

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET PUBLIQUE  
MINISTER DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET  
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRE  
DEPARTEMENT DE LA SANTE ANIMALE



PROJET DE FIN D'ETUDE ENVUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
DOCTEUR VETERINAIRE

Sous le thème

*LES TROUBLES DE L'HÉMOSTASE  
CHEZ LE CHEVAL*

Présenté par :

RATOUL Hadjer  
MENHOUDJ Amira

Encadré par :

Dr. CHIKHAOUI Mira

**Année universitaire  
2018/2019**

## Remerciements

*Je remercie, en premier lieu Allah pour m'avoir donné la force et la résolution pour réaliser ce travail*

- *A mon encadreur Madame chikhaoui Mira  
Pour m'avoir accueillie chaleureusement pour sa patience, sa disponibilité et son aide incomparable et précieuse. Avec toute ma reconnaissance.*
- *A toute l'équipe Université Ibn Khaldoun - Institut des Sciences Vétérinaires Département de Santé Animale.*
- *A tout les enseignements de l'institut des sciences vétérinaire département de santé animale.*

## Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que  
Je dédie cette thèse  
A MA TRÈS CHÈRE MÈRE*

**« NAGHIB AICHA »**

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré D'amour et d'affection  
que j'éprouve pour toi.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant  
Toutes les années de mes Études,  
Tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait.  
En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe  
De ma vive reconnaissance et ma profonde estime.*

*MON TRÈS CHER PÈRE*

**« MENHOUDJ ABD EL KADER »**

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme Et de la confiance en soi face aux  
difficultés de la vie.*

*Tes conseils ont toujours guidé mais pas vers la réussite juste pour gagner de l'argent.  
Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain Et je ferai toujours de mon mieux pour  
rester ta fierté Et ne jamais te décevoir.*

*A mes très Chères sœurs : ZAHRA avec son mari RABEH*

*Et SAIDA avec son mari KHALED*

*A mes très chères nièces : Katr Ennada, Hala Hanine, Inass*

*A mon très chère neveu : Tadj Eddin*

*A ma grande famille précisant « mon grand père », mes oncles, mes tantes*

*Avec ces enfants*

*A mon binôme RATOUL Hadjer*

*A mes très chères amies : RATOUL Hadjer, MESSEK Oum el kheir,*

*BENSSRAYA Fatima Zahra, LAZAZI Amel, SEUNASLI Mouna,*

*MAHDEN Hanane, HAMDI Fatene*

*A mon cher fiancé et mon compagnon*

*De ma vie inchaa Allah Marwen*

*MENHOUDJ Amira*

## Dédicace

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la  
reconnaissance...  
Aussi, c'est tout simplement que  
Je dédie cette thèse*

*A MA TRÈS CHÈRE MÈRE*

*« RATOUL NAÏMA »*

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré D'amour  
et d'affection que j'éprouve pour toi.  
Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes  
Études,  
Tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait.  
En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive  
reconnaissance et ma profonde estime.*

*MON TRÈS CHER PÈRE*

*« RATOUL ELHAJ »*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme Et de la confiance en  
soi face aux difficultés de la vie.  
Tes conseils ont toujours guidé mais pas vers la réussite juste pour gagner de l'argent.  
Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain Et je ferai toujours de mon  
mieux pour rester ta fierté Et ne jamais te décevoir.  
A très chères frères MOUHAMED ZAKARIAA, ABD ELOUAHED.  
A mon ange DHIAA EDDINE*

*A ma grande famille précisant « mon grand père » et mes « grandes mères », mes oncles, mes tantes avec ces enfants surtout DJAMEL, ABD ELOUAHAB, KARAM, MOUAMINA, MOUHAMED et ANES.*

*A mon binôme MENHOUDJ AMIRA*

*A mes très chères amies : MENHOUDJ AMIRA, MESSEK Oum el kheir, BENSSERAYA Fatima Zahra, LAZAZI Amel, SENASLI Mouna, MAHDAN Hanen*

*Et mes proches amies d'enfance CHARIF ASMAE, IDIR FAZIA*

Sans oublier mes amis d'étude HAMROUN HOUSSEM EDDINE, ZOUAOU AHMED.

RATOUL HADJER

## Table des matières

### FIGURE

### TABLEAUX

### ABREVIATIONS

## INTRODUCTION..... 1

### Chapitre 1: Les Paramètres hématologiques chez le cheval

1) les érythrocytes .....	1
1.1 Structure .....	1
1.2 Fonction.....	2
1.4 Régulation .....	2
1.4 Interprétation .....	3
2 l'hémoglobine.....	3
2.1 Structure .....	3
2.2 Fonction.....	4
2.3 Régulation .....	4
2.4 Interprétation .....	4
3) l'hématocrite .....	4
3.1 Définition .....	4
3.2 Interprétation .....	5
3.3 La Teneur globulaire moyenne en hémoglobine et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine .....	5
3.3.1 Définition .....	5
3.3.2 Interprétation .....	5
3.4 La teneur globulaire moyen.....	5
3.4.1Définition .....	5
3.4.2Interprétation .....	5
4) Les leucocytes .....	6
4.1 Structure .....	6
4.2 Fonction.....	9
4.3 Régulation .....	10
4.4 Interprétation .....	10

5 Les plaquettes.....	11
5.1 Structure .....	11
5.2 Fonction.....	12
5.3 Régulation .....	12
5.4 Interprétation .....	12
6) Le fibrinogène.....	13
6.1 Structure .....	13
6.2 Fonction.....	13
6.3 Régulation .....	14
6.4 Interprétation .....	14

## **Chapitre 2 : La physiologie de l'hémostase**

I. Physiologie de l'hémostase primaire (HP.....	17
1 Les facteurs du HP .....	17
1.1 La paroi vasculaire (endothélium + sous-endothélium .....	17
1.1.1 L'endothélium .....	17
1.1.2 Le sous-endothélium .....	18
1.2 Les plaquettes (PQ .....	18
1.3 Les facteurs plasmatiques.....	18
1.3.1 Le facteurs willebrand.....	18
1.3.2 Le fibrinogène .....	19
2 mises en jeu des différents paramètres de l'HP.....	19
2.1 Rupture de la continuité vasculaire, effraction vasculaire .....	19
2.2 Adhésivité plaquettaire.....	19
2.3 Activation plaquettaire .....	20
2.3.1 Des changements morphologiques.....	20
2.3.2 Une synthèse de thromboxane A2.....	20
2.3.3 Une réaction de libération, induite par le TXA2, durant laquelle est sécrété le contenu des granules plaquettaires .....	20
2.3.4 L'apparition d'une activité procoagulante .....	20
2.4 Agrégation.....	20

II physiologie de coagulation .....	21
1 les facteurs de la coagulation-nomenclature .....	21
1.1 Facteurs synthétisés par le foie.....	21
1.2 Facteurs synthétisés en présence de vitamine K .....	22
1.3 Facteurs consommés au cours de la coagulation.....	22
1.4 Facteurs contact.....	22
1.5 Phospholipides et calcium.....	23
1.6 Fibrinogène et facteur stabilisant la fibrine.....	23
2 voies principales de la coagulation .....	24
2.1 La coagulation IN VITRO.....	24
2.1.1 Consommation des facteurs pendant la coagulation .....	26
2.1.1.1 Les facteurs de coagulation.....	26
2.1.1.2 Les cofacteurs.....	26
2.1.2 Antivitamines K et facteurs de la coagulation .....	26
2.1.2.1 Physiologiquement .....	26
2.1.2.2 L'antivitamine K .....	26
2.2 La coagulation II VIVO .....	26
3 Mise en jeu des facteurs de la coagulation .....	28
4 le système de régulation de la coagulation.....	29
4.1 nécessité d'un système de régulation .....	29
4.2 Mécanisme non spécifique.....	29
4.3 L'antithrombine et l'alpha-2-macroglobuline.....	29
4.4 Le système protéine c - protéine s -thrombomoduline .....	29
III Physiologie de la fibrinolyse .....	29
1 les facteurs des fibrinolyse: plasminogène et plasmine .....	30
1.1 L'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA .....	30
1.2 La pro-urokinase .....	30
1.3 L'urokinase .....	30
1.4 Le facteur XIIa et la kallikréine .....	30
1.5 La Streptokinase est un activateur médicamenteux .....	30
2 les inhibiteurs de la fibrinolyse .....	30

3 mises en jeu des facteurs de la fibrinolyse .....	30
4-Systèmes de régulation .....	31

### **Chapitre 3 : les causes et les mécanismes des perturbations des fonctions hémostatiques**

1 trouble de l'hémostase primaire .....	34
1.1 Thrombocytopénie liée à une consommation excessive à une perte massive ou à une destruction immunitaire des plaquettes .....	34
1.2 Thrombocytopénie par défaut de production.....	35
1.3 Déficience de l'hémostase sans anomalie de la numération plaquettaire .....	35
2 Perturbation de l'hémostase secondaire.....	36
2.1 Coagulation intravasculaire disséminée.....	36
2.2 Intoxication on caumariniques .....	38
2.3 Insuffisance hépatique .....	39
2.4 Affection héréditaire .....	39

### **Chapitre 4 : diagnostic et thérapeutique des troubles de l'hémostase**

1 Approche diagnostic .....	42
2 Exploration .....	43
2.1 Prélèvement de sang par ponction veineuse à des fins d'analyse en hémostase .....	43
2.2 Tube de prélèvement .....	43
3 Tests fonctionnels .....	43
3.1 Temps de saignement .....	43
3.2 Temps de coagulation .....	46
3.3 Temps de Quick .....	46
3.4 Temps de céphaline activée .....	46
3.5 Temps de thrombine .....	47
3.6 Dosage des principaux agents de l'hémostase .....	47
3.6.1 Numération plaquettaire.....	47
3.6.2 Dosage de fibrinogène plasmatique .....	48
3.6.3 Produits de la dégradation de la fibrine .....	48
3.6.4 Activité de l'antithrombine III .....	48
3.6.5 Autre facteur de l'hémostase .....	49
3.7 Recherche étiologique .....	49

3.7.1 Affections médullaires .....	49
3.7.2 Purpura hémorragique .....	50
3.7.3 Autres thrombocytopénie à médiation immunitaire.....	51
3.7.4 Déficience en vit K.....	52
4 Moyens thérapeutiques.....	54
4.1 Apport de plaquettes .....	54
4.2 Affection à médiation immunitaire .....	55
4.3 Coagulation intravasculaire disséminée .....	56
4.4 Déficience en facteurs vitamine K-dépendants.....	58

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE

## **FIGURE :**

Figure 1 : Hématies de cheval en rouleaux .....	2
Figure 2 : Représentation simplifiée d'une molécule d'hémoglobine.....	3
Figure 3 : schéma d'un tube capillaire après centrifugation .....	4
Figure 4 : Granulocyte neutrophile de cheval .....	6
Figure 5 : Granulocyte éosinophile de cheval .....	7
Figure 6 : Granulocyte basophile de cheval .....	8
Figure 7 : Lymphocyte de cheval .....	8
Figure 8 : (1) Monocyte et (2) lymphocyte de cheval.....	9
Figure 9 : Plaquettes de cheval.....	11
Figure 10 : Schéma d'une molécule de fibrinogène .....	13
Figure 11: étapes de l'hémostase .....	16
Figure 12 : schéma explique la physiologie de l'hémostase .....	17
Figure 13 : schéma des principales voies de la coagulation in VITRO .....	25
Figure 14 : Schéma globale de la coagulation in VIVO .....	28
Figure 15 : Schéma simplifié de la fibrinolyse .....	32
Figure 16 : photos de pétéchie sur la muqueuse de la conjonctivite palpébrale .....	37
Figure 17 : photo de pétéchie sur la muqueuse du septum nasal .....	37
Figure 18 : schéma de mécanismes d'installation de la coagulation intra vasculaire disséminée .....	38
Figure 19 : photos d'un saignement inhabituellement prolongé après un traumatisme bénin de la muqueuse nasale peut être l'un des premiers signes de troubles de l'hémostase.....	45
Figure 20 : photos des œdèmes, des exsudats de la Vasculite cutané sont caractéristiques de purpura hémorragique .....	45
Figure 21 : les hématomes, les suffusions sous-cutané et les hémarthroses sont des signes évocateurs de troubles de l'hémostase. ....	50
Figure 22 : photos des œdèmes, des exsudats de la Vasculite cutané sont caractéristiques de purpura hémorragique .....	51
Figure 23 : photos de la transfusion de plasma frais récolté par gravité après sédimentation apporte des facteurs de coagulation, de l'antithrombine III, des facteurs antiendotoxiques et des protéines oncotiques.....	57

**TABLEAU :**

Tableau 1 : normes hématologiques chez les équins adultes .....	14
Tableau 2 : les facteurs de coagulation .....	24
Tableau 3 : principales causes des troubles de l'hémostase primaire et mécanismes impliqués .....	36
Tableau 4 : principales causes des troubles de l'hémostase secondaire et mécanismes impliqués.....	40
Tableau 5 : principaux tests diagnostiques de la fonction l'hémostatique .....	53
Tableau 6 : anomalies retrouvées dans les principales affections perturbant l'hémostase .....	54

# *Introduction*

## **Introduction :**

---

### **Introduction :**

Le cheval (*Equus ferus caballus* ou *Equus caballus*) est un mammifère herbivore de la famille des équidés et de l'ordre de périssodactyles qui, bien avant l'apparition de l'homme, peuplait déjà de vastes pâturages. Au cours du millénaire, il fut d'abord chassé puis, après sa domestication, il servit d'animal de somme, de selle et de trait. *Equus caballus* de son nom scientifique, le cheval possède plusieurs qualificatifs en fonction de sa race, de son âge, de sa couleur, etc.

Le cheval a servi comme animal de guerre et de transport, permettant ainsi l'essor du commerce et la naissance de civilisations sur de grandes étendues.

Considéré comme «la plus noble conquête de l'homme », le cheval ; de tous les animaux, est celui qui, sans doute, a le plus marqué l'histoire et les progrès de l'humanité.

Mais avec la révolution industrielle, le cheval a été supplanté par les nouveaux moyens de transport et d'autres outils de traction surtout dans les pays du nord. Malgré le développement de l'automobile dans le milieu urbain, le cheval joue un rôle non négligeable notamment par le transport des matériaux de construction et de l'eau dans les chantiers souvent inaccessibles aux véhicules à moteur, le transport des marchandises et dans le transport des ordures ménagères. Aussi dans la plus part des villes les calèches et charrettes équinnes constituent le moyen de transport le plus utilisé pour les déplacements des matériaux de construction et le transport des marchandises.

En milieu rural où la motorisation n'est pas développée, le cheval reste un auxiliaire de travail important pour le paysan. Presque toute l'agriculture du pays repose sur l'énergie animale produite en particulier par les équidés. Avec l'introduction de cultures attelées, l'élevage équin est beaucoup développé par l'amélioration des races locales. En dehors de leur usage alimentaire, les équidés font figure en outre d'outils socio-économiques vitaux pour l'homme.

Toutefois, le développement de l'élevage équin reste assujéti à certain nombre de contraintes multiples, et surtout sanitaires. Parmi ces dernières, citons les pathologies parasitaires et fongiques, bactériennes et virales ainsi que les affections tumorales et carencielles. Ces contraintes constituent un frein au développement de l'animal, car elles déciment les cheptels mais entravent aussi les échanges commerciaux c'est dans la perspective de réduire les grosses pertes engendrées

## **Introduction :**

---

par ces pathologies que nous avons entreprise ce travail pour connaitre les pathologies dominantes du cheval surtout celles diagnostiquées en clinique équine.

Cette étude comprend l'hémostase chez le cheval et ces perturbations suivait par le diagnostic et le traitement de ce dernier.

*Chapitre -1 -  
Les Paramètres  
hématologiques chez le cheval .*

Le sang est un liquide fluide qui circule dans les artères et les veins du corps de couleur rouge vif ou pourpre qui permet d'approvisionner les organes et les tissus de l'organisme en oxygène et différents nutriments essentiels, tout en protégeant l'organisme, il est composé de deux parties : le plasma et les éléments figurés (appelés aussi cellules). Lorsque le sang coagule, la fraction liquide restante, appelée sérum, ne contient plus les facteurs de la coagulation, dont le fibrinogène fait partie, mais elle contient des produits de la dégradation des facteurs de la coagulation.

Le plasma est la partie liquide du sang, constitué à 92% d'eau. Les 8% restants sont des protéines, des électrolytes (qui sont des substances qui permettent le passage des courants électrique), des hormones, des enzymes et nutriments.

