

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCH SCIENTIFIQUE



جامعة ابن خلدون تيارت
UNIVERSITE IBN KHALDOUN TIARET
معهد علوم البيطرة
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRE
قسم الصحة الحيوانية
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE



Mémoire de fin d'études
En vue d'obtention de Master complémentaire
Domaine : Science de la Nature et de la Vie
Filière : Science Vétérinaire

Présenté par : HAMMOU IMANE

Thème :

Etude de la CIVD chez les carnivores domestiques

Soutenu publiquement le : 13/12/2020

Jury :

Président : Boumezrag Assia

Encadreur : Slimani Khaled Mabrouk

Examineur : Smail Fadhila

Grade :

MCA

MAA

MCB

Année universitaire 2019/2020

Remerciements

Tout d'abord, je remercie **dieu** le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à mon encadreur **DOCTEUR SLIMANI KHALED**, pour ces paroles, conseils et critiques qui ont contribué à alimenter ma réflexion, je le remercie aussi de m'avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

Je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail :
Madame la présidente **Dr Boumezrag Assia** et madame l'examinatrice **Dr Smail Fadhila**.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers toute **l'équipe du service de pathologies de carnivores** qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Je remercie mes très chers parents, **Diene** et **Nadjet** pour m'avoir toujours soutenu quels que soient mes choix, pour avoir toujours été présents, je remercie ma sœur **Meriem** et mon frère **Fayçal** pour leurs encouragements.

A mes **amis**, pour tous ces bons moments passés et à venir, pour toutes ces épreuves affrontées ensemble, profonde amitié.

Je n'oserais oublier de remercier tout **le corps professoral** de l'institut vétérinaire Tiaret, pour le travail énorme qu'il effectue pour nous créer les conditions les plus favorables pour le déroulement de nos études.

Résumé :

La CIVD est un syndrome très complexe dont sa compréhension a subi plusieurs évolutions au cours des dernières décennies. Afin de comprendre la pathogénie de la CIVD, il faut comprendre les mécanismes de coagulation puisque ils sont extrêmement liés. Une surexpression de facteur tissulaire et/ou une inhibition des facteurs inhibiteurs de la coagulation semblent être les deux voies privilégiées pour le déclenchement d'une CIVD. Le diagnostic d'une CIVD est très difficile. Ce travail étudie l'intérêt diagnostique de nombreux paramètres biologiques utilisés en pratique, et la pertinence de différents scores existants en fonction de la situation clinique de l'individu atteint. La prise en charge thérapeutique d'un individu atteint de CIVD doit être la plus précoce possible et particulièrement adaptée à chaque individu malade. La dernière partie de ce travail évalue l'intérêt de différents produits thérapeutiques lors de situations pathologiques fréquemment rencontrés (maladie sous-jacente, phase de continuum CIVD,.....).

Mots clés : CIVD, carnivores domestiques, Syndrome, hémostasie.

ملخص :

التخثر المنتشر داخل الأوعية هو متلازمة معقدة للغاية خضع فهمها لعدة تغييرات على مدى العقود الماضية. من أجل فهم طريقة تطور المرض، يجب على المرء أن يفهم آليات التخثر لأنها مترابطة للغاية. يبدو أن الإفراط في التعبير عن عامل النسيج و / أو تثبيط العوامل المثبطة للتخثر هما المساران المفضلان لبدء التخثر المنتشر داخل الأوعية. تشخيص التخثر المنتشر داخل الأوعية صعب للغاية. درس هذا العمل القيمة التشخيصية للعديد من المعلمات البيولوجية المستخدمة في الممارسة العملية، ومدى ملاءمة الدرجات الموجودة المختلفة اعتمادًا على الحالة السريرية للفرد المصاب. يجب أن تكون الإدارة العلاجية للفرد المصاب بالتخثر المنتشر داخل الأوعية في أقرب وقت ممكن وأن تتكيف بشكل خاص مع كل فرد مريض. يُقِيم الجزء الأخير من هذا العمل قيمة المنتجات العلاجية المختلفة في المواقف المرضية التي تتكرر مواجهتها (المرض الأساسي، ومرحلة التواصل التخثر المنتشر داخل الأوعية،.....).

الكلمات المفتاحية: التخثر المنتشر داخل الأوعية، آكلات اللحوم، متلازمة، التخثر.

Summary :

DIC is a very complex syndrome, the understanding of which has undergone several changes in recent decades. In order to understand the pathogenesis of DIC, it is necessary to understand the coagulation mechanisms since they are extremely interrelated. Tissue factor overexpression and/or inhibition of clotting inhibitory factors seem to be the two preferred pathways for the onset of DIC. The diagnosis of DIC is very difficult. This work studied the diagnostic interest of many biological parameters used in practice, and the relevance of different existing scores according to the clinical situation of the affected individual. The therapeutic management of an individual suffering from DIC must be as early as possible and particularly adapted to each patient. The last part of this work evaluates the interest of different therapeutic products in frequently encountered pathological situations (underlying disease, DICD continuum phase,.....).

Key words: DIC, domestic carnivores, Syndrome, hemostasis.

Table des matières

LISTE DES FIGURES	8
LISTE DE TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	13
INTRODUCTION	1
I HEMOSTASE PHYSIOLOGIQUE :	2
A. DEFINITION.....	2
B. FACTEURS IMPLIQUES DANS L'HEMOSTASE	2
1. <i>Facteurs cellulaires</i>	2
a) Plaquettes	2
b) Cellules endothéliales.....	2
c) Cellules musculaires lisses.....	3
d) Monocytes	4
e) Polynucléaires.....	4
f) Erythrocytes.....	5
2. <i>Facteurs tissulaires</i>	5
a) Collagène	5
b) Facteur tissulaire.....	5
3. <i>Facteur de coagulation</i>	6
a) Activateurs plasmatiques	6
b) Inhibiteurs.....	10
c) Régulateurs	13
C. MISE EN PLACE DE L'HEMOSTASE :	15
1. <i>Maintien de l'hémostase :</i>	15
2. <i>Lésion vasculaire</i>	16
a) Hémostase primaire	16
b) Hémostase secondaire « coagulation ».....	18
II DEFINITION ET PATHOGENIE	23
A. DEFINITION.....	23
B. PATHOGENIE	23
1. <i>Génération de thrombine par la voie du facteur tissulaire</i>	24
a) Rôle de la voie du FT dans la CIVD.....	24
2. <i>Mise en jeu et dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs de la coagulation</i>	25
a) Le TFPI.....	25
b) Le système de la PC	25
c) L'antithrombine	26
3. <i>Présence accrue de thrombine dans le sang circulant</i>	26
4. <i>Défaillance de la fibrinolyse</i>	27
C. ÉTIOLOGIES	28
1. <i>Infections sévères /Sepsis</i>	28
2. <i>Pathologies tumorales malignes</i>	28
3. <i>Pathologies obstétricales</i>	29
4. <i>Lésions tissulaires étendues</i>	30
5. <i>Insuffisance hépatocellulaire</i>	30
6. <i>Envenimation ophidienne</i>	31
7. <i>Hémolyses intravasculaires aiguës ou intoxication</i>	32

III.	TABLEAU CLINIQUE ET DEMARCHE DE DIAGNOSTIQUE	32
A.	ÉPIDEMIOLOGIE	32
B.	FORME CLINIQUE	32
1.	<i>Forme thrombotique</i>	33
2.	<i>Forme hémorragique</i>	33
C.	DIAGNOSTIC	33
1.	<i>Surveillance des animaux malades</i>	34
2.	<i>Numération-formule sanguine avec comptage plaquettaire</i>	35
3.	<i>Frottis sanguin</i>	36
a)	Fragmentation érythrocytaire	36
b)	Schizocytes	36
c)	Acanthocytes	36
d)	Blister cells	36
e)	Kérotocytes	36
4.	<i>Paramètres biochimiques</i>	36
5.	<i>Temps de saignement</i>	37
6.	<i>Temps de coagulation</i>	37
a)	Temps de thrombine (TT)	38
b)	Temps de Céphaline activée (aPTT)	38
c)	Temps de Quick (prothrombine) (PT)	39
7.	<i>Facteurs de coagulations et inhibiteurs</i>	39
a)	Mesure de l'activité de la protéine C	39
b)	Dosage de la protéine S	39
c)	Dosage du FVIII	40
8.	<i>Marqueurs endothéliaux</i>	40
a)	Dosage de la thrombomoduline (TM)	40
9.	<i>Marqueurs de la production de thrombine</i>	40
a)	Dosage de la thrombine	40
b)	Mesure de l'activité de l'Antithrombine (AT)	41
c)	Dosage des complexes thrombine-antithrombine (TAT)	41
10.	<i>Étude de la formation de fibrine intravasculaire et des produits de dégradation de la fibrine/fibrinogène</i>	41
a)	Fibrinogénémie	41
b)	Dosage du fibrinopeptide A	42
c)	Dosage des Produits de Dégradation de la Fibrine (PDF)	42
d)	Dosage des D-dimères	43
11.	<i>Marqueurs de l'activation de la fibrinolyse</i>	43
a)	Dosage de la plasmine	43
b)	Dosage du plasminogène	43
c)	Dosage de l' α 2-antiplasmine	43
d)	Dosage du PAI-1	44
D.	SCORE DE CIVD	44
E.	PRONOSTIC	46
IV.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PREVENTION	47
A.	TRAITEMENT CAUSAL	47
B.	SOINS DE SUPPORT	48
1.	<i>Prise en charge d'urgence</i>	48
a)	Fluidothérapie	48
b)	Oxygénothérapie	50
c)	Antibiothérapie	51
C.	PRISE EN CHARGE DU SYNDROME THROMBOTIQUE	52
1.	<i>Antithrombine</i>	52
2.	<i>Thrombomoduline</i>	53

3.	<i>Protéine C activée</i>	53
4.	<i>Urokinase</i>	53
5.	<i>TFPI</i>	54
D.	AUTRES TRAITEMENTS.....	54
1.	<i>Héparinothérapie</i>	55
2.	<i>Les inhibiteurs directs de la thrombine</i>	55
3.	<i>Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire</i>	56
a)	Inhibiteur des cyclooxygénases (aspirine).....	56
b)	Inhibiteurs des phosphodiésterases.....	56
c)	Inhibiteurs de l'activation plaquettaire régulée par l'ADP.....	57
d)	Récepteurs à la glycoprotéine IIb/IIIa.....	57
4.	<i>Inhibiteurs synthétiques de F Xa</i>	58
a)	Fondaparinux.....	58
b)	Idraparinux.....	58
c)	Inhibiteurs directs du Fxa.....	58
d)	Antagonistes de la vitamine K.....	59
E.	PRISE EN CHARGE DU SYNDROME HEMORRAGIQUE.....	60
1.	<i>Plasmathérapie</i>	60
a)	Constituants du plasma.....	60
b)	Composants du plasma.....	61
c)	Administration des produits plasmatique.....	63
2.	<i>Transfusion sanguine</i>	65
a)	Indication.....	65
b)	Groupes sanguins.....	65
c)	Choix du donneur et technique de prélèvement.....	66
d)	Technique de transfusion.....	67
e)	Risques à anticiper.....	67
3.	<i>pRBC (pack red blood cells)</i>	68
4.	<i>Concentrés plaquettaires</i>	69
F.	PREVENTION.....	70
.....		71
PARTIE EXPERIMENTALE		72
1.	<i>Introduction</i>	73
2.	<i>Lieu et durée d'étude</i>	73
3.	<i>Démarche clinique</i>	73
4.	<i>Matériels utilisés</i>	73
a)	Matériels.....	73
b)	Médicaments utilisés.....	74
5.	<i>Protocole expérimental</i>	75
6.	<i>Résultat et discussion</i>	75
a)	Cas reçus.....	75
7.	<i>Discussion</i>	79
8.	<i>Illustration et image</i>	80
CONCLUSION		85
BIBLIOGRAPHIE		86

Liste des figures

Figure 1 : les principales étapes de l'hémostase primaire (Pi quard, 2017).....	18
Figure 2: Score de coagulation intra vasculaire disséminée manifeste proposé par l'ISTH (Elalamy, 2006)	45
Figure 3 : Proposition de synthèse diagnostico-thér apeutique lors de CIVD (Alan Ralph, 2012).....	71
Figure 4 : Protocole expérimental	75
Figure 5: chien présentant une prostration (photo Dr Slimani).	80
Figure 6 : Présence de multiples pétéchies au niveau cardiaque (Photo Dr Slimani)	81
Figure 7 : La prise en charge du cas (Photo Dr Slimani).	81
Figure 8 : Photo montrant une masse	81
Figure 9 : Photo montrant les multiples nodules au niveau pénien (photo Dr Slimani).	82
Figure 10 : Chien présentant une prostration avec gangrène au niveau du membre antérieur droit (photo Dr Slimani).....	82
Figure 11 : Muqueuses oculaires pales (photo Dr Slimani).	83
Figure 12 : Muqueuses buccales pales (photo Dr Slimani).	83
Figure 13: Gangrène du membre antérieur droit avec écoulement purulent (photo Dr Slimani).	84

Liste de tableaux

Tableau 1 Rôle des différents facteurs lors de la coagulation (Robert, 2016).....	15
Tableau 2: Caractérisation des CIVD déclarée et non déclarée (Stokol,2010)	46
Tableau 3 : Molécules médicamenteuses utilisées.....	74

Liste des abréviations

- a : activé(e)
- ADAMTS: A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type I repeatS
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ADP : Adénosine Di-Phosphate
- AMPc : Adénosine MonoPhosphate Cyclique
- APC : Protéine C Activée
- aPTT: activated Partial Thromboplastin Time
- ARN: Acide RiboNucléique
- ARNm : Acide RiboNucléique Messenger
- AT : Antithrombine
- ATP : Adénosine Triphosphates
- CE : cellules endothéliales
- CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- CO : Monoxyde de Carbone
- COX: Cyclo-Oxygénase
- EGF: Epidermal Growth Factor
- FI: Facteur I
- FII : Facteur II
- FIII : Facteur III
- FIX : Facteur IX
- FV : Facteur V
- FVII : Facteur VII
- FVIII : Facteur VIII
- FX : Facteur X
- FXI : Facteur XI
- FXII : Facteur XII
- FXIII: Facteur XIII

- FGF: Fibroblast growth factor
- GAG: Glycosaminoglycane
- Gla : acide gammacarboxyglutamique
- GPCR : G protein-coupled receptor
- H₂S: Sulfure d'hydrogène
- HMWK: High Molecular Weight Kininogen
- ICAM : IntraCellular Adhesion Molecule
- IL : InterLeukine
- IM : IntraMusculaire
- IV : IntraVeineux
- MODS : Multi-Organ Dysfunction Syndrome
- MP : MicroParticule
- NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduite
- NET : Neutrophil Extracellular Traps
- NMDA : acide N-Méthyl-D-Aspartique
- NOS : Nitric Oxyde Synthase
- O₂⁻ : ion superoxyde
- ONOO⁻: Peroxynitrite
- PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor Type-1
- PaO₂ : Pression partielle en dioxygène dans le sang artériel
- PAR : Protease Activated Receptor
- PAS : Pression Artérielle Systolique
- PC : Protéine C
- PDF : Produit de Dégradation de la Fibrine
- PDGF: Platelet Derived Growth Factor
- PDI: Protéine Disulfure Isomérase
- PECAM: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule
- PGI₂ : Prostaglandine de type 2

- PK : Prékallikréine
- PLA2 : Phospholipase A2
- PLT : Concentré plaquettaire
- PolyP : PolyPhosphate inorganique
- PS : Protéine S
- PN : polynucléaires
- PT : Temps de Prothrombine
- PTP-1B: Protéine Tyrosine-Phosphatase 1B
- PV: Poids Vif
- RBC: Red Blood cell Concentrate
- SC : Sous-Cutanée
- scuPA : activateur du plasminogène de type urokinase à simple chaîne
- SDTE : Syndrome Dilatation-Torsion de l'Estomac
- SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
- TAFI : Inhibiteur Fibrinolytique d'Activation de la Thrombine
- TAT : complexe Thrombine-AntiThrombine
- tPA : activateur du plasminogène de type urokinase à double chaîne
- TF : Facteur Tissulaire
- TFPI : Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire
- TGA: Thrombin Generation Assay
- TM: ThromboModuline
- TNF: Tumor Necrosis Factor
- tPA: tissue Plasminogen Activator
- TT : Temps de Thrombine
- uPA : activateur du plasminogène de type urokinase
- vWF: Facteur de von Willebrand
- XACT: Factor-Xa Activated Clotting Time
- ZPI: protein Z related Protease Inhibitor

Partie Bibliographique

Introduction

C'est un syndrome anatomo-clinique caractérisé par une diffusion anormale d'un processus de coagulation destiné à rester limité dans le temps et l'espace. Elle résulte de la mise en circulation de thrombine libre, impliquant que les mécanismes de formation et d'extinction de la thrombine ne fonctionnent plus normalement, entraînant ainsi des phénomènes micro thrombotiques et parfois hémorragiques chez les animaux atteints de CIVD.

La CIVD peut être la conséquence de nombreuses causes, dont les plus fréquentes sont les syndromes inflammatoires associés à une LMI, les pathologies obstétricales, les cancers...

Au sein de ce travail qui a pour objectif d'étudier et comprendre la pathogénie de la CIVD seuls les chats et les chiens sont inclus dans les carnivores domestiques.

La deuxième partie de ce travail a pour objectif de présenter les différentes possibilités de diagnostic utilisables.

La prise en charge thérapeutique d'un individu atteint de CIVD est extrêmement délicate car elle doit être précisément adaptée à la situation clinique et biologique de chaque individu malade ainsi à la maladie sous-jacente. La dernière partie est consacrée à la gestion et la prise en charge d'un animal atteint de CIVD.

I. Hémostase physiologique :

A. Définition

L'hémostase est un système complexe qui permet d'assurer la fluidité sanguine à l'intérieur des vaisseaux et d'arrêter l'hémorragie en cas de brèches vasculaires.

C'est un système en équilibre permanent. Il s'articule entre trois axes : facteurs cellulaires, facteurs tissulaires et facteurs de coagulations. (Nguyên, 2000)

B. Facteurs impliqués dans l'hémostase

1. Facteurs cellulaires

a) Plaquettes

Ou thrombocyte. Petit élément figuré du sang, ce présente sous forme de bâtonnet fuselé, puis rapidement en disque de 2 à 3 μm . Les plaquettes qui proviennent de la fragmentation des mégacaryocytes, sont dépourvues de noyau et jouent un rôle important dans la coagulation sanguine : ce sont elles qui la déclenchent et qui provoquent le début de l'hémostase, ou hémostase primaire, son cytoplasme contient plusieurs types de granules, essentiellement les granules denses et les granules alpha ; sa membrane contient divers glycoprotéines dont les principales sont gl Ib et I Ib-IIIa . (Delmare, 2009)

b) Cellules endothéliales

L'endothélium est constitué essentiellement de cellules endothéliales (CE), ces dernières sont l'interface entre les éléments du sang circulants et la paroi vasculaire, elles reposent sur une membrane basale riche en collagène et en glycoprotéines, leur grand axe est orienté dans le sens de l'écoulement de sang. (Ait-Oufellaa, 2008)

Les CE sont le siège d'une activité métabolique intense conduisant à la production de nombreuses molécules impliquées dans les phénomènes d'hémostase :

Les CE possèdent des propriétés anti coagulantes et pro coagulantes :

- **Propriétés anticoagulantes**

L'activité anticoagulante de l'endothélium veille à limiter la génération permanente de thrombine. Pour se faire, plusieurs acteurs interviennent. L'héparane sulfate et le dermatane sulfate, deux glycosaminoglycanes du glycocalyx potentialisent l'activité de deux enzymes anticoagulantes, respectivement l'antithrombin III (par un facteur de 100), (Rosenberg, 1989) et le cofacteur II de l'héparine. (Tollefsen, 1985)

L'endothélium produit du tissu factor pathway inhibitor (TFPI) qui se lie au facteur X activé et inhibe ensuite le complexe tissulaire—facteur VII activé. (Broze, 1995) Les CE produisent la thrombomoduline (TM) qui est soit fixée à la membrane soit libérée dans la circulation. Il y a des taux plasmatiques élevés dans un certain nombre de pathologies où l'endothélium est lésé (cf. sepsis). La TM fixe la protéine C en surface et augmente son activité anticoagulante en s'associant avec son cofacteur spécifique, la protéine S. (Fukudome, 1995) (Esmon, 2001)

Enfin, l'endothélium accélère l'activation de la protéine C en exprimant à sa surface un autre récepteur, endothelial protein C receptor, (EPCR). (Fukudome,1996)

La protéine C, une fois activée par l'ensemble de ses cofacteurs, inhibe les facteurs V et VIII. Enfin, la TM possède une activité anticoagulante propre puisque plusieurs travaux ont montré qu'elle est capable de se lier et d'inhiber directement le facteur X activé. (Thompson, 1986)

▪ **Propriétés pro coagulantes :**

L'étape majeure d'acquisition pour l'endothélium d'un phénotype pro coagulant passe par l'expression du facteur tissulaire (FT). Une fois exprimée, le FT rencontre le facteur VII et l'active. Le complexe FT—VIIa active à son tour les facteurs IX et X. Ces facteurs sont ancrés par leurs résidus gammacarboxiques aux phospholipides membranaires des plaquettes et des cellules endothéliales. Cette dernière précision permet de rappeler que les réactions de la cascade de la coagulation ont lieu, non pas en phase liquide dans le plasma, mais en phase solide, généralement sur les membranes cellulaires et les caillots en formation. (Ait-Oufellaa, 2008)

Par sa position et sa superficie, l'endothélium est la principale surface sur laquelle a lieu la réaction de coagulation qu'elle implique la voie extrinsèque comme précédemment décrit ou la voie intrinsèque. Le contact entre les facteurs de la coagulation et la paroi vasculaire a lieu soit de façon non-spécifique via des interactions physiques soit par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques que synthétisent les CE. (Ait-Oufellaa, 2008)

La thrombine se lie en surface à un récepteur appelé protéase-activating factor (PAR) et exerce son action sur la formation de fibrine et l'amplification de la cascade de la coagulation. Le récepteur de son côté (PAR-1) induit l'expression de différents gènes (FT, NO, PAF, endothéline [ET]), illustrant l'intrication complexe des différentes fonctions des CE, à savoir coagulation, régulation du tonus vasomoteur et adhésion leucocytaire. (Ait-Oufellaa, 2008)

c) Cellules musculaires lisses

En cas de lésion vasculaire, il se produit un réflexe de contraction par les cellules musculaires lisses vasculaires entraînant ainsi une diminution du diamètre des vaisseaux sanguins et le débit du flux

sanguin, ce tonus vasomoteur est assuré par le biais du système nerveux autonome et des médiateurs chimiques vasoactifs synthétisés par les CE comme le monoxyde d'azote NO et l'endothéline. Leur prolifération est sous la dépendance de facteurs de croissance d'origine endothéliale (platelet derived growth factor [PDGF], fibroblast growth factor [FGF]). (T de Revel., 2004)

d) Monocytes

La monopoïèse dure quelques jours au sein de la moelle osseuse. La durée de vie des monocytes au sein du système circulatoire est d'environ 10 heures mais ils persistent jusqu'à 2 mois dans le domaine tissulaire. (Fournel, 2009)

Divers médiateurs pro-inflammatoires induisent l'expression du facteur tissulaire (glycoprotéine membranaire) à la surface des monocytes circulants. Ces monocytes promeuvent alors la mise en place de la voie du facteur tissulaire de la coagulation pouvant ainsi aboutir, en cas d'excès de stimulation, à une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée). Des dommages vasculaires peuvent également activer les monocytes et neutrophiles. (Kawata, 2015)

e) Polynucléaires

Les PN sont formés dans la moelle osseuse, les cellules souches évoluent à travers différents stades de maturation cellulaire pour aboutir au stade PN mature. Après leur séjour dans la moelle osseuse, ils passent ensuite à la circulation sanguine, une fois dans le compartiment sanguin, seule une partie des PN circulent au vrai sens du terme ; en réalité la moitié des PN est accolés à l'endothélium vasculaire et constitue une réserve mobilisable sous l'influence de divers facteurs (stress, inflammations...) (Perrin, 2009)

Les PN ont une taille de 10-15mm et présentent un noyau polylobé, ils contiennent différents types de granules dans leur cytoplasme, 4 types de granules ont été identifiés et caractérisés par leur contenu et apparence pendant la maturation, Par exemple, les granules azurophiles sont les premiers à apparaître et sont caractérisés par la présence de myéloperoxydase. (Perrin, 2009)

Ils contiennent également principalement des protéines et des peptides impliqués dans l'élimination des pathogènes comme le lysozyme, la BPI (bactéricide / protéine augmentant la perméabilité) et les protéases, en particulier l'élastase, la cathepsine G et protéinase. Le deuxième type de granules qui apparaissent sont des granules spécifiques qui définissent le sous-type de cellule polynucléaire (éosinophile, basophile ou neutrophile). Ils contiennent de nombreuses molécules de surface telles que CD11b / CD18 ou TNF-alpha et uPA récepteurs. Ces granules contiennent également de la lactoferrine et une concentration de lysozyme. (Perrin, 2009)

Les granules tertiaires contiennent de la gélatinase et les granules finaux formés ; les vésicules sécrétoires, contiennent un grand nombre de récepteurs. (Darbousset, 2014)

Les neutrophiles sont parmi les premières cellules à intervenir en cas de lésion endothéliale, Une diminution de la quantité des neutrophiles entraîne une diminution de la mise en place de thrombi et par la suite de la production de fibrine selon Von Brühl et al. (Brühl, 2012) (Gross, 2005)

Maugery *et al.* (2012) ont également montré la capacité des neutrophiles à exprimer le facteur tissulaire à leur surface. En 2012, Kambas *et al* ont montré que le facteur tissulaire peut être libéré par des NETs (contenu granulocytaire neutrophilique). Ces NETs permettent également la fixation des plaquettes et hématies au site lésionnel. L'ATP (adénosine triphosphate) pourrait être le médiateur qui active les neutrophiles et leur permet d'exprimer le facteur tissulaire. (Darbousset *et al* , 2012)

f) Erythrocytes

L'érythropoïèse au sein de la moelle osseuse est d'environ 4 jours. La durée de vie dans le système circulatoire est d'une centaine de jours, les hématies peuvent être stockées dans la rate, une fois matures. (Fournel, 2009)

Lors de lésion vasculaire, les érythrocytes émettent des projections semblables à des pseudopodes (grâce à l'acquisition d'une membrane plus lisse) permettant l'adhésion entre eux mais également avec les fibres de fibrine. (Fournel, 2009)

2. Facteurs tissulaires

a) Collagène

Le collagène est un composant moléculaire produit par les fibroblastes et qui est très important au sein de la matrice extracellulaire subendothéliale. Il permet l'accumulation et l'activation plaquettaire et serait la première ligne de défense en cas de lésion vasculaire. (McMichael, 2012)

