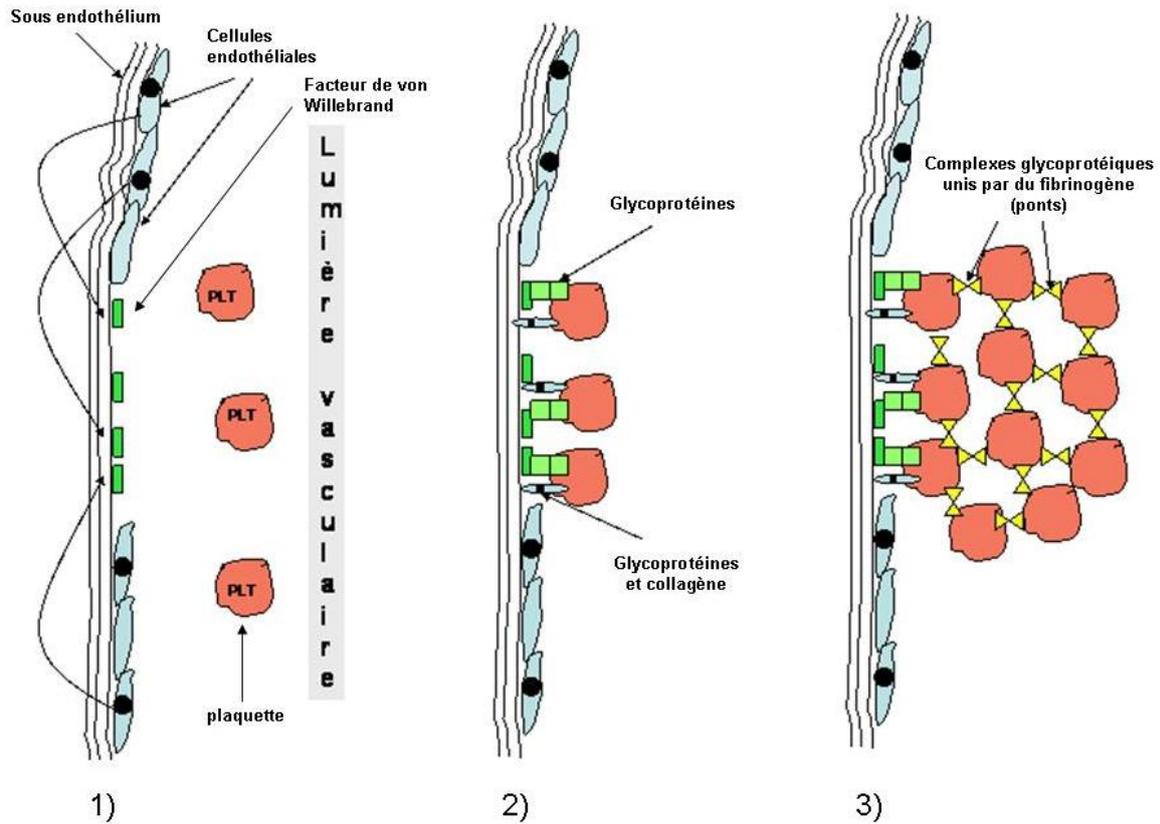
### **III. L'HÉMOSTASE PRIMAIRE**

L'hémostase primaire est un système physiologique survenant suite à une lésion vasculaire et dont les interactions complexes aboutissent à la formation d'un caillot plaquettaire stable, le clou plaquettaire. Lors de lésion vasculaire, la barrière des cellules endothéliales est rompue et la mise à nue du sous-endothélium induit une diminution locale des facteurs inhibant l'adhésion plaquettaire et une exposition du collagène sous-endothélial. Ces différents événements entraînent l'initiation simultanée des deux temps de l'hémostase primaire : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

Elle fait intervenir le vaisseau, les plaquettes et les protéines de la coagulation. C'est un phénomène localisé, rapide grâce à une auto-amplification locale mais néanmoins régulé négativement de façon à ne pas obstruer le vaisseau.

Le schéma synthétique (Figure 1) résume de façon simplifiée l'hémostase primaire. Les deux temps de l'hémostase seront détaillés dans les paragraphes B et C de ce I.

Figure 1. Résumé schématique de l'hémostase primaire (d'après [www.med.univ-angers.fr](http://www.med.univ-angers.fr))



**Légende :**

- 1) Le sous endothélium mis à nu par la brèche vasculaire laisse apparaître des molécules de collagène et du facteur de von Willebrand (synthétisé par les cellules endothéliales).
- 2) Les plaquettes circulantes se lient au facteur de von Willebrand et au collagène par l'intermédiaire de glycoprotéines.
- 3) Les plaquettes se lient entre elles en formant des ponts à l'aide de glycoprotéines et de fibrinogène. Le clou plaquettaire est alors formé et bouche la brèche vasculaire.