Les cellules sont, quant à elles, de différents types : les globules rouges appelés érythrocytes, les globules blancs appelés aussi leucocytes comportent cinq types à des taux différents (les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, les monocytes et les lymphocytes (B et T) et les plaquettes qui appelés thrombocytes.

**(Justine Boucher. Futura sciences .cours d'hématologie IFITLM 1ère année).**

## **1 Les érythrocytes :**

### **1.1 Structure :**

Appelées Aussi globules rouges ou hématies, ce sont les cellules quantitativement majoritaires dans le sang. Dépourvues De noyau et d'organites, leur métabolisme est basé sur la glycolyse. Chez le cheval leur diamètre est compris entre 5 et 6  $\mu\text{m}$  et ils tendent à former des rouleaux (cf figure 1) lors de la réalisation de frottis (Grond in et Dewitt, 2010 ; Latimer et Rakich, 1992 ; Reagan et al. 2008a), mais cette agglutination en rouleaux est réversible et n'est pas pathologique (Cordonnier et Fontaine, 2005). Une particularité du cheval est qu'environ 1% des hématies présente un corps de Howell-Jolly, qui est un reliquat de noyau (**Cordonnier, 2009**).



**Figure 1** : Hématies de cheval en rouleaux

Coloration de May-Grünwald et Giemsa, x100

Avec l'aimable autorisation du Dr Cordonnier

Unité d'histologie et d'anatomie pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA)

### **1.2 Fonction :**

Leur principale fonction est le transport de dioxygène (O<sub>2</sub>) des poumons aux tissus et le transport de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) des tissus aux poumons. Leur forme ronde biconcave augmente le rapport surface/volume et optimise les échanges gazeux.

### **1.3 Régulation :**

Elles sont synthétisées dans la moelle osseuse hématopoïétique et leur synthèse est estimée chez les Mammifères à 2,5 milliards d'érythrocytes par kilogramme de poids et par jour, soit environ  $1,25 \cdot 10^{12}$  érythrocytes par jour chez un cheval de 500kg. La synthèse se fait en continu, tout au long de la vie de l'animal (Cordonnier et Fontaine, 2005). La durée de vie d'une hématie varie d'une espèce à l'autre, elle est comprise entre 140 et 155 jours chez le cheval (Grondin et Dewitt, 2010). Les hématies en fin de vie sont phagocytées par les macrophages de la rate, du foie et de la moelle osseuse, la rate étant l'organe le plus apte à reconnaître les hématies endommagées. En effet, dans la rate, les globules rouges sont obligés de passer entre les cellules endothéliales des sinus veineux et ceux endommagés, qui sont moins souples, se retrouvent séquestrés dans le système réticulé de la rate et phagocytés (**Baerlocher et al. 1994; Weiss, 1984**).

## 1.4 Interprétation :

Leur nombre s'exprime en globules rouges par millimètre cube de sang (GR/mm<sup>3</sup>).

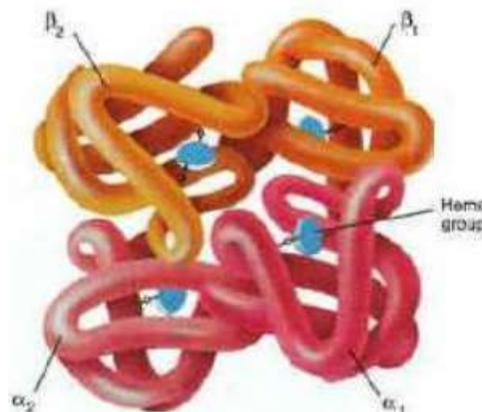
Un nombre anormalement bas de globules rouges est souvent un signe d'anémie. Il peut résulter d'un défaut d'érythropoïèse, ou d'une destruction des hématies circulantes.

Un nombre anormalement élevé de globules rouges est appelé polyglobulie. Elle peut être primitive, par exemple lors d'une tumeur des cellules souches de la moelle osseuse hématopoïétique, ou secondaire, par exemple lors d'hypoxie chronique. (**Thèse : intérêt des paramètres biochimique et hématologique chez les équidés, 2014-2015**).

## 1 L'hémoglobine :

### 1.1 Structure :

L'hémoglobine (Cf figure 2) est constituée d'une hétéroprotéine, appelée globine et composée de quatre chaînes polypeptidiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$ , et de quatre hèmes qui renferment chacun un atome de fer (Cordonnier et Fontaine, 2005). Elle se trouve dans les hématies dont elle est le principal constituant, puisqu'elle représente 95% des protéines intracellulaires de l'hématie (Murray, 2002a) et auxquelles elle donne leur couleur puisque l'hémoglobine est également un pigment (Cordonnier et Fontaine, 2005). Une faible quantité d'hémoglobine se situe dans le plasma où elle est liée à une protéine appelée haptoglobine.



**Figure 2 :** Représentation simplifiée d'une molécule d'hémoglobine

## 2.2 Fonction :

Chaque hème peut fixer une molécule d'O<sub>2</sub>. L'hémoglobine est aussi capable de fixer les molécules de CO<sub>2</sub> Produit par les tissus et participe dans une certaine mesure à l'équilibre acido-basique en captant des protons.

## 2.3 Régulation :

Le catabolisme de l'hémoglobine conduit à la formation de bilirubine.

## 2.4 Interprétation :

Le Taux sanguin d'hémoglobine, ou hémoglobinémie, s'exprime en grammes d'hémoglobine par décilitre de sang (g/dL).

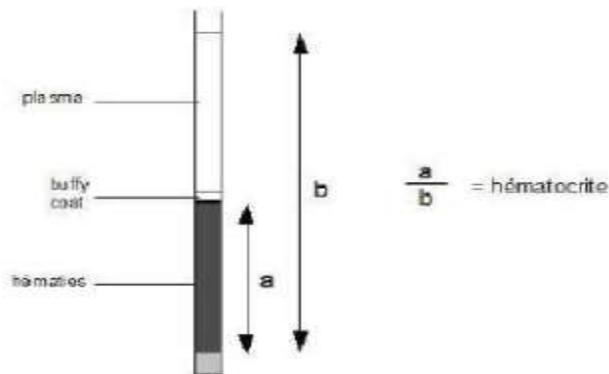
Une valeur anormalement basse est le signe d'une anémie.

Une valeur anormalement haute est le signe d'une hémococoncentration. (**Thèse : intérêt des paramètres biochimique et hématologique chez les équidés, 2014-2015**).

## L'hématocrite :

### 3.1 Définition :

L'hématocrite est le rapport du volume occupé par les hématies et du volume sanguin total. Pour Le calculer, du sang est prélevé sur anticoagulant (par exemple l'éthyldiamine tétracétate ou EDTA) puis placé dans un tube capillaire et centrifugé. A l'issue de la centrifugation, on divise la longueur du tube occupée par les hématies par la longueur totale occupée par le sang, comme cela est représenté dans (la figure 3).



**Figure 3 :** schéma d'un tube capillaire après centrifugation

### 3.2 Interprétation :

L'hématocrite s'exprime en pourcentage. La mesure de l'hématocrite permet d'objectiver une éventuelle anémie et permet d'évaluer l'hémoconcentration du sang : l'hématocrite est augmenté en cas de déshydratation ou en cas de polyglobulie. (**Thèse : intérêt des paramètres biochimique et hématologique chez les équidés, 2014-2015**).

### 3.3 La Teneur globulaire moyenne en hémoglobine et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine :

#### 3.3.1 Définition :

La Teneur Globulaire Moyenne En Hémoglobine (TGMH), Appelée aussi Teneur Corpusculaire Moyenne En Hémoglobine (TCMH), Représente la masse moyenne d'hémoglobine contenue dans une hématie. La Concentration Corpusculaire Moyenne En Hémoglobine (CCMH) Représente la masse moyenne d'hémoglobine pour un volume donné d'hématies.

#### 3.3.2 Interprétation :

La TGMH s'exprime en picogrammes (pg) et la CCMH s'exprime en grammes par décilitre (g/dL). La TGMH et la CCMH permettent de déterminer si la population des hématies est :  
–normochrome, c'est-à-dire que les hématies contiennent une quantité normale d'hémoglobine.

–Hypochrome, c'est-à-dire que les hématies contiennent une quantité d'hémoglobine diminuée, comme cela peut être le cas lors d'anémie ferriprive. (**Thèse : intérêt des paramètres biochimique et hématologique chez les équidés, 2014-2015**).

### 3.4 Le Volume Globulaire Moyen :

#### 3.4.1 Définition :

Le volume globulaire moyen (VGM) est le volume moyen d'un globule rouge.

#### 3.4.2 interprétation :

Il s'exprime en femtolitres (fL) ou en micromètres cube ( $\mu\text{m}^3$ ) et permet de qualifier la population érythrocytaire de :

–Normocytaire lorsque le VGM est dans les valeurs usuelles.

—Microcytaire lorsqu'il est inférieur aux valeurs usuelles: c'est la cas dans les anémies ferriprives.

—macrocytaire lorsqu'il est supérieur aux valeurs usuelles: ce la peut par exemple être observé lors d'une anémie régénérative avec l'arrivée massive dans le sang de globules rouges immatures dont la taille est supérieure aux globules rouges matures (**Cordonnier et Fontaine, 2005**).

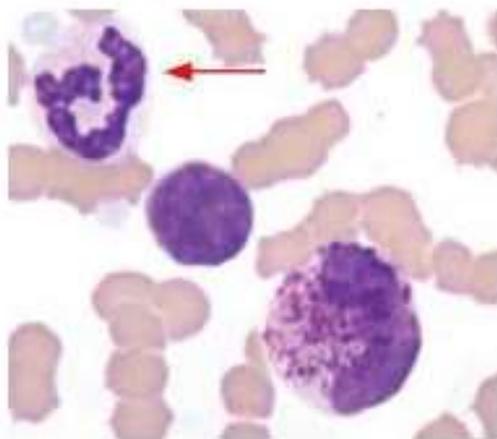
#### **4. Les leucocytes :**

##### **4.1 Structure :**

Les leucocytes, aussi appelés globules blancs, sont les cellules du système immunitaire. Dans le sang, on les classe en trois grandes catégories : les granulocytes ou polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes. Tous sont de forme ronde et possèdent un noyau.

- Les granulocytes ont un noyau plurilobé et sont divisés en trois sous-catégories en fonction de leur morphologie et des propriétés tinctoriales de leurs granules cytoplasmiques : les granulocytes neutrophiles, les granulocytes éosinophiles et les granulocytes basophiles.

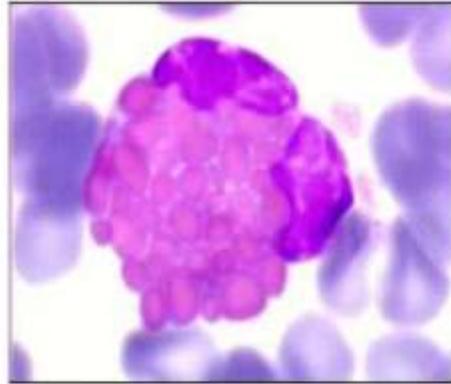
\*Les granulocytes neutrophiles (c figure 4) sont les leucocytes quantitativement majoritaires dans le sang périphérique chez le cheval. Leur diamètre varie de 10 à 12  $\mu\text{m}$ . La segmentation du noyau est un peu moins marquée chez le cheval que chez d'autres espèces (**Reagan et al. 2008**).



**Figure 4 :** Granulocyte neutrophile de cheval

D'après IDEXX VetAutoread Hematology Analyzer—Casebook

\*Les granulocytes éosinophiles (*cf figure5*) sont un peu plus grands que les granulocytes neutrophiles et leurs granules cytoplasmiques nombreux et ronds leur donnent un aspect de mûre (Latimer et Rakich, 1992).



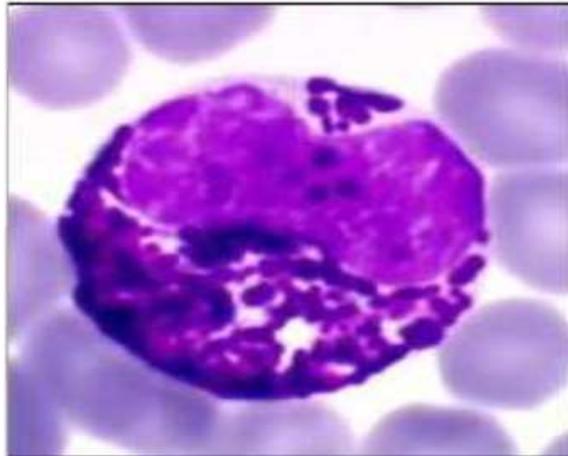
**Figure 5 :** Granulocyte éosinophile de cheval

Coloration de May-Grünwald et Giemsa, x100

Avec l'aimable autorisation du Dr Cordonnier

Unité d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA

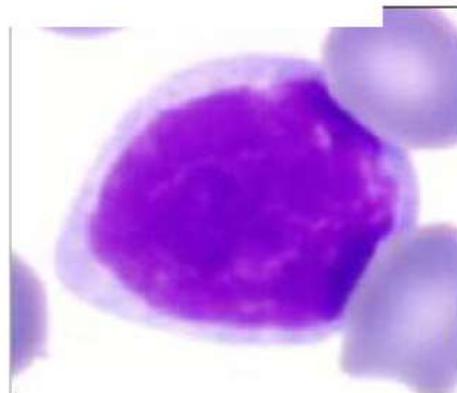
\*Les granulocytes basophiles (*cf figure 6*) sont eux aussi un peu plus grands que les granulocytes neutrophiles. Ils possèdent de nombreux granules cytoplasmiques de petite taille, qui apparaissent plus sombres que les granules des granulocytes éosinophiles (Latimer et Rakich, 1992). Le cheval est l'espèce chez laquelle on observe le plus fréquemment des granulocytes basophiles, lorsqu'il sont très rarement observés dans les autres espèces domestiques (**Reagan et al. 2008b**).



**Figure 6** : Granulocyte basophile de cheval  
Coloration de May-Grünwald et Giemsa, x100  
Avec l'aimable autorisation du Dr Cordonnier

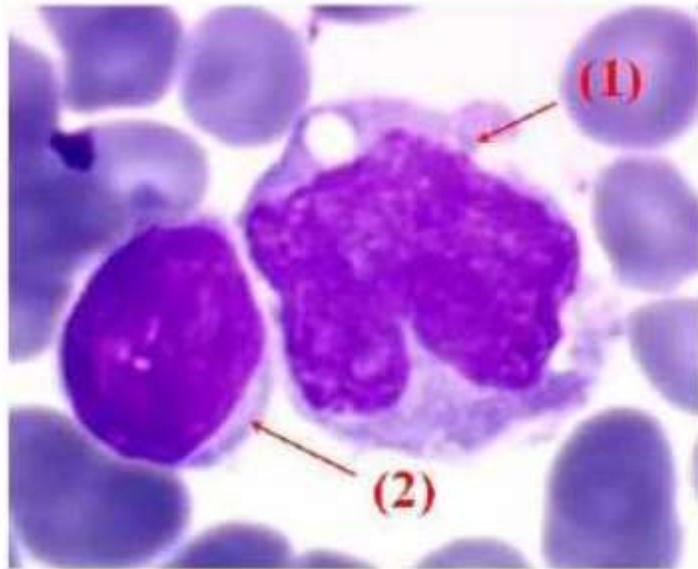
Unité d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA

- Le deuxième type cellulaire quantitativement majoritaire dans le sang périphérique est représenté par les lymphocytes (cf figure7). Ils sont une taille intermédiaire entre celle des hématies et celle des granulocytes neutrophiles. Leur noyau est rond à ovale, parfois légèrement indenté, et leur rapport nucléoplasmique est élevé. (**Latimer et Rakich, 1992 ; Reagan et al., 2008<sup>b</sup>**)



**Figure 7** : Lymphocyte de cheval  
Coloration de May-Grünwald et Giemsa, x100  
Avec l'aimable autorisation du Dr Cordonnier  
Unité d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA

-Les monocytes (cf figure 8) sont les plus grands leucocytes circulants, avec un diamètre allant de 15  $\mu\text{m}$  à 20  $\mu\text{m}$ . La forme de leur noyau est variable : il peut être ovale, bilobé, en forme de fer à cheval, trilobé ou irrégulier. Ils peuvent parfois présenter des pseudopodes (**Latimer et Rakich, 1992; Reagan et al., 2008<sup>b</sup>**).



**Figure 8 :** (1) Monocyte et (2) lymphocyte de cheval

Coloration de May-Grünwald et Giemsa, x100

Avec l'aimable autorisation du Dr Cordonnier

Unité d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA

#### 4.2 Fonction :

-Les granulocytes (Murray, 2002 ; Deldar, 1998):

\*les granulocytes neutrophiles, impliqués dans la phase aiguë de l'inflammation et dans la phagocytose des bactéries.