Il est capable de réguler la migration, la prolifération et la fonction cellulaire. Il est également faiblement antigénique. Dans leur étude, Huang *et al.* (2013) utilisent des substrats de différentes structures de fibres de collagène et y cultivent des cellules endothéliales. Ils démontrent alors le rôle capital de la structure du collagène, au sein de la matrice extracellulaire, sur l'alignement des cellules endothéliales (par l'intermédiaire du cytosquelette) et leur capacité à exprimer des molécules d'adhésion. (Huang, 2013)

b) Facteur tissulaire

Le facteur tissulaire (FT) est une glycoprotéine transmembranaire constituée de trois domaines : un domaine extracellulaire qui fixe le facteur VII active (FVIIa) de façon très affine, un domaine transmembranaire qui ancre le FT dans la membrane cellulaire et une queue cytoplasmique vraisemblablement impliquée dans la transduction de signaux intracellulaires. Il est le récepteur et le cofacteur du FVIIa. (Shimura, 1996)

C'est le premier initiateur cellulaire de la cascade de coagulation (voie extrinsèque) Le TF est exprimé sur les cellules vasculaires endothéliales et sur les monocytes et il se retrouve aussi au niveau de la circulation sanguine associé à des microparticules. Après une lésion vasculaire, le TF vasculaire est exprimé localement. L'expression de facteur tissulaire par les cellules non vasculaires joue un rôle essentiel dans l'hémostase en activant la coagulation sanguine. En revanche, l'expression du TF par les cellules vasculaires induit une thrombose intravasculaire. (Mackman, 2004)

3. Facteur de coagulation

a) Activateurs plasmatiques

- **Fibrinogène**

C'est une protéine plasmatique, composée de trois paires de chaînes polypeptidiques : $A\alpha$, $B\beta$ et γ , qui agit comme une protéine adhésive essentielle à l'agrégation plaquettaire. la concentration de fibrinogène dans le plasma est de 1,5 à 4,0 g /l, mais elle augmente dans certaines conditions pathologiques, clivé par la thrombine pour convertir le fibrinogène soluble en polymère de fibrine insoluble. C'est la protéine la plus abondante au sein du plasma et elle est très abondante au niveau des granules α plaquettaires. (Jerrold, 2012)

- **Prothrombine (FII)**

C'est une protéine plasmatique synthétisée au niveau hépatique (vitamine K dépendante), composée de 579 acides aminés. Au sein de la cascade de coagulation, il est activé en thrombine (IIa), il est responsable d'un rétrocontrôle par l'activation des facteurs V, VIII, XI, et intervient dans l'activation de la protéine C. (Coudé, 2004)

- **Pro accélélerine (FV)**

Le FV est une glycoprotéine circulante plasmatique, synthétisée par le foie (vitamine K dépendante). Environ 20% du FV sanguin est contenu dans les granules α plaquettaires. c'est un cofacteur enzymatique, elle est activée par le FXa ou la thrombine. Une fois lié avec le FXa et à une surface membranaire riche en phospholipides, en présence de calcium, le FVa permet la formation du complexe prothrombinase pour activer la prothrombine en thrombine. Le facteur V activé est régulé par la protéine C activée (PCA), il est aussi le cofacteur de la PCA dans la régulation du facteur VIII activé. (Aillaud, 2012)

- **Proconvertine (FVII)**

Le facteur VII est une glycoprotéine, vitamine K dépendante, synthétisée par le foie. C'est un zymogène de sérine protéase. Le facteur tissulaire (FT) inséré dans les phospholipides a une forte affinité pour le facteur VII. L'association FT-VII active le facteur VII en VIIa, et initie la « voie exogène » (extrinsèque) de la cascade de la coagulation. Le complexe FT-VIIa active ensuite les facteurs IX et X. (Aillaud, 2012)

- **Facteur anti-hémophilique A (FVIII)**

Est une protéine plasmatique impliquée dans la voie intrinsèque de la coagulation sanguine. Plusieurs études soutiennent l'hypothèse que le facteur VIII est une protéine régulatrice, servant de cofacteur à l'enzyme facteur IXa dans l'activation protéolytique des facteurs X à Xa. En présence de thrombine, l'activité pro coagulante du facteur VIII augmente rapidement et diminue ensuite progressivement à des niveaux indétectables sur une période de temps variable. Le FVIIIa peut être inactivé par la protéine C activée. (Hultin, 1981)

- **Facteur anti-hémophilique B (FIX) :**

Ou appelé aussi le facteur « Christmas », c'est un précurseur d'une sérine protéase nécessaire dans la cascade de coagulation sanguine (voie intrinsèque), synthétisé au niveau du foie ; c'est une vitamine K dépendant. Certaines études montrent une grande ressemblance entre le facteur VII (proconvertine) et le facteur IX. (Haanen, 1956)

Le FIX, lié à une membrane pro coagulante, est activé par le complexe TF-FVIIa ou par le FXIa, en présence de calcium. Le FIXa active ensuite le FX au sein du complexe tenase et est capable d'activer, seul, le FVII en l'absence de TF. Le FIX ou FIXa est capable de se fixer aux cellules endothéliales via des récepteurs spécifiques tels que le collagène IV. L'inhibiteur primaire du FIX est l'AT (antithrombine) liée aux protéoglycanes d'héparane sulfatée. (Smith, 2010)

- **Facteur Stuart (FX)**

C'est une glycoprotéine, vitamine K dépendant, synthétisée par le foie. C'est un zymogène de sérine protéase. Le facteur X est activé en Fxa soit par le complexe TF-VIIa. Soit par le complexe IX-phospholipide-VIIIa. Le facteur de Stuart forme un complexe avec les phospholipides et le FVa « prothrombinase » pour activer la prothrombine en thrombine. Il appartient à la voie commune de coagulation. (Aillaud, 2006)

Le FXa est fortement inhibé par l'AT et le TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Il peut aussi être inhibé par la protéase inhibitrice protéine Z-dépendante, en présence de calcium et de phospholipides. (Smith, 2010)

- **Facteur Rosenthal ou PTA (FXI)**

Appelé aussi facteur anti hémophilique C, c'est une glycoprotéine synthétisée dans le foie. C'est un zymogène de sérine protéase, il est activé par le FXIIa (phase de contact qui initie la voie endogène) de la coagulation et par la thrombine (rétroactivation). Le FXIa active le FIX en présence d'ions de calcium au même niveau que le complexe TF-FVIIa. (Aillaud, 2006)

Les inhibiteurs du FXIa sont différents en fonction de sa localisation. Au sein du plasma, sous forme libre, les inhibiteurs sont l' α 1-protéase inhibiteur, l'inhibiteur majoritaire, et d'autres inhibiteurs tels que l' α 2-antiplasmine, l'AT, ... Lorsqu'il est lié à une surface plaquettaire il est protégé de l'inhibition par l' α 1-protéase inhibiteur. Sous forme liée à une surface endothéliale, l'inhibiteur majoritaire est la protéase nexine 2 en association avec les protéoglycanes d'héparane sulfaté de surface membranaire. (Smith, 2010)

- **Facteur Hageman (FXII)**

Le facteur XII est une glycoprotéine, synthétisée par le foie. C'est un zymogène de sérine protéase. Le facteur XII est activé par fixation sur une surface électronégative. Cette phase contact initie la « voie endogène » (intrinsèque) de la coagulation. Le facteur XIIa active le facteur XI. Le facteur XIIa induit aussi le système fibrinolytique et le système des kallikréines (inflammation). L'inhibiteur C1 est le principal inhibiteur du facteur XII. (Aillaud, 2006)

- **Facteur stabilisant de la fibrine (FXIII) :**

Le facteur XIII est un tétramère. Les deux sous-unités alpha supportent l'activité et sont synthétisées par des cellules de la moelle et le placenta. Les deux sous-unités bêta constituent la protéine porteuse et sont synthétisées par le foie. C'est un zymogène de transglutaminase qui sert à la stabilisation de la fibrine. Le facteur XIII est activé par la thrombine. Le facteur XIIIa rend insoluble le polymère de fibrine en établissant des liaisons covalentes (-glutamyl) lysine entre les chaînes alpha et gamma de deux monomères de fibrine adjacents. Le facteur XIIIa intervient aussi dans le processus de réparation tissulaire et de cicatrisation, en permettant l'association de la fibronectine et du collagène. (Aillaud, 2006)

- **Facteur Fletcher (Prékallikréine) (PK)**

La PK est une molécule à simple chaîne exprimée dans différents tissus Environ 75% de la PK circule de manière liée au HMWK. La conversion de la PK en kallikréine par le FXIIa s'effectue s'il y a liaison avec une surface chargée négativement et si le HMWK est également lié. Les substrats principaux de la kallikréine sont le FXII et le HMWK. (Smith, 2010)

Un déficit en ce facteur est caractérisé par l'absence de formation de kinines lors de l'activation du facteur de Hageman et une prolongation du temps de la thromboplastine. (Damas, 1980)

Ses principaux inhibiteurs sont l'inhibiteur C1 et l' α 2-Macroglobuline. Elle est aussi inhibée par l'inhibiteur de la protéine C. (Smith, 2010)

- **Kininogène de haut poids moléculaire (HMWK)**

Les kininogènes ont de multiples actions dont certaines sont non liées à la coagulation. On retrouve les HMWK et les kininogènes de faible poids moléculaire (qui diffèrent des HMWK par un domaine 5 différents et une absence de domaine 6 au niveau de la chaîne légère). Le domaine 3 prévient l'agrégation plaquettaire et la liaison de la thrombine aux plaquettes. Le domaine 5 du HMWK contient le site de liaison aux surfaces chargées négativement. (Smith, 2010)

L'activation de la prékallikréine dépend de la présence de kininogène de haut poids moléculaire et d'un Zinc libre a des concentrations optimales. La kallikréine générée à la surface des cellules endothéliales est capable d'activer le facteur XII. De plus, kallikreine formé sur les membranes des cellules endothéliales est capable de cliver son récepteur et son substrat natif, de haut poids moléculaire kininogène, libérant la bradykinine et le complexe HK. -PK de la surface des cellules endothéliales. La kallikreine associé aux cellules endothéliales est également capable d'activer la pro-urokinase cinétiquement favorable et, par la suite, l'activation du plasminogène. (Rasmus, 1999)

- **Facteur de von Willebrand (vWF)**

Le facteur von Willebrand (VWF) est une glycoprotéine plasmatique qui joue un rôle clé dans l'hémostase primaire puisqu'il est indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium mis à nu par la brèche vasculaire et à l'agrégation des plaquettes entre elles à des taux de cisaillement élevés du flux sanguin (microcirculation sanguine). (Caron, 2006)

Le VWF est synthétisé dans les cellules endothéliales et dans les mégacaryocytes (où il est stocké respectivement dans les corps de Weibel-Palade et les granules alpha), compartiments cellulaires à partir desquels il est sécrété dans le plasma. (Caron, 2006)

La particularité du VWF est d'avoir une structure multimérique organisée en association de dimères (eux-mêmes constitués de l'association de deux monomères dont le poids moléculaire est de l'ordre de 250 kDa) : le plus petit multimère est un dimère de 500 kDa et les plus grands multimères peuvent atteindre un poids moléculaire de 30 000 kDa. Cette organisation multimérique a une conséquence directe sur sa fonction puisque le pouvoir adhésif du VWF vis-à-vis du sous-endothélium et des plaquettes est proportionnel à la taille du multimère. (Caron, 2006)

Dans le plasma circule un éventail de multimères du VWF de différentes tailles classiquement classées en trois groupes : les bas poids moléculaires, les poids moléculaire intermédiaires et les hauts poids moléculaire. Dans les compartiments cellulaires, il existe en plus des multimères de très haut poids moléculaire du VWF qui ne sont pas retrouvés dans le plasma dans les conditions physiologiques. (Caron, 2006)

La régulation de la taille des multimères de VWF dans le plasma repose essentiellement sur l'action d'une protéase spécifique de clivage du VWF appelée A désintégrine and métalloprotéase with thrombospondin type 1 repeats, treizième membre (ADAMTS13). Cette régulation est cruciale pour prévenir la formation de thrombi plaquettaires au sein de la microcirculation sanguine. (Caron, 2006)

Le vWF est stocké dans les cellules endothéliales au sein d'organites. Il est libéré au niveau membranaire suite à divers stimuli dont la fixation d'une molécule de thrombine. Il agit alors comme porteur du FVIII. En cas de lésion vasculaire, le vWF se lie au collagène subendothélial et change de conformation afin de pouvoir établir une liaison avec la glycoprotéine plaquettaire Ib. Il module également l'établissement de liaisons inter plaquettaires via la glycoprotéine plaquettaire IIb/IIIa. (Smith, 2010)

b) Inhibiteurs

Les enzymes peuvent être inhibées de différentes façons : clivage de l'enzyme elle-même, blocage du site actif, formation de complexes stables, ou encore modification du substrat.

- **Antithrombine (AT)**

L'antithrombine, précédemment appelée antithrombine III, est la protéine anticoagulante circulante la plus importante. Elle regroupe 70% de l'activité anticoagulante au sein du plasma. C'est un inhibiteur majeur de la coagulation sanguine par la formation de complexes avec des facteurs de coagulation activés tels que la thrombine et les facteurs Xa, IXa, XIa et XIIa. Elle requiert de l'héparine pour posséder une activité à la surface des cellules endothéliales. (Fuse, 1996)

- **α 2-Macroglobuline**

C'est une protéine plasmatique, synthétisé dans le foie, aussi localisé et synthétisé par les macrophages, fibroblastes.

C'est une anti-protéase, inhibiteur de la fibrinolyse par l'inhibition de la plasmine et la kallikreine, et aussi inhibiteur de la coagulation par l'inhibition de la thrombine. (De Boer., 1993)

- **Protéine C**

La protéine C (PC), une protéine plasmatique vitamine K dépendante, synthétisé dans le foie. La PC présente une seule chaîne peptidique de 56 kDas. La PC est le centre du système inhibiteur de la coagulation. (Smith, 2010)

La thrombine se lie à la thrombomoduline, protéine intégrante des cellules endothéliales vasculaires, et perd ses propriétés anti coagulante en même temps qu'elle active la PC en protéine C activée (Pca) .la protéine C en présence de son cofacteur la protéine S, calcium et de phospholipides, est capable de cliver les FVa et FVIIIa, véritables catalyseurs de la coagulation, bloquant ainsi la boucle d'amplification de génération de la thrombine. (Smith, 2010)

Le système de la PC contrôle en particulier la coagulation du réseau micro vasculaire (thrombose des micro-vaisseaux) et la CIVD associée aux chocs septiques. (Smith, 2010)

- **Protéine S**

C'est une glycoprotéine vitamine K -dépendante de 69 Kda. Synthétisée par les hépatocytes, les cellules endothéliales, les mégacaryocytes et les ostéoblastes. C'est l'inhibiteur physiologique de la coagulation, il agit comme cofacteur de la protéine C activée. Elle inhibe l'activation du complexe prothrombinase sur les phospholipides ainsi que l'activation du facteur X. (Smith, 2010)

- **Protéase inhibitrice protéine Z-dépendante (ZPI)**

La protéine Z (PZ) est un facteur dépendant de la vitamine K caractérisé par son homologie avec d'autres facteurs dépendants de la vitamine K (facteurs VII, IX et X, protéine C et protéine S), mais n'a aucune activité enzymatique. Au lieu de cela, PZ agit comme un cofacteur pour l'inhibition du facteur Xa par la Protéase inhibitrice protéine Z-dépendante (ZPI). (Almawi, 2013)

La carence en PZ est associée à un état pro-coagulant, mis en évidence par une sécrétion excessive de FXa et la production de thrombine, et est liée à plusieurs troubles thrombotiques, y compris les maladies thromboemboliques vasculaires et veineuses artérielles. La thrombomoduline peut agir en tant que cofacteur du ZPI. Le ZPI est également capable d'inactiver le FXIa, par une réaction héparine-dépendante sans nécessiter la présence de calcium ou de phospholipides. (Almawi, 2013)

- **Facteur inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI)**

Précédemment dénommé inhibiteur de la voie extrinsèque ou inhibiteur de la coagulation associé aux lipoprotéines (LACI), est une protéine anticoagulante endogène de la sérine protéase famille d'inhibiteurs. TFPI se compose de trois domaines inhibiteurs de type Kunitz ; le deuxième domaine Kunitz est le Fxa inhibiteur, tandis que le premier domaine est responsable de FVII d'inhibition du facteur tissulaire (TF). (Shimura, 1996)

TFPI est un inhibiteur de type Kunitz contenant trois domaines Kunitz type. Le premier domaine Kunitz est connu pour se lier facteur VIIa, tandis que le second domaine lie le facteur Xa. Le TFPI libre se lie très lentement avec le facteur VIIa par rapport à sa liaison du facteur Xa. (Mikhail, 2002)

Tandis que le complexe Xa – TFPI est un puissant inhibiteur de VIIa – TF. Leur interaction entraîne la formation d'un inhibiteur quaternaire Xa – TFPI – VIIa – TF Ces données ont conduit à l'hypothèse du mécanisme d'action de TFPI : tout d'abord, TFPI se lie facteur Xa ; deuxièmement, le complexe Xa – TFPI lie VIIa – TF, bloquant complètement son activité. (Mikhail, 2002)

- **Inhibiteur C1**

La C1 inhibiteur est une glycoprotéine de 105 kDa, formée d'une seule chaîne polypeptidique de 478 acides aminés et qui a la particularité d'être riche en carbohydrates et hautement glycosylée. Le C1-Inh est synthétisé par le foie, les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales. Le C1 inhibiteur est un inhibiteur de protéases appartenant à la famille des sérines protéases. (Frémeaux-Bacchi, 2008)

Cette protéine régule l'activation des systèmes de la coagulation et de la fibrinolyse. Il est l'inhibiteur plasmatique principal de la kallicréine, du facteur XII et aussi du facteur XI. La kallicréine agit sur la libération de kinines en formant un peptide actif pharmacologiquement, la bradykinine, à partir du kininogène de haut poids moléculaire, participe à la fibrinolyse en activant le plasminogène et agit sur la phase contact de la coagulation en amplifiant l'activation du facteur XII. (Frémeaux-Bacchi, 2008)

Le déficit en C1-Inh a pour conséquence une augmentation de la kallicréine, qui à son tour augmente la production de bradykinine, médiateur extrêmement labile. Ces phénomènes aboutiraient à une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable de l'apparition de l'angioœdème. (Frémeaux-Bacchi, 2008)

- **Inhibiteur protéine C**

L'inhibiteur protéine C'est une serpine de 53kDa. Il inhibe l'APC, le FXa, le FXIa, la kallikréine, la thrombine, le complexe thrombine-thrombomoduline, l'uPA et le tPA. Cette activité inhibitrice est augmentée en présence d'héparine. (Smith, 2010)

c) **Régulateurs**

• **Thrombomoduline**

La thrombomoduline (TM), un des récepteurs de la thrombine, est un protéoglycane anti thrombotique présent sur la membrane de toutes les cellules endothéliales. Sous l'effet de divers types d'agression, la TM endothéliale est clivée en fragments qui sont libérés dans la circulation sous forme soluble, puis éliminés par voie rénale. En pratique clinique, la TM plasmatique (TMp) apparaît essentiellement comme un marqueur de lésion endothéliale. La TM est constituée de trois parties : une petite portion intra cytoplasmique vraisemblablement impliquée dans les mécanismes d'endocytose et de dégradation, une courte région intramembranaire hydrophobe et une longue chaîne peptidique extra-membranaire. (Karmochkine, 1997)

Sur cette chaîne, peu après la membrane, se trouvent les sites potentiels de glycosylation au niveau desquels sont branchées plusieurs chaînes de sucre - en particulier le chondroïtine -sulfate responsable de la faible activité héparine-like de la TM et nécessaire à l'intégrité de l'ensemble des fonctions antithrombotiques. Ce chondroïtine-sulfate donne à la TM une charge anionique qui va interagir avec différentes molécules, telles que le facteur 4 plaquettaire, qui augmente de quatre à 25 fois l'activité cofacteur de la protéine C de la TM. (Karmochkine, 1997)

La TM s'oppose à la puissante activité pro-coagulante de la thrombine par plusieurs mécanismes. D'une part, et c'est ce qui a permis sa découverte en 1981, elle exerce une activité cofacteur de l'activation de la protéine C : la thrombine fixée sur la TM active la protéine C qui, en présence de protéine S, inhibe les facteurs Va et VIIIa, interrompant ainsi la formation de nouvelles molécules de thrombine. D'autre part, grâce en particulier au chondroïtine-sulfate, la thrombine liée à la TM ne peut plus activer ses substrats (fibrinogène, facteur V) ni induire l'aggrégation plaquettaire. La TM possède aussi une faible activité antithrombotique de type héparinique en présence d'antithrombine III. (Karmochkine, 1997)

• **Oxyde nitrique (NO)**

Le NO est un radical libre qui peut participer à une panoplie de réactions biochimiques. Les cellules endothéliales sont responsables de la majorité de la production du NO dans les vaisseaux sanguins, elles le produisent principalement par les NOS (NO-synthétases) et le relâchent en réponse d'un stimulus vasodilatateurs comme l'acétylcholine ou le stress de tension. (Gagné, 2008)

Le plus souvent, il active la guanylate cyclase soluble, en se liant à son groupement hème. et permet la synthèse de guanosine mono phosphate cyclique (GMPc), le GMPc est considéré comme un second messager du NO. Les nombreux effets du NO sur les cellules sont très variés et spécifiques aux types

cellulaires. Par exemple sur les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) qui sont les cellules cibles typique du NO, le principal effet étant la relaxation. (Gagné, 2008)

Les mécanismes de transduction du signal aboutissant à la vasodilatation sont divers. Le NO permet d'abord la réduction du niveau de calcium intracellulaire. De façon indirecte, il active les calcium-ATPases qui transportent le Ca^{2+} à l'extérieur de la cellule ou le séquestrent à l'intérieur du réticulum sarcoplasmique. Il inhibe aussi les canaux calciques voltage-dépendants de type L qui font entrer le Ca^{2+} dans la cellule et la phospholipase C qui permet sa libération du réticulum sarcoplasmique. Ces changements ont pour effet de diminuer l'activation de certaines protéines contractiles dépendantes de la calmoduline/ Ca^{2+} , comme la myosine. (Gagné, 2008)

Il a aussi un effet sur les cellules endothéliales, le NO module la libération de facteurs endothéliaux comme l'endothéline-1, le principal peptide responsable de la contraction des CMLV et les prostacyclines vasodilatatrices. (Gagné, 2008)

L'oxyde nitrique peut réagir rapidement avec l'ion superoxyde (O_2^-) et former du peroxy-nitrite (ONOO^-). Les fonctions exactes de ce peroxy-nitrite sont encore mal connues mais il permettrait l'inhibition de certaines étapes plaquettaires telles que l'adhésion au collagène ou fibrinogène. L'exposition des plaquettes au peroxy-nitrite entraîne un changement structurel de leur membrane et altère l'activation des facteurs plasmatiques du clou plaquettaire présents sur la surface membranaire. Le peroxy-nitrite modifie également la structure et la fonction du fibrinogène. (Olas, 2015)

- **Monoxyde de carbone (CO)**

Le monoxyde de carbone est issu de la combustion incomplète de substances contenant du carbone. Il peut être d'origine exogène ou endogène. Le CO est une molécule signal du système cardiovasculaire qui est, de manière similaire au NO, capable d'activer la guanylyl cyclase (mais de manière 30 à 100 fois moins efficace). Il permet alors une forte réduction de l'activation plaquettaire, étape importante de l'hémostase. L'action du CO sur les plaquettes est modulée par la guanylyl cyclase mais pourrait aussi l'être par les enzymes cytochrome P450. Le CO est responsable de FVII d'inhibition du facteur tissulaire (TF). (Shimura, 1996)

TFPI est un inhibiteur de type Kunitz contenant trois domaines Kunitz type. Le premier domaine Kunitz est connu pour se lier facteur VIIa, tandis que le second domaine lie le facteur Xa. Le TFPI libre se lie très lentement avec le facteur VIIa par rapport à sa liaison du facteur Xa. Tandis que le complexe Xa – TFPI est un puissant inhibiteur de VIIa – TF. Leur interaction entraîne la formation d'un inhibiteur quaternaire Xa – TFPI – VIIa – TF. Ces données ont conduit à l'hypothèse du mécanisme d'action de TFPI : tout d'abord, TFPI se lie facteur Xa; deuxièmement, le complexe Xa – TFPI lie VIIa – TF, bloquant complètement son activité. (Mikhail, 2002)

Tableau 1 Rôle des différents facteurs lors de la coagulation (Robert, 2016)

Facteurs activateurs	Facteurs inhibiteurs	Facteurs régulateurs
-Fibrinogène (FI) -Prothrombine (FII) -Proaccélélerine (FV) -Proconvertine (FVII) -Facteur anti-hémophilique A (FVIII) -Facteur anti-hémophilique B (FIX) -Facteur de Stuart (FX) -Facteur de Rosenthal (FXI) -Facteur de Hageman (FXII) -Facteur stabilisant de la fibrine (FXIII) -Facteur de Fletcher (Prékallikréine) (PK) -Kininogène de haut poids moléculaire (HMWK) -Facteur de von Willebrand (vWF) -Polyphosphate inorganique (PolyP)	-Antithrombine (AT) - α 2-Macroglobuline -Protéine C (PC) -Protéine S (PS) -Protéase inhibitrice protéine Z-dépendante (ZPI) -Facteur inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) -Inhibiteur C1 -Inhibiteur protéine C	-Thrombomoduline (TM) -Oxyde nitrique (NO) -Monoxyde de carbone (CO)

C. Mise en place de l'hémostase :

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes biologiques aboutissant à la formation d'un caillot sanguin, ce phénomène fait intervenir des composants sanguins cellulaires et protéiques. On distingue l'hémostase primaire qui fait intervenir essentiellement les plaquettes sanguines et la vasomotricité, l'hémostase secondaire ou la phase de coagulation proprement dite et la dernière étape la fibrinolyse, qui permet de dégrader le caillot formé. Ces trois phases se font en même temps in vivo. (Ducloy-Bouthors, 2010)

1. Maintien de l'hémostase :

Dans des conditions normales sans lésions vasculaires l'endothélium vasculaire assure le maintien de la fluidité sanguine. L'endothélium est l'organe des trois systèmes majeurs d'inhibition naturelle de la cascade de la coagulation plasmatique : le système de l'antithrombine, le système de la protéine C et protéine S, et le système du TFPI ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. L'endothélium fixe l'antithrombine au niveau des heparane-sulfates. L'endothélium porte la thrombomoduline qui, lorsqu'elle est activée par la thrombine, est l'enzyme d'activation de la protéine C. La protéine C activée en présence de protéine S, inhibent les effets des facteurs V et VIII qui pourraient être activés, modulant ainsi la réponse pro-coagulante. L'endothélium sécrète le TFPI qui se lie au complexe facteur tissulaire-facteur VII activé et limite son activation du facteur X. (Ducloy-Bouthors, 2010)

L'endothélium est vasodilatateur. Il secrète l'endotheliumderived relaxing factor (EDRF), identifié au monoxyde d'azote (NO), qui relaxe le muscle lisse vasculaire in situ et la prostacycline PG2 vasodilatatrice. L'endothélium est impliqué dans l'équilibre fibrinolyse-antifibrinolyse, puisqu'il secrète à la fois l'activateur du plasmagène tissulaire (t-PA) et l'inhibiteur de l'activateur du plasmagène. (Ducloy-Bouthors, 2010)

2. Lésion vasculaire

a) Hémostase primaire

À la suite d'une lésion vasculaire, l'hémostase primaire commence, constitué de deux temps ; temps vasculaire et le temps plaquettaire.