Avant d'aborder les deux temps de l'hémostase primaire, nous allons détailler les caractéristiques des différents acteurs intervenant dans ce phénomène.

## A. ELÉMENTS INTERVENANT DANS L'HÉMOSTASE PRIMAIRE

### 1. Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales reposent sur une membrane basale, constituée de protéines de la matrice extracellulaire sécrétées par les fibroblastes, qui les sépare des cellules sous-jacentes. A l'extérieur de la membrane basale, on trouve les fibres musculaires lisses de la média.

Les cellules endothéliales intactes sécrètent différents facteurs permettant d'inhiber l'adhésion et l'agrégation des plaquettes afin d'éviter la formation de thrombus dans le système sanguin. Deux composés principaux, la prostacycline et le monoxyde d'azote, interviennent dans ce mécanisme. Ils ont une action vasodilatatrice et s'opposent à l'adhésion plaquettaire en complément de la charge négative de la surface cellulaire.

Une ecto-ADPase est présente à la surface des cellules endothéliales et dégrade un agoniste plaquettaire, l'ADP (Adénosine Di-Phosphate) en AMP (Adénosine Mono-Phosphate) limitant ainsi le recrutement plaquettaire [150].

#### a. Prostacycline

La prostacycline (ou PGI<sub>2</sub>) est un époxyde dérivé d'une prostaglandine, la prostaglandine H<sub>2</sub> suite à son activation par la prostacycline synthétase. Ces effets sont opposés à ceux du thromboxane A<sub>2</sub>. Elle active l'adénylcyclase plaquettaire et entraîne une élévation du niveau intracellulaire d'AMPc (Adénosine Mono-Phosphate cyclique) d'où une inhibition de la réactivité plaquettaire. Ses propriétés vasodilatatrices sont très puissantes [95].

#### b. Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote, de formule NO, entraîne une élévation du niveau intracellulaire de GMPc (Guanosine Mono-Phosphate cyclique) dans les cellules endothéliales ; il en résulte alors le maintien d'une concentration cytoplasmique basse en calcium et une diminution consécutive de l'activité de la phospholipase C qui intervient dans la voie de synthèse des phospholipides impliqués dans l'hémostase (voir la partie 2bα de cette partie) [95].

Il est synthétisé à partir de la L-Arginine sous l'action de la NO synthase. Le frottement du sang sur la paroi du vaisseau semblerait être le stimulus de cette synthèse.

### c. Autres rôles

La surface de l'endothélium contient la thrombomoduline dont le rôle est de limiter l'action de la thrombine sur le fibrinogène et d'activer le système de la protéine C.

Des protéoglycanes de surface lient l'antithrombine III et le TFPI (*Tissu Factor Pathway Inhibitor*) ce qui limite l'activité procoagulante du milieu.

Enfin les cellules endothéliales libèrent le *tissu Plasminogen Activator* (tPA) responsable de l'activation de la fibrinolyse ainsi que de la protéine régulant son activité, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1).

## 2. Plaquettes

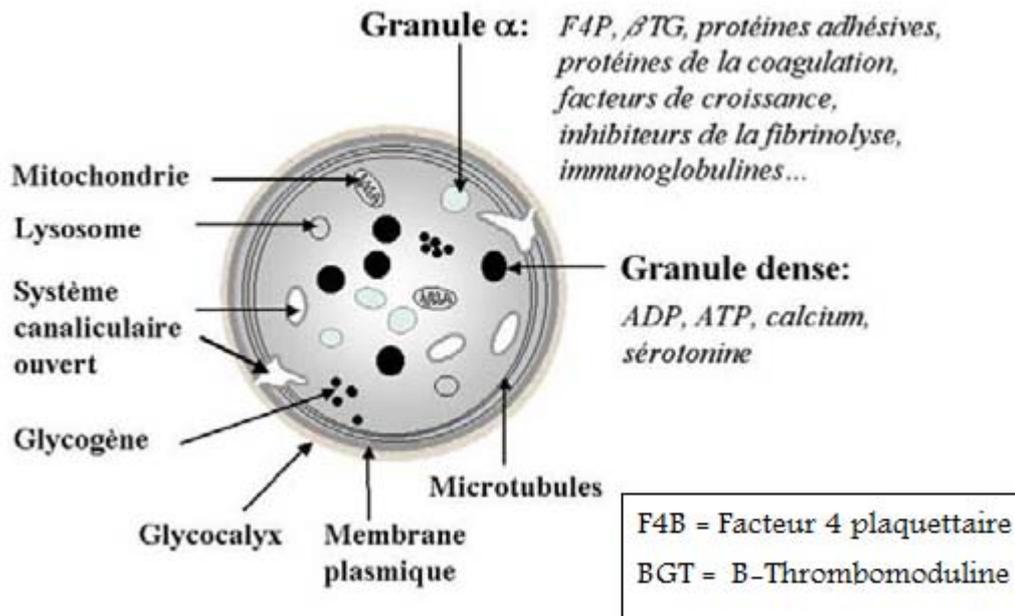
### a. Origine

Les thrombocytes sont synthétisés dans la moelle osseuse en plusieurs étapes. Les mégacaryoblastes se transforment progressivement en mégacaryocytes dont la fragmentation cytoplasmique est à l'origine des thrombocytes. La durée de cette production plaquettaire est d'une dizaine de jours.