\*les granulocytes éosinophiles, impliqués dans les réactions d'hypersensibilité et dans certaines infestations parasitaires.

\*les granulocytes basophiles, ils contiennent de l'histamine et de l'héparine et sont impliqués dans certaines réactions d'hypersensibilité immédiates et retardées. Ils interviennent également dans les processus inflammatoires, le métabolisme lipidique et la coagulation sanguine.

-Les monocytes sont les précurseurs des macrophages qui phagocytent les bactéries (**Murray, 2002 ; Deldar, 1998**).

-Les lymphocytes sont impliqués dans la mise en place de la réponse immunitaire face à un agent infectieux et dans des processus de lyse des cellules infectées ou tumorales (lymphocytes T), ainsi que dans la synthèse d'anticorps (plasmocytes issus de la différenciation de lymphocytes B) (**Murray, 2002 ; Deldar, 1998**).

#### **4.3 Régulation :**

Les leucocytes sont synthétisés dans la moelle osseuse hématopoïétique avant, pour certains, de subir une phase de maturation dans la moelle osseuse ou dans le thymus. La synthèse des granulocytes chez les mammifères est estimée à 1 milliard de cellules par kg de poids et par jour, soit 5.10<sup>11</sup> cellules par jour chez un cheval de 500kg (**Cordonnier et Fontaine, 2005**).

#### **4.4 Interprétation :**

Le taux sanguin de leucocytes totaux s'exprime en valeur absolue, généralement en leucocytes par millimètre cube de sang (leucocytes/mm<sup>3</sup>) ou en milliers de leucocytes par millimètre cube de sang (10<sup>3</sup> leucocytes/mm<sup>3</sup>)

Le taux sanguin des différentes populations leucocytaires prises une à une s'exprime de deux manières :

-En valeur absolue, comme les leucocytes totaux

-En valeur relative, c'est-à-dire la proportion de la population, ou lignée, leucocytaire considérée par rapport à la population leucocytaire totale. La valeur relative est donc un pourcentage (%)

-Une augmentation du nombre de leucocytes, ou leucocytose, s'interprète différemment en fonction de la population leucocytaire mise en cause :

\*leucocytose neutrophilique : phénomène inflammatoire et/ou infectieux

\*leucocytose éosinophilique : phénomène parasitaire et/ou allergique

\*leucocytose basophilique : rarement observée

\*lymphocytose: néoplasie lymphoïde, parfois suite à une exposition à un antigène (**Welles, 2010**).

\*monocytose : rarement observée

-Une diminution du nombre de leucocytes, ou leucopénie, marque une immunodépression. Il peut parfois y avoir association leucopénie d'une lignée-leucocytose d'une autres lignée. c'est le cas en situation de stress : le leucogramme se trouve modifié selon une formule dite de stress .La formule de stress est caractérisée par une neutrophilie modérée, une lymphopénie, une éosinopénie et un comptage variable des monocytes (**Carakostas et al, 1981a; Carakostas et al., 1981b;Osbaldiston et Johnson, 1972**).

## 5 Les plaquettes :

### 5.1 Structure :

Les plaquettes (*cf* figure9), aussi appelées thrombocytes, sont des fragments cellulaires anucléés ronds mesurant environ de 2  $\mu\text{m}$  à 4  $\mu\text{m}$  de diamètre. Chez le cheval, les plaquettes apparaissent moins colorées que dans les autres espèces domestiques (**Reagan et al., 2008c; Cordonnier, 2009**).



**Figure 9** : Plaquettes de cheval

Coloration de May-Grünwald et Giemsa, x100

Avec l'aimable autorisation du Dr Cordonnier

Unité d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA

**5.2 Fonction :**

Lors de l'hémostase, on distingue trois phases :

-La formation d'un agrégat de plaquettes

-La formation d'un réseau de fibrine autour de l'agrégat de plaquettes

-La dissolution partielle ou totale du caillot par la plasmine Les plaquettes, qui interviennent dès la première phase de l'hémostase, permettent la coagulation en se fixant aux parois vasculaires lésées (**Rand et Murrey, 2002**).

**5.3 Régulation :**

Les plaquettes, au même titre que les globules rouges et les leucocytes, sont synthétisées dans la moelle osseuse hématopoïétique. Leur synthèse est estimée chez les Mammifères à 2,5 milliards de plaquettes par kilogramme de poids et par jour, soit environ  $1,25 \cdot 10^{12}$  plaquettes par jour chez un cheval de 500 kg. La synthèse se fait en continu, tout au long de la vie de l'animal (Cordonnier et Fontaine, 2005). Leur durée de vie est plus courte que celle des hématies puis qu'elle est en moyenne de 9 à 12 jours. Une partie des plaquettes circulantes est séquestrée dans la rate et peut être libérée dans le sang par contraction splénique. Les plaquettes en fin de vie sont phagocytées par des macrophages dans la rate, et dans une moindre mesure, dans le foie et dans la moelle osseuse (**Deldar, 1998**).

**Interprétation :**

Le taux sanguin de plaquettes s'exprime en plaquettes par millimètres cubes de sang (pqt/mm<sup>3</sup>)

-Une thrombopénie, c'est-à-dire un nombre anormalement bas de plaquettes, peut- être due à :

\*une synthèse insuffisante : lors d'une atteinte de la moelle osseuse, par exemple.

\*une perte excessive: par hémorragie ou par consommation excessive de plaquettes, comme c'est le cas lors de Coagulation IntraVasculaire Disséminée (CIVD).

-Une thrombocytose, c'est-à-dire un nombre anormalement élevé de plaquettes, a différentes origines :

\*artéfactuelle: des fragments cellulaires provenant d'érythrocytes ou de leucocytes peuvent engendrer une pseudothrombocytose.

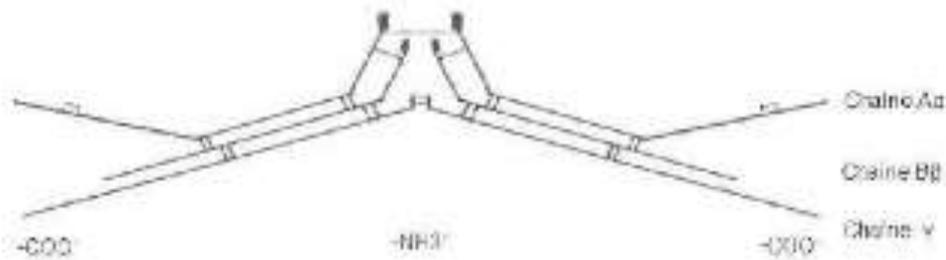
\*la thrombocytose physiologique: elle correspond à la mise en circulation des plaquettes normalement séquestrées dans la rate, par contraction de cette dernière (**Wardyn et al., 2008**).

\*la thrombocytose secondaire : la thrombopoïèse est stimulée de façon exagérée par les cytokines, dans un contexte inflammatoire ou néoplasique (**Sellon et al., 1997**).

## 6 Le fibrinogène :

### 6.1 Structure :

Le fibrinogène, appelé aussi facteur I de la coagulation, est une glycoprotéine plasmatique soluble formée de trois paires de chaînes polypeptidiques différentes ( $A\alpha$ ,  $B\beta$ ,  $\gamma$ ) 2. Leur structure est telle qu'elle empêche l'agrégation de molécules de fibrinogène entre elles par électroréulsion comme le montre la figure 10.



**Figure 10** : Schéma d'une molécule de fibrinogène

*D'après Biochimie de Harper, 25ème édition, Murray, Granner, Mayes, Rodwell*

### 6.2 Fonction :

La fibrine qui intervient durant la deuxième phase de l'hémostase, provient du clivage du fibrinogène par la thrombine (Rand et Murray, 2002). En outre, le fibrinogène joue aussi un rôle dans l'inflammation. Il fait partie des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, car en générant de la fibrine, il permet de séquestrer les lésions et d'initier les processus de cicatrisation (**Eckersall, 2008**).

### 6.3 Régulation :

Ces trois chaînes sont synthétisées par le foie. La fibrine issue du clivage du fibrinogène est dégradée par la plasmine qui peut aussi dégrader directement le fibrinogène (**Rand et Murray, 2002**).

### 6.4 Interprétation :

Le fibrinogène s'exprime en grammes par litre (g/L), en milligrammes par décilitre (mg/dL), ou en micromoles par litre ( $\mu\text{mol/L}$ ). Chez le cheval, une augmentation de la fibrinogénémie, ou hyperfibrinogénémie, marque la présence d'une inflammation aiguë. (**Thèse : intérêt des paramètres biochimique et hématologique chez les équidés, 2014-2015**).

**Tableau 01** : Normes hématologiques chez les équins adultes

Paramètres	équins
Hématocrite(%)	32-53
Hémoglobine (g/dL)	11-19
Globules rouges ( $\cdot 10^6/\mu\text{L}$ )	6-13
Volume corpusculaire moyen (fl)	37-58
CCMH (g /dL)	31-38
TCMH (g /dL)	12-19
Thrombocytes ( $\cdot 10^3 \mu\text{L}$ )	100-350
Leucocytes ( $\cdot 10^3 \mu\text{L}$ )	6-14
Neutrophiles ( $\cdot 10^3 \mu\text{L}$ )	2.3-8.6
Neutrophiles segmentés ( $\cdot 10^3 \mu\text{L}$ )	0-1
Lymphocytes ( $\cdot 10^3 \mu\text{L}$ )	1.5-7.7
Rapport Neutrophiles/lymphocytes)	1.5ou0.8-2.8
Monocytes ( $\cdot 10^3 \mu\text{L}$ )	0-1
Eosinophiles ( $\cdot 10^3 \mu\text{L}$ )	0-1
Basophiles ( $\cdot 10^3 \mu\text{L}$ )	0-0.3
Fibrinogène (g/l)	2-4

$$(\cdot 10^3 \mu\text{L} = \cdot 10^9/\text{L})$$

(Point vétérinaire 2013 4<sup>e</sup> édition sous la direction de Sylvie PETIT (page 17))

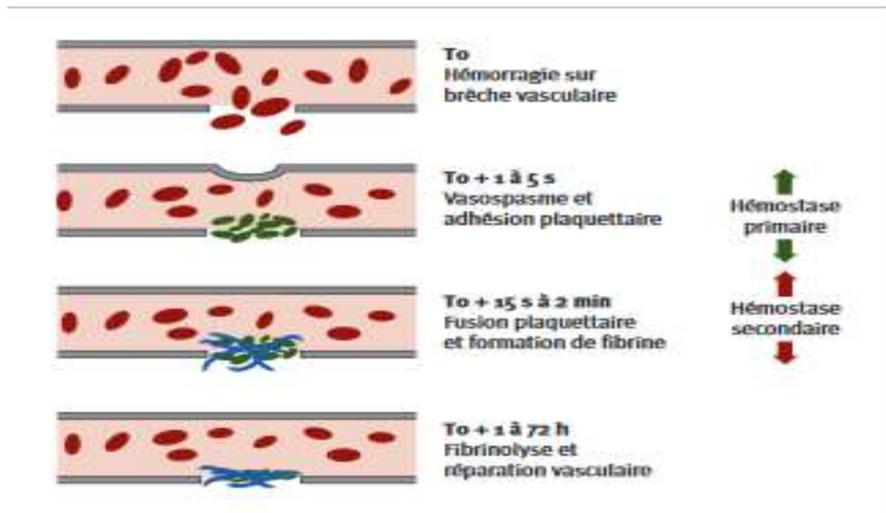
**Remarque** : les normes dépendent du matériel utilisé et des conditions de standardisation de la procédure d'analyse.

*Chapitre -2 -  
La physiologie de l'hémostase :*

L'hémostase physiologique désigne l'ensemble des mécanismes cellulaires et biochimiques qui assurent en permanence le contrôle des saignements consécutifs aux effractions vasculaires et le maintien de la fluidité sanguine dans tout le réseau circulatoire. Trois étapes essentielles se succèdent (figure 11):

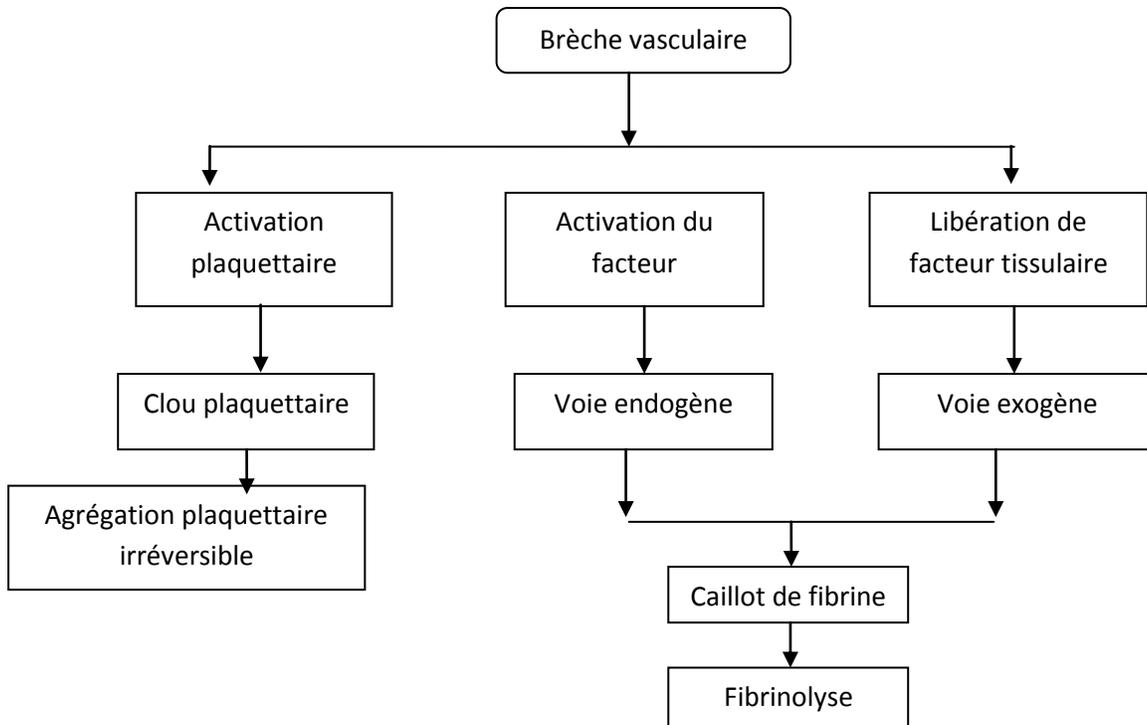
- la formation rapide d'un amas dit "clou" plaquettaire: hémostase primaire ;
- puis sa consolidation par formation d'un réseau de fibrine et d'un caillot sanguin : hémostase secondaire ou coagulation sanguine ;
- enfin, un processus de fibrinolyse qui intervient par la suite, à la fois pour limiter l'extension du caillot et assurer son élimination après répartition des parois vasculaires lésées (figure 12).

Une parfaite harmonie entre les systèmes d'activation et d'inhibition de la coagulation concoure au maintien de l'équilibre hémostatique. Un dysfonctionnement de l'un de ces systèmes pourra induire soit une tendance hémorragique (anomalie du système d'activation), soit une tendance thrombotique (anomalie du système d'inhibition).



**Figure 11:** étapes de l'hémostase

D'après cuyton



**Figure 12** : schéma explicatif de la physiologie de l'hémostase

<http://www.e-semio.uvsq.fr/modules/hemato/img/image026.jpg>

## I. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE (HP)

Elle va conduire à la formation d'un thrombus blanc, qui correspond à un amas de plaquettes sur le lieu de la brèche vasculaire elle met en jeu trois éléments qui vont interagir entre eux :

-le vaisseau (l'endothélium et le sous endothélium)

-les plaquettes

-des facteurs plasmatiques de coagulation (le facteur de Von Willebrand et le fibrinogène).