➤ Temps vasculaire

Une fois lésé le vaisseau sanguin réagit par une vasoconstriction réflexe qui fait suite à différents processus: lésion du muscle lisse vasculaire, libération de facteurs chimiques par les cellules endothéliales et les plaquettes, et stimulation des récepteurs locaux de la douleur et est permise par la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires, elle-même permise par un réflexe neurogénique autonome et l'action vasoactive de certains médiateurs. (Gentry, 2008)

➤ Temps plaquettaire

• Adhésion des plaquettes au sous-endothélium :

La lésion vasculaire met aussi le sous endothélium à nu, le sous endothélium qui est une surface pro-coagulante et vasoconstrictrice permet l'adhésion plaquettaire, il est le site d'adhésion plaquettaire, il contient les corps de Weibel-palade, stockant le facteur de Van Willbrand. (Ducloy-Bouthors, 2010)

Le vWF permet l'adhésion des plaquettes au sous endothélium et l'agrégation des plaquettes entre elles pour former le thrombus blanc. En effet, le vWF crée un pont moléculaire entre le sous-endothélium et les plaquettes. Le changement conformationnel du vWF, induit par sa liaison au sous-endothélium, active sa liaison à la GpIb plaquettaire permettant l'adhésion initiale des plaquettes. L'adhésion entraîne l'exposition de la GpIIb-IIIa en conformation active à la surface des plaquettes, sur laquelle le vWF et surtout le fibrinogène vont venir se fixer. (Ducloy-Bouthors, 2010)

- **Activation des plaquettes**

L'adhésion des plaquettes entraînera une signalisation intra-plaquettaire et leur activation. L'activation plaquettaire est caractérisée par 2 phénomènes principaux : leur changement de forme et leur activation métabolique. Ces 2 changements sont des processus actifs nécessitant de l'énergie sous forme d'ATP et de calcium intracellulaire pour l'activation d'un système contractile et la synthèse de substances pro agrégantes. (Libert, 2016)

A l'état de repos, les plaquettes ont une forme discoïde tandis que lorsqu'elles s'activent, elles deviennent sphériques et s'étalent en émettant des pseudopodes sur la paroi vasculaire lésée, ce qui facilitera l'agrégation plaquettaire. Puis, les granules intracytoplasmiques des plaquettes fusionneront avec le système canaliculaire ouvert ce qui entraînera la libération de leur contenu dans le plasma. Leur contenu est un mélange de substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (vWF, fibrinogène) et vasomodulatrices (sérotonine, NO, TXA2) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique. (Libert, 2016)

L'augmentation du calcium intracellulaire entraînera l'activation de la phospholipase A2 qui transformera les phospholipides de la membrane en acide arachidonique qui, par la suite, sera transformé en TXA2, substance proagrégante et vasoconstrictrice, par le thromboxane synthétase. Au cours de la phase d'activation plaquettaire, un phénomène survient également au niveau de la membrane plaquettaire, c'est le phénomène dit de « flip-flop ». (Libert, 2016)

En effet, la structure interne de la membrane, composée de phospholipides chargés négativement, s'extériorise et devient disponible pour la fixation de facteurs de la coagulation, amplifiant considérablement les processus enzymatiques de la cascade de la coagulation. Il existera également au niveau de la membrane plaquettaire une activation du récepteur GP IIb-IIIa (par un changement de conformation) qui sera nécessaire ensuite pour l'agrégation plaquettaire. (Libert, 2016)

- **L'agrégation plaquettaire**

L'agrégation est permise par le fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs inter plaquettaires par le biais de la fixation au récepteur membranaire, la GpIIb-IIIa. Il s'agit d'un phénomène actif requérant de l'énergie et une disponibilité en calcium. Il se forme finalement un amas plaquettaire important, l'agrégat plaquettaire hémostatique, qui arrête en partie l'hémorragie mais qui doit être consolidé par le réseau de fibrine résultant du processus de coagulation. (Libert, 2016)

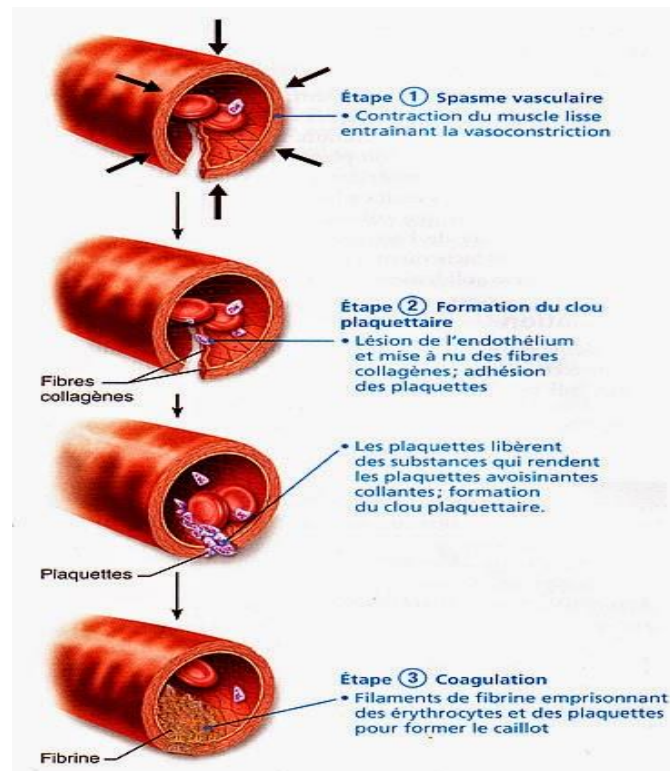


Figure 1 : les principales étapes de l'hémostase primaire (Piquard, 2017)

b) Hémostase secondaire « coagulation »

Le thrombus blanc, formé au cours de l'hémostase primaire, est fragile et doit être consolidé. L'étape de la coagulation conduit à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La coagulation peut se diviser en deux phases :

- la première phase dans laquelle on distingue une voie intravasculaire dite intrinsèque et une voie tissulaire dite extrinsèque.
- La deuxième phase constituée par la voie commune, aboutissant à la fibrino-formation.

• La voie extrinsèque

Est son but est l'activation du FX soit d'une manière directe ou indirecte ; Le démarrage du processus de coagulation via la voie extrinsèque n'a lieu qu'en présence du FT. Dans les conditions physiologiques, le FT n'est pas présent dans la circulation. (Libert, 2016)

Suite à une brèche dans la paroi du vaisseau, le FT se trouve exposé, il sera en contact avec le sang et il agira comme un récepteur membranaire très spécifique du facteur VII. Par sa liaison avec le facteur tissulaire, le facteur VII s'activera, formant un complexe FT-FVIIa. (Libert, 2016)

Il existe au préalable une petite quantité de FVIIa dans la circulation mais qui a très peu d'activité en absence du FT. La rapidité d'initiation sera dépendante de la quantité de FT exposée. Si cette quantité est importante, le complexe FT-FVIIa activera directement le facteur X en facteur Xa. Si la quantité de FT est modeste, le complexe FT-FVIIa transformera le facteur IX en facteur IXa (Libert Grégory, 2016).

L'accumulation du facteur IXa permettra de former le complexe Ténase. Les facteurs IX et X sont des facteurs de synthèse vitamine K dépendante, ils possèdent des domaines Gla. Ils seront, en présence de calcium, fixés à la surface de la membrane des plaquettes composées de phospholipides 42 chargés négativement. La présence du cofacteur VIII avec du facteur IXa, du calcium et de la phosphatidylsérine forment le complexe ténase. Lorsque ce complexe est formé à la surface des plaquettes, le facteur IX pourra activer, par l'intermédiaire de ce complexe, le facteur X (Libert, 2016).

- **La voie intrinsèque**

Une deuxième manière d'activer le facteur IX (donc d'activer la coagulation) est la voie intrinsèque ou phase contact. C'est une voie d'activation dite mineure par rapport à la voie extrinsèque. Cette voie fait intervenir les protéines de la phase contact : le facteur XII et la prékallikréine qui sont des sérine-protéases et le KHPM qui joue le rôle de cofacteur. Les facteurs XI, la prékallikréine et le KHPM circulent dans le sang, fixés ensemble. Lorsqu'il y a rupture de la paroi vasculaire, le complexe KHPM – Facteur XI - prékallikréine se fixent au sous-endothélium par l'intermédiaire du facteur XII. La prékallikréine est alors transformée en kallikréine qui a son tour transforme le facteur XII en facteur XIIa qui lui-même active le facteur XI qui active ensuite le facteur IX (Libert, 2016).

- **La voie commune**

Quel que soit la voie impliquée (voie extrinsèque ou intrinsèque), le point de concours de ces 2 voies est la formation du facteur Xa. En effet c'est ce facteur qui par l'intermédiaire du complexe prothrombinase activera la prothrombine (facteur II) en thrombine (facteur IIa). Comme pour le complexe ténase, le complexe prothrombinase sera composé de 2 facteurs vitamine K-dépendants : le facteur X et le facteur II. Ces deux facteurs en présence du cofacteur V, de calcium et des phospholipides chargés négativement de la surface de la membrane des plaquettes permettra la transformation de la prothrombine en thrombine (Libert, 2016).

- **Fibrino-formation**

La mise en place de ce caillot de fibrine se fait en trois étapes : protéolyse, polymérisation et stabilisation.

La protéolyse intervient lors de la rupture (par la thrombine) de molécules de fibrinogène en monomères de fibrine et en sous-produits (fibrinopeptides A et B). Les fibrinopeptides A permettraient la polymérisation par les parties terminales, alors que les fibrinopeptides B la permettraient de manière « côte-à-côte ». Les fragments A, monomères solubles, s'assemblent spontanément en dimères insolubles (Smith, 2010) (Gentry, 2008).

Cette réaction est possible par l'exposition, au moment de la libération du fragment A, d'un site compatible avec un site d'accueil présent sur d'autres monomères. Les fragments de fibrinogène clivés vont ensuite se complexer avec les autres molécules de fibrinogène ou de fibrine afin de former des molécules de fibrine soluble. Les monomères de fibrine polymérisent ensuite par leur partie terminale grâce des ponts hydrogènes, formant ainsi ce qui est appelé des protofibrilles. Ces protofibrilles sont ensuite assemblées par l'intermédiaire des mêmes fragments compatibles. Les polymères sont ensuite stabilisés par liaisons peptidiques covalentes sous l'influence du FXIIIa, ce qui permet la formation de stries de fibrine insoluble (Smith, 2010).

Cet entrecroisement de polymères de fibrine entraîne une résistance accrue du « gel » fibrineux aux protéines fibrinolytiques (telles que la plasmine). Ces assemblages latéraux ont une efficacité de mise en place augmentée par la présence de calcium. La fixation de thrombine aux fibres de fibrine agit comme facteur dans la stabilisation du caillot. Ceci est également permis par l'incorporation d'inhibiteurs de la plasmine au sein du caillot sous l'influence du FXIIIa. Cet inhibiteur est fixé aux chaînes α du fibrinogène et de la fibrine. Le FXIIIa lie également d'autres protéines plasmatiques aux stries de fibrines (Gentry, 2008) (Smith, 2010).

La structure du caillot reflète alors les interrelations complexes mises en place entre les différents phénomènes de polymorphisme fibrinogénique, d'efficacité de la production de thrombine, de réactivité des cellules associées telles que les plaquettes, et de mise en place d'un milieu biochimique adapté. L'ensemble de ces phénomènes définit l'architecture du caillot de fibrine, qui est la clé de l'efficacité de la lyse de ce même caillot (Smith, 2010) (Gentry, 2008).

- **Régulation de la coagulation**

Pour éviter un excès de coagulation et une augmentation du risque de thrombose, le processus de coagulation possède un système de régulation négative. En effet, 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 pas de puissants mécanismes de régulation. Il est très important pour l'organisme que les enzymes formées lors de l'activation de la coagulation (thrombine, FXa) ne circulent pas dans le plasma car elles risqueraient d'entraîner une activation diffuse de la coagulation et un processus pathologique grave. On connaît 3 systèmes

inhibiteurs de la coagulation ; AT, le système Protéine C-Protéine S, et le TFPI, décrits précédemment (Libert, 2016).

- **Rétraction du caillot**

Environ 30 à 60 minutes après la formation du caillot, un phénomène de rétraction se met en place. Les plaquettes contiennent des protéines contractiles (actine et myosine) qui commencent à se contracter. Cette contraction est permise par la réorganisation des microdomaines lipidiques membranaires en radeaux qui entraînent un changement conformationnel du cytosquelette. Cette contraction permet de tendre les fibres de fibrine, et ainsi de chasser le sérum du caillot, et de rapprocher les bords de la lésion vasculaire. Les plaquettes libèrent alors le facteur XIII qui aide à la consolidation du caillot de fibrine. Lorsque les plaquettes sont activées, la gelsoline et la cofiline permettent le désassemblage des filaments d'actine. La gelsoline est activée par l'augmentation de la concentration calcique cytosolique qui lui permet d'entraîner un changement conformationnel des filaments d'actine. La cofiline est activée par déphosphorylation lors de l'activation plaquettaire qui lui permet de promouvoir l'action de la gelsoline. Ce réassemblage des filaments d'actine et le pontage avec les filaments de myosine II permet la mise en place de filopodes et de lamellipodes indispensables à la rétraction du caillot. (Libert, 2016)

- **Fibrinolyse «la thrombodynamique»**

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine. La fibrinolyse est bâtie selon la même conception que le système de la coagulation comprenant des molécules à activité protéolytique, qui agissent sur un substrat, contrôlées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs permettant une régulation physiologique très précise. (T de Revel., 2004)

L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive d'un précurseur plasmatique inactif, le plasminogène, glycoprotéine d'origine hépatique. Le plasminogène possède une grande affinité pour la fibrine, et s'y fixe par un récepteur spécifique aux côtés de son activateur, permettant ainsi la génération locale de plasmine via le démasquage des sites protéolytiques. La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, identifiés comme les produits de dégradation de la fibrine, ou PDF, qui sont quantifiables dans le plasma. (T de Revel., 2004)

Le taux de PDF plasmatiques est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation. Les PDF sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau du foie par le système macrophagique. La fibrinolyse est contrôlée par deux systèmes équilibrés d'activation et d'inhibition de l'activité de la plasmine. Les activateurs principaux du plasminogène sont le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) et la pro-urokinase. (T de Revel., 2004)

Le t-PA est une sérine protéase d'origine endothéliale dont l'activité protéolytique sur le plasminogène est déclenchée lors de son adsorption sur la fibrine. La sécrétion vasculaire de t-PA est initiée par de nombreux stimuli d'activation de la cellule endothéliale : thrombine, cytokines pro-inflammatoires, anoxie, acidose, stase... La pro-urokinase ou activateur urinaire du plasminogène (u-PA), est le second activateur du plasminogène présent dans de nombreux tissus mais dont le rôle physiologique est moins connu que celui de la t-PA. Les inhibiteurs de la fibrinolyse comportent des inhibiteurs de la plasmine proprement dits et des inhibiteurs de l'activité du plasminogène. (T de Revel., 2004)

L' α -2-antiplasmine est la principale protéine à activité antiplasmine ; il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule hépatique qui neutralise la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine. Le PAI de type 1 ou PAI-1 est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI) ; il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par la cellule endothéliale qui inhibe le t-PA et l'u-PA par formation d'un complexe covalent. (T de Revel., 2004)

Le PAI-1 est majoritairement localisé dans les granules à des plaquettes, et est libéré lors de l'activation plaquettaire qui initie le processus de l'hémostase. Le PAI de type 2 (PAI-2) est un autre inhibiteur synthétisé par le placenta au cours de la grossesse. Ce système très fin de régulation de l'activité de la plasmine et de sa restriction à la surface de la fibrine explique le fait que la fibrinolyse physiologique soit un processus qui reste localisé au niveau du thrombus. Son rôle réside en effet dans la lyse progressive du caillot après la cicatrisation de la brèche vasculaire, mais aussi dans la prévention de son extension évitant par-là l'occlusion de la lumière vasculaire. (T de Revel., 2004)

Une hyperfibrinolyse primitive pathologique avec syndrome hémorragique peut s'observer au décours d'interventions chirurgicales intéressant des organes très riches en activateurs du plasminogène (t-PA et u-PA). Il existe par ailleurs des tableaux de fibrinolyse secondaire à des processus pathologiques de CIVD se développant au cours de certaines hémopathies ou états septiques sévères. (T de Revel., 2004)

II. Définition et pathogénie

A. Définition

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis avec troubles du système de la coagulation dans lequel la coagulation est activée de manière anormale et inappropriée. Ceci résulte en un dépôt de fibrine à large échelle au sein de la micro-vascularisation. La diminution de la quantité de plaquettes et de facteurs de coagulation peut ensuite entraîner des hémorragies chez certains individus atteints de CIVD. (Cote, 2011)

Les études expérimentales et cliniques ont bien montré que la CIVD est un syndrome qui évolue plus ou moins rapidement en trois phases : une première phase compensée sans consommation apparente des plaquettes et des facteurs de la coagulation, une seconde phase décompensée où la consommation est biologiquement évidente, et enfin une phase plus tardive où non seulement la consommation est massive, mais souvent associée alors à des manifestations cliniques. (Stokol, 2012)

En effet, lorsque la CIVD s'exprime cliniquement, les signes biologiques sont habituellement majeurs. La tendance hémorragique ou des saignements manifestes représentent les manifestations les plus évidentes. Elles sont en relation directe avec la déplétion en plaquettes et en facteurs de coagulation. Ces saignements peuvent être spontanés (pétéchies, purpura, hémorragie digestive, hématurie...), ou n'apparaître que lors de procédures médicales invasives sous forme de saignements aux points de ponction, ou après un acte chirurgical. (Dhainaut, 2020)

Des manifestations hémorragiques viscérales sont aussi possibles, comme une hémorragie des glandes surrénales qui, lorsqu'elle est bilatérale, conduit à une insuffisance surrénale aiguë (syndrome de WaterhouseFredericksen) ou d'autres territoires (comme le cerveau) où ces manifestations peuvent participer aux défaillances viscérales, directement ou par le biais d'un choc hémorragique. (Dhainaut, 2020)

B. Pathogénie

La CIVD est consécutive à un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) difficile à mettre en évidence et qui aboutit à l'apparition de troubles biologico-cliniques mettant en jeu le pronostic vital. Le terme de CIVD est donc l'association du SASC et d'un syndrome de consommation excessive des facteurs de la coagulation et des plaquettes (Elalamy, 2006).

Les différents mécanismes responsables de la survenue d'une CIVD sont de mieux en mieux identifiés. Plusieurs étapes sont ainsi simultanément intriquées : génération de thrombine médiée par la voie du facteur tissulaire, formation exagérée de fibrine, défaillance des systèmes inhibiteurs (antithrombine, protéine C, protéine S) et dysfonctionnement du système fibrinolytique. Initialement freinée par les taux

accrus de PAI-1 (inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène), l'activité fibrinolytique peut devenir exacerbée et contribuer ainsi au potentiel hémorragique de ce syndrome. (Elalamy, 2006)

1. Génération de thrombine par la voie du facteur tissulaire

Physiologiquement, l'expression de FT est strictement limitée aux secteurs extravasculaires, et c'est l'effraction du sang hors du vaisseau qui occasionne son contact avec le FVII. Au cours de divers processus pathologiques, le FT peut aussi être exprimé par les monocytes ou les cellules endothéliales et entraîner une activation intravasculaire de la coagulation. Des données récentes indiquent de plus que des traces de FT sont présentes dans le plasma normal, dans des microparticules circulantes d'origine cellulaire diverse, et dans les leucocytes. (Jude, 2002)

Enfin, il est maintenant clairement démontré que le FT fonctionne comme un récepteur membranaire à part entière, et intervient dans la signalisation intercellulaire, notamment dans les réponses inflammatoires, ce qui lui confère un rôle beaucoup plus large que celui d'activateur de la coagulation. (Jude, 2002)

a) Rôle de la voie du FT dans la CIVD

La génération de thrombine induite par la voie du facteur tissulaire (FT) joue un rôle central dans la pathogénie de la CIVD. De nombreux travaux ont été consacrés au rôle du FT dans le déclenchement de la CIVD. Le contact entre le FVII plasmatique et le FT est un événement pathologique qui peut résulter de trois processus différents :

- l'activation de la synthèse et de l'expression membranaire de FT par des cellules intravasculaires, c'est-à-dire essentiellement les monocytes (les capacités de synthèse *in vivo* du FT par les cellules endothéliales étant très faibles), en réponse à des stimuli inflammatoires ou septiques. C'est le principal mécanisme des CIVD du sepsis sévère ; (Jude, 2002)
- le contact entre FT constitutionnel tissulaire et FVII plasmatique lié à une effraction vasculaire traumatique (cas des écrasements musculaires et des plaies délabrantes, surtout si elles touchent un organe très riche en FT comme le cerveau) ou inflammatoire ; (Jude, 2002)
- le contact entre FVII et FT exprimé à la surface de cellules anormales, leucémiques ou cancéreuses (leucémies pro myélocytaires, cancer métastaté en particulier prostate, mais aussi mélanome, cancer de l'ovaire ou du colon). (Jude, 2002)

Dans toutes ces situations, la voie du FT semble la principale responsable de cette CIVD, le plus souvent par expression directe du FT par les cellules malignes, mais aussi parfois par activation réactionnelle des monocytes-macrophages. Parmi ces trois processus pathologiques, seule la CIVD associée au sepsis a fait l'objet de travaux visant spécifiquement à inhiber la voie du FT. En effet, en pathologie

traumatique et néoplasique, la CIVD liée au contact inapproprié FT/plasma est considérée comme un épiphénomène marquant la gravité et l'évolutivité de la pathologie sous-jacente, mais son traitement est presque exclusivement le traitement de la cause. Cependant, dans la CIVD septique, le traitement de la cause de la CIVD, c'est-à-dire le sepsis lui-même est insuffisant, et des arguments expérimentaux et cliniques montrent que la CIVD est en soi une composante de l'évolution péjorative du sepsis, et, en tant que telle, mérite un traitement spécifique. (Jude, 2002)

2. Mise en jeu et dysfonctionnement des systèmes inhibiteurs de la coagulation

Il se produit une CIVD quand les freins naturels (TFPI, PC et AT) sont débordés. Cependant, la situation n'est pas la même pour chacun des inhibiteurs. En cas de sepsis, le rationnel existe pour administrer des inhibiteurs de la coagulation non seulement pour contrer celle-ci mais aussi pour bloquer l'inflammation.

a) Le TFPI

Comme nous l'avons vu, l'activation initiale de la coagulation implique le FT, le FVII et le FX. Cette réaction initiale est rapidement inhibée par le TFPI qui se lie au complexe TF/FVIIa avec le FXa. Contrairement à ce que l'on pensait, on n'observe pas de diminution marquée du TFPI au cours de CIVD. (Demoerlose, 2002)

Ceci pourrait s'expliquer par la mobilisation du TFPI par le pool endothélial. Cependant, l'effet global est probablement défavorable car le TFPI serait moins disponible à l'endroit où il exerce principalement son action, c'est-à-dire à l'interface de l'endothélium. Les études expérimentales animales ainsi que des études cliniques préliminaires suggèrent que l'administration de doses élevées de TFPI est en fait efficace en cas de sepsis. (Demoerlose, 2002)

b) Le système de la PC

Contrairement au TFPI, la PC sera diminuée en cas de CIVD. La diminution résultera d'une consommation exagérée, d'un possible déficit de synthèse et d'une fuite vers les liquides extravasculaires. De plus, la PC ne pourra pas être activé de manière satisfaisante car il y aura une diminution de l'expression par l'endothélium de la TM et de l'EPCR. (Demoerlose, 2002)

Cette diminution est une conséquence de l'action des cytokines. Par ailleurs, comme nous l'avons décrit précédemment, la PCa a besoin d'un cofacteur, la PS, pour avoir une efficacité maximale. Or la PS est elle-même diminuée dans sa forme active (PS libre), car elle va se lier à une autre protéine, la C4b-BP, qui est augmentée par les cytokines inflammatoires. L'importance du rôle de la PC en cas de CIVD a été rapportée dans de nombreux modèles animaux et également dans des études cliniques qui démontrent qu'un pronostic défavorable est lié à une baisse marquée de la PC. (Demoerlose, 2002)

De plus, l'administration de PC et de PCa diminue la gravité de la CIVD et la mortalité associée en cas de méningococcémie et de sepsis sévère. Il faut noter que l'administration de PC permet non seulement de diminuer la formation de thrombine mais elle permet aussi une meilleure fibrinolyse en diminuant les concentrations du PAI-1. Par ailleurs, et ceci souligne à nouveau les liens qui existent entre la coagulation et l'inflammation, la PCa permet : (Demoerlose, 2002)

- de réduire la production de TNF- α par les monocytes ;
- de diminuer l'interaction entre les neutrophiles et les cellules endothéliales et ;
- de diminuer l'expression des molécules d'adhésion induites par le TNF ainsi que de protéger les cellules endothéliales de l'apoptose.

D'un point de vue thérapeutique, ceci montre que l'administration de PC permet de freiner non seulement la coagulation mais aussi l'inflammation. (Demoerlose, 2002)

c) L'antithrombine

Comme la PC, l'AT est diminuée lors de CIVD, ceci par consommations plasmatique et extravasculaire ainsi que déficit de synthèse. La consommation d'AT est en effet due : (Demoerlose, 2002)

- à son élimination quand elle forme des complexes avec la thrombine ainsi qu'avec d'autres protéases ;
- à sa dégradation par l'élastase sécrétée par les neutrophiles activés ;
- par sa fuite dans les liquides extravasculaires.