### b. Structure

Les plaquettes sont des cellules anucléées discoïdes à l'état inactif. Elles mesurent entre 5 et 7  $\mu\text{m}$  de diamètre pour une épaisseur de 3  $\mu\text{m}$  soit le dixième de la taille d'une hématie. Elles contiennent des granules dont le contenu est sécrété lors de l'activation via un système caniculaire ouvert sur l'extérieur (Figure 2) [95].

Figure 2. Schéma de la structure du thrombocyte [100]



**Légende :**

- le granule  $\alpha$  contient le F4B (Facteur 4 plaquettaire), le  $\beta$ GT ( $\beta$ -Thrombomoduline), des protéines de la coagulation, des facteurs de croissance, des inhibiteurs de la fibrinolyse, des immunoglobulines ...,
- les granules denses contiennent notamment de l'ADP, de l'ATP, du calcium et de la sérotonine.

*$\alpha$ . Membrane*

La membrane plaquettaire est couverte par une glycocalyx épaisse de 15 à 20 nm, riche en facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X, XII) plus ou moins solidement ancrés, en amines vaso-actives et en facteur de von Willebrand.

Chargée négativement, la membrane entraîne la répulsion entre plaquettes et entre les plaquettes et l'endothélium vasculaire. La régulation du fonctionnement plaquettaire est assurée par les phospholipides membranaires qui sont à la base des messagers intracellulaires et de métabolites actifs. Enfin les plaquettes contiennent des glycoprotéines, comme les intégrines, intervenant dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

- Les phospholipides membranaires

Ils ont une importance considérable d'un point de vue fonctionnel et quantitatif. Les quatre phospholipides membranaires les plus importants sont : la phosphatidylcholine (PC), la phosphatidyléthanolamine (PE), la sphingosine (S) et la phosphatidylsérine (PS). La structure est complétée par d'autres phospholipides tels que le phosphatidylinositol (PI).

A l'état normal la distribution de ces molécules est asymétrique :

- les phospholipides chargés négativement (PS et PE) sont présents sur l'hémimembrane interne,
- les phospholipides neutres (PC et S) se trouvent sur l'hémimembrane externe.

Cette distribution est permise par l'action de deux enzymes : une translocase ATP dépendante qui transporte les PS et les PE depuis l'hémimembrane externe vers l'hémimembrane interne et une « floppase » qui transporte la PC et une partie de la PS depuis l'hémimembrane interne vers l'hémimembrane externe. Le maintien de ce système dépend du pool d'ATP et de la concentration cytoplasmique en calcium.

Lors de l'activation plaquettaire, la présence de calcium permet l'activation de la phospholipase A2 responsable de l'hydrolyse de la PC et la PE en acide arachidonique qui est alors exporté vers d'autres cellules pour la synthèse d'autres composants tels que la prostacycline (dans les cellules endothéliales) ou les leukotriènes (dans les leucocytes). Dans les plaquettes l'acide arachidonique subit l'action de la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) et de la lipooxygénase qui sont à l'origine de la prostacycline, et surtout du thromboxane A2.

L'activation plaquettaire amène la translocation de la PS vers l'hémimembrane externe où la PS joue un rôle de cofacteur avec la thrombine.

Enfin l'activation plaquettaire amène l'activation de la phospholipase C en présence de calcium. Elle hydrolyse alors le phosphatidylinositol en inositol triphosphate (IP-3) et en 1,2-diacylglycérol (DAG). L'IP-3 active alors une ATPase calcium dépendante qui permet de mobiliser le calcium à partir du système tubulaire dense et des granules denses. Quant au DAG, il active une protéine kinase C à l'origine d'un changement de conformation des complexes glycoprotéiques GPIIb/IIIa avec augmentation des liaisons avec les ligands. Ces deux actions participent au changement de morphologie plaquettaire, à la modification des récepteurs et à la sécrétion des granules plaquettaires. Ils sont ensuite recyclés et réincorporés à la membrane sous forme de PI.

### ➤ Les intégrines

Les intégrines sont des glycoprotéines intervenant dans la médiation de nombreuses interactions cellulaires parmi lesquelles l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

Chaque intégrine est constituée de deux sous-unités ( $\alpha$  et  $\beta$ ) reliées de manière non covalente. Chacune d'elle comporte un domaine extracellulaire possédant des sites de liaison aux cations divalents, un domaine membranaire et un domaine cytoplasmique connecté au cytosquelette par l'intermédiaire de protéines et de complexes intervenant dans la transmission des signaux cellulaires. Le gène codant pour ces deux sous-unités a été localisé sur le chromosome 17 en position 17q21-23 chez l'Homme.