### 1 les facteurs de l'HP :

#### 1.1 La paroi vasculaire (endothélium + sous endothélium) :

##### 1.1.1 L'endothélium :

Est constitué d'une couche monocellulaire qui tapisse l'intérieur de tous les vaisseaux. Ces cellules synthétisent plusieurs composés vers le courant circulatoire :

- le facteur Willebrand
- la prostacycline (ou PGI<sub>2</sub>) et du monoxyde d'azote (NO), puissants agents anti-agrégants
- l'activateur tissulaire du plasminogène (rôle dans la fibrinolyse). L'endothélium normal est une surface thromborésistante, c'est-à-dire qui prévient toute activation plaquettaire. **(Dr JP Cambus 2002).**

### **1.1.2 Le sous endothélium :**

Est constitué par du collagène, des microfibrilles, de la fibronectine, de l'élastine, une membrane basale. Le sous-endothélium est une surface thrombogène, c'est-à-dire qui entraîne l'activation plaquettaire. **(Dr JP Cambus 2002).**

### **1.2 Les plaquettes (PQ) :**

Les PQ sont produits dans la moelle osseuse par les mégacaryocytes. Dans le sang, les plaquettes sont au nombre de 150 000 à 400000/mm<sup>3</sup>. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours. La PQ est une cellule anucléée, ayant une forme de disque à l'état de repos. Cette cellule est délimitée par une membrane plasmique composée de glycoprotéines et de phospholipides. Dans le cytoplasme, on retrouve des granules denses et des granules alpha. Ces granules contiennent des composés importants qui interviennent dans la phase d'agrégation plaquettaire. **(Dr JP Cambus 2002).**

### **1.2 Les facteurs plasmatiques :**

#### **1.3.1 Le facteur WILLEBRAND (FW) :**

C'est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par la cellule endothéliale et nécessaire à l'adhésion des PQ aux fibrilles sous-endothéliales. Le FW qui s'est lié au sous-endothélium fixe les PQ au niveau d'un site spécifique membranaire: la glycoprotéine Ib. Dans le sang circulant, il est étroitement associé au facteur VIII coagulant auquel il sert de protéine porteuse. De ce fait, le déficit en FW (maladie de WILLEBRAND) s'accompagne d'un déficit en facteur VIII d'intensité variable. On note une augmentation du FW chaque fois qu'il y a stress, exercice physique intense, au cours de la grossesse (synthèse par le placenta), dans les états de détérioration vasculaire, après perfusion intraveineuse lente de MINIRIN® (ce médicament est utilisé pour préparer les patients ayant un déficit modéré en FW à une intervention chirurgicale ou à une ponction d'organe profond). **(Dr JP Cambus 2002).**

**1.3.2 Le fibrinogène :**

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique synthétisée par le foie. Il joue un rôle très important dans la coagulation mais c'est aussi le cofacteur de l'agrégation plaquettaire. **(Dr JP Cambus 2002).**

**2 mises en jeu des différents paramètres de l'HP :**

Cette mise en jeu est rapide, elle aboutit à la formation d'un thrombus blanc de nature plaquettaire qui va colmater la brèche vasculaire. Les diverses phases sont les suivantes :

**2.1 Rupture de la continuité vasculaire, effraction vasculaire :**

Les pertes sanguines pendant les 30 premières secondes sont assez réduites pour augmenter quelque peu par la suite. Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que, immédiatement après l'incision, survient une brève vasoconstriction qui est la conséquence d'une stimulation réflexe des muscles lisses des artérioles situées en amont. Elle favorise l'accumulation locale de substances hémostatiques. La sérotonine et le thromboxane A2 (TXA2) libérés par les plaquettes activées, sont de puissants agents vasoconstricteurs. En même temps, il y a mise en contact de facteur tissulaire (facteur III tissulaire) qui provient de l'extérieur du vaisseau, avec les facteurs plasmatiques de la coagulation. C'est le point de départ de la coagulation qui aboutit à la formation précoce de thrombine. **(Dr JP Cambus 2002).**

**2.2 Adhésivité plaquettaire :**

Les PQ ne se fixent pas sur l'endothélium sain. Par incision du vaisseau, il y a rupture de la couche endothéliale exposant alors les structures sous-endothéliales auxquelles les PQ vont dès lors adhérer par deux réactions :

- adhésion directe des PQ aux fibres de collagène sous-endothéliales (minoritaire)
- adhésion des PQ à des structures sous-endothéliales induites par le facteur WILLEBRAND qui, lié au sous-endothélium, fixe les PQ au niveau de la glycoprotéine membranaire Ib (majoritaire). **(Dr JP Cambus 2002).**

## **2.3 Activation plaquettaire : Elle survient après l'adhésion. Il se produit :**

### **2.3.1 Des changements morphologiques :**

Les PQ fixées aux structures sous-endothéliales perdent rapidement leur structure discoïde. Elles s'étalent sur la paroi vasculaire. Cette déformabilité de la membrane plaquettaire rend possible l'agrégation plaquettaire car lorsque deux PQ activées entrent en contact, elles vont s'efforcer d'étendre au maximum cette surface de contact. **(Dr JP Cambus 2002).**

### **2.3.2 Une synthèse de thromboxane A2:**

À partir des phospholipides plaquettaires, il y a synthèse de thromboxane A2 (TXA2) qui entraîne quasi instantanément la libération du contenu des granules. Cette action n'est pas limitée à la PQ où il a été synthétisé mais s'étend également aux PQ circulantes. Le TXA2 est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. L'ASPIRINE exerce un effet antiagrégant plaquettaire en bloquant la synthèse des précurseurs du TXA2.

### **2.3.3 Une réaction de libération, induite par le TXA2, durant laquelle est sécrété le contenu des granules plaquettaires:**

- SEROTONINE et TXA2, substances vasoactives qui diminuent le diamètre des vaisseaux
- ADP et TXA2 qui entraînent le recrutement in situ de plaquettes circulantes qui vont alors s'accoler aux premières : c'est la phase suivante d'agrégation. **(Dr JP Cambus 2002).**

### **2.3.4 L'apparition d'une activité procoagulante :**

La membrane d'une PQ en train de se contracter acquiert de nouvelles propriétés physico-chimiques favorisant la coagulation. Il y a exposition de phospholipides membranaires spécifiques auxquels les facteurs de coagulation peuvent se fixer. On appelle facteur 3 plaquettaire (F3P) cette fonction de catalyse de la coagulation propre aux PQ en contraction. **(Dr JP Cambus 2002).**

## **2.4 Agrégation :**

L'agrégat plaquettaire va croître par apposition successive de nouvelles plaquettes. Au niveau de la membrane plaquettaire, le complexe glycoprotéinique IIb/IIIa est indispensable. Grâce à ce site, le fibrinogène va se fixer sur la membrane pour former avec le Ca<sup>++</sup> des ponts interplaquettaires qui permettent la formation de l'agrégat. Il se forme finalement un gros amas

plaquettaire, l'agrégat plaquettaire hémostatique, qui arrête en partie l'hémorragie mais qui doit être consolidé par le réseau de fibrine créé par la coagulation. **(Dr JP Cambus 2002).**

## **II. PHYSIOLOGIE DE LA COAGULATION**

La coagulation correspond à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot. Cette conversion est la conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation (tableau 2). **(Dr JP Cambus 2002).**

**Le rôle de la coagulation plasmatique :** La coagulation plasmatique à 2 fonctions:

1. Renforcer le clou hémostatique. En effet, l'agrégat plaquettaire qui arrête provisoirement l'hémorragie a une demi-vie très courte, d'environ 6H. Le renforcement du clou hémostatique résulte de la transformation du fibrinogène en fibrine, grâce à la thrombine. Ceci explique que chez l'hémophilie, dont les plaquettes arrêtent le saignement mais se désagrègent en quelques heures dans le flux sanguin, on observe une reprise hémorragique, car la coagulation plasmatique n'est pas conduite à son terme.

2. Servir de support à la migration des fibroblastes pour la cicatrisation.

**(file:///C:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf).**

### **1 les facteurs de la coagulation-nomenclature :**

Les facteurs de la coagulation ont été découverts et décrits comme une activité biologique présente chez l'homme normal et absente au cours de maladies hémorragiques héréditaires. On leur a attribué un numéro en chiffre romain. On regroupe certains facteurs dans diverses classes, ce qui permet d'évoquer rapidement certains diagnostics **(Dr JP Cambus 2002) :**

#### **1.1 Facteurs synthétisés par le foie :**

La plupart des facteurs de la coagulation sont synthétisés par l'hépatocyte. En conséquence, chaque fois qu'il existera une insuffisance hépatocellulaire sévère, quelle qu'en soit la cause (cancer du foie, cirrhose, hépatite virale, hépatite toxique médicamenteuse) on observera une diminution globale, non sélective de l'activité de tous les facteurs de la coagulation. **(Dr JP Cambus 2002).**

**1.2 Facteurs synthétisés en présence de vitamine K :**

La vitamine K intervient au stade terminal de la synthèse de quatre facteurs de la coagulation: la prothrombine (II), la proconvertine (VII), le facteur Stuart (X), le facteur antihémophilique B (IX). La vitamine K contrôle également la synthèse des protéines C et S qui interviennent dans l'inhibition de la coagulation en inactivant les facteurs V et VIII. En cas de déficit en vitamine K (défaut d'apport alimentaire, ictère par rétention, absorption accidentelle de raticide, prise de médicaments anti-vitamine K, antibiothérapie prolongée qui stérilise la flore microbienne saprophyte intestinale qui synthétise habituellement de la vitamine K dans l'intestin, diarrhée profuse) le foie libère des facteurs de coagulation anormaux, qui ne se lient pas aux phospholipides et que l'on appelle les PIVKA (protein induced by vitamine K absence). Ceci explique l'effet anticoagulant des médicaments anti-vitamine K. **(Dr JP Cambus 2002).**

**1.3 Facteurs consommés au cours de la coagulation :**

Un certain nombre de facteurs de la coagulation sont présents dans le plasma, mais absents du sérum après coagulation. Ce sont les facteurs consommés, qui sont au nombre de cinq:

- le fibrinogène (I)
- la prothrombine (II)
- l'accélérine (V)
- le facteur antihémophilique A (VIII)
- le facteur stabilisant la fibrine (XIII)

Dans certaines circonstances pathologiques (hémolyse importante, traumatisme majeur, incident obstétrical, morsure de serpent, etc...), il peut survenir une activation anormale de la coagulation dans la circulation. C'est une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Le diagnostic sera évoqué devant la chute des seuls facteurs dits consommés et des plaquettes. **(Dr JP Cambus 2002).**

**1.4 Facteurs contact :**

Il s'agit du facteur XII, de la prékallikréine et du kininogène de haut poids moléculaire. Le facteur XII participe à l'activation du plasminogène, le précurseur de la plasmine qui est l'enzyme de la fibrinolyse (voir fibrinolyse). Un déficit même important en facteur XII, en prékallikréine ou

en kininogène n'entraîne jamais d'hémorragie malgré des tests de coagulation in vitro très perturbés (allongement du temps de céphaline-activateur ou TCA). **(Dr JP Cambus 2002).**

### **1.5 Phospholipides et calcium :**

Les phospholipides constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de la coagulation. Ces phospholipides proviennent de deux sources principales, plaquettaire et tissulaire. Au cours de l'activation plaquettaire, la membrane subit des modifications qui lui confèrent un pouvoir catalytique (FP3). La cellule endothéliale libère au cours des blessures et des lésions tissulaires, du facteur III tissulaire ou thromboplastine qui offre une surface catalytique pour les réactions de coagulation. Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation, excepté celle du facteur contact (facteur XII). Il suffit donc de complexer le calcium du sang, par exemple par du citrate de sodium, pour le rendre incoagulable. Cette propriété est utilisée pour anti coaguler le sang destiné aux examens d'hémostase. **(Dr JP Cambus 2002).**

### **1.6 Fibrinogène et facteur stabilisant la fibrine :**

Le fibrinogène est synthétisé par l'hépatocyte. Son taux normal est compris entre 1,5 et 3,5 grammes/litre. Il augmente dans les états infectieux et inflammatoires. Il diminue dans les défauts de synthèse acquis (insuffisance hépatique) ou congénitaux (hypofibrinogénémie congénitale). Il est absent dans les afibrinogénémies congénitales. Le facteur stabilisant la fibrine (XIII) est activé par la thrombine en présence de calcium et crée des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine. **(Dr JP Cambus 2002).**

Tableau 2 : Les facteurs de coagulation

Nom	Numéro	Synthèse	Vit k dépendant	Demi-vie
Fibrinogène	I	Foie	non	3-4j
Prothrombine	II	Foie	oui	3-5j
Proaccélélerine	V	Foie	non	12-36h
Proconvertine	VII	Foie	oui	4-5h
F. Antihémophilique A	VIII	Foie	non	10-14h
F. Atihémophilique B	IX	Foie	oui	24h
F. Stuart	X	Foie	oui	36-48h
F. Rosenthal	XI	Foie	non	2-4j
F. Hageman	XII	Foie	non	
F. Stabilisant la fibrine	XIII	Foie	non	6j
Prékallicréine		Foie ou C.endothéliale		
Kininogène de haut poids moléculaire		Foie ou C.endothéliale		

(Christine MEDAILLE et Alexandra BRIEND-MARCHAL 2008 GUIDE PRATIQUE des analyses biologiques vétérinaire (page209)).

## 2 voies principales de la coagulation :

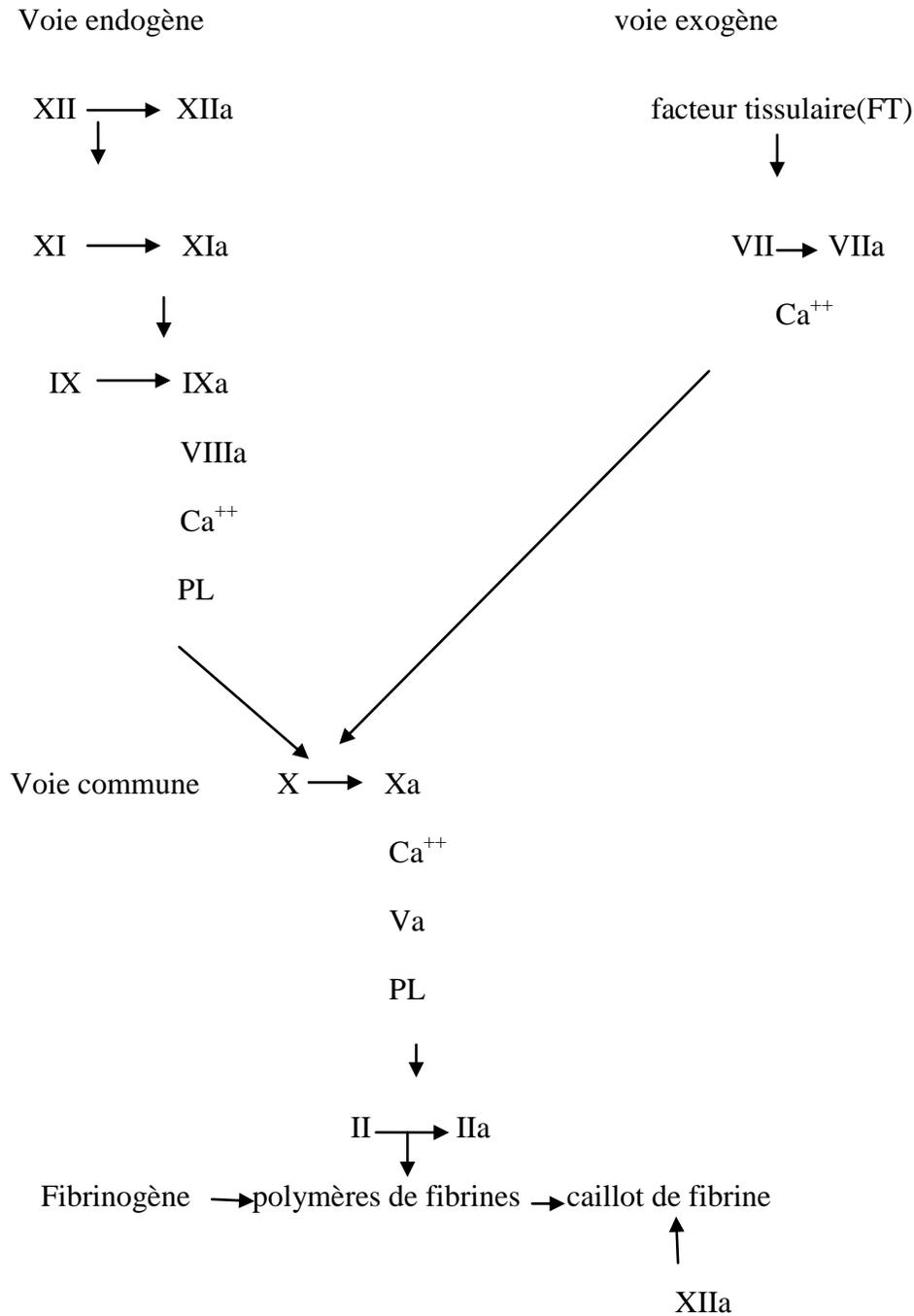
### 2.1 La coagulation IN VITRO :

Dans la coagulation in vitro, il n'y a pas d'interaction entre la voie intrinsèque et la voie extrinsèque. La voie endogène est activée par le contact, en présence de kininogène et de prékallicréine, entre le facteur XII et une surface électronégative (on note le facteur activé avec son numéro suivi d'un a). S'ensuit une cascade de réaction par activation successive des facteurs de la coagulation: le XIa active le IX en IXa. Associé au VIIIa, au calcium et aux phospholipides, le IX entraîne l'activation du X en Xa.