En cas d'atteinte hépatique, il y aura de plus une diminution de la synthèse. De nombreuses études expérimentales ont montré les effets bénéfiques de l'administration de concentrés d'AT en cas de sepsis avec CIVD. L'AT a également des effets anti-inflammatoires. La seule étude clinique randomisée disponible n'a cependant pas démontré un effet bénéfique sur la mortalité en cas de sepsis, un avantage pour les patients n'ayant pas reçu d'héparine ne pouvant cependant être exclu (Demoerlose, 2002)

3. Présence accrue de thrombine dans le sang circulant

La thrombine libre non inhibée est alors capable d'amplifier sa propre génération et de circuler à des taux croissants dans le secteur vasculaire. La thrombine est issue de l'activation de la prothrombine par le complexe enzymatique de la prothrombinase. Elle agit sur son substrat naturel, le fibrinogène soluble, qu'elle transforme en fibrine insoluble. Elle active les plaquettes et les autres facteurs de la coagulation

(V, VIII, XI et XIII...), contribuant à la dissémination explosive de la coagulation dans le compartiment vasculaire. (Elalamy, 2006)

4. Défaillance de la fibrinolyse

Une caractéristique importante et bien établie de la CIVD du sepsis est la dynamique particulière des anomalies de la fibrinolyse qui connaît successivement une brève phase d'activation, puis une phase d'inhibition. Là encore, les données expérimentales obtenues chez le volontaire sain et chez les primates ont permis de les préciser. (Ozier, 2002)

L'injection d'endotoxine ou de E. coli entraîne une augmentation rapide et transitoire des concentrations de t-PA ainsi que des complexes P-AP, témoins d'une génération de plasmine. Des arguments expérimentaux font penser que cette activation est directement dépendante de médiateurs de l'inflammation, notamment le TNF-alpha et peut-être l'IL-1, et non de la thrombine qui a été générée. Les observations cliniques concordent avec les données expérimentales : elles montrent l'existence de concentration élevées de PDF, de complexes P-AP et, éventuellement, des concentrations basses de plasminogène et d'alpha-2- antiplasmine, témoignant respectivement d'une action de la plasmine sur la fibrine et le fibrinogène, de sa neutralisation et d'une consommation de son précurseur et de son inhibiteur naturel. (Ozier, 2002)

Cette production de plasmine est éphémère et l'activité fibrinolytique décroît rapidement, une à deux heures après son essor dans les modèles expérimentaux. La diminution de l'activité fibrinolytique est en relation avec l'accroissement des concentrations de PAI-1. Cette augmentation est sous l'influence du TNF-alpha. Des concentrations très élevées de PAI-1 ont été observées chez les malades ayant une infection sévère. En revanche, aucune activité t-PA n'est détectée, contrastant avec des concentrations antigéniques élevées. La signification pronostique péjorative de concentrations élevées de PAI-1 a été établie dans de nombreuses études cliniques. La défaillance du système thrombomoduline-PC-PS concourt au maintien de l'activité élevée du PAI-1. L'activité PAI-1 reste le plus souvent élevée en cas d'évolution fatale. (Ozier, 2002)

Dans les modèles expérimentaux, l'inhibition intense et soutenue de la fibrinolyse est chronologiquement installée avant que l'activation de la coagulation soit maximale. Au total, l'activation de la coagulation, la faillite des systèmes anticoagulants naturels et l'inhibition marquée de la lyse contribuent au déséquilibre de la balance coagulolytique vers la coagulation. Dans plusieurs études, ce déséquilibre a été quantifié par le rapport des complexes T-AT et P-AP. Une étude a montré que le rapport T-AT/P-AP est plus élevé en cas d'évolution fatale. (Ozier, 2002)

De multiples arguments convergent pour faire jouer à la CIVD et à l'inhibition de la fibrinolyse un rôle déterminant vers les défaillances viscérales multiples ultérieurement fatales. (Ozier, 2002)

C. Étiologies

La CIVD n'est jamais primitive. De nombreuses situations cliniques contribuent à cet emballement généralisé de la coagulation et à la défaillance des systèmes de régulation de l'hémostase.

1. Infections sévères/Sepsis

Les sepsis sont les pathologies les plus fréquemment rapportées en cas de CIVD. Les bacilles à Gram positif ou à Gram négatif sont impliqués de façon équivalente. Sous l'effet d'endotoxines et de diverses cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL1, IL6 et IL8), les monocytes et les cellules endothéliales expriment un excès de facteur tissulaire. (Elalamy, 2006)

L'augmentation concomitante de molécules adhésives favorise la migration cellulaire à travers l'endothélium vasculaire. Cet état peut être le fait de septicémies à bactéries à Gram négatif, à pneumocoques, à méningocoques responsables de purpura fulminants, à rickettsies, à staphylocoques dorés ou à streptocoques (Tableau II). De nombreuses infections virales sont aussi responsables de cette atteinte endothéliale pro coagulante : herpès simplex, adénovirus, para-influenza, écho virus, cytomégalovirus, virus de l'immunodéficience humaine (VIH). (Elalamy, 2006)

2. Pathologies tumorales malignes

Certaines tumeurs solides sont particulièrement riches en FT (prostate, sein, ovaires, pancréas, rein). Sa libération, lors de phénomènes de lyse spontanée ou thérapeutique ou d'apoptose, est alors responsable d'une activation de la coagulation. (Elalamy, 2006)

Le taux de facteur tissulaire s'avère corrélé aux dépôts de fibrine dans le stroma tumoral, à l'infiltration métastatique et au potentiel angiogénétique de la tumeur, influençant l'évolution tumorale et la survenue de thromboses (syndrome de Trousseau). La source monocyttaire de facteur tissulaire peut aussi être secondaire à la stimulation par les antigènes tumoraux ou les complexes immuns engendrés. Un facteur pro coagulant du cancer (FPC) a été décrit. (Elalamy, 2006)

Il s'agit d'une protéinase à cystéine activant le facteur X (facteur Stuart) rapportée dans certains cancers (carcinomes mammaires ou pulmonaires, adénocarcinomes rénaux ou colorectaux, certaines leucémies ou choriocarcinomes). D'autres mécanismes peuvent contribuer à majorer l'hypercoagulabilité du cancer : adhésivité et hyperréactivité plaquettaires, sécrétion de substances mucine-like procoagulantes. Les hémopathies malignes peuvent aussi se compliquer de CIVD. Il s'agit surtout des leucémies aiguës (LA) granuleuses, tout particulièrement celles de type pro myélocytaire (LAM3), mais aussi monoblastique (LAM5) ou myélomonoblastique (LAM4). Divers facteurs sont responsables de la symptomatologie hémorragique sévère des LAM3 avec CIVD, hyperfibrinolyse, protéolyse non spécifique et thrombopénie. Ainsi, différentes protéases à type de collagénase et d'hydrolase issues des granulations intracytoplasmiques à l'occasion d'une lyse cellulaire tumorale sont capables de provoquer

une fibrinogénolyse et une fibrinolyse exacerbée avec un déficit acquis en « thrombin activable fibrinolysis inhibitor » (TAFI) et en alpha 2 antiplasmine. (Elalamy, 2006)

Le traitement des LAM4 par l'acide tout-transrétinoïque (ATRA) a significativement réduit l'incidence des CIVD sévères chez ces patients en diminuant l'expression de FT et de FPC en liaison avec la différenciation cellulaire. Des CIVD majeures ont aussi été rapportées dans les LA lymphoblastiques de l'adulte. Alors que la CIVD n'est détectée que dans près de 10 % des cas lors du diagnostic, elle l'est dans 80 % des cas durant le traitement d'induction. (Elalamy, 2006)

3. Pathologies obstétricales

La gestation s'accompagne de modifications physiologiques de l'hémostase allant dans le sens d'une hypercoagulabilité et d'une réduction de la fibrinolyse. L'augmentation des facteurs VII, X, II ainsi que du complexe facteur VIII : C-von Willebrand est marquée au cours du troisième trimestre. L'hypofibrinolyse apparaît surtout liée à un accroissement de la concentration des inhibiteurs de l'activateur tissulaire du plasminogène. (Ozier, 2002)

Ces modifications sont perçues d'un point de vue téléologique comme une adaptation pour limiter la spoliation sanguine au cours de l'accouchement. En réalité, l'hémostase mécanique physiologique assurée par la rétraction utérine est primordiale. Au niveau de la zone d'insertion du placenta, la contraction active des fibres du myomètre enserre les vaisseaux maternels réalisant un véritable garrot physiologique (« ligature vivante de Pinard »). La compression des artères spirales limite l'hémorragie intra-utérine, et la compression des sinus veineux prévient l'intrusion de liquide amniotique, de débris tissulaires, d'air et de « substances procoagulantes » dans la circulation maternelle. La rétraction utérine n'est possible qu'après évacuation complète de l'utérus. (Ozier, 2002)

Toutefois, les modifications physiologiques de l'hémostase constituent une prédisposition au développement rapide d'une CIVD. La CIVD est une composante fréquente d'un grand nombre de pathologies obstétricales. On peut arbitrairement distinguer les CIVD de bas grade, compensées, survenant ante partum au cours des dysgravidies (toxémie gravidique, rétention d'œuf mort) et les CIVD aiguës survenant au cours du péri partum compliqué (hématome rétro placentaire, embolie amniotique, et toutes causes d'hémorragie du péri partum), bien qu'une continuité entre ces deux situations soit fréquente. La CIVD pourrait avoir plusieurs conséquences en obstétrique. La première, illustrée par la toxémie gravidique, est l'ischémie utéro-placentaire avec ses conséquences délétères pour la mère et le fœtus, notamment le décollement prématuré du placenta avec hématome rétro placentaire (HRP), et le retard de croissance ou la mort fœtale in utero. (Ozier, 2002)

La deuxième est un rôle aggravant d'une hémorragie maternelle par le biais d'une consommation de facteurs et d'une défibrination aiguë. La troisième est la contribution à des défaillances systémiques

maternelles en cas d'accident obstétrical. Les causes de CIVD obstétricales étant multiples et la morbi mortalité maternelle étant aujourd'hui faible dans les pays développés. (Ozier, 2002)

En cas d'éclampsie ou de syndrome HELLP « Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets », il existe une atteinte endothéliale, médiée par les cytokines consécutives à l'activation leucocytaire et macrophagique placentaire, combinée à une anémie hémolytique microangiopathique et à une activation plaquettaire provoquant la formation systémique de fibrine. Le liquide amniotique est particulièrement riche en FT. En cas d'embolisation dans la circulation maternelle, il déclenche une coagulopathie de consommation dramatique et l'obstruction mécanique de la circulation pulmonaire au pronostic sévère, conduisant au décès dans plus de la moitié des cas. (Elalamy, 2006)

4. Lésions tissulaires étendues

En cas d'atteinte lésionnelle étendue, une CIVD peut être provoquée par la combinaison de plusieurs facteurs : libération de FT et de phospholipides, hémolyse, activation endothéliale et/ou acidose avec relargage de radicaux libres en rapport avec l'ischémie tissulaire, consécutive au choc hypovolémique par exemple. Ceci est décrit dans diverses circonstances : brûlures étendues, polytraumatisme avec fracas osseux, écrasement des membres, engelures, coup de chaleur ou choc hyperthermique. Les traumatismes crâniens s'accompagnent d'une CIVD dans 10 à 20 % des cas compte tenu de la richesse en FT du tissu cérébral. (Elalamy, 2006)

L'embolie graisseuse peut ainsi être responsable d'une détresse respiratoire (syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA]) liée à l'obstruction des vaisseaux et à l'œdème interstitiel pulmonaire, associée à une nécrose hémorragique pulmonaire et à une coagulopathie de consommation avec défibrination. En cas de brûlures étendues avec consommation locale accrue des facteurs de la coagulation, la CIVD peut être consécutive à la libération massive post lésionnelle de FT ou à la complication septique ou hémodynamique de cette atteinte. (Elalamy, 2006)

L'inflammation systémique importante contribue à l'hyperviscosité sanguine et au profil pro thrombotique de ces patients. Toutefois, dans une étude rétrospective sur plus de 3 300 patients consécutifs, l'incidence de la CIVD est rare (0,1 %) dans ce contexte. Un traitement précoce approprié permet une évolution favorable de la CIVD alors que le décès reste généralement corrélé à l'étendue des brûlures. Cela reste à démontrer par des études prospectives de grande taille. (Elalamy, 2006)

5. Insuffisance hépatocellulaire

En cas d'atteinte hépatique sévère, les capacités de synthèse des facteurs de la coagulation - facteurs pro coagulants et inhibiteurs physiologiques (AT, PC, PS) - et les capacités de clairance des produits activés sont déficientes. Le patient est alors plus susceptible de développer une CIVD en cas de circonstance favorisante telle qu'un sepsis ou la perfusion de concentrés de type PPSB (la vitamine K

et les concentrés de complexes prothrombiniques : ccp, aussi appelé PPSB) par exemple. (Elalamy, 2006)

En cas de cirrhose décompensée avec une nécrose tissulaire étendue libérant de grandes quantités de FT, il a été décrit d'authentiques CIVD. Plus rarement, en cas de mise en place de shunts péritonéaux pour ascite (shunt de LeVeen ou de type Denver), une coagulopathie de consommation pouvait être déclenchée par le contact du fluide péritonéal riche en FT, en endotoxines et autres activateurs de la coagulation. (Elalamy, 2006)

6. Envenimation ophidienne

Les saignements sont l'une des principales causes mortelles des morsures de serpent Type de serpent venimeux. Cette hémorragie peut être causée par plusieurs des composants du Venin. Le mécanisme exact de sa création est encore relativement flou. Le venin de serpent peut contenir un anticoagulant et d'autres substances en même temps Coagulant, qui conduisent au développement d'une thrombose, Saignement et d'une CIVD.

Les venins de serpents sont une mixture d'enzymes nécrosantes, pro coagulantes, anticoagulantes et fibrinolytiques qui ont sur la coagulation une action complexe, multifactorielle et variable d'une espèce à l'autre. Les protéines responsables de troubles de l'hémostase peuvent être classées en plusieurs catégories. On différencie les hémorragiques qui induisent des troubles de la perméabilité capillaire, les désintégrines et protéines apparentées qui perturbent l'hémostase primaire, les protéases qui interfèrent avec la coagulation et les enzymes fibrinolytiques. (Matsui, 2005)

Segev et al. (2004) ont étudié les conséquences d'une envenimation à *Vipera Palaestinae* chez 324 chiens. 30% présentaient une thrombopénie et 21% présentaient une augmentation du PT et de l'aPTT. Une CIVD associée à une envenimation ophidienne est relativement fréquente et représente un élément pronostic négatif quant à la survie du chien. (Segev, 2004)

Aroch, Yas-Natan, Kuzi, & Segev. (2010) ont également étudié les conséquences hémostatiques d'une envenimation à *Vipera Palaestinae* chez le chien. 90% des chiens présentaient des concentrations plasmatiques élevées en D-dimères (>250ng/ ml). Les non-survivants avaient une thrombopénie significativement plus marquée (70k/ μ L) que les survivants (200k/ μ L). De manière générale, en utilisant comme diagnostic un nombre d'anomalies hémostatiques supérieur à trois, le nombre de chiens atteints de CIVD chez les non survivants étaient significativement plus élevé que ce même nombre chez les survivants. (Aroch, 2010)

7. Hémolyses intravasculaires aiguës ou intoxication

Certaines causes prédisposantes toxiques chez le chien sont : intoxication au zinc, intoxication aux aflatoxines et intoxication à un insecticide à base de D-limonène. (Brainard, 2012)

III. Tableau clinique et démarche de diagnostique

A. Épidémiologie

La CIVD peut toucher les chiens de tout âge et de tout sexe. Elle est plus rarement décrite chez le chat.

La CIVD se développe toujours en raison de problèmes sous-jacents ou de maladies primaires. Certains facteurs de risque sont le néoplasie, la septicémie, les traumatismes multiples, le choc, le dysfonctionnement de plusieurs organes, le syndrome dilation- torsion de l'estomac, une réponse immunitaire et / ou inflammatoire sévère ou une faiblesse hépatique. Chez le chat, la cause principale est le néoplasie, la pancréatite ou la septicémie. (Cote, 2011)

Il existe des formes aiguës et chroniques. La forme aiguë s'accompagne généralement d'une maladie rapide (septicémie, choc anaphylactique, coup de chaleur, pancréatite, intoxication, etc.). La forme chronique est principalement secondaire aux tumeurs hématopoïétiques. Il est également fréquent chez les chiens atteints d'angiosarcome. (Cote, 2011)

Tout animal porteur d'une maladie systémique primaire peut être considéré comme étant à risque de développer une CIVD. L'établissement du diagnostic de CIVD est très délicat car au moment de l'examen (clinique ou complémentaire) l'animal peut se trouver à différents points du continuum du syndrome. Les signes cliniques peuvent être subtils ou non spécifiques ; et les examens complémentaires ont des sensibilités et spécificités variables pour ce syndrome. (Lubas, 2010)

Le gold-standard est l'examen histopathologique de thrombi fibrineux prélevés au sein de la microvascularisation par biopsie ou exérèse nécropsique. Cependant, cette méthode présente l'inconvénient d'être très rarement réalisée ante-mortem, et les thrombi ont tendance à se lyser rapidement en post-mortem. Le second problème qui peut se poser lors de l'établissement du diagnostic est l'aspect local ou généralisé du désordre hémostatique. Un chien présentant une masse splénique sans hémorragie ou un hématome splénique contenu montrera des signes de coagulopathie de consommation avec une diminution des plaquettes et des facteurs de coagulation. Cependant, une splénectomie seule résoudra rapidement le problème. (Lubas, 2010)

B. Forme clinique

La situation clinique de la CIVD est très complexe et peut se manifester par une variété de signes cliniques allant de l'hémorragie à la thrombose, lorsque ces manifestations cliniques impliquent une

fonction et / ou un pronostic de vie ou sont liées à une défaillance d'organe. Les symptômes sont essentiellement liés à la pathologie sous-jacente liée à la CIVD : infection, cancer, traumatisme grave, pathologie obstétricale, empoisonnement, accident de transfusion sanguine, etc. Les manifestations cliniques de CIVD dépendent de la nature et de l'intensité des symptômes. La CIVD double le risque de décès pour les patients atteints de septicémie ou de traumatismes multiples. (Elalamy, 2006)

1. Forme thrombotique

Des thromboses multiples microcirculatoires et de vaisseaux de plus gros calibre sont responsables d'une symptomatologie ischémique diffuse pouvant atteindre plusieurs territoires. Elles peuvent être transitoires, réversibles ou entraîner des lésions définitives avec parfois des nécroses tissulaires : (Elalamy, 2006)

- troubles neurologiques → coma ;
- lésions cutanées → purpura nécrotique, gangrène des extrémités, acrocyanose ;
- manifestations rénales → oligurie puis anurie (nécrose corticale) ;
- troubles pulmonaires → SDRA, hypertension pulmonaire ;
- atteinte vasculaire → ischémie des membres. (Elalamy, 2006)

L'état hyper coagulable et la viscosité élevée du sang peuvent également être le résultat d'une hypovolémie et d'une déshydratation (signes cliniques souvent retrouvés dans les maladies sous-jacentes telles que celles qui conduisent à l'établissement d'une CIVD). (Wang, 2010)

2. Forme hémorragique

On retrouve souvent un ou plusieurs des signes cliniques suivants : collapsus, muqueuses pâles, tachycardie, tachypnée, contusions diffuses (ecchymoses), méléna, ictère, (Cote, 2011)

On peut également retrouver une épistaxis, des pétéchies, un temps de saignement augmenté après une ponction veineuse ou des manœuvres chirurgicales mineures, la formation d'hématomes spontanés ou encore des hémorragies cavitaires. Cette phase de saignement est relativement rare chez le chat (<20% des cas de CIVD) (Drobatz, 2010) et reste minoritaire chez le chien (d'après (Wüinberg B. J., 2008)) seuls 22% des chiens atteints de CIVD étudiés démontraient un état hypocoagulable (par mesure thromboélastographique). (Hackner, 2015)

C. Diagnostic

Les manifestations cliniques les plus courantes de la CIVD sont des saignements, des thromboses ou les deux, entraînant souvent un dysfonctionnement d'un ou de plusieurs organes.

Tout animal atteint d'une maladie primaire incitante doit être considéré à risque de développer une CIVD. La confirmation d'une CIVD est difficile car les animaux peuvent être examinés à tout moment du continuum CIVD, les signes cliniques peuvent être subtils ou non spécifiques, et les tests de laboratoire individuels sont variablement sensibles et spécifiques à ce syndrome. (Wardrop & Weiss, 2010)

La preuve histopathologique des thrombus de fibrine dans toute la micro-vascularisation dans les échantillons de biopsie ou d'autopsie représente un test «de référence». Malheureusement, cette modalité de test a une faible utilité diagnostique parce que les spécimens de biopsie sont obtenus de manière irrégulière en ante-mortem et les thrombus subissent souvent une lyse rapide après la mort. (Wardrop & Weiss, 2010)

Dans le but du diagnostic de la CIVD chez l'homme, la Sous-comité scientifique de la Société internationale sur la thrombose et l'hémostase sur CIVD a divisé la condition en CIVD déclarée et non déclarée, la CIVD déclarée (overt DIC) représente l'extrémité avancée du continuum dans lequel un patient a connu une consommation marquée des facteurs de la coagulation et des plaquettes, et présente généralement un phénotype hémorragique. Cela se produit lorsque les mesures antithrombotiques et autres défenses endogènes sont débordées. (Alan, 2012)

La CIVD non déclarée (non-overt DIC) décrit un patient difficile à diagnostiquer, car la coagulation est activée mais toujours exploitée par des éléments antithrombotiques. Ces patients n'éprouvent généralement pas de saignements, mais sont vraisemblablement les plus à risque de thrombose. (Alan, 2012)

Traditionnellement, la CIVD en médecine vétérinaire est diagnostiquée sur la base d'une condition clinique susceptible d'inciter la CIVD et 2 ou plus anomalies de laboratoire de ce qui suit : thrombocytopenie, prolongement du temps de céphaline activée (TCA), /temps de prothrombine (TP), diminution de l'AT, marqueurs élevés des produits de dégradation de la fibrinogène et de fibrine, ou fragmentation d'érythrocyte sur un frottis sanguin (schistocytes, kérateocytes, acanthocytes). (Alan, 2012)

Utilisant un plus grand nombre d'anomalies pour le diagnostic de CIVD augmente la spécificité, tandis que l'utilisation un nombre moindre d'anomalies de coagulation augmente la sensibilité pour la détection (bien que moins spécifique). (Alan, 2012)

1. Surveillance des animaux malades

Un animal présentant une maladie systémique primaire doit faire l'objet d'une surveillance d'un éventuel processus thrombotique entraînant un dysfonctionnement organique. Il est alors possible de rechercher un déséquilibre ventilation/perfusion, une azotémie, une lésion hépatocellulaire ou encore

une acidose lactique. La différenciation entre les effets de la maladie primaire et les signes de CIVD est très délicate. Cependant, des signes de dysfonctionnements organiques progressifs chez un individu malade en soins intensifs doivent être considérés comme potentiellement liés à un processus thrombotique associé à une CIVD. (Lubas, 2010)

2. Numération-formule sanguine avec comptage plaquettaire

Au cours de la numération formule sanguine, une anémie hémolytique régénérative (selon la cause sous-jacente) et une hémoglobulinémie (due à une hémolyse intravasculaire) peuvent être observées. (Couto, 2014)

Une thrombopénie légère à moyenne peut être indicative d'une CIVD déclarée. La sensibilité est de 75 à 100% chez les chiens, mais elle n'est que de 0 à 64% chez les chats. (Lubas, 2010)

La pseudo thrombocytopénie est un artefact courant de la numération plaquettaire. Elle survient lors de l'agrégation plaquettaire lors de tests sanguins, en particulier chez le chat (ce phénomène a été décrit dans 71% des tests sanguins félines). Automatique Il est parfois difficile pour la machine de distinguer certaines plaquettes de certains globules rouges, c'est pourquoi l'observation des frottis sanguins est toujours effectuée. (Hackner, 2015)

La thrombopénie causée par la CID (ou d'autres causes de consommation de plaquettes) est généralement comprise entre 40 et $100 \times 10^9 / L$ (les valeurs normales pour les chiens et les chats sont comprises entre 150 et $450 \times 10^9 / L$, mais on observe La valeur seuil du laboratoire varie considérablement d'un laboratoire à l'autre). (Catalfamo, 2013)

Cependant, chez des individus atteints d'une maladie à caractère inflammatoire, il est fortement recommandé de réaliser un frottis sanguin afin d'observer la morphologie plaquettaire qui peut être modifiée par l'inflammation et ainsi fausser les résultats donnés par un automate, notamment lors de la présence d'agrégats plaquettaires. (Brainard, 2011)

De plus, en cas de coagulopathie, il est possible de comparer la valeur de la numération plaquettaire avec la même valeur mesurée avant la maladie, le test semble montrer une vraie valeur diagnostique. C'est presque impossible dans la pratique actuelle. Ou du moins, il est recommandé d'étudier la dynamique du déclin de la numération plaquettaire, ce qui est plus intéressant qu'une seule valeur absolue d'un point de vue diagnostique. (Ford, 2012)

En cas de CIVD, le comptage plaquettaire est diminué dans 80% des cas. La spécificité de l'utilisation d'une thrombopénie dans le diagnostic de CIVD est très limitée. (Levi, 2011)

De plus, la numération plaquettaire de la norme ne signifie pas nécessairement que la fonction plaquettaire est normale. Il s'agit simplement de mesurer le nombre correct de plaquettes, pas leur fonction correcte. (Broomhead, 2016)

3. Frottis sanguin

a) Fragmentation érythrocytaire

La fragmentation érythrocytaire correspond à des hématies ayant une portion de leur membrane cellulaire souvent associée à une portion de cytoplasme, formant ainsi différents « fragments » d'hématies (il y a rupture d'unicité cellulaire). Cette fragmentation résulte souvent d'une turbulence sanguine excessive associée à un flux perturbé ou à un dépôt extensif de fibrine à travers la lumière microvasculaire (cas d'une CIVD par exemple). Cette fragmentation peut aboutir à la mise en place de schizocytes ou de sphérocytes. (Walker, 2008)

b) Schizocytes

Les schizocytes sont des fragments d'hématies à surface irrégulière qui possèdent des bords asymétriques et en lambeaux, et des projections pointues. Ils peuvent être les témoins d'une anémie hémolytique microangiopathique. En cas de CIVD, le nombre de schizocytes semble augmenté dans 71% des cas. (Walker, 2008)

c) Acanthocytes

Les acanthocytes sont des érythrocytes possédant des projections cytoplasmiques espacées, de longueur et de largeur inégale, à la surface de leur membrane, qui peuvent présenter des picots à la pointe. Leur production peut être secondaire à une microangiopathie provoquant des dommages aux érythrocytes. (Walker, 2008)

d) Blister cells

Les blister cells sont des hématies avec une structure semblable à une vacuole, simple et excentrée qui est probablement mise en place à la suite de la rencontre entre l'hématie et des fibres de fibrine obstruant une lumière vasculaire. (Walker, 2008)

e) Kératocytes

Les kératocytes sont des fragments d'hématies avec deux projections en forme de cornes, qui résultent de la perte unilatérale de cytoplasme et de membrane cellulaire. (Walker, 2008)

4. Paramètres biochimiques

Les anomalies biochimiques du sérum d'individus malades atteints de CIVD peuvent être (Elalamy, 2006) :

- présence de schizocytes sur le frottis sanguin, avec légère élévation de l'hémoglobininémie, et secondairement, de la bilirubine libre ;
- élévation de la créatininémie, de l'azotémie en cas de nécrose corticale ;
- syndrome de cholestase (élévation des phosphatases alcalines) et/ou de cytolyse (ASAT, ALAT) hépatique ;
- hypoxie si atteinte pulmonaire majeure.
- L'analyse urinaire permettra majoritairement de mettre en évidence une hémoglobinurie et une bilirubinurie, parfois une protéinurie et une cylindrurie. Le prélèvement d'urine par cystocentèse chez un individu malade atteint de CIVD en phase aigüe doit être évité à la suite de l'existence de risques hémorragiques intra-vésicaux et intra-muraux non négligeables. (Couto, 2014)