De nombreuses intégrines sont localisées sur les plaquettes et parmi celles-ci la plus abondante est l'intégrine  $\alpha$ Ib $\beta$ IIIa (40 000 à 80 000 par plaquette). Cette intégrine est également nommée complexe glycoprotéique IIB/IIIa (GPIIb/IIIa) et n'est détectée, dans les cellules hématopoïétiques, que dans la lignée mégacaryocytaire.

Lors de l'activation plaquettaire, les intégrines « cachées » sont transloquées à la surface des thrombocytes où elles se regroupent sous l'influence de signaux cytoplasmiques qui entraînent simultanément des changements de conformation de ces molécules, permettant l'exposition de récepteur au fibrinogène. Les intégrines peuvent aussi lier d'autres molécules comme le facteur de von Willebrand (GPIb/IX), le collagène (GPIa/IIa – interaction rapide et rapidement irréversible) ou la fibronectine.

### ➤ Les glycoprotéines riches en leucine

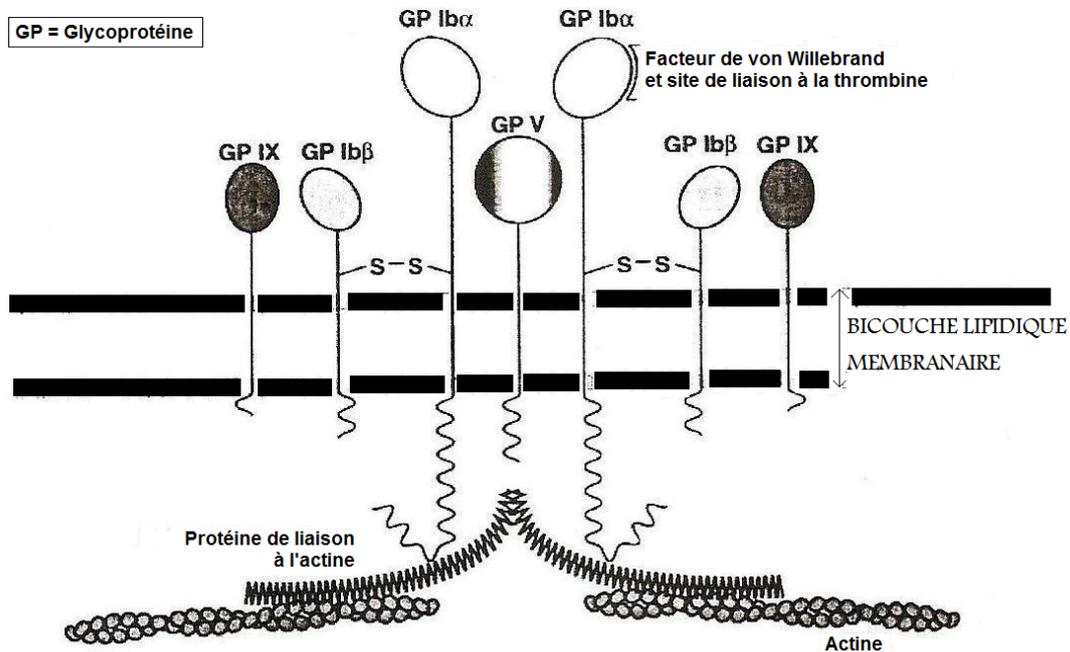
Ce type de glycoprotéine possède un domaine riche en leucine. Il en existe plusieurs types :

- GPIb constitué de 2 unités (GPIb $\alpha$  et GPIb $\beta$ ) liées par un pont disulfure,
- GPIX associée à GPIb en un complexe GPIb/GPIX,
- GPV qui forme un pont entre GPIb et GPIX grâce à son interaction avec GPIb $\alpha$ .

Ces trois glycoprotéines forment un complexe sialoglycoprotéique qui contribue à la charge négative de la surface plaquettaire (Figure 3). C'est également un site d'interaction avec la thrombine et le facteur de von Willebrand (GPIb $\alpha$ ). La partie GPIb $\beta$  possède dans sa partie

cytoplasmique un site de phosphorylation des protéines intervenant dans la réorganisation du cytosquelette lors de l'activation plaquettaire.