Le X associé au Va, au calcium et aux phospholipides entraîne la transformation de la prothrombine en thrombine, enzyme qui va catalyser la transformation du fibrinogène en fibrine. (file:///C:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf).

La voie exogène est initiée par l'activation du facteur VII par le facteur tissulaire. Ce VIIa va activer le facteur X en Xa.

Chacune de ces voies aboutit à la voie finale commune qui active la prothrombine (II) en thrombine (IIa) transformant le fibrinogène en fibrine (figure 13). (file:///C:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf).



**Figure 13** : schéma des principales voies de la coagulation in VITRO

(Christine MEDAILLE et Alexandra BRIEND-MARCHAL 2008 GUIDE PRATIQUE des analyses biologiques vétérinaire (page210)).

**2.1.1 Consommation des facteurs pendant la coagulation :****2.1.1.1 Les facteurs de coagulation :**

- Le fibrinogène, transformé en fibrine.
- La prothrombine, transformée en thrombine.
- Les facteurs V et VIII, qui sont activés puis dégradés.

(file:///C:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf).

**2.1.1.2 Les cofacteurs :**

- Le facteur tissulaire dans le complexe d'initiation (VIIa+FT).
- Le facteur VIII, dans le complexe de propagation.
- Le facteur V, dans le deuxième complexe d'amplification. (file:///C:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf).

**2.1.2 Antivitamines K et facteurs de la coagulation :****2.1.2.1 Physiologiquement :**

Les facteurs II, VII, IX, X, protéine C et protéine S sont modifiés après leur synthèse: la vitamine K permet le rajout d'une deuxième fonction acide carboxylique (COO<sup>-</sup>) au carbone gamma pour les rendre plus anioniques. Cette modification permet la fixation d'une valence de calcium qui se fixe de l'autre côté sur les phospholipides.

(file:///C:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf).

**2.1.2.2 L'antivitamine K :**

En présence d'antagonistes de la vitamine K, cette carboxylation est partiellement ou totalement inhibée : les facteurs de coagulation ne peuvent plus se fixer sur les phospholipides et on observe un syndrome hémorragique.

(file:///C:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf).

**2.2 La coagulation II VIVO :**

la voie extrinsèque, dominante in vivo, est initiée lors de la libération du facteur III tissulaire ou thromboplastine par les cellules endothéliales et sous-endothéliales en regard de la

lésion vasculaire ;- la voie intrinsèque ne faisant intervenir que des éléments sanguins est déclenchée par le contact des facteurs de coagulation avec des surfaces de polarité négative comme les phospholipides des membranes plaquettaires et le collagène endothélial, ou avec les parois des tubes de prélèvement. In vivo, cette phase de contact est d'importance secondaire. Les déficiences en facteur XII entraînent rarement des troubles de l'hémostase cliniquement décelables. La voie intrinsèque est activée essentiellement par une rétro activation de la thrombine sur les facteurs V, XI et VIII (figure 14) .Les points clés de l'hémostase secondaire sont :

- Une organisation en cascade qui permet une amplification maximale des réactions chimiques ;
- L'importance de certaines molécules "carrefour" comme le facteur X et la thrombine ;
- La nécessité d'ions calcium à de nombreuses étapes, qui explique les propriétés anticoagulantes des chélateurs du calcium (oxalates, citrate, EDTA) utilisés pour la conservation des échantillons sanguins.

L'ensemble des réactions aboutit à une voie commune de la cascade enzymatique de coagulation, qui s'achève par l'hydrolyse du fibrinogène en fibrine soluble puis insoluble, formant un caillot sanguin stable en regard du clou plaquettaire. Ce caillot se rétracte ensuite en 20 à60 minutes et assure l'étanchéité de la paroi vasculaire jusqu'à la répartition de cette dernière. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

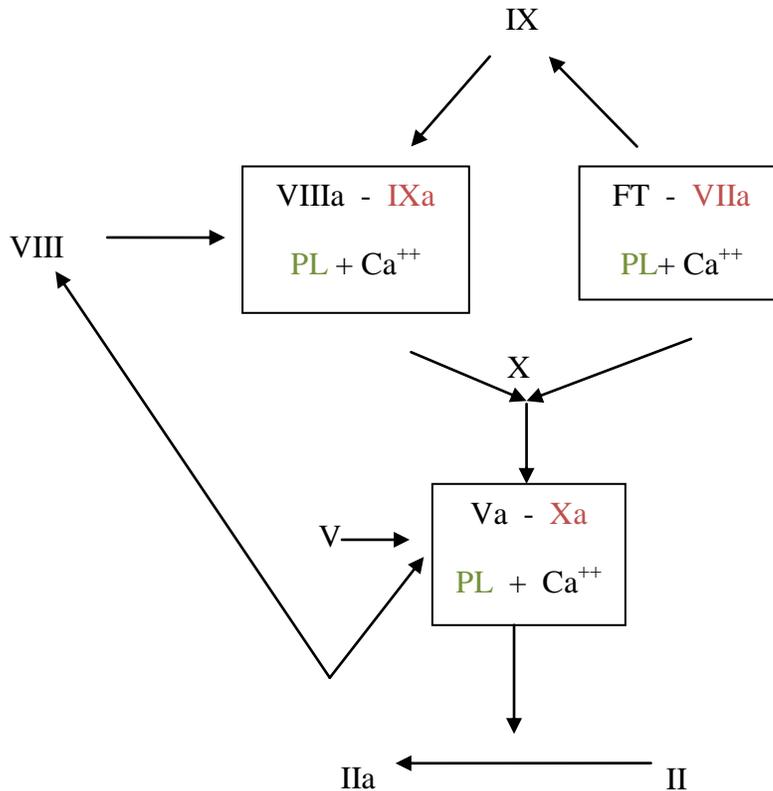


Figure 14 : Schéma globale de la coagulation in VIVO

<file:///C:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf>

### 3. Mise en jeu des facteurs de la coagulation :

La coagulation est une cascade d'activations enzymatiques: un proenzyme est activé par protéolyse et ce facteur activé active à son tour un autre proenzyme intervenant à un stade ultérieur selon le schéma simplifié ci-dessous. Le stade ultime est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble, responsable du changement d'état physique du sang qui passe ainsi de l'état liquide à l'état solide. (Dr JP Cambus 2002).

**4. le système de régulation de la coagulation :****4.1. Nécessite d'un système de régulation :**

Les facteurs de la coagulation sont présents en excès dans le sang. Etant donné le caractère auto-catalytique des réactions de coagulation, l'activation des facteurs se propagerait de proche en proche s'il n'existait des mécanismes régulateurs puissants. **(Dr JP Cambus 2002).**

**4.2. Mécanisme non spécifique :**

La coagulation reste focalisée à la surface du thrombus blanc plaquettaire qui adhère à la paroi du vaisseau. L'excès en facteurs de coagulation activés est dispersé par le flux sanguin. Par ailleurs, la fibrine adsorbe la thrombine et l'inactive. **(Dr JP Cambus 2002).**

**4.3. L'antithrombine et l'alpha-2-macroglobuline :**

L'antithrombine est l'inhibiteur fondamental de la coagulation. Son action s'exerce au niveau de la thrombine et de tous les enzymes activés de la coagulation. Un déficit même modéré en antithrombine constitue un facteur de risque de thrombose important. La vitesse d'inhibition par l'antithrombine des enzymes activés est considérablement accélérée par l'héparine: l'antithrombine est le cofacteur de l'héparine. L'alpha-2-macroglobuline quant à elle, supporte environ 30% du pouvoir anti-trombinique du plasma. **(Dr JP Cambus 2002).**

**4.4. Le système protéine c - protéine s -thrombomoduline :**

La protéine C est un inhibiteur de la coagulation vitamine K dépendant. L'activation de la protéine C est assurée par la thrombine liée à la thrombomoduline enchâssée dans l'endothélium. La protéine C activée détruit les facteurs Va et VIIIa en présence de son cofacteur, la protéine S également vitamine K dépendante. Il existe des déficits congénitaux en protéine C ou en protéine S, qui s'accompagnent en général d'accidents thromboemboliques récidivants. **(Dr JP Cambus 2002).**

**III. Physiologie de la fibrinolyse :**

Cette dernière phase intervient après la coagulation pour éliminer le clou hémostatique formé de fibrine et d'une façon générale tous les dépôts fibrineux qui peuvent se former dans l'organisme quelle que soit leur localisation. **(Dr JP Cambus 2002).**

### 1. les facteurs des fibrinolyse: plasminogène et plasmine :

Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine. Il est synthétisé par l'hépatocyte. La conversion du plasminogène en plasmine peut se faire grâce à de nombreux activateurs (figure 15) :

1.1. L'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA: c'est le principal activateur. Il est synthétisé et stocké par les cellules endothéliales des vaisseaux et libéré sous l'influence du stress, de l'exercice physique, de l'anoxie, de la stase, de l'acidose, de l'adrénaline. Il peut être synthétisé par génie génétique (tPA recombinant ou rtPA) et utilisé comme médicament thrombolytique

1.2. La pro-urokinase: sa concentration plasmatique est faible. Elle est transformée en urokinase active sous l'action de la plasmine.

1.3. L'urokinase: elle est synthétisée par le rein et éliminée dans les urines. On l'utilise en thérapeutique thrombolytique après obtention à partir d'urine humaine ou par culture de cellules rénales embryonnaires.

1.4. Le facteur XIIIa et la kallikréine : Leur action est modeste par rapport aux autres activateurs

1.5. La Streptokinase est un activateur médicamenteux : obtenu à partir de cultures de streptocoques  $\beta$ -hémolytiques. C'est une substance antigénique qui provoque l'apparition d'anticorps. (Dr JP Cambus 2002).

### 2. les inhibiteurs de la fibrinolyse :

Il existe également des inhibiteurs. Le principal est représenté par l' $\alpha$ -2-anti-plasminique qui est capable de neutraliser très rapidement la plasmine libre non fixée sur le caillot de fibrine. Le second inhibiteur, l' $\alpha$ -2-macroglobuline, est d'action plus modeste. Le PAI est un inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il existe également des inhibiteurs médicamenteux, utilisés en cas d'hémorragie importante au cours des thrombolyse thérapeutiques: aprotinine, acide tranexamique, acide epsilon-amino-caproïque. (Dr JP Cambus 2002).

### 3. mise en jeu des facteurs de la fibrinolyse :

La plasmine solubilise le caillot en réalisant de multiples scissions protéolytiques. Au cours de cette protéolyse apparaissent des produits de dégradation de la fibrine (D-Dimères). La

libération éventuelle de plasmine dans le plasma est suivie de sa neutralisation immédiate par son principal inhibiteur naturel, l'alpha2-anti-plasmine. En cas de débordement de cet inhibiteur dans les fibrinolyse thérapeutiques ou les hyper fibrinolyse pathologiques, la plasmine libre peut dégrader le fibrinogène avec apparition de PDF (produits de dégradation du fibrinogène), le facteur V et le VIII. **(Dr JP Cambus 2002).**

#### **4. Systèmes de régulation :**

- L'anticoagulant naturel le plus puissant est une enzyme circulante d'origine hépatique, l'antithrombine III qui assure 50 à 70 % de l'inhibition naturelle de la thrombine, ainsi que les facteurs IX, X, XI et XII de la cascade de coagulation. Son cofacteur naturel, l'héparine, peut intensifier son activité jusqu'à 2 000 fois.
- Les principaux agents d'inhibition de la fibrinolyse et de stabilisation du caillot sont le plasminogen activatorinhibitor(PAI) d'origines endothéliale et plaquettaire, qui inactive le tPA et l'a-antiplasmin qui exerce une inhibition compétitrice sur le plasminogène contenu dans le caillot.
- Enfin, la protéine C, synthétisée par le foie et vitamine K-dépendante, a une action à la fois inhibitrice sur la coagulation, par inactivation des facteurs V et VIII, et promotrice sur la fibrinolyse, par interférence avec le PAI.
- De plus, de multiples phénomènes d'autorégulation et d'auto-amplification interviennent entre les différents agents de l'hémostase et de la fibrinolyse. Ainsi, la thrombine, agent final de la cascade de coagulation, exerce des effets activateurs en amont sur les facteurs V, VIII et XI, ainsi que sur l'agrégation plaquettaire. À l'inverse, les produits de dégradation de la fibrine, lorsqu'ils sont présents en grande quantité, peuvent avoir un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, et la synthèse de thrombine et de fibrine.
- Ces nombreuses interactions et régulations réciproques font de l'hémostase un phénomène physiologique complexe en équilibre fragile. La moindre perturbation dans la production, la consommation ou l'activation des thrombocytes ou des facteurs plasmatiques de coagulation et de régulation est susceptible de déclencher des déséquilibres sévères entre la formation et l'élimination de la fibrine, avec à la clé un défaut d'hémostase primaire ou secondaire (saignements), ou, à l'inverse, une activation excessive de la coagulation (thromboses

vasculaires, coagulation intravasculaire disséminée [CIVD]). (Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177).

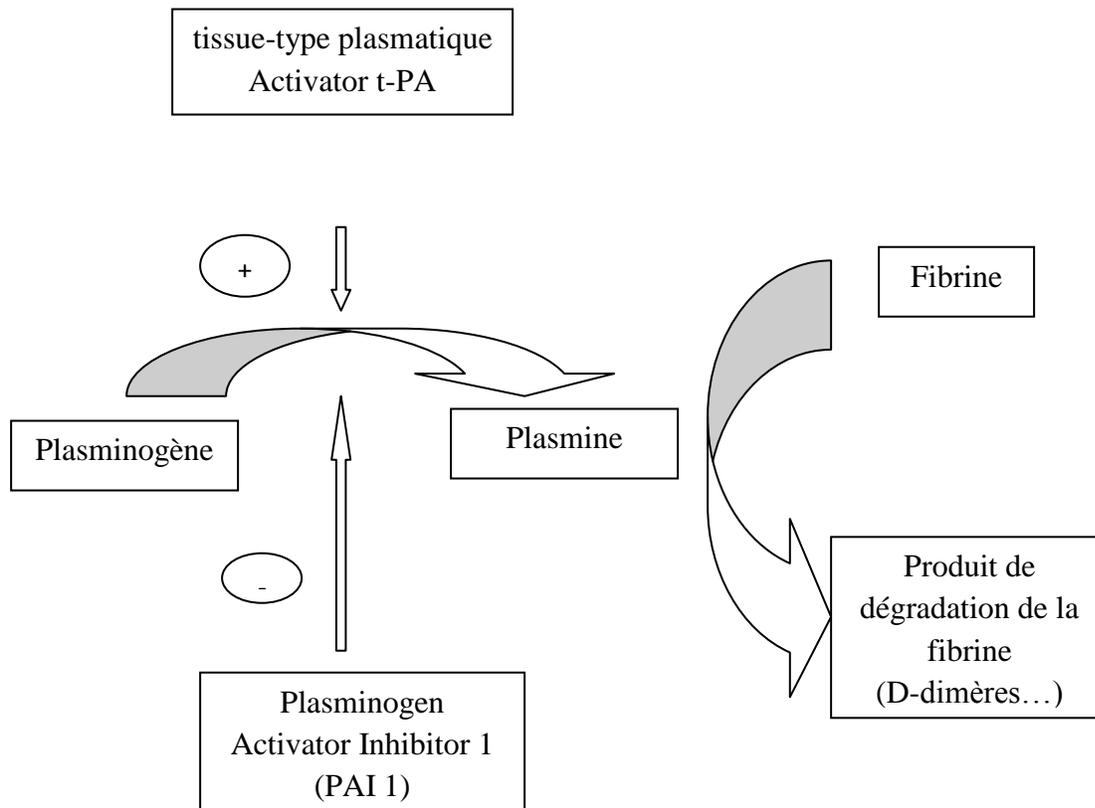


Figure 15 : Schéma simplifié de la fibrinolyse

<http://www.pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=1401&fi=0>

## *Chapitre -3-*

*Les causes et les mécanismes  
des perturbations du fonction  
hémostatique :*

:

Très fréquents chez les chevaux atteints d'une affection digestive inflammatoire ou opérés de coliques, les troubles de l'hémostase peuvent influencer sur le pronostic vital de l'animal .il convient donc de connaître les principales maladies qui peuvent en compromettre le fonctionnement.