5. Temps de saignement

Le temps de saignement (TS) est le seul test réalisé in vivo, qui explore globalement l'hémostase primaire, c'est-à-dire les interactions entre les plaquettes, et la paroi vasculaire, via le facteur Willebrand, et le fibrinogène nécessaire à l'état de traces. (Aucun test ne permet réellement d'étudier la fonctionnalité des cellules endothéliales lors de la coagulation). (Camoin-Jau, 2006)

Le TS est le temps qui s'écoule entre la création d'une brèche cutanée standardisée au niveau des petits vaisseaux du derme et l'arrêt du saignement ainsi provoqué (Ce test possède cependant une sensibilité/spécificité très faible, sa mise en pratique prend du temps et c'est une technique relativement subjective et invasive). (Camoin-Jau, 2006)

Les causes d'allongement du TS sont représentées par des anomalies constitutionnelles ou acquises (de loin les plus fréquentes). Un allongement du TS doit être interprété en fonction de la valeur de la numération plaquettaire. Si le contexte clinique suggère un syndrome hémorragique de type cutanéomuqueux, il faut tout d'abord pratiquer une numération plaquettaire et l'associer à la réalisation d'un TS. Cependant, un allongement du TS ne peut être justifié par une thrombopénie que si celle-ci est franche (< 100 G/L, voire même 50 G/L). Toutefois, il n'existe pas de véritable corrélation entre la sévérité de la thrombopénie et l'allongement du TS. Le TS peut être également allongé en cas d'anémie profonde (Hb < 7 g/dl) ou lors de prise de bêta-lactamines à fortes doses. (Camoin-Jau, 2006)

6. Temps de coagulation

La mesure des temps de coagulation est utilisée depuis plusieurs décennies pour le diagnostic de différentes coagulopathies. Cependant, ces tests se retrouvent aujourd'hui associés à d'autres tests afin

d'augmenter leur efficacité diagnostique, car ils ne permettent pas d'étudier les composantes cellulaires de la coagulation. (Favaloro, 2011)

a) Temps de thrombine (TT)

Le temps de thrombine explore les deux premières étapes de la fibrinoformation (action protéolytique de la thrombine et polymérisation), mais il est indépendant du facteur XIII. Ce test est rarement demandé isolément en préopératoire ou dans l'évaluation d'un syndrome hémorragique. Il est toujours précédé de la réalisation d'un temps de Quick et d'un temps de céphaline + activateur. (Horellou, 2006)

Le temps de thrombine est sensible à l'ensemble des anomalies congénitales ou acquises de la fibrinoformation. Le temps de thrombine est sensible aux médicaments antithrombotiques à activité antithrombine. (Boutière-Albanèse, 2006)

Les causes d'allongement du temps de thrombine peuvent être classées en causes médicamenteuses (héparine ou l'hirudine), anomalies congénitales et anomalies acquises correspondant à diverses situations pathologiques : (Boutière-Albanèse, 2006)

- Insuffisance hépatocellulaire.
- Syndromes de défibrination : coagulopathie de consommation (coagulation intravasculaire disséminée [CIVD]) ou beaucoup plus rarement fibrino(géno)lyse primitive.
- Dysfibrinogénémie acquise, observée notamment au cours des cirrhoses.
- Présence d'antithrombines :
 - inhibiteurs de la polymérisation de la fibrine : protéines myélomateuses, produits de dégradation de la fibrine et/ou du fibrinogène (PDF) en concentration élevée ;
 - antithrombines « heparin-like », rarissimes ;
 - d'origine immunologique, exceptionnelles, liées à l'utilisation de topiques hémostatiques en chirurgie thoracique maintenant retirés du marché.
- Syndromes inflammatoires avec hyperfibrinogénémie (> 10 g/L).
- Hémodilution

b) Temps de Céphaline activée (aPTT)

L'aPTT semble être le test de routine de mesure des temps de coagulation le plus sensible chez les chiens. (Lubas, 2010) Il est plus sensible que le PT pour diagnostiquer un état de CIVD. (Stokol, 2012)

L'aPTT est mesuré sur du plasma citraté en ajoutant de la thromboplastine ou une source similaire de lipoprotéines, en association avec du calcium et d'autres activateurs. Ceci permet la mise en place de fibrine, à la suite de l'activation des FXII, FXI, FIX, FVIII, FX, FV et prothrombine. La quantité de fibrine est ensuite mesurée par des moyens mécaniques ou optiques suivant la méthode employée. Selon certaines études, l'aPTT serait le premier temps de coagulation à être augmenté chez des individus atteints de CIVD. De plus, des animaux atteints de CIVD au stade précoce pourraient ne présenter qu'une augmentation modérée de l'aPTT et une thrombopénie, ce qui en fait un potentiel critère d'alerte. (Brainard, 2011) Ce temps est augmenté dans 87% des cas de CIVD déclarée. (Thrall, 2012)

c) Temps de Quick (prothrombine) (PT)

Le temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma citraté déplaqueté, recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine. Ce test est souvent exprimé en taux de prothrombine (TP). (Boutière-Albanèse, 2006)

La thromboplastine est un complexe de phospholipides et d'une protéine, le facteur tissulaire, capable de déclencher la voie exogène (extrinsèque) de la coagulation par activation du facteur VII. L'utilisation clinique primaire de ce test est le monitoring d'un traitement anticoagulant à base de warfarine ou la détection de désordres acquis de la coagulation. Les individus malades déficients en 1 ou plusieurs de ces facteurs : FVII, FI (fibrinogène), FII (prothrombine), FV, FX, ont un PT augmenté. (Catalfamo, 2013)

En cas de CIVD, le temps de prothrombine est augmenté dans 80% des cas. (Thrall, 2012)

7. Facteurs de coagulations et inhibiteurs

a) Mesure de l'activité de la protéine C

Ce test se réalise par mesure de l'activité fonctionnelle de la protéine C, comparée à du plasma de référence. En tant qu'inhibiteur physiologique majeur de l'hémostase, une diminution de son activité marque l'existence d'un état pro thrombotique. Chez des chiens atteints de CIVD, une diminution de l'activité de la protéine C a été associée à une augmentation du risque de mortalité. Il en est de même pour l'activité de l'AT.

Certaines études ont montré que la mesure de l'activité de l'AT et de la protéine C peut apporter une indication pronostique. (Brainard, 2011) Cependant, l'activité de la protéine C semble augmentée dans seulement 29% des cas de CIVD. (Thrall, 2012) Mais l'étude de cette protéine reste délicate.

b) Dosage de la protéine S

La protéine S (PS) possède une fonction anticoagulante endogène. Une diminution de la concentration plasmatique en PS peut être signe du développement d'un état hyper coagulable. (Ralph, 2015)

c) Dosage du FVIII

La concentration en FVIII est, de manière paradoxale, augmentée chez la majorité des individus malades atteints de CIVD ; ceci est probablement dû au relargage massif de facteurs de von Willebrand par l'endothélium en combinaison avec le FVIII. (Löwenberg, 2010)

8. Marqueurs endothéliaux

La mesure de ces facteurs fait intervenir des techniques spécialisées et n'est pas disponible en pratique courante.

a) Dosage de la thrombomoduline (TM)

La thrombomoduline est une glycoprotéine de surface des cellules endothéliales vasculaires. On la trouve largement dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, en particulier dans les reins, les poumons et le placenta. La concentration plasmatique de la TM chez les patients souffrant de blessures graves multiples était significativement plus élevée que celle des personnes moins touchées. Étant donné que la CIVD est associée au développement de plusieurs maladies endothéliales, les personnes atteintes de CIVD ont généralement des concentrations de TM plus élevées. (Zhu, 2009)

La concentration en TM a été mesurée comme anormalement élevée chez des individus polytraumatisés, antérieurement à l'établissement du diagnostic de CIVD et à l'augmentation du PT, de l'aPTT, ainsi qu'à la thrombopénie. La TM apparaît donc comme un potentiel marqueur prédictif de la mise en place d'une CIVD débutante chez des individus traumatisés. (Zhu, 2009)

9. Marqueurs de la production de thrombine

a) Dosage de la thrombine

Xin et al. (2015) ont analysé les différentes corrélations pouvant exister, ou non, entre la formation de thrombine, de fibrine, la fibrinolyse et la concentration en TF. Elle a montré qu'à une faible concentration en TF, tous les paramètres de la production de fibrine et de la fibrinolyse peuvent être prédits à partir des paramètres de la formation de thrombine. A haute concentration en TF, la fibrinolyse fournit des informations différentes, non explicables avec uniquement les paramètres de production de thrombine. (Xin, 2015)

Cependant, les paramètres de cette étude sont restreints à des plasmas d'individus en bonne santé, et ne peuvent donc pas être extrapolés sans risque de surinterprétation à des individus malades présentant des signes de thrombose ou d'hémorragie. Cette étude ouvre cependant une voie de recherche sur l'intérêt de l'association diagnostique du TGA (thrombin generation assay) fluorogénique et de l'étude de la production de fibrine/fibrinolyse, basée sur la turbidité du caillot, par rapport au devenir clinique de l'individu malade, comparée aux systèmes mis actuellement en place. (Xin, 2015)

b) Mesure de l'activité de l'Antithrombine (AT)

L'antithrombine est le principal inhibiteur de la thrombine, qui s'épuise facilement pendant la surproduction continue et la surproduction de thrombine. Il a été prouvé que la concentration plasmatique en AT est un prédicteur du taux de survie des personnes atteintes de CIVD septique. (Levi, 2011)

Chez les personnes atteintes de CIVD, il est significativement plus bas que chez les individus en bonne santé. Une analyse de régression multiple a montré qu'une diminution significative de la concentration plasmatique d'antithrombine est l'un des principaux déterminants de l'augmentation de la concentration de fibrine soluble, et donc une augmentation systémique de la concentration et de l'activité de la thrombine chez les personnes atteintes de CIVD. (Yanagida, 2013)

La mesure de l'activité de l'AT (diminuée en cas de CIVD) semble être un des tests diagnostiques les plus sensibles chez le chien (77-90%) (85% selon (Thrall, 2012)). Chez le chat, cette valeur est moins fiable car elle peut fortement diminuer, rester dans les normes voire même augmenter chez certains individus malades. Une déficience acquise en antithrombine est souvent associée à une thrombose chez les individus malades atteints de CIVD. (Catalfamo, 2013)

c) Dosage des complexes thrombine-antithrombine (TAT)

Une concentration plasmatique élevée en thrombine peut être reflétée par une augmentation de la concentration en complexes TAT. On retrouve une élévation significative de cette concentration chez des individus malades atteints de CIVD associée à un sepsis. (Yanagida, 2013)

10. Étude de la formation de fibrine intravasculaire et des produits de dégradation de la fibrine/fibrinogène

Le dosage du fibrinogène, des PDF et des D-dimères est relativement accessible en pratique courante. La mesure des autres paramètres est plus délicate à réaliser et à interpréter.

a) Fibrinogénémie

Plusieurs techniques de dosage du fibrinogène sont disponibles (méthodes fonctionnelles ou immunochimiques), y compris fibrinogène coagulant total, taux de coagulation initié par la thrombine, turbidimétrie initiée par la thrombine ou diffusion de la lumière, précipitation saline et mesure de l'antigène fibrinogène. (Levi, 2011)

Le test le plus couramment utilisé est le taux de coagulation initié par la thrombine, modifié par « Clauss ». Cette méthode est basée sur le taux de formation de caillots dans le plasma citraté dilué après l'ajout d'une solution à haute concentration de thrombine. De cette manière, des concentrations élevées de la thrombine minimise l'interférence par l'héparine, tandis que le plasma citraté dilué réduit

l'interférence par des niveaux élevés de PDF, comme cela se produit dans la CIVD. Cependant, des niveaux élevés de PDF peuvent interférer et conduire à des valeurs faussement basses pour le fibrinogène, comme documenté chez les chiens. (Levi, 2011)

Une hypofibrinogénémie peut être observée en cas de CIVD, de syndrome hyperfibrinolytique, de maladie du foie, d'hypofibrinogénémie héréditaire, de dysfonctionnement, de myélome multiple et avec un traitement thrombolytique ou avec la présence de para protéines monoclonales. L'hyperfibrinogénémie peut être observée dans les réponses de phase aiguë, avec l'administration de glucocorticoïdes et pendant la gestation. (Levi, 2011)

b) Dosage du fibrinopeptide A

Le FPA est un peptide d'acide aminé circulant libéré du fibrinogène lors du clivage par la thrombine. Une concentration élevée en fibrinopeptide A semble être un indicateur sensible de CIVD non déclarée. En effet, une concentration élevée en fibrinopeptide A est considérée comme étant à la fois un marqueur de la production et de l'activité de la thrombine, car sa formation est le résultat de l'action directe de la thrombine sur le fibrinogène, résultant en une formation de fibrine. Une concentration très élevée en fibrinopeptide A a été mesurée chez divers individus malades traumatisés atteints de CIVD, mais également chez des individus malades atteints de CIVD associée à un sepsis. (Yanagida, 2013)

La première génération d'analyses était basée sur la séparation du FPA et du fibrinogène ou des FDP plus gros par adsorption sur la bentonite. La détection du FPA dans le surnageant de bentonite a été faite avec des anticorps polyclonaux dirigés contre le fibrinogène. Depuis, des anticorps monoclonaux contre le FPA ont été développés et la détection est basée sur l'ELISA. (Levi, 2011)

c) Dosage des Produits de Dégradation de la Fibrine (PDF)

Les PDF sont issus de la dégradation de molécules de fibrinogène et de fibrine par l'activité enzymatique de la plasmine (au contraire des D-dimères qui proviennent uniquement de la dégradation de fibrine). Les produits de dégradation de la fibrine (FDP) peuvent être détectés par des ELISA spécifiques ou par des tests d'agglutination au latex, ce qui permet des tests rapides dans les cas d'urgence. Aucun des tests disponibles pour les produits de dégradation de la fibrine ne fait la distinction entre les produits de dégradation de la fibrine réticulée et la dégradation du fibrinogène, qui peuvent provoquer résultats faussement élevés. La spécificité des niveaux élevés de produits de dégradation de la fibrine est donc limitée et de nombreuses autres conditions, telles qu'un traumatisme, une chirurgie récente, une inflammation ou une thrombo-embolie veineuse, sont associées à des FDP élevés. Comme les FDP sont métabolisés par le foie et sécrétés par les reins, les taux de FDP sont influencés par les fonctions hépatiques et rénales. (Levi, 2011)

D'autres tests visent spécifiquement la détection de néo-antigènes sur la fibrine réticulée dégradée. L'un de ces tests détecte un épitope lié à une chaîne γ réticulée dégradée par la plasmine, résultant en un fragment D-dimère. Ces tests différencient mieux la dégradation de la fibrine réticulée du fibrinogène ou des produits de dégradation du fibrinogène. Les niveaux de D-dimère sont élevés chez les patients atteints de CIVD, mais distingue également mal les patients atteints de DIC des patients atteints de thromboembolie veineuse, d'une chirurgie récente ou de conditions inflammatoires. (Xin, 2015)

d) Dosage des D-dimères

Le D - dimère est un néo antigène formé lorsque la thrombine initie la transformation du fibrinogène en fibrine ; il est dérivé de la digestion par la plasmine de la fibrine réticulée. Cet analyte est déterminé par un test basé sur un anticorps monoclonal. La turbidimétrie, l'agglutination manuelle au latex, le dosage immunologique par fluorescence et l'ELISA sont les méthodes disponibles. (Levi, 2011)

Le dosage des D-dimères, pour détecter la fibrinolyse lors de CIVD, a remplacé celui des PDF dans de nombreux laboratoires. Ce test se base sur la détection de néo-antigènes présents sur les fragments de dégradation de la fibrine insoluble (l'un de ces tests détecte en particulier un épitope présent sur une chaîne γ de fibrine insoluble à la suite de la dégradation par la plasmine). Ce dosage permet donc une différenciation entre les produits de dégradation du fibrinogène et les produits de dégradation de la fibrine insoluble. (Xin, 2015)

11. Marqueurs de l'activation de la fibrinolyse

Le dosage des marqueurs biologiques suivants est délicat et très peu accessible en pratique courante.

a) Dosage de la plasmine

Chez les individus malades atteints de CIVD, la concentration plasmatique en plasmine est significativement augmentée. (Falanga, 2012)

b) Dosage du plasminogène

Le plasminogène est le précurseur inactif de l'enzyme la plasmine, qui est le principal catalyseur de la dégradation de la fibrine. Le dosage du plasminogène utilise l'interaction du plasminogène avec la streptokinase, une bactérie protéine. Les anomalies acquises du plasminogène sont beaucoup plus fréquentes que les déficiences héréditaires. Une faible concentration de plasminogène peut être causée par une consommation accrue (CIVD, traitement thrombolytique) et une diminution de la production (insuffisance hépatique). (Levi, 2011)

c) Dosage de l' α 2-antiplasmine

L' α - 2 - antiplasmine est le principal inhibiteur de la plasmine dans le plasma et donc un régulateur important de la fibrinolyse. Elle est synthétisée par les hépatocytes, bien que le rein puisse être une autre

source de contribution. L'évaluation de la concentration d' α 2-AP peut être utile chez les patients atteints de thrombophilie, d'hémorragie inexplicée et de CIVD. (Levi, 2011)

La production de plasmine semble quant à elle plus facilement interprétable par le dosage des complexes plasmine- α 2-antiplasmine, qui sont modérément augmentés en cas de CIVD. Le dosage de ce complexe peut être réalisé par ELISA, immuno-électrophorèse et dosage radio-immunologique. Cependant, étant donné la faible concentration en α 2-antiplasmine, et donc sa sensibilité à un épuisement relativement rapide de cette molécule, ce dosage pourrait sous-estimer l'activité fibrinolytique totale. (Levi, 2011)

d) Dosage du PAI-1

Une concentration plasmatique élevée en PAI-1 est fréquemment retrouvée chez les individus malades atteints de CIVD. D'après l'étude de Zeerleder et al. (2006), la concentration en PAI-1 est significativement plus élevée chez les individus malades atteints de sepsis que chez les individus sains. Ces mêmes auteurs ont démontré l'existence d'une corrélation entre la concentration en PAI-1 et la sévérité de la maladie. (Zeerleder, 2006)

D. Score de CIVD

La Société Internationale sur l'Hémostase et la Thrombose (ISTH) a récemment proposé un algorithme en cinq étapes pour déterminer un score de CIVD. Ce système utilise les tests simples réalisés par l'ensemble des laboratoires hospitaliers. Outil particulièrement performant pour déterminer le risque d'évolution péjorative et de décès, la sensibilité de ce score est de 91 % et sa spécificité de 97 %. Il apparaît que le choix du test marqueur de génération intravasculaire de fibrine a un impact sur la performance du test en cas de CIVD manifeste précoce. Les complexes de fibrine soluble seraient des indicateurs plus spécifiques que les D-dimères permettant d'identifier plus de patients développant une CIVD et de mieux sélectionner le groupe de sujets ayant le risque de mortalité le plus important. Alors que les D-dimères peuvent provenir à la fois d'une source intra- et extravasculaire, les complexes de fibrine soluble sont davantage liés à la formation aiguë intravasculaire de fibrine. (Elalamy, 2006)

Les complexes de haut poids moléculaire formés dans le compartiment extravasculaire ne pénètrent pas dans le vaisseau alors que les taux plus élevés de D-dimères à l'admission des patients peuvent être plus souvent liés à la chirurgie ou au traumatisme plutôt qu'à une coagulation intravasculaire. Le taux de fibrinogène est le paramètre ayant le moins d'influence sur la pertinence du score, qui varie de 0 à 8. Certains auteurs ont proposé une modification de ce score incluant l'évolution temporelle des paramètres clés (numération plaquettaire, TQ, marqueurs de la génération de fibrine) et des critères plus spécifiques (antithrombine, protéine C) comme témoins d'une CIVD non manifeste. En tout état de cause, un score supérieur à 5 identifie des patients avec une mortalité accrue et qui requièrent une stratégie thérapeutique plus complexe, dont la nature dépend étroitement de la pathologie sous-jacente à la CIVD. (Elalamy, 2006)

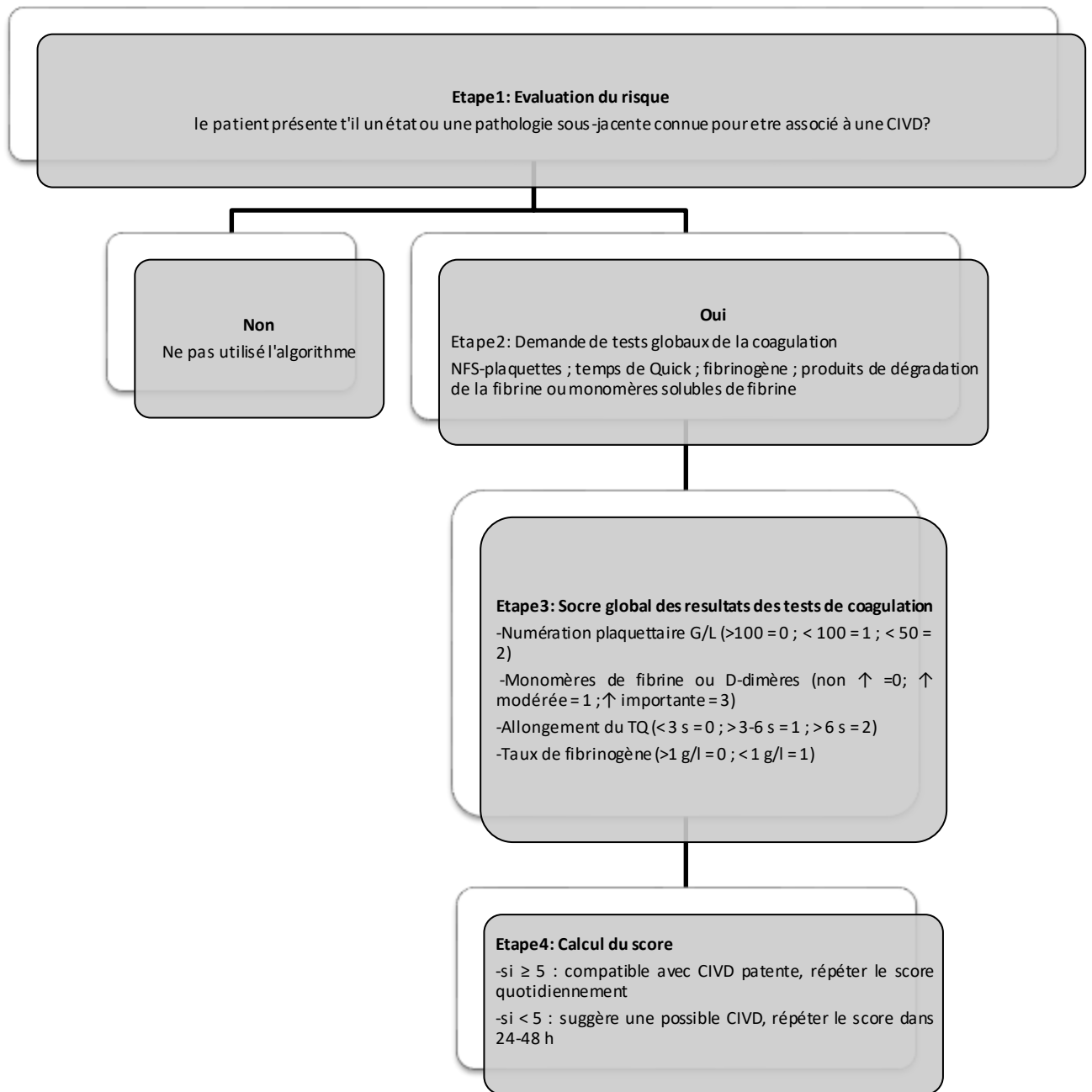


Figure 2: Score de coagulation intra vasculaire disséminée manifeste proposé par l'ISTH (Elalamy, 2006)

Tableau 2: Caractérisation des CIVD déclarée et non déclarée (Stokol,2010)

	CIVD déclarée	CIVD non déclarée
Autres appellations utilisées	CIVD non compensée CIVD aigüe CIVD fulminante Coagulopathie de consommation CIVD hypocoagulable	CIVD compensée CIVD chronique CIVD subclinique Pré-CIVD
Physiopathologie	Hémostase décompensée avec Dépôt de fibrine au sein de la micro-vascularisation. Une déficience en plaquettes et facteurs de coagulation peut se développer	Excès d'éléments pro coagulants opposés aux inhibiteurs de la coagulation, une compensation partielle permet de moduler le dépôt de fibrine
Signes cliniques	Signes de la cause sous-jacente Thrombose systémique, embolie thrombo-pulmonaire, syndrome de défaillance multi-organique, hémorragies sont observables	Signes de la cause sous-jacente Thrombose subclinique ou tissulaire
Examens complémentaires anormaux	Thrombopénie, élongation des PT, aPTT et TCT, hypofibrinogénémie, AT basse, PDF et D-dimères élevés sont observables	Absence d'anomalie marquée, diminution progressive du comptage plaquettaire, augmentation progressive des PDF, D-dimères et temps de coagulation sont observables
Mise en évidence de l'état pro-thrombotique	Non applicable	Fragments de prothrombine 1+2, complexes TAT, complexes PC-inhibiteur PC, fibrinopeptides A et B, potentiel de thrombine endogène et thromboélastographie sont utilisables

E. Pronostic

De nombreuses études ont montré une forte augmentation du risque de mortalité chez les individus malades ayant un état « hypocoagulable » par rapport à ceux ayant un état « hypercoagulable ». Le fait de détecter et traiter le plus tôt possible l'individu atteint permet donc d'augmenter de manière significative les chances de survie à long terme. (Wiinberg., 2010)

Les outils les plus communément utilisés pour établir une prédiction pronostique quant au devenir clinique des individus malades hospitalisés en soins intensifs sont les scores APACHE II (Acute

physiology and chronic health evaluation) et SOFA (Sequential organ failure assessment) qui permettent d'approximer les morbidités et mortalité des individus malades.