Figure 3. Structure du complexe sialoglycoprotéique GPIb/GPV/GPIX [205]



**Légende :**

- La glycoprotéine GPIb est constituée de 2 sous-unités reliées par un pont disulfure. La sous-unité GPIb $\alpha$  possède des sites de liaison avec le vWF et la thrombine et sa partie cytoplasmique est liée au cytosquelette par l'intermédiaire d'une protéine de liaison à l'actine. La sous-unité GPIb $\beta$  comporte dans sa partie cytoplasmique un site de phosphorylation des protéines intervenant dans la réorganisation du cytosquelette lors de stimulation par un agoniste,
- La glycoprotéine GPV forme un pont entre les complexes GPIb/GPIX par son interaction avec GPIb $\alpha$ ,
- La glycoprotéine GPIIX est liée à la sous-unité GPIb $\beta$  pour former le complexe GPIb/GPIX.

➤ Autres récepteurs membranaires

Les agonistes plaquettaires (ADP, *Platelet Activating Factor*, épinéphrine, thromboxane A<sub>2</sub>, thrombine) se fixent sur des récepteurs membranaires couplés à une protéine G, dont l'activation amène une élévation de la concentration cytoplasmique en calcium et une augmentation de l'activité de certaines enzymes. L'activation plaquettaire par l'ADP est notamment à l'origine de la coagulation et permet le recrutement de plaquettes et de leucocytes au niveau du clou primaire [144].

### *β. Cytoplasme*

Le cytoplasme contient, comme dans toutes les cellules un cytosquelette à l'origine du changement de conformation des plaquettes. Mais il comprend également un système canaliculaire et un système granulaire constitué de granules  $\alpha$  et de granules denses, dont la libération sera le point de départ de nombreuses réactions.

#### ➤ Cytosquelette

Le cytosquelette est constitué de filaments d'actine qui sont les éléments contractiles du thrombocyte. Ils permettent le changement de conformation nécessaire à l'action de la plaquette lors de sa stimulation ainsi que l'émission de pseudopodes. Tous ces mécanismes sont importants pour la diffusion et l'adhésion plaquettaire, l'agrégation, la sécrétion et enfin la rétraction du clou plaquettaire. L'activité du cytosquelette est dépendante de la concentration plasmatique en calcium.

Comme il a été vu précédemment, de nombreux récepteurs membranaires sont associés à des protéines interagissant avec les filaments d'actine du cytosquelette. Cette organisation facilite le regroupement des récepteurs nécessaires à la transduction du signal, à l'évagination du système canaliculaire ouvert et à l'activation plaquettaire. L'activation des récepteurs (le GPIb ou le complexe GPIIb/GPIIIa) entraîne notamment la polymérisation de l'actine et l'augmentation de la concentration cytoplasmique en calcium. Le calcium active alors une myokinase qui induit la contraction du cytosquelette.

Les microtubules et les filaments intermédiaires sont d'autres éléments du cytosquelette. Les microtubules sont responsables de la forme discoïde du thrombocyte au repos et leur dépolymérisation est une conséquence de l'activation plaquettaire. Quant aux filaments

intermédiaires, ils constituent la charpente de la cellule et participent à la stabilisation des autres éléments cytosquelettiques lors de l'activation.

#### ➤ Système canaliculaire

Le système canaliculaire est en fait constitué de deux types de canalicules :

- des canalicules connectés à la surface, constituant le système canaliculaire ouvert, formés par des invaginations de la membrane plasmique. Grâce à ses relations avec les constituants plasmatiques, le système est le siège préférentiel d'endocytose des protéines plasmatiques et d'exocytose du contenu des granules lors de la phase de « release » plaquettaire,
- des canalicules denses, regroupés sous le thème de système canaliculaire dense, issus du réticulum endoplasmique des mégacaryocytes. Le système canaliculaire dense est le site de synthèse de prostaglandines et de thromboxanes. Un de ses rôles les plus importants est le stockage d'ions calcium nécessaires à l'activation. Ce stockage fait intervenir des pompes ATPases calcium-dépendantes dont la régulation est assurée par l'AMPc. La concentration en AMPc est régulée par l'adénylcyclase qui permet sa synthèse à partir de l'ADP ou de l'ATP et par la phosphodiesterase qui assure la réaction inverse. La réactivité plaquettaire est abaissée par la présence d'AMPc car celle-ci inhibe la mobilisation du calcium et diminue l'activité de la phospholipase C.

#### ➤ Système granulaire

Il existe trois types de granules plaquettaires dont le contenu peut être libéré lors de l'activation plaquettaire.

Les granules  $\alpha$  sont les plus nombreux. Ils contiennent des facteurs de la coagulation (facteur V), des protéines spécifiques des plaquettes ( $\beta$  thromboglobuline), des protéines d'adhésion (fibrinogène, facteur de von Willebrand, fibronectine, thrombospondine), des protéines plasmatiques (albumine, Immunoglobuline G (IgG)), des facteurs de croissance (*Transforming Growth Factor*  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), *Platelet derived growth factor* (PDGF)) et des inhibiteurs de protéase ( $\alpha$ 2-macroglobuline,  $\alpha$ 2-antiplasmine) [98]. Ces protéines ont deux origines :

- une biosynthèse au niveau des mégacaryocytes comme pour le *Platelet factor 4*,
- une endocytose ou une pinocytose comme pour l'IgG.