Les troubles de l'hémostase représentent chez le cheval, comme chez les autres espèces une entité pathologique à la fois divers et incomplètement cernée .ils peuvent être suspectés de façon très ponctuelle chez un animal en bonne santé présentant une tendance inhabituelle au saignement, ou apparaître au cours de l'évolution d'une affection septique ou métabolique sévère.

Des études à large échelle ont mis en évidence une prévalence très significative du déséquilibre de l'hémostase chez les chevaux atteints d'une affection digestive inflammatoire ou opérés de coliques, et souvent une relation avec le pronostic vital .ces troubles sont également observés lors d'une affection septique ou de syndrome paranéoplasique.

Enfin, leur présence peut compromettre la réalisation ou les suites d'un acte chirurgicale ou diagnostic invasif. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n°178**).

### **1 Troubles de l'hémostase primaire :**

La fonction hémostatique primaire peut être altérée soit par une quantité insuffisante de plaquettes circulantes soit par défaut d'activation de ces dernières.

#### **1.1 Thrombocytopénie liée à une consommation excessive, à une perte massive ou à une destruction immunitaire des plaquettes :**

Une thrombocytopénie (inférieure à  $100.10^9$  plaquettes/l) résulte beaucoup plus souvent d'une consommation excessive, d'une perte massive ou d'une destruction immunitaire des plaquettes que d'un défaut de production.

La consommation excessive de plaquettes circulantes est une complication possible d'un trouble de la coagulation, quelle qu'en soit la nature.

Elle peut aussi survenir à la suite d'une Vasculite étendue c'est le cas, par exemple, lors de purpura hémorragique secondaire à certaines infections à streptocoques.

Lors d'une hémorragie massive, une baisse de la numération plaquettaire peut survenir en même temps que l'anémie.

Les thrombocytopénie par destruction périphérique à médiation immunitaire peuvent être primaires (idiopathique, néotale) ou, beaucoup plus souvent, secondaires à une administration médicamenteuse (phénylbutazone, sulfamidés, pénicilline G), à une infection systémique (anémie infectieuse, ehrlichiose) ou encore à un phénomène néoplasique, en particulier le lymphosarcome.

Une thrombocytopénie par séquestration splénique peut aussi être observée lors de toute affection s'accompagnant de splénomégalie, qu'elle soit tumorale, infectieuse, parasitaire (babésiose) ou hémodynamique (insuffisance cardiaque, congestion passive à la suite d'un déplacement de colon à gauche). (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n°178**).

### **1.2 Thrombocytopénie par défaut de production :**

De rares cas de thrombocytopénie par défaut de production ont été décrits chez le cheval, associés à des maladies myéloproliférative, à des intoxications (œstrogène, phénylbutazone, chloramphénicol) ou, très rarement, à des maladies auto-immunes avec une destruction de mégacaryocytes, précurseurs plaquettaires médullaires. Dans ces affections, une anémie et/ou une pancytopénie sont généralement présentes et dominant le tableau biologique. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n°178**).

### **1.3 Déficiences de l'hémostase primaire sans anomalie de la numération plaquettaires :**

Des déficiences de l'hémostase primaire peuvent occasionnellement être observées sans anomalie de la numération plaquettaire. La présence de pétéchies et l'allongement du temps de saignement constituent alors les principaux signes d'appel :

-Une Thrombasthénie héréditaire, dite a« maladie de Glanzmann », est occasionnellement observée chez le cheval .il s'agit d'une mutation génétique affectant les récepteurs plaquettaires du fibrinogène, qui empêche l'activation des thrombocytes et la stabilisation du clou plaquettaires ;

-Une déficience du facteur de Von willebrand, nécessaire à l'adhésion plaquettaires sur le collagène sous-endothélial vasculaire a aussi été décrite dans les races quarter horse et pur-sang.

## **Chapitre -3- Les causes et les mécanismes des perturbations du fonction hémostatique**

Plusieurs types de maladies de Von Will-brand sont rapportés : il peut s'agir d'un déficit quantitatif en facteur de Von will-brand ou d'une anomalie qualitatif, parfois acquise, le rendant non fonctionnel.

Certains formes de maladie de Von willebrand sont associées à un déficit en facteur VIII de la coagulation.une perturbation de l'hémostase secondaire est alors associées aux anomalies de la fonction plaquettaire. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n 178**).

**Tableau03** : principales causes des troubles de l'hémostasie primaire et mécanismes impliqués

### H mostasie primaire

Thrombocytopénie	
Destruction périphérique	Auto-immune ou à médiation immune : -primaire : idiopathique/néonatale -secondaire : toxique (phénylbutazone, sulfamides, pénicilline G), infectieuse (anémie infectieuse équine, ehrlichiose), paranéoplasique (lymphosarcome)
Consommation excessive	Vasculite (purpura, artérite virale) Syndrome urémique hémorragique Secondaire à un trouble de la coagulation
Défaut de production	Myélopathie infectieuse, toxique, tumorale, immune
Artefact de mesure (première cause de thrombocytopénie)	
Dysfonction plaquettaire	
Thrombasthénie de Glanzmann	Souvent héréditaires
Maladie de Von willebrand	Rares

## **2 Perturbations de l'hémostasie secondaire :**

Les perturbations de l'hémostasie secondaire se manifestent aussi bien par défaut que par excès et ont des origines très diverse : septique, traumatique, métabolique, toxique ou héréditaires. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n 178**).

### **2.1 Coagulation intra vasculaire disséminée :**

Une activation massive, non réglée de la coagulation sanguine et de fibrinolyse, sans rapport avec une lésion vasculaire ni localisation précise, caractérise la coagulation intra vasculaire disséminée.

### **Chapitre -3- Les causes et les mécanismes des perturbations du fonction hémostatique**

---

Chez le cheval l'activation de la coagulation par les endotoxines circulantes est la principale cause de cette affection grave qui n'apparaît pas de façon isolée, mais généralement en complication d'une affection gastro-intestinale sévère d'une chirurgie digestive, d'un sepsis systémique ou d'un état de choc avancé.

Parfois, un état de CIVD chronique et d'expression plus discrète s'installe au cours de l'évolution d'une affection rénale ou digestive chronique, d'un syndrome paranéoplasique ou hémolytique.

Les endotoxines bactériennes sont capables de stimuler directement le facteur XII, mais l'initiation de la CIVD se fait en majeure partie par l'activation des macrophages qui libèrent des cytokines à activité procoagulante (tumor necrosis, prostaglandines) et pro-agrégante (platélet activating factor).



**Figure 16:** photos de pétéchie sur la muqueuse de la conjonctivite palpébrale.



**Figure17 :** photo de pétéchie sur la muqueuse du septum nasal

### Chapitre -3- Les causes et les mécanismes des perturbations du fonction hémostatique

La libération massive et persistance de la thrombine activée dépasse les capacités de régulation de l'antithrombine III, dont les réserves s'épuisent, et se solde par la formation de multiples micro thrombus responsable de nécrose ischémique rénale, digestive ou encore digitale.

Pendant cette phase, qui peut bien rester transitoire et subclinique que s'accompagner de signes généraux sévères, le cheval est prédisposé à développer une thrombose des gros vaisseaux lors de la moindre effraction pariétale, même une simple prise de sang.

A terme, l'épuisement des facteurs de coagulation circulants et des plaquettes, associé au rétrocontrôle négatif exercé sur la coagulation par les produits de dégradation de la fibrine, entraîne une déficience de l'hémostase à la fois primaire et secondaire.

Cette dernière étape, marquée par une hypocoagulabilité sanguine générale et l'apparition de saignements disséminés et incoercible, est très souvent fatale. (Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n°178).

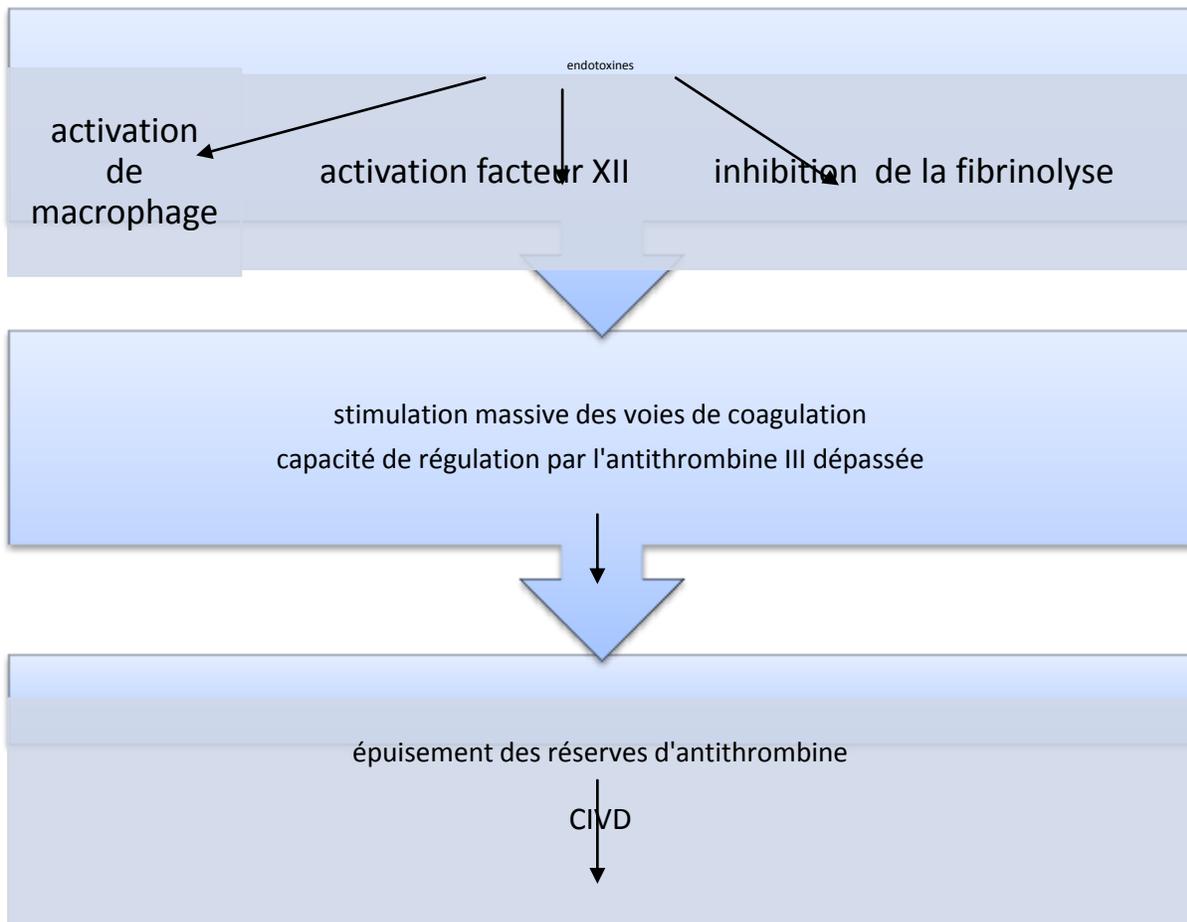


Figure 18:schéma de mécanismes d'installation de la coagulation intra vasculaire disséminé

### **2.2 Intoxications aux caumariniques :**

Les intoxications aux caumariniques entraîne une inhibition de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation vitamine k-dépendants (II, VII, IX, X).la demi-vie du facteur VII étant la plus brève.la voie extrinsèque de la coagulation est affectée la première.

La fraction circulante libre des coumariniques étant responsable de leur toxicité, cette dernière est accentuée par une hypoprotéïnémie ou la présence de substances se fixant de façon compétitive sur les protéines plasmatiques, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

En médecine équine, les anticoagulants coumariniques ne sont plus utilisés comme principes thérapeutiques et les intoxications sont essentiellement d'origine alimentaire : ingestion directe de céréales traitée aux rodenticides à forte concentration ou consommation de coumarinique « naturels » dans des fourrages fermentés.

En raison des doses toxiques nécessaires assez importantes et de la synthèse naturelle de vitamine k dans le colon.ces intoxications restent rare chez le cheval. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n°178**).

### **2.3 Insuffisance hépatique :**

L'absorption digestive de la vitamine k étant conditionnée par la présence de bile, une insuffisance hépatique et/ou une cholestase sévère, qu'elle soit aigues ou chroniques, ont des conséquences semblables à celles d'une intoxication coumariniques, à savoir une déplétion progressive des facteurs de coagulations vitamine k-dépendants.

Si, de façon paradoxale, la concentration circulante d'antithrombine III est généralement beaucoup moins affectée par l'insuffisance hépatique, elle est néanmoins réduite par des pertes protéiques massives et chroniques, une entéropathie exsudative ou un syndrome néphrotique peuvent ainsi favoriser l'installation insidieuse d'un état d'hypercoagulabilité et une prédisposition aux thromboses vasculaires, sans activation massive de la coagulation comme dans la CIVD, mais par déficience de l'activité anticoagulante plasmatique naturelle. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n°178**).

### **2.4 Affections héréditaires :**

De rares affections héréditaires peuvent affecter la synthèse des facteurs VIII, IX, XI et prékallitréine, et altèrent spécifiquement le déroulement de la voie intrinsèque de la coagulation.

### **Chapitre -3- Les causes et les mécanismes des perturbations du fonction hémostatique**

L'hémophilie a, déficience héréditaire en facteur VIII, est décrit dans les races pur-sang, trotteur et quarter horse. sa transmission sur le mode autosomal récessif est liée au chromosome X et atteint essentiellement les males.

Les individus touchés manifestent généralement des signes cliniques assez sévères et leur espérance de vie est très réduite.

La déficience en prékallicroïne a été décrite dans quelque lignées de chevaux belges et de chevaux miniatures. son expression clinique est généralement très fruste, probablement en raison du rôle amplificateur mais non déterminant de prékallicroïne dans le déroulement de la voie intrinsèque de la coagulation. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n 178**).

Tableau04 : principales causes des troubles de l'hémostasie secondaire et mécanismes impliqués

H�mostasie secondaire		
<b>Non-régulation coagulation/fibrinolyse</b>	CIVD	Deux stades : activation excessive de la coagulation (thromboses) puis épuisement des facteurs (hypocoagulabilité, diathèse hémorragique)
<b>Défaut de synthèse de facteurs de coagulation</b>	*insuffisance hépatique cholestase avec défaut d'absorption digestive de la vitamine k *intoxication aux coumariniques	Période de latence avant apparition des troubles de la coagulation
<b>Déficit héréditaire en facteurs de coagulation</b>	H�mophilie A Autres : Pr�kallicroïne, IX, XI	Voie intrinsèque surtout
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.		

*Chapitre -4-*

*Diagnostic et Thérapeutique  
des troubles de l'hémostase*

Face à des signes cliniques de trouble de l'hémostase, il convient d'abord d'identifier les déficits fonctionnels présents avant de rechercher l'étiologie et d'instaurer des mesures thérapeutiques.

Dans cette partie, les moyens du diagnostic fonctionnel et étiologique et les principes de traitement des troubles de l'hémostase chez les équidés vont être abordés.

### **1 Approche diagnostique :**

Des circonstances très variées peuvent conduire à suspecter l'hémostase chez un cheval :

- des saignements spontanés, même modérés, sans cause identifiable (épistaxis, hématurie, méléna, hyphéma, hémarthrose) ;
- La formation d'hématomes sous-cutanés lors de traumatismes mineurs ou de ponctions veineuses correctement réalisées ;
- Des saignements capillaires de durée inhabituelle sur une plaie simple, exempte de lésion vasculaire étendue ou après un traumatisme bénin sur une muqueuse (figure 19).
- La formation de thromboses vasculaires sans phlébite associée ;

C'est souvent la répétition de ces incidents, a priori banals, qui peuvent laisser suspecter un déficit de la fonction hémostatique.

La présence de pétéchies sur les muqueuses est généralement révélatrice d'un trouble de l'hémostase primaire ou d'une vasculite. ces microhémorragies sous-conjonctivales résultent d'une fragilisation de l'intégrité vasculaire et/ou d'une incapacité de l'organisme à colmater les fuites capillaires qui surviennent en permanence de façon physiologique. une thrombocytopénie peut être en cause lorsqu'elle est assez sévère (numération plaquettaire inférieure à  $30.10^9$ ).

Les zones privilégiées d'observation des pétéchies sont les muqueuses nasales et oculaires, et, secondairement, les muqueuses buccales et génitales.

Les autres signes évocateurs de troubles de l'hémostase sont la présence d'hématomes sous-cutanés étendus, d'hémarthroses, d'un saignement anormalement prolongé sur une plaie chirurgicale ou à la suite d'une ponction veineuse.

Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques.

Seuls les tests fonctionnels permettent d'identifier précisément laquelle des deux étapes de l'hémostase est déficiente, si ce n'est les deux.