Le score SOFA se base notamment sur six systèmes organiques (cardiovasculaire, respiratoire, nerveux, rénal, hépatique et hématologique). Chaque système est noté de 0 à 4, et on utilise la moins bonne valeur de la journée. La somme des différents scores affiliés à chaque système permet d'obtenir un score final de 0 à 24. Cependant, ces scores sont très lourds et chronophages à mettre en place compte tenu du nombre de paramètres qu'ils nécessitent. Rostom *et al.* (2013) ont mis en évidence dans leur étude le fait que le score CIVD ISTH des individus malades décédés ayant un score APACHE II>25 (valeur humaine) était significativement plus élevé que celui des survivants. Cette étude a également mis en évidence une corrélation entre les scores CIVD et SOFA. Rostom *et al.* (2013) préconisent la combinaison des scores CIVD, APACHE II et SOFA afin d'affiner au mieux la valeur pronostique. La majorité de l'étude porte toutefois sur les corrélations et synergie pronostiques des scores CIVD et SOFA chez des individus malades possédant un score APACHE II>25. (Rostom, 2013)

Une CIVD est donc un continuum pathologique sévère à pronostic sombre. Il y a plusieurs années, divers cliniciens utilisaient les termes de « Death Is Coming », « Dead In Cage », ... Ces surnoms semblent aujourd'hui dépassés tant la rapidité d'établissement d'un diagnostic et de mise en place d'un traitement approprié s'est améliorée. La prise en charge thérapeutique d'un individu malade atteint de CIVD passe alors par de nombreux aspects. (Robert, 2016)

IV. Prise en charge thérapeutique et prévention

La CIVD est un syndrome caractérisé par des troubles pathologiques de l'hémostase et des processus fibrinolytiques. La CIVD n'est ni une maladie ni un symptôme, mais une réponse à diverses maladies, telles que la septicémie, le cancer, la leucémie aiguë, le décollement du placenta et le traumatisme. Il est difficile à diagnostiquer et à traiter, et est associé à un mauvais pronostic car il joue un rôle important dans la défaillance des organes et la mortalité. (Berthelsen, 2011)

A. Traitement causal

Les animaux affectés doivent toujours être traités pour leur maladie primaire dans le but de rompre le cycle de CIVD. Les soins de soutien visant à atténuer les séquelles métaboliques / hémodynamiques de CIVD (choc, hypo perfusion et acidose) aident à minimiser les dommages aux organes, l'inflammation et l'activation continue de l'hémostase. Les modalités de traitement efficaces au-delà des soins de soutien et spécifiques à la maladie primaire restent à prouver. Les options de traitement générales comprennent la thérapie transfusionnelle et la thérapie médicamenteuse anticoagulante et anti-inflammatoire. (Lubas, 2010)

Les recommandations de traitement sont généralement tirées de la littérature humaine et doivent être appliqués en sachant qu'ils peuvent ne pas convenir aux animaux, en raison de différences spécifiques à l'espèce dans l'hémostase et la pharmacocinétique et l'efficacité des médicaments. Des essais cliniques randomisés et contrôlés, avec la collaboration entre plusieurs institutions ou pratiques et un consensus sur les critères de test et un résultat défini, sont nécessaires de toute urgence en médecine vétérinaire pour identifier des CIVD sûrs et rentables. (Lubas, 2010)

B. Soins de support

1. Prise en charge d'urgence

a) Fluidothérapie

La fluidothérapie est essentielle pour éliminer les caillots sanguins activés et les facteurs fibrinolytiques de la microcirculation, ainsi que pour maintenir une perfusion tissulaire adéquate. Une fluidothérapie adaptée permettra également de diminuer la stase vasculaire, ainsi que l'hypoxie et l'acidose tissulaires. Le maintien d'une perfusion correcte garantira la diminution du risque d'insuffisance rénale et d'ischémie gastro-intestinale. (DiBartola, 2012)

La fluidothérapie comprend potentiellement trois phases : la réanimation, la réhydratation et l'entretien. La plupart des patients en état de choc nécessitent une administration rapide d'un grand volume de cristalloïde, colloïde ou autre liquide pour élargir l'espace intravasculaire et corriger les déficits de perfusion. Les patients déshydratés ont également besoin administration de liquides cristalloïdes pour remplacer les pertes de liquide des espaces interstitiels et intracellulaires. Les patients ayant une hydratation normale et incapables de consommer suffisamment d'eau pour maintenir l'équilibre hydrique nécessitent une thérapie de fluide d'entretien avec des solutions cristalloïdes. (DiBartola, 2012)

- **Cristalloïdes**

Les cristalloïdes sont des solutions contenant des électrolytes et des solutés non électrolytiques capables de pénétrer dans tous les compartiments des fluides corporels (par exemple, 5% de dextrose, 0,9% de solution saline, solution de Ringer lactate). Cristalloïdes exercent leurs effets principalement sur les compartiments interstitiels et intracellulaires. (Woo, 2007)

Les cristalloïdes peuvent être classées comme solutions de remplacement ou de maintenance. La composition des solutions de remplacement (par exemple, Ringer lactate, Normosol-R, Plasma-Lyte 148) ressemble à celle de l'ECF (Fig. 14-2). Les solutions d'entretien (par exemple, NormosolM, Plasma-Lyte 56) contiennent moins de sodium (40 à 60 mEq / L) et plus de potassium (15 à 30 mEq / L) que les liquides de remplacement. Une solution d'entretien simple peut être formulée en mélangeant une partie

de NaCl à 0,9% avec deux parties de dextrose à 5% et en ajoutant 20 mEq KCl par litre de solution finale. La composition approximative d'un tel fluide serait de 51 mEq / L de sodium, 20 mEq / L de potassium, 71 mEq / L de chlorure et 33,5 g / L de dextrose. Il fournirait 133 kcal / L et aurait une osmolalité de 328 mOsm / kg. Une solution d'entretien alternative peut être préparée en mélangeant une partie de solution de Ringer lactate avec deux parties de dextrose à 5% et en ajoutant 20 mEq KCl par litre de solution finale. (Woo, 2007)

Cette solution a la composition approximative suivante : 43 mEq / L de sodium, 21 mEq / L de potassium, 56 mEq / L de chlorure, 1 mEq / L de calcium, 9 mEq / L de lactate et 33,5 g / L de dextrose. Il fournirait 133 kcal / L et aurait une osmolalité de 317 mOsm / kg., et l'osmolarité plasmatique du chien est de 290 à 310 mOsm / L et celle des chats est de 311 à 322 mOsm / L donc ce type de produit est donc particulièrement indiqué dans le cas d'un choc hypovolémique afin d'obtenir une expansion du volume intravasculaire rapidement. (Woo, 2007)

Les cristalloïdes hypertoniques ont une osmolarité très élevée, ce qui leur permet de mettre en place une expansion du volume de fluides extracellulaires d'un facteur 3 à 5 par rapport au volume administré. Les solutions salines hypertoniques ont des effets immuno- modulateurs entraînant la suppression du burst respiratoire neutrophilique et des effets cytotoxiques. Ces fluides possèdent également des propriétés anti-inflammatoires, ce qui est intéressant chez les individus malades atteints de CIVD due à un polytraumatisme. (Rudloff, 2009)

Le débit d'administration de ces fluides ne doit pas excéder 1ml/kg/min sous peine de risquer le déclenchement d'une hypotension réflexe. Lors de la prise en charge d'un individu malade atteint de choc hypovolémique, l'administration d'une solution hypertonique doit être accompagnée ou suivie d'une solution isotonique ou colloïdale. Le « mélange » le plus fréquemment utilisé est nommé « turbostarch » : ratio 1 : 2 de solution saline 23.4% et d'hetastarch 6% afin d'arriver à un volume total de 3 à 5 ml/kg. En effet, le mélange d'un cristalloïde et d'un colloïde synthétique permet d'augmenter le volume de fluide présent au sein des capillaires et donc de favoriser la micro-vascularisation. (Rudloff, 2009)

Lors de la prise en charge d'urgence d'un animal en état de choc hypovolémique, une voie veineuse doit rapidement être mise en place afin d'administrer au plus vite la fluidothérapie adaptée. Parfois, la mise en place de deux cathéters intraveineux peut être requise. (Liu, 2015)

Un monitoring clinique très précis doit être mis en place afin d'assurer le suivi de différents paramètres tels que la fréquence cardiaque, la qualité du pouls, le temps de recoloration capillaire, la température des extrémités, etc... Lors d'une fluidothérapie utilisée en cas de choc hypovolémique, le débit de base conseillé est d'environ 60 à 90 ml/kg chez les chiens, et 45 à 60 ml/kg chez les chats, ce qui reflète le

volume sanguin présent chez chaque espèce. Une recommandation commune à l'initiation du traitement de choc est un bolus de 10 à 20 ml/kg sur 15 à 30 minutes. (Liu, 2015)

- **Colloïdes**

Les solutions colloïdales contiennent des molécules de poids moléculaire important (>10kDa). Ces molécules ont donc tendance à rester dans le compartiment intravasculaire après leur administration. Ceci permet une expansion volumique intravasculaire plus durable. Ces fluides augmentent la pression osmotique colloïdale du sérum, qui compense alors l'augmentation de pression hydrostatique de la vascularisation, et aide alors à maintenir le fluide dans l'espace intravasculaire. Elles permettent également une augmentation de la viscosité sanguine. (Liu, 2015)

Ces produits sont donc indiqués lors d'une diminution du volume intravasculaire, particulièrement chez les individus malades hypoalbuminémiques et/ou possédant une augmentation de la perméabilité vasculaire (lors de syndrome inflammatoire par exemple). (Liu, 2015)

Les solutions colloïdales synthétiques sont hyperoncotiques par rapport au plasma. Les fluides extravasculaires sont attirés au sein du compartiment vasculaire par gradient oncotique. Silverstein et al. (2005) ont mesuré une augmentation du volume vasculaire 1.4 à 1.5 fois supérieure au volume d'Hetastarch 6% ou Dextran 70 administré chez des chiens sains. (Liu, 2015)

Les solutions colloïdales synthétiques interfèrent toutefois avec le système de la coagulation, notamment avec la fonction plaquettaire, le vWF et le FVIII, pouvant prédisposer à la mise en place d'une coagulopathie et prolongeant l'aPTT. Ces solutions présentent également une certaine forme de toxicité glomérulaire. (Liu, 2015)

b) Oxygénothérapie

L'initiation de l'oxygénothérapie fait partie de la prévention et du traitement de l'hypoxie tissulaire courante chez les personnes atteintes de CIVD. PaO₂ (pression partielle d'oxygène dans le sang artériel) inférieure à 70 mm Hg ou SaO₂ (saturation en oxygène du sang artériel) moins de 93% des personnes atteintes ont besoin d'un supplément d'oxygène. Toute distribution d'oxygène doit être effectuée après que l'air utilisé est correctement humidifié. L'application d'oxygène non humidifié en quelques heures peut entraîner une sécheresse et une déshydratation de la muqueuse nasale, une dégradation de l'épithélium respiratoire et une clairance mucociliaire et un risque accru d'infection. (Mazzaferro, 2015)

Différentes méthodes d'oxygénothérapie sont disponibles en médecine vétérinaire. La méthode par flow-by est la plus simple à mettre en place et consiste en l'utilisation d'une sonde à oxygène placée à environ 2cm des naseaux de l'animal. Un flux de 2 à 3L/min permet généralement d'obtenir une FiO₂ (fraction inspirée en dioxygène) comprise entre 25 et 40%. Cette technique est relativement bien tolérée

par l'animal car non-invasive. Le masque facial permet d'atteindre une FiO₂ comprise entre 50 et 60% mais est moins bien toléré par l'animal et entraîne une ré-inhalation de CO₂ (dioxyde de carbone). (Mazzaferro, 2015)

La cage à oxygène est une technique intéressante pour les chats, la FiO₂ atteignant parfois 60%, mais est très coûteuse car dès l'ouverture de la cage, l'oxygène est perdu. Un risque d'hyperthermie est également présent (la cage doit être maintenue à 22°C afin de prévenir ce risque). Lorsqu'un apport en oxygène est nécessaire pour une durée supérieure à quelques heures, l'utilisation d'une canule nasale peut être intéressante. C'est une méthode invasive mais relativement bien tolérée. (Mazzaferro, 2015)

Un flux de 150mL/kg/min permet d'atteindre une FiO₂ comprise entre 30 et 70%. L'apport d'oxygène directement par voie trans-trachéale est également possible mais requiert une technique plus spécifique. Une récente étude en médecine humaine s'est intéressée à l'utilisation d'oxygénothérapie à haut débit par une canule nasale, qui apparaît facilement transposable aux carnivores domestiques. Cette technique permet de délivrer de l'oxygène humidifié et réchauffé directement dans la région nasale et à haut débit. (Mazzaferro, 2015)

Cela permet d'obtenir une pression positive au sein des voies respiratoires supérieures et de diminuer l'espace mort physiologique en chassant le dioxyde de carbone. Cette technique est de plus en plus utilisée lors d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë. L'oxygénothérapie intranasale à haut débit permettrait d'améliorer l'oxygénation (diminution du score de dyspnée dès 1 heure de thérapie) et le confort de l'individu malade, cependant lors d'une insuffisance respiratoire très sévère, cette technique ne permet pas de diminuer, de manière significative, le recours à une ventilation mécanique, par rapport à une oxygénothérapie standard. (Mazzaferro, 2015)

L'avantage principal de cette technique est la capacité de contrôler à la fois le flux d'air et la FiO₂. (Maitra, (s. d.))

Lorsque l'état du patient se détériore rapidement, une ventilation mécanique peut être nécessaire pour maintenir une pression positive à la fin de l'expiration. Cela réduit le travail de la respiration, inverse l'hypoxie par recrutement alvéolaire et corrige le shunt pulmonaire et la surcharge cardiaque. Cependant, ce type d'opération doit tenir compte de l'augmentation de la morbidité et du coût accru des personnes malades dans des conditions de ventilation contrôlée (ce qui est généralement interdit en médecine vétérinaire). Par conséquent, il est nécessaire de bien comprendre le rapport rendement / risque. (Bauchmuller, 2015)

c) Antibiothérapie

Le sepsis est parmi les causes majeures de morbidité et de mortalité chez les individus atteints de CIVD. De nombreuses guidelines de prise en charge des sepsis en unités de soins intensifs humaines suivent

les principes suivants : diagnostic précoce du sepsis, mise en place de mesures de réanimation agressives, identification rapide de la source infectieuse, contrôle rapide de cette source, mise en place d'une thérapie antimicrobienne précoce et efficace, support hémodynamique. Ces principes peuvent être adaptés à la médecine vétérinaire de manière relativement aisée. (Bauchmuller, 2015)

C. Prise en charge du syndrome thrombotique

Les antis coagulants classiques et les concentrés de facteurs testés sur des modèles d'animaux atteints de CIVD sont : l'antithrombine (AT), la thrombomoduline (TM), la protéine C activée, l'urokinase et le TFPI.

1. Antithrombine

L'antithrombine est un inhibiteur de la thrombine principalement, mais aussi FXIa, FIXa, FVIIa et FXa et dans une moindre mesure la plasmine et la kallikréine. L'héparine accélère les interactions enzyme-inhibiteur entre AT et thrombine de façon spectaculaire. La consommation d'antithrombine (AT), causée par dégradation protéolytique et formation de thrombine-antithrombine (TAT), représente un problème important en CIVD et est associé à un mauvais pronostic. (Berthelsen L. A., 2011)

Administration de l'AT dans des modèles animaux de CIVD ont été principalement testés chez le rat et les principales conclusions sont que la substitution AT réduit la mortalité dans ces modèles, cependant les conclusions dépendent fortement des régimes de dosage, de la préparation AT et du type de modèle. On a constaté qu'un traitement prophylactique ou simultané avec des doses supra physiologiques d'AT chez le rat améliorerait considérablement le fibrinogène, la consommation de plaquettes et les taux de TAT et inhibait l'activité de la thrombine, empêchant ainsi la formation excessive de fibrine. (Berthelsen, 2011)

Des récentes études chez des animaux et des humains atteints de septicémie sévère ont démontré que l'antithrombine possède également des propriétés anti-inflammatoires (réduction de la protéine C-réactive et des niveaux d'IL-6), ce qui peut justifier davantage son utilisation pendant la CIVD. (Massimo, 2006)

L'administration de concentrés d'antithrombine perfusés à des concentrations supra physiologiques s'est avérée réduire la mortalité liée à la septicémie chez les modèles animaux. Plusieurs petits essais cliniques ont été menés chez l'homme, principalement chez les patients atteints de CIVD lié à la septicémie, et ont montré des effets bénéfiques en termes d'amélioration des paramètres de coagulation et de la fonction des organes. (Massimo, 2006)

2. Thrombomoduline

La thrombomoduline forme un complexe avec la thrombine qui perd alors ses propriétés procoagulantes. De plus, la capacité de la TM à activer la protéine C est multipliée par plusieurs. De faibles doses fonctionnent efficacement comme générateur de PC et des doses élevées sont efficaces pour inhiber la thrombine. La TM n'est pas AT dépendante et peut être efficace dans les situations avec de faibles niveaux d'AT par opposition à l'effet de l'héparine qui diminue aux déficits en AT. (Berthelsen, 2011)

La thrombomoduline- α (TM- α) est une thrombomoduline soluble qui a été étudié dans un certain nombre de modèles animaux atteint de CIVD, avec le rat comme espèce prédominante, mais aussi des primates et des souris ont été utilisés comme espèces expérimentales. Chez les primates et les rats, il a été démontré que l'administration prophylactique de TM soluble bloque le facteur tissulaire induit ou induit par endotoxine. (Berthelsen, 2011)

L'utilisation de thrombomoduline recombinante dans le traitement des CIVD a été approuvée par le JMW en 2008, sous certaines restrictions. Cette molécule apparaît actuellement comme une solution thérapeutique d'avenir et fait l'objet d'une surveillance post administration minutieuse. (Levi, 2010)

3. Protéine C activée

La protéine C (PC) est convertie en PC activée (APC) lorsque la thrombine se lie avec la thrombomoduline. En conjonction avec la protéine S, l'APC réduit l'activité pro coagulante du sang par l'inactivation des facteurs Va et VIIIa. Il est cependant généralement admis que les actions protectrices de l'APC ne sont pas médiées par ses propriétés anticoagulantes directes mais plutôt par ses propriétés de signalisation, comme l'ont indiqué plusieurs études. (Berthelsen, 2011)

Certaines études ont montré une diminution des niveaux de PC endogènes et une augmentation transitoire des niveaux d'APC endogènes dans un modèle de babouin de sepsis induite par CIVD. Cet effet a également été démontré chez un patient souffrant de septicémie sévère. Avec une diminution concomitante de la capacité à convertir la protéine C en APC à la suite d'un dysfonctionnement endothélial pendant la septicémie et la DIC, le traitement par APC plutôt que PC devrait être appliquée. Soutenir cela est le fait que seuls APC et non PC ont démontré un effet prometteur avec amélioration de la coagulation et de la fibrinolyse et réduction de mortalité dans des modèles expérimentaux de CIVD. (Berthelsen, 2011)

4. Urokinase

Les activateurs du plasminogène (activateur du plasminogène urokinase (u-PA) ou activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) favorisent la fibrinolyse. Il a été démontré que l'urokinase supprime de manière significative l'augmentation des taux de PAI-1 dans un modèle de rat de septicémie induite par le LPS,

ainsi que le dépôt de fibrine glomérulaire et les taux plasmatiques d'endothéline (un puissant agent vasoconstricteur) ont été supprimés de manière significative, ce qui indique que l'urokinase joue un rôle important dans la prévention du développement d'une défaillance d'organe dans ce modèle de rat avec CIVD induit par le LPS.

Le traitement à l'urokinase dégrade les caillots de fibrine et a été approuvé pour le traitement de l'embolie pulmonaire chez l'homme (Abbokinase®), mais pas pour le traitement de CIVD et serait contre-indiqué dans les cas de CIVD avec une forte activation de la fibrinolyse. (Berthelsen, 2011)

5. TFPI

L'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) est un inhibiteur du complexe TF-FVII. Il a été démontré que l'épuisement du TFPI prédisposent au développement de CIVD après l'administration de même de petites quantités de TF ou de LPS chez les lapins, sans effet chez les animaux normaux. (Berthelsen, 2011)

Cependant, des taux de TFPI normaux ou même élevés ont été mesurés dans un modèle de lapin atteint de CIVD indiquant que les taux normaux de TFPI endogène ne protègent pas contre la CIVD. Des chercheurs ont essayé de prévenir la coagulation intravasculaire chez les lapins, rats et babouins par injection h-rTFPI dans des formes complètes ou tronquées. Généralement un effet dose dépendant est observé lorsque des injections de bolus prophylactiques de fortes doses de TFPI sont capables de prévenir l'hypercoagulabilité et la défaillance d'organes induites par le LPS, ceci est également observé chez les patients humains septiques, mais seul un faible effet sur la diminution de la numération plaquettaire sur les CIVD induites par le LPS chez des lapins ont été signalés. L'effet du TFPI injecté a varié d'une étude à l'autre en fonction de la conception de l'étude, les taux plasmatiques de TFPI et l'homologie du TFPI peuvent également varier d'une espèce à l'autre, ce qui doit être pris en compte lors du test des effets du TFPI dans des modèles animaux atteint de CIVD. (Berthelsen, 2011)

Le traitement de la CIVD par le TFPI a été testé en phase clinique II avec des résultats prometteurs ; Cependant, dans un essai de phase III, aucun bénéfice de survie globale n'a été démontré. (Berthelsen, 2011)

D. Autres traitements

Des enquêtes approfondies ont été mené pour tenter d'identifier des traitements alternatifs pour traiter ou améliorer le syndrome de CIVD. De nombreux types de traitement ont été administré seulement une ou deux fois dans des modèles animaux atteints de CIVD avec des résultats très différents. Les traitements les plus courants, non inclus dans les anticoagulants classiques et les concentrés de facteur sont décrits ci-dessus : l'héparine, les inhibiteurs directs de la thrombine, les inhibiteurs du facteur d'activation plaquettaire et les inhibiteurs du facteur X.

1. Héparinothérapie

L'héparine se lie à l'AT et au cofacteur II de l'héparine et augmente la capacité de l'AT à inactiver plusieurs facteurs de coagulation. Héparine aussi protège les cellules endothéliales contre les dommages induits par leucocytes. L'héparine a été largement utilisée pour traiter la thrombose clinique, en fait le traitement avec non fractionné l'héparine (UFH) ou l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est devenue soins standard chez les patients atteints de CIVD.

L'HBPM a un risque réduit de saignement tout en ayant au moins le même potentiel antithrombotique qu'UFH. Cependant, une carence en ATIII en CIVD réduit souvent l'effet de l'héparine qui nécessite ATIII pour inhiber la thrombose. (Aoki Y, 1994)

L'héparine a été utilisée dans plusieurs modèles animaux atteints de CIVD, Prises ensemble, ces études sont généralement en faveur d'un effet bénéfique de l'héparine. (Berthelsen, 2011)

Cependant Mischke et al. (2005) Avait administré une HBPM chez le chien après le traitement et a conclu que de très grands taux d'héparine plasmatique étaient nécessaires pour arrêter efficacement le processus de coagulation intravasculaire. (Mischke, 2005) Certains trouvent même l'héparine inutile et dangereuse à utiliser pour le traitement de la CIVD, par ex. Hardaway et coll. (1996) (Hardaway, 1996)

L'héparine non fractionnée possède des propriétés proinflammatoires importantes, peu d'études ont cependant été menées quant à l'existence de propriétés similaires chez l'héparine de faible poids moléculaire. L'utilisation de deltaparine permettrait une atténuation significativement plus importante de la thrombopénie et de la concentration en PDF circulants chez des individus malades atteints de CIVD, par rapport à l'héparine non fractionnée. (Stokol, 2010)

2. Les inhibiteurs directs de la thrombine

Les inhibiteurs directs de la thrombine ou les antithrombines se sont avérés sûrs et efficace chez l'homme et l'animal. Lefkovits et coll. (1994) énumère certains inhibiteurs de thrombine directs naturels et synthétiques et énonce l'effet dans différents modèles animaux de la thrombose, concluant que les inhibiteurs directs de la thrombine fournissent des contrôles de l'activité de la thrombine. (Lefkovits, 1994)

Hirudine, un direct naturel inhibiteur de la thrombine, est un inhibiteur sélectif de la thrombine qui n'a pas besoin d'ATIII ou du cofacteur II de l'héparine pour son activation. Hirudine a été testé dans un certain nombre de modèles animaux de CIVD, mais seulement comme administration prophylactique ou simultanée (ou non indiquée). (Markwardt, 19991)

Nowak et coll. (1991) ont constaté que l'hirudine pouvait bloquer les réactions CIVD en diminution du nombre de microthrombi dans les CIVD induits par le LPS chez les porcs et prévenir l'accumulation de

plaquettes dans les poumons et le cœur chez les chiens perfusé de thrombine et d'adrénaline. (Nowak, 1991)

Bien qu'efficace dans les études animales, aucun essai sur l'utilisation de l'hirudine chez les patients atteints de CIVD sont disponibles. (Berthelsen, 2011)

3. Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase physiologique en adhérant aux sites de lésion. Cependant, les plaquettes adhèrent et finissent par s'agréger sur des surfaces vasculaires anormales via des récepteurs de glycoprotéine membranaires de surface qui peuvent être exprimés en plus grand nombre avec l'activation des plaquettes. Ces glycoprotéines ont été utilisées comme cibles potentielles pour la thérapie. (Sian, 2007)

a) Inhibiteur des cyclooxygénases (aspirine)

L'aspirine est l'agent antiplaquettaire le plus connu et utilisé. Elle inhibe l'agrégation plaquettaire par acétylation irréversible de la cyclooxygénase (COX) plaquettaire, permettant ainsi d'inhiber la formation de thromboxane A₂. L'aspirine inhibe également la COX endothéliale, ce qui empêche la synthèse de prostacycline. Cette inhibition endothéliale est réversible. (Stokol,2010)

L'aspirine est 50 à 100 fois plus efficace contre les COX1 que contre les COX2. Elle est rapidement absorbée, elle a une demi-vie de 10 à 20 minutes (chez l'homme) et est désacétylée dans le foie. Cela prend 7 à 10 jours post-arrêt du traitement avant que ses propriétés agissant au niveau plaquettaire ne cessent. (Appadu, 2016) Les effets secondaires à anticiper de l'aspirine sont des vomissements et de l'anorexie chez le chat, et des érosions gastroduodénales et des hémorragies des muqueuses chez le chien. (Stokol,2010)

De récentes études basées sur l'étude des plaquettes sembleraient démontrer un intérêt limité de l'utilisation d'aspirine chez des chats atteints de CIVD. Cette option thérapeutique doit être prise lorsqu'aucune autre option n'est valable. (Brainard, 2012)

b) Inhibiteurs des phosphodiésterases

Le dipyridamole est un inhibiteur de la phosphodiésterase qui a été utilisé comme antiagrégant plaquettaire, normalement avec la warfarine ou l'aspirine. Cependant, il existe très peu de preuves suggérant que le dipyridamole est un inhibiteur efficace de la phosphodiésterase aux concentrations plasmatiques après administration orale. L'association de dipyridamole et d'aspirine s'est avérée plus efficace. (Sian, 2007)

Le cilostazole (un dérivé des quinolones) est un inhibiteur spécifique de la prostaglandine E₃ (la plus abondante forme de phosphodiésterases présentes dans les plaquettes). En plus de son action

antiplaquettaire, le cilostazole présente des propriétés vasodilatatrices. Les effets secondaires répertoriés sont des nausées, de la diarrhée, des palpitations. (Sian, 2007)

c) Inhibiteurs de l'activation plaquettaire régulée par l'ADP

Thiénopyridines - la ticlopidine et le clopidogrel sont des dérivés de la thiénopyridine qui altèrent la fonction plaquettaire en antagonisant de manière irréversible le récepteur de l'ADP. Les plaquettes des patients recevant de la ticlopidine ou du clopidogrel sont incapables de s'agréger ex vivo en réponse à l'ADP. Ni la ticlopidine ni le clopidogrel n'inhibent la fonction plaquettaire in vitro à des doses cliniquement efficaces. Au contraire, les métabolites hépatiques non identifiés semblent être des agents inhibiteurs. (Sian, 2007)

Par conséquent, il est nécessaire d'administrer ces médicaments pendant 3 à 5 jours pour inhiber au maximum l'agrégation plaquettaire, et leurs effets persistent jusqu'à 10 jours après leur retrait. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par la ticlopidine et le clopidogrel dépend de la concentration. (Sian, 2007)

La ticlopidine présente un certain nombre d'effets indésirables potentiellement graves : 2% des patients développent une granulocytopenie réversible généralement dans les 2 premiers mois suivant le début du traitement. De plus, des cas d'anémie aplasique ont été rapportés. Une autre toxicité comprend la diarrhée chez jusqu'à 20% des patients, des nausées, une jaunisse cholestatique et des éruptions cutanées. Un certain nombre de rapports ont associé l'utilisation de la ticlopidine à la purpura thrombotique thrombocytaire (TTP) dans le mois suivant le début du traitement. (Sian, 2007)

La ticlopidine a été utilisée pour la prévention secondaire de la thrombose chez les patients atteints de maladies vasculaires établies. Il est souvent utilisé avec l'aspirine pour prévenir la thrombose. (Sian, 2007)

Le clopidogrel est un analogue structurel de la ticlopidine avec un mécanisme d'action identique. Cependant, il n'a pas les effets secondaires de la ticlopidine tels que le TTP ou la granulocytopenie. Ainsi, il est de plus en plus utilisé à la place de la ticlopidine pour prévenir la thrombose. (Sian, 2007)

d) Récepteurs à la glycoprotéine IIb/IIIa

La dernière phase de la voie commune de l'activation plaquettaire est l'agrégation des plaquettes au fibrinogène lié à la glycoprotéine IIb/IIIa.