La membrane de ces granules  $\alpha$  contient de nombreux récepteurs tels que les GPIIb/IIIa, le GPIb ou la P-sélectine.

Les granules denses (ou  $\delta$ ) contiennent de la sérotonine, des ions divalents (dont notamment le calcium) et des nucléotides (ADP, ATP, GDP, GTP ... avec notamment un ratio ATP/ADP égal à 2/3). La membrane des granules  $\delta$  possèdent aussi quelques récepteurs GPIb et GPIIb/IIIa.

Les lysosomes sont des réservoirs d'hydrolases acides (protéase, lipase, carbohydrase) capables de dégrader des composés endocytés ou, lors de leur fusion avec le système canaliculaire ouvert, de libérer ces hydrolases dans le milieu extracellulaire.

### 3. Facteur de von Willebrand

#### a. Structure

Le facteur de von Willebrand est une glycoprotéine synthétisée au niveau des cellules endothéliales et des mégacaryocytes, ces derniers en synthétisant entre 10 et 25 % selon l'espèce. Il est présent dans le plasma, dans les granules  $\alpha$  des thrombocytes, dans les cellules endothéliales et dans le sous-endothélium.

Le facteur de von Willebrand (vWF) est une glycoprotéine multimérique dont le poids moléculaire est variable entre 540 à plusieurs millions de kDa en fonction du degré de polymérisation qui lui-même dépend de la localisation anatomique du vWF. Chez l'Homme sa concentration plasmatique est comprise entre 5 et 10 mg/L. Cette protéine contient plusieurs domaines fonctionnels : des sites de liaison pour le collagène, des autres sites pour l'héparine, un site pour la GPIb et un pour la GPIIb/IIIa [170].

Il existe de nombreux facteurs influençant le taux sanguin en vWF. On peut notamment citer : l'exercice physique intense, le stress, la gestation, la lactation, les chaleurs, les affections hépatiques, les inflammations, l'azotémie, l'hypothyroïdie, l'hypoglycémie. L'utilisation de certaines substances comme la vasopressine, l'adrénaline, l'acépromazine ou la xylazine modifie aussi ce taux donc il faudra en tenir compte lors de dosage réalisé sur des prélèvements obtenus suite à une anesthésie [170]. Enfin les conditions de recueil de l'échantillon sanguin jouent un rôle

dans l'augmentation artificielle du taux de vWF ; en effet, un traumatisme tissulaire conduit à une libération de ce facteur par les cellules endothéliales voisines.

Le gène codant pour le vWF a été localisé sur le chromosome 12 en position 12p12-12pter et contient 52 exons qui représentent 178 kilobases chez l'Homme. La séquence est connue depuis peu chez le Chien [170].

#### b. Rôle du vWF

Ce facteur possède deux rôles majeurs dans l'hémostase :

- il participe à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium au cours de l'hémostase primaire,
- il intervient dans la coagulation plasmatique dans le transport et la stabilité du facteur VIII circulant (VIII:C).

Lors de lésion vasculaire, le vWF se lie aux GPIb des plaquettes et sert de pont entre les thrombocytes et le sous-endothélium. Un changement de conformation du vWF intervient durant ce processus pour faciliter ces interactions. Les multimères de haut poids moléculaire ont une efficacité plus importante en raison du nombre plus important de sites de liaison.

Dans le plasma, la liaison du vWF au facteur VIII:C est une liaison non covalente qui permet d'assurer la stabilité du facteur VIII:C en le protégeant de la dégradation protéolytique. Toutefois il semble que, chez le Chien, ce rôle protecteur soit moins important que chez l'Homme [16].

#### 4. Facteurs hémodynamiques [95]

Lorsque l'écoulement du sang est linéaire, l'adhésion des thrombocytes au sous-endothélium augmente avec le diamètre des vaisseaux, la vitesse de circulation du sang, la concentration en hématies et la concentration en plaquettes. Au niveau des courbures, des bifurcations et des rétrécissements, le sang stagne ce qui entraîne une activation plaquettaire et donc une plus grande adhésivité de ces dernières au sous-endothélium favorisant une thrombose.