L'apparition de thromboses vasculaires multiples et/ou étendues chez un cheval atteint d'une affection digestive ou septique majeure est fortement évocatrice d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Celle-ci peut également être suspectée lors d'apparition de signes de fourbure, de colique (ischémie digestive) ou d'azotémie aiguë (thrombose rénale).

Dans ces situations, les examens complémentaires à mettre en œuvre ont deux objectifs successifs : en l'occurrence, confirmer la présence d'un trouble de l'hémostase et rechercher ses causes. (Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177).

## **2 Exploration :**

### **2.1 Prélèvement de sang par ponction veineuse à des fins d'analyse en hémostase :**

L'obtention d'un échantillon sanguin de qualité est à la base de tout résultat d'analyse fiable. Toutes les procédures inadéquates relatives à la ponction, à l'identification, à la manipulation, à la conservation et au transport des échantillons peuvent entraîner la production de résultats erronés. (Hémostase-Règle de pratique deuxième édition 2008 page 8).

### **2.2 Tube de prélèvement :**

Les tubes de prélèvement doivent être en plastique inerte.

Anticoagulant pour échantillon en hémostase ; il est recommandé d'utiliser l'anticoagulant de choix en hémostase soit, une solution tamponnée de citrate de sodium. (Hémostase-Règle de pratique deuxième édition 2008 page 9).

## **3 Tests fonctionnels :**

### **3.1 Temps de saignement :**

Le temps de saignement évalue l'hémostase primaire. Il consiste à mesurer le délai de formation du clou plaquettaire, matérialisé par l'arrêt de l'écoulement du sang capillaire à travers une petite entaille cutanée (tableaux 5 et 6). Il peut être réalisé sur la muqueuse labiale, la peau de l'encolure ou sur celle de la partie proximale du canon, préalablement tondu et désinfecté. Une entaille est pratiquée avec une aiguille fine de 19 G ou de 21 G, ou avec un instrument simplat

pour faire perler une goutte de sang. Celle-ci est délicatement recueillie sur un papier absorbant, sans toucher la peau ou la muqueuse, pour ne pas abimer le clou plaquettaire en formation.

L'opération est réitérée jusqu'à l'arrêt de la formation des gouttes de sang.

La durée normale du temps de saignement chez un cheval adulte est de l'ordre de 4 à 7 minutes. La même procédure effectuée sur un cheval témoin peut aider à interpréter le résultat. Le temps de saignement est prolongé en général au-delà de 10 minutes lors de thrombocytopenie (taux plaquettaire inférieur à  $40 \times 10^9/l$ ). Dans les cas décrits de Thrombasthénie, il est très nettement allongé (supérieur à 60 minutes).

En pratique, ce test est délicat à interpréter et assez peu mis en œuvre. Le vétérinaire demande souvent directement une numération plaquettaire.

Cependant, le temps de saignement constitue le seul examen fonctionnel de l'hémostase primaire réalisable en première intention et reste indiqué pour toute exploration approfondie de l'hémostase, avec ou sans anomalie de la numération thrombocytaire. Des tests de laboratoire évaluent les paramètres fonctionnels plaquettaires (agrégation, activation) sur des échantillons sanguins. Cependant, ils sont encore peu disponibles pour les vétérinaires. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).



Figure 20: les hématomes, les suffisions sous-cutané et les hémarthroses sont des signes évocateurs de troubles de l'hémostase.

Cliché : clinique de Grosbois.



Figure 19: photos d'un saignement inhabituellement prolongé après un traumatisme bénin de la muqueuse nasale peut être l'un des premiers signes de troubles de l'hémostase.

Cliché : clinique de Grosbois.

### 3.2 Temps de coagulation :

Les temps de coagulation évaluent de façon spécifique chaque voie de la cascade de coagulation. La fiabilité de leur mesure est dépendante des conditions de prélèvement et de traitement de l'échantillon, par exemple un tube citraté, centrifugé dans la demi-heure et analysé dans les 4 heures suivantes, ou congelé et envoyé par transport rapide sous couvert du froid. Le prélèvement veineux ne doit pas contenir de particules tissulaires susceptibles d'activer la coagulation. Il convient que la ponction veineuse soit franche. Idéalement, deux tubes vacutainer sont remplis successivement, mais seul le second est utilisé. Certains laboratoires demandent également de coupler le prélèvement avec celui d'un cheval témoin prélevé et préparé dans les mêmes conditions. Un allongement de temps de coagulation du cheval de plus de 25 % par rapport au témoin est alors considéré comme significatif. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

### 3.3 Temps de Quick :

Le temps de Quick (temps de prothrombine) explore les voies extrinsèque et commune de la coagulation, c'est-à-dire les facteurs II, VII, X, le facteur tissulaire et le fibrinogène. Il consiste à mesurer le temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté recalcifié en présence de thromboplastine tissulaire, qui déclenche l'activation du facteur VII. Un temps de Quick anormalement long, au-delà de 15 secondes en moyenne, est la première anomalie de l'hémostase observée lors d'intoxication aux anticoagulants coumariniques, de déficience en vitamine K, d'insuffisance hépatique ou de traitement à l'héparine. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

### 3.4 Temps de céphaline activée :

Le temps de céphaline activée (TCA, activated partial thromboplastin time) évalue l'intégrité de la voie de la coagulation, à savoir les facteurs II, VIII, IX, X, XI, XII et le fibrinogène. Il est anormal au-delà d'environ 64 secondes. L'allongement du TCA survient plus tardivement que celui du temps de Quick dans la plupart des déficiences acquises de la coagulation, en raison de la demi-vie plus longue des facteurs testés.

Un TCA anormalement long avec un temps de Quick normal évoque une déficience spécifique des facteurs VIII, IX ou de la kallikréine. Une affection héréditaire est alors à suspecter. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

**3.5 Temps de thrombine :**

Le temps de thrombine qui évalue la dernière phase de la voie commune de la coagulation, c'est-à-dire la transformation du fibrinogène en fibrine, est moins souvent utilisé. Il est augmenté lors d'hypofibrinogénémie, d'administration d'héparine ou de produits de dégradation de la fibrine(PDF) abondants qui inhibent l'action de la thrombine, comme c'est le cas lors de CIVD. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

**3.6 Dosage des principaux agents de l'hémostase :**

Lorsque les tests fonctionnels révèle une anomalie de l'une ou plusieurs des étapes de l'hémostase, il est possible d'en rechercher la nature par des principaux composants sanguins impliqués dans cette fonction. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

**3.6.1 Numération plaquettaire :**

La numération plaquettaire est réalisée sur un tube EDTA avec les mêmes précautions de prélèvement que pour les temps de coagulation. Le comptage doit être réalisé le plus rapidement possible sur un sang conservé à température ambiante.

La formation d'agrégats plaquettaires fausse fréquemment la numération plaquettaire par les compteurs automatiques. La réitération de la mesure sur un prélèvement en tube citraté et/ou une lecture sur lame sont indispensables pour confirmer une thrombocytopénie.

Une thrombocytopénie modérée (de  $40 \times 10^9/l$  à  $90 \times 10^9/l$ ) n'a pas toujours de répercussion fonctionnelle sur l'hémostase primaire et est parfois observée en l'absence de signes cliniques ou d'allongement du temps de saignement.

Un temps de saignement prolongé qui s'accompagne d'une numération plaquettaire normale s'explique soit par une erreur technique, soit, plus rarement, par une affection altérant les capacités d'agrégation ou d'activation plaquettaire, comme la Thrombasthénie de Glanzmann ou la maladie de Von willebrand. Cette dernière peut être confirmée par le dosage spécifique du facteur de Von willebrand. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

**3.6.1 Dosage du fibrinogène plasmatique :**

-La mesure du fibrinogène plasmatique fait également partie du bilan classique de l'hémostase.

-L'intervalle de référence dépend de la technique utilisée.

-Le fibrinogène plasmatique est bas lors de syndrome fibrinolytique dominant comme en phase évoluée de CIVD. La synthèse hépatique du fibrinogène est aussi stimulée par tout processus inflammatoire chronique, qu'il soit d'origine septique, néoplasique ou immunitaire.

-La fibrinogénémie est donc la résultante de très nombreux mécanismes, ce qui rend son interprétation assez délicate dans le cadre de l'exploration de l'hémostase stricto sensu. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

**3.6.3 Produits de dégradation de la fibrine :**

La concentration plasmatique des PDF s'élève en situation de fibrinolyse anormalement intense. une concentration de 20 à 40 µg/ml n'est pas pathognomonique, et peut être observée lors de thrombose vasculaire, d'une insuffisance hépatique avec une réduction de l'activité phagocytaire ou de fibrinolyse primaire, tandis qu'une concentration supérieure à 40 µg/ml est fortement évocatrice de CIVD. La concentration sanguine en PDF englobe les produits de dégradation de la fibrine par la plasmine et ceux du fibrinogène par la thrombine. Les D-dimères sont des résidus spécifiques de la lyse de la fibrine. Des tests semi-quantitatifs et quantitatifs des D-dimères ont été validés, mais ne sont pas encore utilisables en routine en médecine équine. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

**3.6.4 Activité de l'antithrombine III :**

-L'activité sanguine de l'antithrombine III est un paramètre très intéressant à suivre, surtout dans les situations pré- disposantes à l'apparition d'une CIVD.

-La baisse marquée de l'antithrombine III en dessous de 80% de sa valeur normale est un signal précoce d'évolution vers un état d'hypercoagulabilité, à un stade où l'administration d'héparine seule ne va plus être suffisante pour prévenir les thromboses sans apport simultané de facteurs plasmatiques (annexe).

-Le dosage de l'antithrombine III et des PDF est réalisé par des laboratoires d'analyse vétérinaires spécialisés, sur plasma citraté séparé après centrifugation et envoyé congelé par transport rapide.

Comme il n'est pas réalisable au chevet de cheval, le suivi de ces paramètres est difficilement envisageable au quotidien lors de soins intensifs. Cependant, il peut être utile chez des chevaux atteints d'une affection septique subaiguë ou chronique, et susceptible de développer progressivement un état d'hypercoagulabilité subclinique. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

### **3.6.5 Autres facteurs de l'hémostase :**

Le dosage spécifique de certains facteurs de la voie intrinsèque de la coagulation est indiqué lorsqu'une déficience congénitale de l'hémostase est suspectée chez un animal qui présente un temps de céphaline activée très élevé et un temps de Quick normal. L'activité du facteur VIII peut être réduite de l'ordre de 10 à 30 % de la valeur normale chez les jeunes mâles atteints d'une hémophilie A (gène récessif lié au chromosome X). Une déficience en parakallikréine peut également être en cause.

Une étude récente a mis en évidence des valeurs différentes des paramètres de l'hémostase chez les ânes qui présentent en moyenne des temps de coagulation plus courts et des concentrations plus élevées de PDF et de D-dimères que les chevaux. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

## **3.7 Recherches étiologiques :**

### **3.7.1 Affections médullaires :**

Une thrombopénie persistante, sans historique de perte sanguine massive, justifie la réalisation d'une aspiration de moelle osseuse pour évaluer la population mégacaryocytaire.



**Figure 21** : photos d'un prélèvement de moelle osseuse au sternum permet d'évaluer la population mégacaryocytaire lors de thrombopénie persistante.

Cliché : clinique de Grosbois

Une destruction immunitaire des précurseurs plaquettaires, une maladie aplasique ou myéloproliférative, ou encore un néoplasie médullaire peuvent ainsi être mises en évidence. Les conditions de prélèvement (aspiration sur seringue citratée, écoulement sur lame et étalement immédiat des granules médullaires) sont essentielles pour garantir la représentativité de l'échantillon. La dilution sanguine et la fragilité des cellules hématopoïétiques ne permettent pas une conservation en nature, même sur anticoagulant. L'analyse cytologique de moelle osseuse reste d'interprétation assez délicate chez le cheval, et il convient de se mettre en relation au préalable avec le laboratoire de destination pour vérifier les modalités d'envoi et sa compétence en ce domaine. (Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177).

### 3.7.2 Purpura hémorragique

Un purpura hémorragique est diagnostiqué cliniquement devant un tableau clinique d'œdèmes étendus et de pétéchies, et confirmé par la mise en évidence d'une Vasculite sur des biopsies cutanées (figure 4). Dans les cas de purpura consécutifs à une infection à streptococcus equi, le titre sérologique est très élevé et généralement de bonne valeur diagnostique. Plus rarement une infection virale (influenza ou métrite virale) est en cause.

(Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n 177).



**Figure 22:** photos des œdèmes, des exsudats de la Vasculite cutané sont caractéristiques de purpura hémorragique. Cliché : clinique de Grosbois

### 3.7.3 Autres thrombocytopénies à médiation immunitaire :

Les autres thrombocytopénies à médiation immunitaire sont souvent diagnostiquées par exclusion et par une réponse au traitement immunosuppresseur. La statue sérologique du cheval vis-à-vis de l'anémie infectieuse, de l'ehrlichiose, de l'artérite virale, de la babésiose et de la theilériose est à vérifier. En cas d'affection aiguë avec un syndrome fébrile dans les 10 jours précédents, des analyses par PCR (polymérase Chain réaction) sur sang total (ehrlichiose, babésiose ou theilériose) ou écouvillon nasal (artérite virale) peuvent être plus sensible que les sérologies.

Un diagnostic spécifique de thrombocytopénie à médiation immunitaire peut être établi par la mise en évidence des anticorps fixés à la surface des plaquettes en technique de cytométrie de flux, mais ce test n'est pas disponible en pratique courante.

Étant donné le possible lien entre une thrombocytopénie à médiation immunitaire et le développement d'une affection tumorale, principalement un lymphosarcome, une exploration plus extensive de l'abdomen et du thorax peut être envisagée, surtout si le cheval présente aussi des signes évocateurs de syndrome paranéoplasique, tels qu'un amaigrissement inexplicable, une fièvre récurrente même modérée, une hypercalcémie. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

#### **3.7.4 Déficience en vitamine K**

Lors de troubles de la coagulation en relation avec une déficience en vitamine k, qu'elle soit toxique ou consécutive à une affection hépatique, les facteurs II, VII, IX, et X synthétisés par le foie sont inactifs et leurs réserves plasmatique s'épuisent. Le facteur VII présentant la demi-vie plasmatique la plus brève, la voie extrinsèque de la coagulation est affectée en premier lieu et l'élévation du temps de Quick est l'altération de l'hémostase qui survient le plus précocement. Lorsque le déficit en vitamine k est consécutif à une cholestase, une élévation nette des acides biliaires sériques (>20  $\mu\text{mol/l}$ ) est généralement observée. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

Tableau 05 : principaux tests diagnostiques de la fonction hémostatique

	Fonction explorée	prélèvement	Valeur normales	Réalisation
Test fonctionnels				
Temps de saignement	Hémostase primaire		< 7 min	Vétérinaire (attention à la technique)
Temps de formation du caillot	Hémostase II	Tube sec	< 15 min	Vétérinaire (valeurs aléatoires)
Temps de Quick (temps de prothrombine)	Hémostase II (voie extrinsèque)	Plasma citaté <sup>(1)</sup>	< 15 s	Laboratoire non spécialisé Parfois, tube témoin nécessaire
Temps de céphaline activée (temps de thromboplastine partielle activée)	Hémostase II (voie intrinsèque)	Plasma citaté <sup>(1)</sup>	< 90 s	
Dosages complémentaires				
Numération plaquettaire	Hémostase I	EDTA/citrate	100 à 300 10 <sup>9</sup> /l	Possible sur automate, mais parfois valeurs basses par artefact
Antithrombine III	Hémostase II	Plasma citaté <sup>(1)</sup>	26 à 75 %	Laboratoire spécialisé en biochimie vétérinaire
Produits de dégradation de la fibrine	Fibrinolyse	Plasma citaté <sup>(1)</sup>	0 à 16 µg/ml	
Facteur antihétophilique B	Hémostase II	Plasma citaté <sup>(1)</sup>		
(1) sang prélevé sur citrate, centrifugé, et plasma recueilli sur tube sec et congelé avant envoi				

Tableau 06 : anomalies retrouvées dans les principales affections perturbant l'hémostase

Paramètres biochimiques	Coagulation intravasculaire disséminée	Thrombocytopénie à médiation immune	Intoxication aux rodenticides et insuffisance hépatique	Hémophilie A	Maladie de Von Willebrand	Thrombasthénie
thrombocytes	N puis ↓	↓	N			
Temps de Quick	N puis ↑	N	↑	N	N	N
Temps de céphaline activée	N puis ↑	N	N puis ↑	↑	N ou ↑	N
Temps de saignement	N puis ↑	↑ si sévère	N	N	↑	↑
PDF	↑					
Antithrombine III	↓	N	N	N	N	N

N : normal ; ↑ : augmentation ; ↓ : diminution ; PDF : produits de dégradation de la fibrine.