L'abciximab est un fragment d'un anticorps monoclonal muté humain, produit par diverses cultures de cellules de mammifères. La demi-vie de la première phase est de 10 minutes et celle de la deuxième phase est de 30 minutes. L'occupation de 80% des récepteurs permet l'abolition quasi-complète de l'agrégation plaquettaire. Il est conseillé d'administrer cette molécule par une perfusion continue de 12h.

Les effets sont visibles 48h après l'arrêt de la perfusion du fait de la haute affinité de l'abciximab pour les récepteurs. L'effet actif de cette molécule thérapeutique persiste pendant une dizaine de jours. L'implication clinique majeure de cette affinité est la nécessité de réaliser une transfusion plaquettaire dans le cas où une réversion des effets de l'abciximab serait souhaitable. (Appadu, 2016)

L'eptifibatide est un inhibiteur spécifique, à faible affinité, de la glycoprotéine IIb/IIIa. Sa structure cyclique le rend plus résistant aux diverses protéases plasmatiques. L'excrétion est majoritairement rénale, avec une demi-vie de 2-3 heures. (Appadu, 2016)

Le tirofiban est une molécule pharmacodynamiquement et pharmacocinétiquement très proche de l'eptifibatide. (Appadu, 2016)

4. Inhibiteurs synthétiques de FXa

a) Fondaparinux

Est un analogue synthétique de la séquence du pentasaccharide se liant à l'antithrombine qui médie l'activité anticoagulante de l'héparine et de l'HBPM. Le fondaparinux lie l'antithrombine et augmente sa réactivité avec le facteur Xa ; cependant, il s'agit d'une petite molécule trop courte pour associer l'antithrombine à la thrombine, le fondaparinux n'a donc aucun effet sur le taux d'inhibition de la thrombine. (Sian, 2007)

Le fondaparinux présente une biodisponibilité complète après des injections sous-cutanées et, avec une demi-vie plasmatique de 17 heures, il peut être administré une fois par jour. Cet agent est excrété inchangé dans l'urine et est contre-indiqué chez les patients insuffisants rénaux. (Sian, 2007)

b) Idraparinux

Est un dérivé plus négativement chargé du fondaparinux. Il lie l'antithrombine avec une affinité plus élevée que le fondaparinux. Ainsi, l'idraparinux a une demi-vie plasmatique terminale d'environ 80 heures, similaire à celle de la thrombine. Par conséquent, il peut être administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. (Sian, 2007)

Cependant, il a été démontré qu'idraparinux produit des saignements dose-dépendants. Dans un essai de phase II, les patients recevant une dose de 5 mg avaient un risque significativement plus élevé de saignement sévère, mais les patients recevant une dose de 2,5 mg avaient moins de saignements que les patients recevant de la warfarine. (Sian, 2007)

c) Inhibiteurs directs du Fxa

Cette famille inclue l'apixaban, le betrixaban, l'edoxaban, le darexaban et le rivaroxaban. (Appadu, 2016)

Le Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer) est un nouvel anticoagulant oral approuvé par la FDA (food and drug administration) des Etats-Unis en 2011. Il s'agit d'un inhibiteur spécifique du FX utilisé en médecine humaine. Il se lie directement au site catalytique du FX de manière non AT dépendante et inactive tout autant le FXa libre que le FX associé au complexe prothrombinase, lui-même lié au caillot. De manière générale, l'effet de cette molécule est monitoré par la mesure de l'activité anti-FXa, mais il peut l'être également par une étude du PT, plus accessible en pratique courante. La séquence du FX canin avec laquelle interagit le Rivaroxaban possède la même suite d'acides aminés que celle du FX humain. (Conversy, 2013)

Cette étude in vitro a montré de manière significative la propriété anticoagulante du rivaroxaban sur du plasma canin. Le test semblant être le plus sensible pour détecter l'efficacité de cette molécule est la mesure de la production de thrombine, suivi de la mesure de l'activité anti-FXa puis des temps de coagulation. Le rivaroxaban entraîne une augmentation significative, dose-dépendante, des PT et aPTT canins. Au contraire des inhibiteurs indirects du FX, le rivaroxaban à haute concentration (>0.8mg/L) est capable d'inhiber complètement la production de thrombine. (Conversy, 2013)

De façon in vitro, le rivaroxaban semble bien plus efficace sur du plasma humain que canin. Ceci peut s'expliquer par la structure en 3 dimensions du FX canin. Des études menées in vivo sont cependant souhaitables pour étudier cette problématique. (Conversy, 2013)

La biodisponibilité orale du rivaroxaban est de 100%. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 heures, avec une inhibition maximale du FXa en 1 à 4 heures. La moitié du rivaroxaban est métabolisée par le foie, l'autre moitié est excrétée telle quelle. La voie d'excrétion majoritaire est la voie rénale, bien que la clairance hépatique reste une voie importante d'élimination. En cas de saignements secondaires majeurs, il n'existe pas d'antidote spécifique. Il est alors recommandé d'administrer des molécules à action fibrinolytique et du charbon activé. (Conversy, 2013)

d) Antagonistes de la vitamine K

La warfarine sodique est un composé de 4-hydroxycoumarine et est maintenant l'anticoagulant oral standard. La warfarine inhibe la synthèse des facteurs dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX et X, protéine C, protéine S). (Sian, 2007)

La carboxylation des groupes glutamate dans les protéines précurseurs inactives est nécessaire pour la synthèse des facteurs de coagulation actifs. Ce processus est associé à l'oxydation et à la réduction de la vitamine K. La warfarine inhibe l'époxyde réductase, l'enzyme nécessaire à la production continue de la forme réduite et biologiquement active de la vitamine K, et empêche donc l'activation des précurseurs. (Sian, 2007)

Les facteurs de circulation ne sont pas affectés par la warfarine et ses effets sont retardés jusqu'à ce que les facteurs préalablement synthétisés soient consommés. Le facteur VII diminue rapidement (pendant moins de 24 heures). Cependant, le facteur II a une demi-vie plus longue, ce qui signifie que les effets thérapeutiques de la warfarine peuvent prendre 48 à 72 heures pour se développer. (Sian, 2007)

La warfarine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Environ 97% de la warfarine est liée à l'albumine, ce qui entraîne une diffusion partiellement restreinte à travers les membranes. La warfarine est métabolisée par les enzymes hépatiques microsomales, y compris le cytochrome p450, et ses produits de dégradation sont excrétés sous forme de glucuroconjugués dans l'urine. (Sian, 2007)

Les effets indésirables de la warfarine comprennent l'hémorragie, l'hypersensibilité, les éruptions cutanées, l'alopecie et le purpura. La warfarine peut facilement traverser le placenta, provoquant des malformations congénitales, des hémorragies et la mort intra-utérine (des hémorragies fatales ont été décrites chez des chats). Si une inversion urgente de la warfarine est nécessaire, le traitement comprend la perfusion de plasma frais congelé ou de concentré de complexe prothrombique. Le facteur VIIa recombinant peut également être utilisé en cas de saignement sévère. (Sian, 2007)

E. Prise en charge du syndrome hémorragique

La CIVD étant un syndrome pouvant entraîner la mise en place d'un état hypercoagulable, il est important que l'administration de dérivés sanguins ne se fasse que chez les individus malades présentant un saignement ou à risque élevé d'en présenter un (par exemple en période préopératoire).

1. Plasmathérapie

a) Constituants du plasma

Le plasma contient une myriade de protéines qui maintiennent l'homéostasie dans le corps et répondent aux défis environnementaux. Les principaux constituants thérapeutiques du plasma comprennent les protéines hémostatiques, l'albumine et les immunoglobulines. (Gordon, 2010)

Le terme « composant plasma » est réservé aux produits préparés par centrifugation différentielle utilisant des techniques de banque de sang, tandis que « dérivé du plasma » désigne les produits préparés par fractionnement dans les usines de fabrication. 1,4 L'avènement des banques de sang vétérinaires commerciales, de référence et universitaires facilite la transfusion de routine de composants animaux dans la pratique vétérinaire clinique. (Gordon, 2010)

Bien que les concentrés d'immunoglobulines ne soient pas disponibles pour le moment, des dérivés commerciaux d'albumine canine et féline ont récemment été développés (Animal Blood Resources International, Stockbridge, MI) non disponibles pour le moment. (Gordon, 2010)

- **Protéines hémostatiques**

En plus de tous les facteurs de coagulation nécessaires à la formation de caillots de fibrine, le plasma contient des protéines adhésives plaquettaires, des anticoagulants puissants et des fibrinolytiques. La transformation du fibrinogène plasmatique soluble en fibrine polymérisée insoluble se produit par l'action de facteurs de coagulation sérine protéase (facteurs II, VII, IX, X, XI et XII), des cofacteurs (facteurs V et VIII) et une transglutaminase (facteur XIII). L'adhésion plaquettaire dans des conditions de cisaillement élevé nécessite la grande glycoprotéine multimérique, le facteur de von Willebrand (VWF). (Marjory, 2010)

Les principales protéines anticoagulantes du plasma sont l'antithrombine, protéine C et protéine S. Le plasma contient également l'enzyme fibrinolytique plasminogène et ses principales protéines régulatrices, l'antiplasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène - 1. Le fibrinogène est la protéine hémostatique de concentration la plus élevée, circulant dans le plasma à environ 300mg/ dl. (Marjory, 2010)

- **Albumine et immunoglobulines**

L'albumine est la principale protéine oncotique du plasma et une protéine porteuse pour composés lipophiles. La fraction d'immunoglobulines du plasma est constituée d'IgG (jusqu'à 85%), d'Ig A et d'IgM. La concentration d'albumine plasmatique de la plupart des espèces varie d'environ 2 g / dl à 4 g / dl, les immunoglobulines étant généralement présentes à des concentrations équivalentes ou légèrement inférieures. Les concentrés dérivés, plutôt que les composants plasmatiques, sont utilisés en médecine humaine pour fournir des niveaux thérapeutiques d'albumine et de globulines. (Marjory, 2010)

b) Composants du plasma

La centrifugation du sang total sédimente les éléments cellulaires les plus lourds du plasma surnageant. Toutes les activités et concentrations protéiques sont conservées dans le plasma si la séparation se produit dans les 8 heures suivant le prélèvement sanguin. Ce plasma surnageant peut être transfusé immédiatement sous forme de plasma frais, mais il est généralement congelé et stocké sous forme de plasma frais congelé (FFP) pour une transfusion ultérieure, ou encore traité pour donner un Cryoprécipité et un cryosupernant. (Marjory, 2010)

Les procédures générales de préparation de composants animaux aux États-Unis suivent les directives de banque de sang humain, par ex. prélèvement de sang total dans des anticoagulants au citrate - phosphate - dextrose (CPD), congélation rapide initiale du plasma séparé et températures de stockage égales ou inférieures à - 18 ° C 1,8. (Marjory, 2010)

- **Plasma frais congelé**

Le plasma frais congelé fait référence au plasma séparé du sang total dans les 8 heures suivant le prélèvement et congelé rapidement dans l'heure suivant la séparation. Il contient essentiellement toutes les protéines hémostatiques, l'albumine et la globuline sous forme de plasma à partir duquel il a été préparé. Le terme FP24 est utilisé dans la banque de sang humain pour le plasma séparé et congelé dans les 24 heures suivant le prélèvement. (Marjory, 2010)

Comparé au FFP, ce produit a une activité diminuée des facteurs labiles, mais est approuvé comme source de facteurs de coagulation pour les patients présentant des déficiences modérées et combinées en facteurs. 2,12 Des études vétérinaires ont confirmé la rétention des protéines hémostatiques fonctionnelles dans les unités FFP jusqu'à 1 an de stockage. Les chiens et chats nécessitent une transfusion d'au moins 6 à 10mL/kg (jusqu'à 20mL/kg) pour corriger un saignement dû à un déficit en facteurs de coagulation. (Marjory, 2010)

- **Plasma congelé**

Le plasma congelé (FP) fait référence aux unités de FFP stockées pendant plus d'un an ou aux unités de FFP décongelées conservées au réfrigérateur pendant plus de 24 heures avant la transfusion. Les protéines hémostatiques conservent une activité variable dans la PF et le produit ne fournit pas de taux de remplacement des facteurs de coagulation les plus labiles, les facteurs V et VIII. La FP est une source d'albumine et de globulines. (Marjory, 2010)

- **Cryoprécipité**

Le cryoprécipité est préparé par décongélation lente du FFP à des températures comprises entre 1 et 6 °C, suivi d'une centrifugation pour sédimenter les grosses protéines insolubles à froid. 1,12 La fraction de cryoprécipité résultante est ensuite recongelée pour être stockée dans l'heure suivant la séparation. « Unités » de le cryoprécipité peut être défini en fonction du volume de FFP de départ, ou de la teneur en fibrinogène ou en facteur. (Marjory, 2010)

Le cryoprécipité contient du fibrinogène, le complexe VWF-facteur VIII, du facteur XIII et de la fibronectine. Le processus de cryoprécipitation donne environ 50% de facteur activité, dans un dixième volume, du FFP de départ. La réduction du volume est le principal avantage de la transfusion de cryoprécipités ; les niveaux thérapeutiques de facteurs sont atteints en quelques minutes au cours d'une seule perfusion en bolus. Les cryoprécipités sont stables jusqu'à 1 an de stockage et sont souvent utilisés pour les animaux comme sources de VWF et de facteur VIII. (Marjory, 2010)

Peu d'études vétérinaires ont été réalisées à l'aide de ce produit mais il semblerait qu'un individu malade atteint de coagulopathie avec inflammation nécessiterait un débit de 15 à 18mL/kg et plusieurs transfusions, tout en assurant un suivi de l'hémostase. Une étude menée sur des chiens a montré une

réduction significative de l'aPTT et du PT après la transfusion. Cependant, une étude menée sur des chats atteints de CIVD n'a pas montré de différence significative, en termes de survie, du groupe ayant reçu une plasmathérapie par rapport à l'autre groupe. (Brainard, 2011)

On manque donc encore de recul sur l'utilisation de ce produit en médecine vétérinaire, même s'il semble indiqué lors de coagulopathie de consommation avec présence de signes cliniques. La transfusion doit être réalisée obligatoirement à plusieurs reprises. (Brainard, 2011)

Toute administration de cryoprécipité doit faire l'objet d'un suivi du fibrinogène, du PT et de l'aPTT avant la transfusion. Il est intéressant de retenir qu'1 unité groupée de cryoprécipité apporte l'équivalent de 3.5g de fibrinogène. Ce produit peut alors être intéressant dans le but de corriger une hypofibrinogénémie. (Broomhead, 2016)

- **Cryosupernatant**

Le cryosupernatant est le composant plasmatique restant de la production de cryoprécipité. 1,12 Ce produit est déficient en fibrinogène, en VWF - facteur VIII et en d'autres protéines insolubles à froid, mais conserve des protéines telles que l'albumine et la plupart des protéines hémostatiques et des immunoglobulines. Les cryosupernatants sont souvent utilisés comme source de facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX et X) et sont stables à cet effet pendant au moins 1 an de stockage. (Marjory, 2010)

c) **Administration des produits plasmatique**

- **Composants plasma**

Les composants du plasma sont préparés dans des sacs en plastique stériles, puis stockés et expédiés congelés dans des boîtes individuelles. 1,11 Les sacs de plasma sont cassants et doivent être manipulés avec soin pour éviter de se casser. Tous les produits doivent être conservés à - 20 ° C ou moins, puis réchauffés à 37 ° C dans un bain-marie ou un incubateur juste avant la transfusion. Les sacs non ouverts peuvent être recongelés sans perte significative d'activité des facteurs lorsqu'ils sont conservés à 37 ° C pendant 1 heure maximum, mais tout produit restant dans des sacs ouverts doit être jeté s'il n'est pas transfusé dans les 3 à 4 heures. (Marjory, 2010)

La transfusion intraveineuse de composants plasmatiques est la voie d'administration préférée ; cependant, la transfusion intra-osseuse peut être indiquée dans les situations d'urgence lorsque les tentatives d'accès vasculaire ont échoué. Les sites de cathéter pour transfusion doivent être préparés de manière aseptique et les cathéters réservés à l'administration des composants plasmatiques (ou rincés avec une solution saline stérile avant et après la transfusion de plasma). Les composants du plasma doivent être perfusés à travers des filtres sanguins et ne doivent pas être mélangés avec d'autres liquides,

médicaments ou additifs pour éviter toute contamination, précipitation ou formation de caillots. (Marjory, 2010)

D'après l'expérience de l'auteur, un prétraitement systématique avec des corticostéroïdes ou des antihistaminiques n'est pas nécessaire avant la transfusion de composants plasmatiques. Les produits plasmatiques doivent être perfusés à une vitesse initiale lente de 1 à 2 ml / minute et le receveur doit être étroitement surveillé pour détecter tout signe de réaction transfusionnelle. Le maintien de ce taux est conseillé pour les patients à risque de surcharge volémique (par exemple, chiots, chatons, patients cardiaques). Les taux de transfusion de 3 à 6 ml / minute (pour une durée totale de transfusion de 1,5 à 2 heures) sont généralement bien tolérés pour un remplacement plus rapide des facteurs. Le cryoprécipité de faible volume peut être transfusé comme un bolus intraveineux lent sur une période de 10 à 20 minutes. La dose et la fréquence des transfusions varient selon les produits et les différentes maladies. (Marjory, 2010)

En général, le FFP, le FP et le cryosupernatant sont transfusés à raison de 10 à 12 ml / kg, avec un intervalle de 6 à 8 heures entre les doses pour éviter une surcharge de volume. Les cryoprécipités sont fournis en « unités » arbitraires définies dans chaque banque de sang et doivent donc être transfusés selon les dosages recommandés par les fournisseurs. (Marjory, 2010)

La meilleure stratégie pour restaurer rapidement l'hémostase chez les patients présentant une déficience en facteur sévère consiste à initier une transfusion de composants à dose élevée et à intervalle court. Le haut de gamme de dosage est également approprié pour la prophylaxie préopératoire. La dose peut être diminuée et l'intervalle de transfusion augmenté après la restauration de l'hémostase. Alors que les tests de coagulation et les moniteurs au point de service aident à évaluer la réponse du patient, l'évaluation clinique et la confirmation de la montée ou de la stabilité de l'hématocrite sont paramètres importants pour guider la transfusion ultérieure. (Marjory, 2010)

- **Dérivés plasmatiques et protéines recombinantes**

L'administration d'albumine humaine, d'immunoglobulines et de FVIIa a été rapportée chez le chien ; cependant, des essais de traitement suffisamment puissants pour juger de l'efficacité clinique n'ont pas encore été réalisés. Dans une étude de cas récente, une solution pharmaceutique d'albumine humaine à 25% a été perfusée (après dilution dans une solution saline stérile à une concentration de 10% d'albumine) à des chiens gravement malades sur un intervalle de 12 heures pour administrer une dose totale d'albumine de 0,5 à 1,25 g / kg. (Marjory, 2010)

Ce schéma posologique a produit une augmentation médiane de l'albumine sérique de 1,1 g / dl ; cependant, environ un quart des receveurs ont développé des complications, dont 4% (3 sur 73) avec des réactions immunitaires retardées sévères. L'IGIV humain a été utilisé à des doses d'environ 0,5 à 1,5

g / kg pour l'IALA et l'IMT réfractaires chez le chien. Les cytopénies se sont généralement résolues chez plus des deux tiers des chiens traités par une dose unique d'IVIG. (Marjory, 2010)

Les effets hémostatiques du FVIIa ont été démontrés chez des chiens de recherche présentant des déficiences héréditaires en facteurs (hémophilie A, hémophilie B et déficit en facteur VII), à des doses allant de 5 à 30 µg / kg. Vétérinaire supplémentaire en attente études, tout avantage potentiel des concentrés dérivés du plasma humain ou recombinants doit être mis en balance avec leur coût élevé et leur immunogénicité interspécifique. (Marjory, 2010)

2. Transfusion sanguine

a) Indication

Une transfusion sanguine est indiquée dans la prise en charge de coagulopathies ou d'anémie, plus rarement lors de thrombopénie, thrombopathie ou encore hypoprotéïnémie. Le sang total frais (c'est-à-dire prélevé puis gardé à température ambiante pendant moins de 8h) contient tous les composants cellulaires et plasmatiques du sang ; mais une thérapie spécifique contenant certains composés sanguins (adaptés à la maladie traitée) permet d'apporter une sécurité et une efficacité supérieures. (Giger, 2015)

La décision de mettre en place une transfusion sanguine est basée sur la prise en compte de l'anamnèse, des signes cliniques, des résultats des examens complémentaires de routine et de la cause pathologique sous-jacente. Chaque décision est donc extrêmement corrélée à chaque individu malade et il n'existe pas réellement de valeur critique de tel ou tel paramètre qui permette de prendre la décision de transfusion de manière purement objective. De plus, une transfusion sanguine représentant de multiples risques de réactions non désirées et un coût économique certain, sa mise en place doit réellement être indiquée. (Giger, 2015)

b) Groupes sanguins

Les groupes sanguins sont basés sur une classification prenant en compte les antigènes spécifiques présents à la surface des érythrocytes. Des anticorps dirigés contre un autre groupe sanguin peuvent être présents de façon naturelle chez un individu même sans exposition antérieure. Cependant, dans la majorité des cas ils sont présents à la suite d'une exposition antérieure à ces antigènes lors de transfusion sanguine, gestation ou prise de colostrum (cas de l'isoérythrolyse néonatale). (Giger, 2015)

Chez le chien, le système est classifié en DEA (dog érythrocyte antigen). On retrouve les groupes DEA 1 (1 neg, 1.1, 1.2, 1.3) et DEA 3 à 8. Les groupes sanguins les plus fréquents (60% des chiens) sont DEA 1.1 et 1.2. Ces deux groupes sanguins peuvent entraîner des réactions transfusionnelles sévères chez des individus préalablement sensibilisés. (Gordon, 2010)

DEA 4 Il s'agit d'un système à un facteur, deux phénotypes avec l'antigène DEA 4 et un phénotype nul, le DEA 4 étant dominant. L'anticorps naturel contre le DEA 4 n'a pas été documenté. Les chiens négatifs au DEA 4 produiront des anticorps contre cet antigène lorsqu'ils sont exposés par transfusion, mais les chiens sensibilisés n'ont pas montré de perte de globules rouges ou d'hémolyse lorsqu'ils ont été transfusés avec des cellules positives pour DEA, mais une réaction hémolytique transfusionnelle est décrite chez un patient DEA 4 négatif qui a reçu plusieurs transfusions de globules rouges DEA 4 positifs. (Gordon, 2010)

L'importance transfusionnelle de cet antigène est considérée comme incomplète. Des expériences d'immunoprécipitation utilisant des antisérums polyclonaux contre DEA 4 ont isolé une protéine de masse moléculaire de 32 à 40 kDa. (Gordon, 2010)

Le système de groupe sanguin AB caractérisé par Auer et Bell est le système de groupe sanguin prédominant chez les chats. Trois phénotypes se produisent : le type A, le type B et le type AB. Un phénotype nul ne se produit pas. (Gordon, 2010)

Les types sont définis par des iso anticorps naturels contre l'antigène qui leur manque. Les chats de type A ont des hémagglutinines anti-B à faible titre de la classe IgM et des hémolysines constituées de quantités égales d'IgG et d'IgM. Environ un tiers des chats de type A ont des agglutinines et des hémolysines macroscopiques. Un examen microscopique ou un test à l'anti-globuline est nécessaire pour détecter les faibles réactions d'agglutination chez les deux tiers restants des chats. (Gordon, 2010)

Les chats de type B ont des hémagglutinines anti - A à titre élevé et des hémolysines principalement de la classe IgM avec des quantités moindres d'IgG. C'est la présence de ces iso anticorps naturels qui sont responsables de réactions transfusionnelles et de NI chez les chats incompatibles avec le groupe sanguin. Les chats de type AB ne possèdent pas d'iso anticorps contre les antigènes A ou B. (Gordon, 2010)

Les chatons nouveau-nés n'ont pas d'allo anticorps du fait de la barrière placentaire endothéliochoriale mais ils les acquièrent lors de la prise colostrale. (Thrall, 2012)

c) Choix du donneur et technique de prélèvement

Le typage de donneurs permanents est nécessaire. Ils doivent être jeunes et en bonne santé et n'avoir jamais subis de transfusion sanguine. Ils doivent également subir des examens sanguins et biochimiques réguliers, être correctement vaccinés, et indemnes de parasites sanguins, fécaux et autres maladies infectieuses (babésiose, ehrlichiose, leishmaniose, brucellose, anaplasmose et neorickettsiose). Il est préférable que le donneur soit d'un poids supérieur à 25-30 kg et prélevé au maximum une fois par mois. Il doit être bien nourri et supplémenté en fer dans le cas de prélèvements réguliers. (Abrams, 2010)

Chez le chien, il est possible de prélever 15mL de sang/kg toutes les 6 semaines. Chez le chat, cette quantité est légèrement inférieure (10-12mL/kg). Le sang est généralement prélevé de façon aseptique au niveau de la veine jugulaire. Afin d'éviter toute interférence avec la fonction plaquettaire, il est conseillé d'éviter la sédation du donneur à l'acépromazine. (Abrams, 2010)

Le sang est recueilli dans un sac plastique breveté pour la collection sanguine avec anticoagulant (1mL/7mL de sang pour le CPDA-1 (citrate-phosphate-dextroseadénine-1)). L'anticoagulant de choix est le citrate-phosphate-dextrose-adénine (CPDA-1) car il permet de maintenir un niveau élevé en 2,3-diphosphoglycérate et en adénosine triphosphate. Le sang sous CPDA-1 peut être conservé 35 jours au réfrigérateur. Les poches de collecte utilisées étant issues de la médecine humaine, celles-ci ont une contenance globale d'environ 450mL. (Abrams, 2010)

d) Technique de transfusion

Le sang doit être préalablement passé dans un filtre sans latex avec des pores de 150-170 μ m. Il doit être chauffé à 37°C (éviter une température inférieure pour prévenir une hypothermie et une température supérieure pour prévenir une lyse des érythrocytes et une inactivation des facteurs de coagulation). Dans le cas où une fluidothérapie par cristalloïdes doit être réalisée de manière concomitante, préférer une solution saline 0.9%. En effet, le Ringer Lactate entraînerait une chélation calcique, et le dextrose 5% ou un cristalloïde hypotonique entraîneraient une lyse érythrocytaire. (Thrall, 2012)

Le sang est administré à un débit moyen de 10mL/kg/h ; 20mL/kg/h en cas d'hypovolémie et 1mL/kg/h en cas de maladie cardiaque, rénale ou hépatique. Il faut toujours commencer à un débit très faible puis augmenter ce débit de manière très progressive. La durée maximale de la transfusion sanguine doit être de 4 heures afin de limiter le risque de contamination du sang réchauffé. Le débit de transfusion moyen permet d'augmenter l'hématocrite d'environ 10%. (Thrall, 2012)

e) Risques à anticiper

De manière générale, il est fortement conseillé de réaliser un typage du donneur et du receveur ainsi qu'un cross match avant toute transfusion sanguine. Le typage des groupes DEA 1.1 chez les chiens, et des groupes A et B chez les chats, est réalisable en pratique vétérinaire courante.