Plus la vitesse du sang est élevée plus les plaquettes arrivent rapidement au site de lésion et donc plus l'hémostase primaire a un rôle important. Quand la circulation est lente, la coagulation

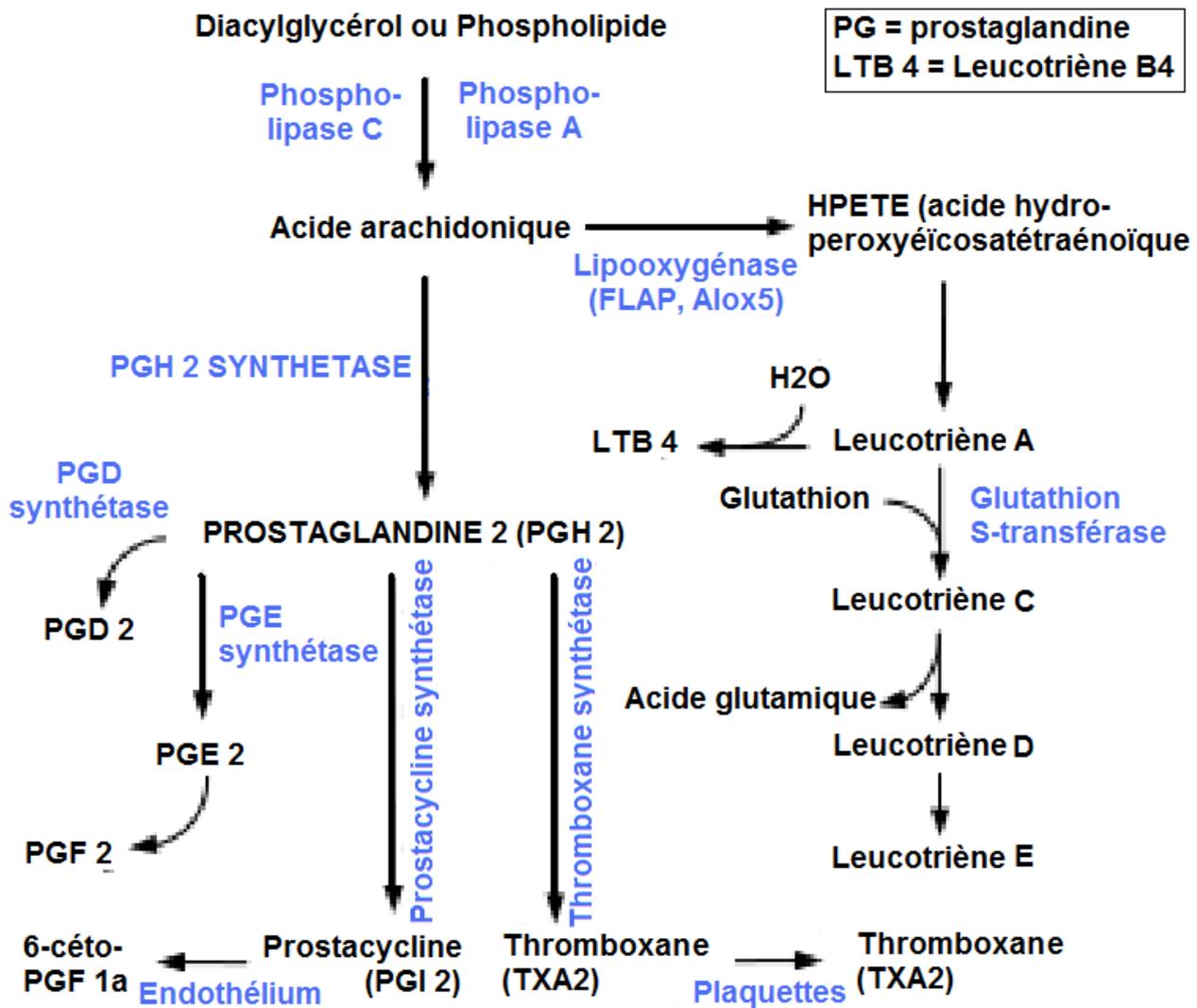
plasmatique est prépondérante. Par conséquent dans les veines où la circulation sanguine s'effectue à faible vitesse, le caillot est formé surtout de fibrine, alors que dans les capillaires il est essentiellement plaquettaire. Au niveau des artères, le caillot est mixte.

## B. TEMPS VASCULAIRE

Lors de lésion de petits vaisseaux, le premier phénomène à se mettre en place est une vasoconstriction passive liée à l'élasticité de la paroi, indépendante de la vasoconstriction artérielle. Cette vasoconstriction devient rapidement active grâce à une contraction réflexe des fibres musculaires lisses de la paroi vasculaire [42].

Dans le même temps, des plaquettes adhèrent au niveau de la lésion ; ce phénomène les amène alors à sécréter des molécules vasoconstrictrices telles que la sérotonine, l'adrénaline et la noradrénaline. De plus l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane plaquettaire est mobilisé afin de permettre la synthèse de thromboxane A2 (Figure 4).

Figure 4. Voie de formation du thromboxane A2 d'après ([www.ourbiochemistry.blogspot.com](http://www.ourbiochemistry.blogspot.com))



**Légende :** l'enzyme indiquée en regard des flèches et celle permettant la réaction (exemple : le PGH 2 synthétase permet la formation de prostaglandine 2 à partir d'acide arachidonique). Lorsque diverses enzymes interviennent c'est le lieu de la réaction qui est indiqué (endothélium ou plaquettes).