#### 4 Moyens thérapeutiques :

##### 4.1 Apport de plaquettes :

Lors de thrombocytopénie aiguë ou chronique, hormis le traitement étiologique spécifique, un apport de plaquettes représente un soutien physiologique transitoire quand la numération thrombocytaire a tellement diminué que des saignements spontanés sont à craindre ( $<20 \times 10^9/l$ ) ou que l'augmentation du temps de saignement favorise la formation d'hématomes ( $<40 \times 10^9/l$ ). La transfusion de sang frais est le moyen le plus simple de suppléer la réserve thrombocytaire, sous réserve d'être réalisée dans les 24 heures après la collecte, sans réfrigération.

La fabrication d'un plasma enrichi en plaquette, collecté à 1500 G, permet d'apporter une quantité plus importante de thrombocytes en un temps donné et avec des risques réduits. Cependant, cette technique est rarement disponible en routine pour les cliniques vétérinaires. (Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177).

**4.2 Affections à médiation immunitaire :**

Lorsqu'une thrombocytopénie d'origine immunitaire est suspectée, souvent par exclusion d'autres causes, une première mesure consiste à suspendre toute éventuelle médication en cours ou à la remplacer par un autre principe actif, quand cela est possible.

Tant qu'une diathèse hémorragique n'est pas à craindre (numération plaquettaire supérieur à  $40 \times 10^9/l$ , temps de saignement peu ou pas prolongé, temps de coagulation normaux), il est possible de temporiser pour évaluer le résultat de cette éviction médicamenteuse, dans un délai d'environ 14 jours. En revanche, lorsque des saignements sont répétés, en raison du risque de survenue d'une hémorragie incoercible, une corticothérapie de première intention est recommandée, même si la cause exacte de la destruction plaquettaire n'est pas établie. La dexaméthasone est le principe actif le plus utilisé. Une dose initiale de 0,1 à 0,2 mg/kg est recommandée pendant le temps nécessaire pour rétablir une numération plaquettaire supérieure à  $100 \times 10^9/l$ . Ensuite, la dose quotidienne peut être réduite de 0,01 mg/kg chaque jour jusqu'à 0,04mg/kg, puis une administration à jours alternés est instaurée, en surveillant l'absence de rechute. La prednisolone par voie orale (1mg/kg une deux fois par jour) peut être utilisée en relais de la dexaméthasone ou dans les cas réfractaires. L'usage des anti-inflammatoires stéroïdiens à des doses immunosuppressives et sur une période prolongée est risqué et discutable chez les animaux prédisposés à la fourbure (poneys, chevaux lourds, ânes), chez les individus âgés ou en mauvais état général.

En cas d'hyperthermie ou de thrombocytopénie récurrente à chaque réduction des doses, une maladie infectieuse chronique ou tumorale doit être recherchée.

L'utilisation d'azathioprine a été décrite comme une solution alternative efficace à la corticothérapie dans quelques cas de thrombocytopénie à médiation immune. Malgré sa biodisponibilité limitée par voie orale, cet immunosuppresseur semble apporter un bénéfice dans les cas réfractaires aux fortes doses de corticoïdes ou lorsque le risque d'effets secondaires de ces derniers apparaît trop important. La posologie décrite est de 3 mg/kg/j per os pendant environ 12 jours après la normalisation de la numération plaquettaire.

Ensuite, le rythme d'administration diminue progressivement : tous les deux jours, puis tous les trois jours sur des périodes respectives de 15 jours.

L'administration de vincristine (0,01 à 0,25 mg/kg/j par voie intraveineuse), une molécule cytotoxique utilisée, entre autres, dans la maladie myéloproliférative, a été décrite dans quelque thrombocytopenie à médiation immune, en solution alternative ou en adjonction à la corticothérapie. Chez l'homme et les petits animaux, la splénectomie est envisagée lors de thrombocytopenie idiopathique réfractaire aux traitements médicamenteux. Les bénéfices de cette intervention restent mal connus chez le cheval.

Il n'existe pas actuellement de médication susceptible de corriger une Thrombasthénie. L'étamsylate (Hemoced®, Dicynone®) est un principal actif largement utilisé en médecine humaine et vétérinaire pour limiter les pertes sanguines survenant lors l'irritation muqueuse (lithiases urinaire, métrorragies, colites hémorragiques) ou en préparation d'un acte chirurgical. Son mode d'action repose sur la stimulation de l'agrégation plaquettaire, mais son efficacité est reconnue seulement lors d'intégrité fonctionnelle de l'hémostase primaire, qu'il ne fait qu'accélérer, sans pouvoir en corriger les déficiences. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

#### **4.3 Coagulation intra vasculaire disséminée :**

Pour être un temps soit peu efficace, la lutte contre la CIVD dans les situations à risque doit s'envisager surtout en termes de prévention ou de traitement précoce, avant l'apparition de thromboses vasculaires.

L'un des marqueurs les plus précoces de CIVD débutante est la baisse de l'activité de l'antithrombine III circulante, mais le dosage de cette dernière n'est généralement pas accessible en urgence.

Le suivi de la numération plaquettaire est plus facile à réaliser. Cependant, il convient de tenir compte de possibles artefacts et de ne pas hésiter à réitérer les dosages ou à effectuer une lecture sur lame pour contrôler l'absence d'agrégats.

Bien que controversée, l'administration d'héparine peut être justifiée en termes de prévention, en raison de ses propriétés anticoagulantes variées. Cependant, ces dernières dépendant étroitement de la présence d'une activité antithrombine III circulante, et l'utilisation d'héparine sur le long terme reste limitée par l'apparition potentielle d'effets secondaires.

La transfusion de plasma frais récoolté par sédimentation apporte des facteurs de coagulation, de l'antithrombine III, des facteurs antiendotoximiques et des protéines oncotiques (figure 23).



**Figure23** : la transfusion de plasma frais récoolté par gravité après sédimentation apporte des facteurs de coagulation, de l'antithrombine III, des facteurs antiendotoximiques et des protéines oncotiques.

Cliché : clinique de Grosbois

Malgré son cout relatif et les contraintes de temps associées à la préparation du plasma, cette complémentation représente sans doute l'acte thérapeutique le plus déterminant dans le traitement de l'endotoxémie et ses conséquences hémostatiques, à condition d'être décidée précocement. Les indications les plus fréquentes de l'emploi de plasma sont les entérotoxémies et les suites opératoires de torsion de colon.

En phase d'hypercoagulabilité, la moindre effraction d'une paroi vasculaire et la formation d'un clou plaquettaire sur l'endothélium peuvent se solder par une thrombose massive. Il est possible de réduire en partie ce risque en proscrivant les ponctions de gros tronc veineux (préférer les prises de sang sur le sinus veineux facial) et en administrant de l'aspirine qui inhibe l'agrégation plaquettaire et limite les risques de complications thrombotiques d'un cathétérisme prolongé.

La fixation de l'aspirine sur les plaquettes étant irréversible, son rythme d'administration est lié à la durée moyenne de renouvellement de thrombocytes circulants, soit une dose (10 à 20 mg/kg per os) toutes les 24 à 48 heures.

Lors de CIVD à un stade avancé, avec hypercoagulabilité et apparition d'une diathèse hémorragique, le pronostic vital est le plus souvent défavorable. La poursuite des soins intensifs à ce stade apparaît discutable. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

#### **4.4 Déficience en facteurs vitamine k-dépendants :**

Étant donné la latence nécessaire à la synthèse des facteurs vitamine k-dépendants, une intoxication aux anticoagulant coumariniques est traitée efficacement par l'administration précoce de vitamine k, dès les commémoratifs d'ingestion de toxiques, après les premiers soins éliminatoires (vidange gastrique, laxatifs ou charbon, diurétique).

Si la quantité de toxique consommée est incertaine, par exemple en cas d'ingestion de fourrage contaminé par du mélilot, une surveillance du temps de Quick est requise dans l'intervalle de temps de l'apparition potentielle des signes de coagulopathie, à savoir pendant les 2 à 7 jours qui suivent la contamination, et la thérapie vitaminique est mise en place en cas d'élévation de ce dernier. Les traitements intercurrents avec des principes actifs fortement liés aux protéines sanguines, comme la phénylbutazone, sont déconseillés car ils augmentent la biodisponibilité des coumariniques. La supplémentation en vitamine k est également indiquée en cas de hausse du temps de Quick ou de déficience en facteurs de coagulation k-dépendants consécutive à une cholestase.

La posologie recommandée en vitamine k<sub>1</sub> (phylloquinone) est de 1 à 3 mg/kg/j par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation de temps de Quick. L'utilisation d'une forme orale de vitamine k<sub>1</sub> également été décrite, mais son efficacité reste discutable.

L'administration parentérale de vitamine k<sub>3</sub> (ménadione) est à proscrire en raison de ses toxicités digestive et rénale chez le cheval. (**Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc 2013-vol.45/n°177**).

# *Conclusion*

## **Conclusion**

---

### **Conclusion**

L'hémostase est une fonction physiologique complexe constamment sollicitée, même de en dehors tout contexte pathologique, et dont l'équilibre peut être perturbé par une grande variété d'affections, pour la plupart inflammatoires, traumatiques ou septiques.

De plus, tout déficit fonctionnel d'une étape de l'hémostase est susceptible d'entraîner secondairement un épuisement de tous ses autres agents cellulaires et biochimiques par activation excessive et surconsommation.

Les maladies primaires de la fonction hémostatique sont beaucoup plus rares dans l'espèce équine, et, de ce fait, moins connues et moins recherchées.

Certaines affections héréditaires requièrent cependant l'attention, ne serait-ce que pour leur prophylaxie génétique.

Enfin, des déficits même discrets de l'hémostase primaire sont parfois les signes les plus précoces d'un syndrome paranéoplasique ou d'un processus infectieux chronique qui peut avoir une importance médicale et sanitaire non négligeable.

L'exploration d'un trouble de l'hémostase suspecté cliniquement implique à la fois d'en confirmer l'existence, de déterminer les fonctions déficientes et, si possible, d'identifier la maladie en cause.

L'une des principales difficultés dans l'établissement de ce diagnostic réside dans le fait que, la plupart du temps, la perturbation d'une des étapes de l'hémostase entraîne progressivement un épuisement de ses autres agents par surconsommation, ce qui rend délicate l'identification de déficience d'origine.

# *Références Bibliographiques*

## Références Bibliographiques

---

### **BIBLIGRAPHIE :**

Christine MEDAILLE et Alexandra BRIEND-MARCHAL 2008 GUIDE PRATIQUE des analyses biologiques vétérinaire.

File:///c:/Users/SEB70/Desktop/01-hemostase.pdf

Hémostase-règle de pratique 2<sup>ème</sup> édition 2008 page 8-9.

<http://www.e-semio.uvsq.fr/modules/hemato/img/image026.jpg>

<http://www.pharmacomedicale.org/site/template/FicheComplete.aspx?id=1401&fi=0>

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE Dr JP Cambus 2002 module cardiovasculaire PCEM II Ranguel.

[https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/fmc/2011-04-15\\_gestion-anticoagulants/01-hemostase.pdf](https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/fmc/2011-04-15_gestion-anticoagulants/01-hemostase.pdf)

Mamadou DIOUF. 27 Décembre 2013. Thèse dominants pathologiques du cheval : cas pathologies diagnostiquées en clinique équin au Sénégal.

RAHMANI Bilal et BENKHADIR Ahmed Farouk. Année 2014-2015. Thème intérêt des paramètres biochimique et hématologique chez les équidés.

Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n°177. Article de synthèse. Approche diagnostic et thérapeutique des troubles de l'hémostase chez le cheval.

Valérie Deniau et Anne Couroucé-Malbanc pratique vétérinaire équine 2013-vol.45/n°178. Article de synthèse. Rappels sur la fonction hémostatique, les causes et les mécanismes de ces perturbations.

*Annexe*

### **ANNEXE :**

#### **Héparine : propriétés, intérêt et limites.**

L'héparine est un polysaccharide de formule et de poids moléculaire variable, synthétisé par les mastocytes hépatique, pulmonaire et intestinaux.

Sa partie active, constante, se lie à l'antithrombine III et induit une modification morphologique de l'enzyme qui accroît sa rapidité d'action d'environ 2000 fois.

Cependant, seules les molécules d'héparine les plus complexes (héparine non fragmentée) peuvent se lier à la fois à l'antithrombine III et à la thrombine, et catalyser l'inhibition de cette dernière. Les molécules les plus simples (héparine de faible poids moléculaire) n'amplifient que l'inhibition du facteur Xa par l'antithrombine III.

L'héparine induit d'autres effets spécifiques sur l'hémostase, comme la libération d'antagonistes tissulaires du facteur VII, l'augmentation de l'activité du l'activateur du plasminogène tissulaire (tissue plasminogen activator), un agent profibrinolyse, et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par interférence avec certains activateurs tel le thromboxane.

Elle aussi démontré un effet limitant sur les perturbations qui suivent la correction chirurgicale d'une lésion intestinale étranglée. L'héparine augmente la perfusion intestinale, limite l'hypotension systémique, réduit les concentrations sanguines de thromboxane et accélère l'élimination des endotoxines.

Enfin, l'héparine induit la libération de lipoprotéine lipase par les cellules endothéliales, les adipocytes et les hépatocytes, favorisant l'hydrolyse des triglycérides circulants et la transformation des lipoprotéines de haut poids moléculaire en lipoprotéines de densité intermédiaire capturées par le foie.

Indications thérapeutique :

Par ses propriétés, l'administration d'héparine est intéressante dans nombreuses situations ou une inhibition ou une régulation de l'hémostase secondaire est souhaitable :

Lors d'affection pouvant se compliquer d'endotoxémie et de CIVD : affection gastro

## **Annexe**

---

intestinales évoluées, métrite, pleuropneumonie ;

En phase poste opératoire de chirurgie digestive, pour limiter les risques d'adhérences intestinales ; Lors de fourbure ; Lors de thrombophlébite.

Son utilisation dans le traitement de l'hyperlipémie fait débat. En effet, l'héparine permet d'hydrolyser les triglycérides circulants et de clarifier le plasma, mais elle n'augmente pas directement la capture cellulaire des acides gras. Celle-ci est sous l'influence de l'insuline. Or la plupart des individus en hyperlipémie se trouvent aussi dans une situation d'insulinorésistance. L'administration d'héparine dans ce cas serait non seulement peu efficace, mais susceptible de majorer les troubles de coagulation initiés par une insuffisance hépatique associée.

Le choix d'un traitement à l'héparine lors d'hyperlipémie reste donc à déterminer en fonction des circonstances : insuffisance hépatique installée, endotoxémie, insulinothérapie associée.

### **Principe d'utilisation**

L'héparine est faiblement résorbée par voie orale et son administration intramusculaire entraîne des réactions locales douloureuses. L'injection sous-cutanée est plus appropriée. En effet, si elle peut aussi provoquer une réaction locale, celle-ci est beaucoup plus bénigne.

L'héparine se fixe largement aux protéines circulantes, dont le taux affecte sa disponibilité. Elle ne traverse pas la barrière placentaire et n'est pas sécrétée par voie mammaire.

La saturation des mécanismes d'élimination physiologique de l'héparine conduit à une accumulation : après 72 heures, la durée d'élimination est multipliée par 4. Une réduction progressive des doses est donc nécessaire.

Le principal effet secondaire observé lors de traitement à l'héparine est une anémie normocytaire normochrome parfois assez marquée, mais le plus souvent bien tolérée cliniquement, et dont les mécanismes d'apparition ne sont pas encore complètement connus. Une agglutination in vivo des globules rouges a été objectivée chez les chevaux traités à l'héparine. Elle favoriserait une séquestration des hématies dans la microcirculation réversible pourrait expliquer la rapidité de résolution de l'anémie après l'arrêt du traitement à l'héparine (96 heures), comparée au délai nécessaire pour une correction par augmentation de l'érythropoïèse. Mais la séquestration splénique n'expliquerait que partiellement la réduction

## **Annexe**

---

des globules rouges circulants et une augmentation de la phagocytose des hématies par le système réticulo-endothélial serait également en cause.

Les héparines de faible poids moléculaire ont montré une efficacité équivalente et des effets secondaires nettement plus réduits que l'héparine non fragmentée. Cependant, leur coût limite fortement leur utilisation dans l'espèce équine.

Dans tous les cas, l'augmentation des temps de coagulation et la baisse de l'hématocrite restent à surveiller pendant tout traitement prolongé.