Le thromboxane A2 est une molécule aux propriétés vasoconstrictrices et proagrégantes plaquettaires.

Les cellules endothéliales activées expriment à leur surface le facteur tissulaire dont l'interaction avec le facteur VII est à la base de la voie extrinsèque de la coagulation aboutissant à la formation de thrombine. La thrombine initie la cascade de réactions nécessaires à l'agrégation plaquettaire :

changement de conformation, agrégation, sécrétion du contenu des granules et synthèse de composés réactifs. Ces cellules sécrètent dans le même temps le facteur de von Willebrand qui va alors être libéré dans le plasma et se lier au sous-endothélium [95].

## C. TEMPS PLAQUETTAIRE

La première étape du temps plaquettaire correspond à l'adhésion des thrombocytes sur le sous-endothélium ce qui est le point de départ d'une réaction en chaîne aboutissant à la sécrétion des granules plaquettaires. En parallèle les plaquettes adhèrent entre elles et forment un clou plaquettaire.

### 1. Adhésion plaquettaire

Physiologiquement, les plaquettes n'adhèrent pas sur un endothélium sain grâce à divers mécanismes vus précédemment. Lors d'une lésion de cet endothélium vasculaire, l'exposition de la matrice sous-endothéliale riche en collagène permet l'adhésion des thrombocytes. La nature des récepteurs et des ligands dépend des conditions hémodynamiques. Lorsque que le débit est peu important (cas des veines), les plaquettes adhèrent au collagène, à la laminine et à la fibronectine grâce aux complexes GPIIb/IIIa. Par contre, lorsque le débit est plus important (cas des artérioles), l'adhésion se fait par l'intermédiaire du vWF et des récepteurs GPIb/GPV/GPIX. Le vWF plasmatique se lie d'une part au collagène et aux glycosaminoglycanes du sous-endothélium et d'autre part aux récepteurs thrombocytaires. Ces liaisons amènent un changement de conformation du vWF avec une augmentation de l'affinité pour la GPIb.

Cette adhésion entraîne l'expression des complexes GPIIb/IIIa à la surface des plaquettes ainsi que la libération plaquettaire de vWF, ce qui va amplifier le phénomène. Cette activation des plaquettes se fait sur environ 10 à 20 secondes. La présence des complexes GPIIb/IIIa permet la liaison des plaquettes activées au fibrinogène ce qui est à l'origine de l'agrégation plaquettaire.

De discoïdes, les plaquettes deviennent sphériques et émettent de nombreux pseudopodes accroissant ainsi considérablement la surface membranaire et donc l'exposition des différents récepteurs. La sécrétion des granules stimulent aussi l'agrégation plaquettaire.

Le calcium joue un rôle prépondérant dans tous ces phénomènes notamment au niveau du cytosquelette pour le changement de conformation des plaquettes. Le calcium est aussi impliqué dans la synthèse d'acide arachidonique et par conséquent dans la synthèse du thromboxane A2.

## 2. Agrégation plaquettaire

Le fibrinogène lié aux complexes GPIIb/IIIa permet la formation de ponts, à la fois entre les plaquettes déjà liées au sous-endothélium, mais aussi avec des plaquettes nouvellement recrutées. L'agrégation est renforcée par la présence d'agonistes plaquettaires stockés dans les granules denses (ADP, sérotonine, épinéphrine) ou nouvellement synthétisés (*Platelet Activating Factor*, thromboxane A2) qui sont libérés lors de l'activation plaquettaire.

L'agrégation plaquettaire est aussi à l'origine d'une activité procoagulante de la part des thrombocytes. La régulation de la distribution des phospholipides membranaires est à la base de ce mécanisme. L'augmentation de la concentration cytoplasmique en calcium provoque l'inhibition de la translocase et de la « floppase » rendant possible les mouvements entre les deux hémimembranes des phospholipides. L'activation induit dans le même temps des sites de liaison pour les facteurs V activé et VIII activé ce qui permet l'activation de la prothrombine en thrombine par les voies intrinsèque et commune de la coagulation.

## 3. Sécrétions ou relargages plaquettaires

Cette fonction correspond à la libération dans le milieu, par exocytose, des molécules stockées au sein des granules plaquettaires. Ainsi sont principalement libérés :

- l'ADP, qui stimule l'agrégation plaquettaire,
- la sérotonine et l'adrénaline, aux propriétés vasoconstrictrices,
- le facteur plaquettaire 3 (PF-3), qui favorise la coagulation,
- le thromboxane A2, vasoconstricteur et proagrégant.

Cette sécrétion dépend également énormément de la concentration cytoplasmique en calcium. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une action inhibitrice de ce phénomène.



MCours.com