Des recherches plus précises sont réalisables au sein d'universités ou laboratoires de référence. Les risques de réactions transfusionnelles sont donc non nuls et doivent être pris en compte lors de la décision de transfusion. De plus, l'anamnèse joue ici un rôle capital. Pour une première transfusion, le typage du receveur n'est pas nécessaire si le donneur est négatif pour DEA1.1 (il est alors considéré, dans ce cas précis, comme donneur universel). (Thrall, 2012)

De manière générale, un donneur universel est négatif pour DEA 1.1, 1.2, 3, 5, 7 et positif pour DEA4. L'utilisation d'un donneur universel est recommandée lors de nécessité de transfusions périodiques afin

de minimiser le risque de sensibilisation. Sachant que 42% des chiens sont DEA1.1 positifs, il est conseillé d'avoir un donneur DEA1.1 positif. Donc un donneur DEA1.1 négatif est considéré comme donneur universel chez un receveur n'ayant jamais reçu de transfusion sanguine mais un donneur DEA1.1 positif doit être réservé aux receveurs DEA1.1 positifs. Chez le chat, il n'existe pas de donneur universel du fait de la présence naturelle d'allo anticorps. Dans le cadre du traitement symptomatique d'une CIVD par transfusion sanguine, les réactions transfusionnelles doivent être particulièrement prévenues. Lors d'une réaction, il peut y avoir hémolyse intravasculaire et libération de substances thromboplastiques qui aggraveraient le phénomène. (Thrall, 2012)

Afin d'anticiper au mieux les risques de réactions transfusionnelles, il est recommandé de mesurer des valeurs « base-line » avant le début de la transfusion telles que la température rectale, les fréquences cardiaque et respiratoire, la qualité du pouls, la couleur des muqueuses, le temps de recoloration capillaire et, idéalement, la pression sanguine et la mesure de l'oxymétrie de pouls. Ces paramètres doivent être observés 5 minutes avant le début de la transfusion, 5 minutes après, puis toutes les 15 minutes la première heure et enfin toutes les heures jusqu'à la fin. (Thrall, 2012)

3. pRBC (pack red blood cells)

Le terme transfusion de globules rouges (RBC) comprend l'administration de concentrés de globules rouges (pRBC), de sang total frais (FWB (fresh whole blood)) ou de sang total conservé (SWB (Stored whole blood)). Avec une connaissance et une expertise croissante en médecine transfusionnelle vétérinaire, ainsi que la création de banques de sang d'animaux plus commerciales, l'administration de pRBC plutôt que de sang total (WB) est devenue plus courante pour le traitement de l'anémie chez les chiens et, plus récemment, chez les chats. La thérapie des composants sanguins concerne la transfusion spécifique d'un patient besoins tout en maximisant l'utilisation d'une unité de sang et en diminuant les événements indésirables potentiels associés à la transfusion de sang. (Callan, 2010)

Les transfusions de globules rouges sont indiquées dans le traitement de l'anémie causée par une hémorragie, une hémolyse ou une érythropoïèse inefficace. Parce que l'oxygène est peu soluble dans le plasma, presque tout l'oxygène contenu dans le sang est transporté par l'hémoglobine (Hgb). (Callan, 2010)

Par conséquent, les transfusions de globules rouges augmentent la capacité de transport d'oxygène du patient anémique et ainsi traitent ou préviennent une administration inadéquate d'oxygène aux tissus, avec une hypoxie tissulaire conséquente. L'hémorragie (aiguë ou chronique) était la principale cause d'anémie chez 70% des chiens recevant des transfusions de globules rouges. 4,11 L'anémie hémorragique était également la plus courante indication (44-52%) des transfusions de globules rouges chez le chat, suivies d'une érythropoïèse inefficace (38%). (Callan, 2010)

La dose utilisée est généralement comprise entre 5 et 10mL/kg, et pour chaque ml/kg utilisé, une augmentation de 1% de l'hématocrite peut être anticipée. Ce type de transfusion semble cependant posséder un risque important de développement d'une inflammation profonde chez le receveur. (Brainard B. M., 2012)

4. Concentrés plaquettaires

La transfusion de plaquettes est indiquée pour le contrôle des saignements dus à une thrombopénie ou une thrombopathie sévère. La transfusion de plaquettes n'a pas été aussi largement utilisée en médecine vétérinaire que la transfusion de globules rouges (GR) et de plasma. (Anthony, 2010)

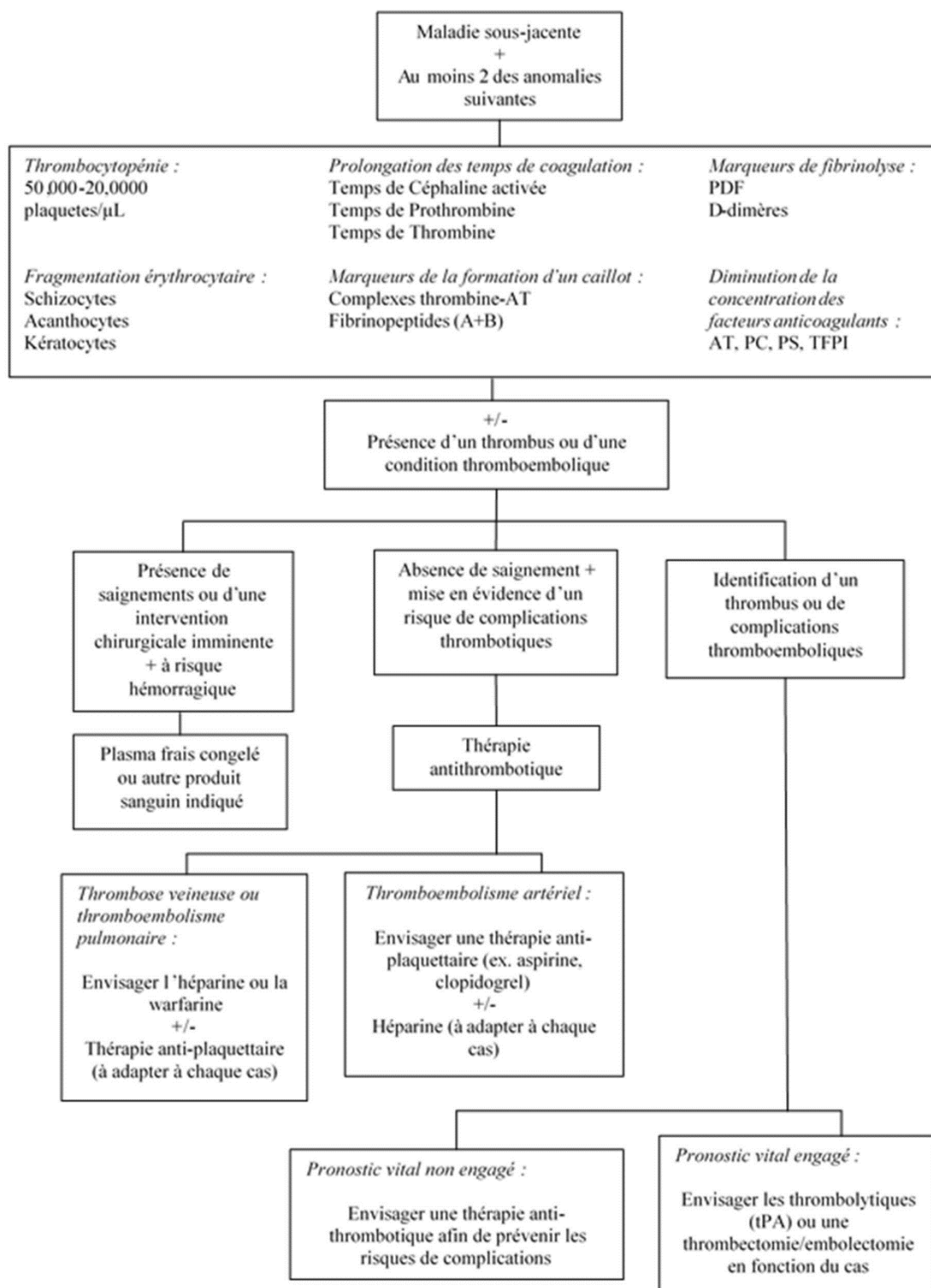
Il existe un besoin croissant de produits sanguins riches en plaquettes. Ces produits comprennent du sang total frais (FWB), plasma riche en plaquettes (PRP) et concentré plaquettaire (PC). Ce dernier peut être préparé par centrifugation de FWB ou par plaquettesphérèse, élimination sélective des plaquettes du sang du donneur via un séparateur cellulaire automatisé avec retour des globules rouges et du plasma au donneur. (Anthony, 2010)

En médecine humaine, les individus malades atteints de CIVD sans hémorragie ne reçoivent pas de transfusion plaquettaire tant que leur taux plaquettaire est au-dessus de 20 000/ μ L. En revanche chez les individus malades avec hémorragies ou à risque de subir des procédures chirurgicales invasives, ce taux est remonté à 50 000/ μ L. (Falanga, 2012)

Ces lignes de conduite semblent raisonnablement extrapolables aux carnivores domestiques. Les concentrés plaquettaires restent cependant difficiles d'accès en médecine vétérinaire et sont notamment utilisés au sein des institutions étant capables de les produire. Le sang total reste donc la principale méthode d'apport plaquettaire en médecine vétérinaire. Chez le chien, l'efficacité d'une telle transfusion doit être évaluée par la mesure du comptage plaquettaire 1 heure après la transfusion. Ce type de produit peut être conservé à température ambiante jusqu'à 5 jours s'il subit une agitation douce continue. (Giger, 2015)

F. Prévention

La présence d'une CIVD non déclarée semble être une bonne indication pour la mise en place d'une thromboprophylaxie. Cependant, aucune étude vétérinaire ne permet d'indiquer ni le moment ni le type d'intervention à mettre en place. De manière générale, ce type de médication n'est mise en place que lorsque les conséquences d'un processus thrombotique sont objectivement perçues, dépassant ainsi les risques que représente la mise en place d'une thérapie antithrombotique. En cas de présence clairement objectivée de la formation d'un thrombus ou d'une maladie thrombo-embolique, la mise en place d'une thérapie anticoagulante agressive est indiquée. Une chirurgie ou une thérapie thrombolytique peuvent être mises en place dans le but d'éliminer tout thrombus existant, en parallèle d'une thérapie anticoagulante. Un diagnostic précoce et la réalisation d'un traitement rapide permettent d'améliorer grandement les chances de survie de ce type d'individus malades. (Brainard, 2012)



Chaque individu malade doit faire l'objet d'un traitement agressif visant à éliminer la cause sous-jacente (i.e ayant déclenché la CIVD)

Figure 3 : Proposition de synthèse diagnostico-thérapeutique lors de CIVD (Alan Ralph, 2012)

Partie Expérimentale

1. Introduction

Quelles que soient leurs étiologies, les CIVD sont associées à une grande variété de manifestations, depuis de modestes altérations de la coagulation uniquement biologiques jusqu'à des états très sévères où les complications hémorragiques peuvent être au premier plan.

2. Lieu et durée d'étude

L'étude a eu lieu dans la clinique de pathologies des carnivores domestiques des sciences vétérinaires de l'université Ibn Khaldoun de Tiaret durant une période comprise entre : Septembre 2019 et Octobre 2020.

3. Démarche clinique

En premier lieu, une anamnèse était réalisée pour chaque animal reçu à la clinique, suivi d'un examen général du cas et un examen spécifique pour chaque système. Les informations recueillis ont été notés sur une fiche clinique.

Une fois le diagnostic clinique est établi, une prise en charge thérapeutique est instaurée.

Certains cas nécessitaient des examens complémentaires (échographie, analyses sanguine et biochimiques)

4. Matériels utilisés

a) Matériels

- Thermomètre.
- Muselière.
- Stéthoscope.
- Seringue jetable.
- Perfuseurs ordinaires.
- Ciseau.
- Coton.
- Cathéters.

b) Médicaments utilisés

Tableau 3 : Molécules médicamenteuses utilisées

Type de molécule	Nom commercial	Principe actif	Posologie	Voie d'administration
Antibiotique	Hefrotrim®	Sulfadimidine Triméthoprime	0.1 à 0.2ml /kg de poids vif	IM/SC
	Sodibio ®	Ampicilline Colistine Dexaméthasone	1ml pour 10kg de poids vif	IM/IP/SC
Anti-inflammatoire	Cortaméthasone ®	Dexaméthasone	0.25 à 0.5ml/5kg de poids vif	IV et IM
Multi-vitamines	MethioB12®	Acétylméthionine Arginine Hydroxocobalamine	1 à 2ml	IV/IM/SC/Per os
Hépatoprotecteur	Hepagen®	Phénoxy-2 méthyl- 2-propionique	1ml pour 10kg de poids vif	IM, IV et IP
Colloïdes	Gelofusine®	Gélatine fluide modifiée à 4%	Adapter la posologie à l'état hémodynamique.	IV
Cristalloïdes	Sérum glucose® 5% : Flacon 500ml.	Glucose monohydrate, glucose anhydride.	5 a 10ml/kg dose d'entretien, calcul de la dose selon le pourcentage de la déshydratation.	IV et SC
	Sérum sale® 0,9% : Flacon 500ml.	Chlorure de sodium.	Chien (entretien) : 70ml/kg. Chat (entretien) : 90ml/kg. Calcul de la dose selon le pourcentage de la déshydratation.	

5. Protocole expérimental

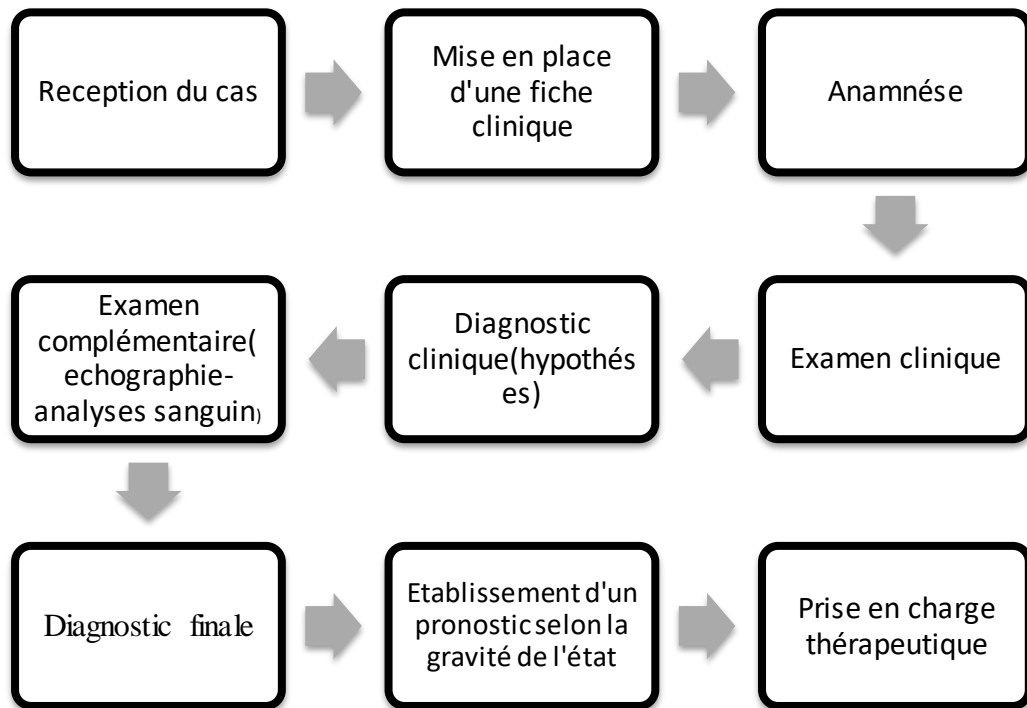


Figure 4 : Protocole expérimental

6. Résultat et discussion

a) Cas reçus

Cas numéro 1 :

➤ Historique du cas

Bimbo un chien lévrier âgé de 2ans, reçu en consultation le 29/01/2020 au service clinique des pathologies des carnivores pour des hémorragies au niveau pénien avec une épistaxis plus au moins important datant de plus de 10 jours.

➤ Examen clinique

Après avoir fait l'anamnèse, un examen général est réalisé, le chien était peu réactif avec un score corporel maigre.

Le chien présenté une pâleur dans les muqueuses oculaires et buccales, avec une réaction positive des ganglions poplités.

L'examen du système cardio-vasculaire révèle une tachycardie, arythmie cardiaque filante avec présence d'un seul bruit cardiaque «B1 », souffle permanent.

L'examen du système respiratoire révèle la présence d'une épistaxis unilatérale

L'examen de l'appareil génital montrait la présence de multiples nodules érythémateux au niveau de la face interne du fourreau, avec d'importantes pertes sanguines. Les nodules formaient une masse qui mesure environ 5cm de diamètre.

➤ Hypothèse diagnostique

- Leishmaniose, Babésiose, Ehrlichiose, Anaplasmose (maladies anémiantes cachectisantes).
- Syndrome néoplasique (lymphome, tumeur vénérienne).
- Hépatopathie chronique, néphropathie chronique.
- Parasitisme interne important.
- Dirofilariose.

➤ Diagnostic clinique

Selon l'examen clinique il s'agissait bien d'un syndrome de sticker.

Le diagnostic clinique a été renforcé par l'examen d'un frottis réalisé à partir d'une cytoponction de la tumeur. Le frottis montrait une population abondante de grandes cellules rondes indépendantes avec un noyau rond à contours lisses, excentré, le rapport nucléocytoplasme était moyen.

➤ Conclusion du cas

Le chien présenté un syndrome d'anémie et de trouble hémodynamique, des troubles d'hémostases primaire avec un syndrome néoplasique évoluant depuis plus d'un mois.

Le cas est jugé sévère car il présenté des troubles de dysfonctionnement des organes vitaux avec risque élevé de CIVD.

➤ Démarche thérapeutique

Vu la gravité de la situation le cas est hospitalisé afin de réaliser des soins intensifs, vu que le pronostic était sombre, voire même une transfusion sanguine.

➤ Molécules utilisées :

Perfusion de gélatine fluide 200ml (IV)

Perfusion de sérum salé 250ml (IV)

Cortaméthasone® 4 ml (IV)

Hefrothrim® 3ml (IV)

Hepagen® 4ml (IV)

MethioB12® 10ml (IV)

Sodibio® 4ml (IV)

➤ Evolution de cas

On a constaté une aggravation de l'état de l'animal 12h après son hospitalisation avec l'installation d'un état de choc après 24h.

Nous avons constaté durant l'évolution de cette situation des symptômes révélateurs de l'installation d'un état de CIVD à savoir pétéchies multiples au niveau des muqueuses, au niveau de la peau inguinale, arythmie cardiaque, froideurs de extrémités qui coïncidés avec une dégradation brutale de l'état de l'animal.

En raison de l'aggravation de l'état générale de l'animal pendant l'hospitalisation, sans perspective d'amélioration, le pronostic du cas était défavorable pour poursuivre le traitement de ce fait l'euthanasie était justifiée.

Cas numéro 2 :

➤ Historique du cas

Max un chien, cane corso âgé de 2ans, reçu le 04/10/2020 reçu au service cliniques des pathologies des carnivores pour une gangrène au niveau du membre antérieur droit depuis 5jours suite à un traumatisme.

➤ Examen clinique

Après l'anamnèse, un examen clinique a été réalisé, le chien était prostré.

Le chien présenté des muqueuses buccales et oculaires pales avec TRC supérieur à 2s, et une température de 36,8C°.

L'examen du système cardio-vasculaire révèle la présence d'une arythmie cardiaque sinusale avec un débit systolique réduit.

L'examen du système respiratoire révèle la présence d'un emphysème sous cutané thoracique diffus du coté latérale droit.

L'examen du système digestif montre un abdomen tendu et douloureux.

L'examen du système locomoteur montre une gangrène gazeuse diffuse sur tous le membre avec un œdème diffus droit avec un écoulement purulent abondant au niveau de la plaie.

➤ Diagnostic clinique

Il s'agissait d'un syndrome septicémique compliqué d'un sepsis avec un risque important de CIVD.

➤ Démarche clinique

En raison de l'urgence de la situation le cas était pris en charge dans l'immédiat, les examens complémentaire n'ont pas été réalisés .Le pronostic du cas était défavorable pour entamer un traitement ou envisager une amputation du membre de ce fait l'euthanasie était justifiée.

7. Discussion

Les cas de cette étude présentés des pathologies primaires compliqués par une CIVD en fin d'évolution ainsi chez le premier cas qui présenté une tumeur de sticker. Nous avons constatés que son état était compliqué par l'installation rapide des troubles d'hémostases primaires, troubles hémodynamiques et un syndrome anémique liés à une évolution chronique de sa pathologie et à l'absence d'une prise en charge médicale précoce de ce fait des symptômes qui témoignent de l'installation d'une CIVD été constaté après 24 heures de son hospitalisation . Certaines tumeurs solides sont particulièrement riches en FT (Elalamy, 2006). Le taux de facteur tissulaire s'avère corrélé aux dépôts de fibrine dans le stroma tumoral, à l'infiltration métastatique et au potentiel angiogénétique de la tumeur, influençant l'évolution tumorale et la survenue de thromboses (Elalamy, 2006).

Le deuxième cas présenté un état de septicémie compliqué d'un sepsis liés à des atteintes lésionnelles étendues au niveau du membre (plaie traumatique évoluant sous la forme d'une gangrène). Les sepsis sont les pathologies les plus fréquemment rapportés en cas de CIVD (Elalamy, 2006). Dans les cas d'atteinte lésionnelle étendue, une CIVD peut être provoquée par la combinaison de plusieurs facteurs : libération de FT et de phospholipides, hémolyse, activation endothéliale et/ou acidose avec relargage de radicaux libres en rapport avec l'ischémie tissulaire, consécutive au choc hypovolémique par exemple (Elalamy, 2006).

Le diagnostic de ces deux cas était fait sur la base des manifestations cliniques le plus courantes de la CIVD : troubles d'hémostases, dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes. Tout animal atteint d'une maladie primaire incitante doit être considéré à risque de développer une CIVD. (Wardrop & Weiss, 2010) La confirmation d'une CIVD est difficile car les animaux peuvent être examinés à tout moment du continuum CIVD, les signes cliniques peuvent être subtils ou non spécifiques, et les tests de laboratoire individuels sont variablement sensibles et spécifiques à ce syndrome (Wardrop & Weiss, 2010).

La CIVD est un syndrome sévère à pronostic sombre dont la prise en charge thérapeutique est très délicate, les cas reçus nécessités la mise en place de soins intensifs précoces et immédiats afin d'atténuer les séquelles métaboliques/hémodynamiques et minimiser les dommages aux organes, ces soins intensifs sont basés sur une réanimation générale à savoir une fluidothérapie (cristalloïdes et colloïdes), une corticothérapie, antibiothérapie. Le fait de détecter le plus tôt

possible l'individu atteint permet donc d'augmenter de manière significative les chances de survie à long terme (Winnberg, 2010). Les options thérapeutiques comprennent la thérapie transfusionnelle et la thérapie anticoagulante et antiinflammatoire (Lubas, 2010).

8. Illustration et image

Cas numéro 1 :



Figure 5: chien présentant une prostration (photo Dr Slimani).



Figure 8 : Photo montrant une masse sur la partie interne du fourreau avec écoulement du sang (photo Dr Slimani).



Figure 7 : La prise en charge du cas (Photo Dr Slimani).

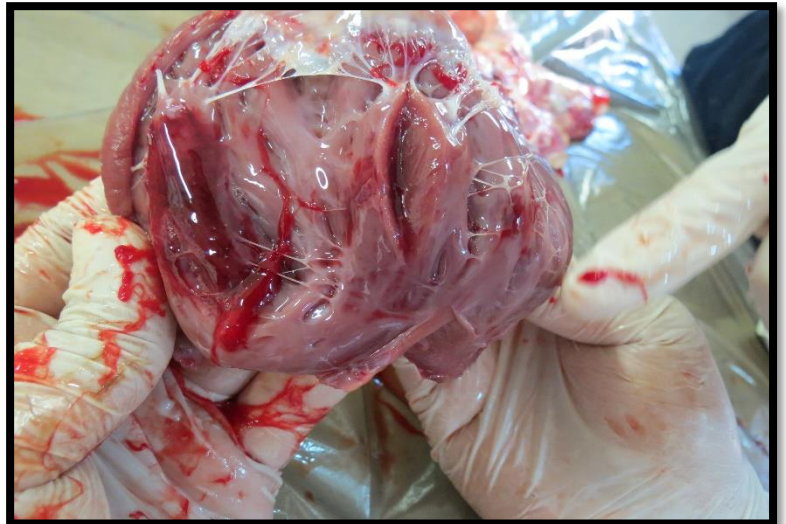


Figure 6 : Présence de multiples pétéchies au niveau cardiaque (Photo Dr Slimani)

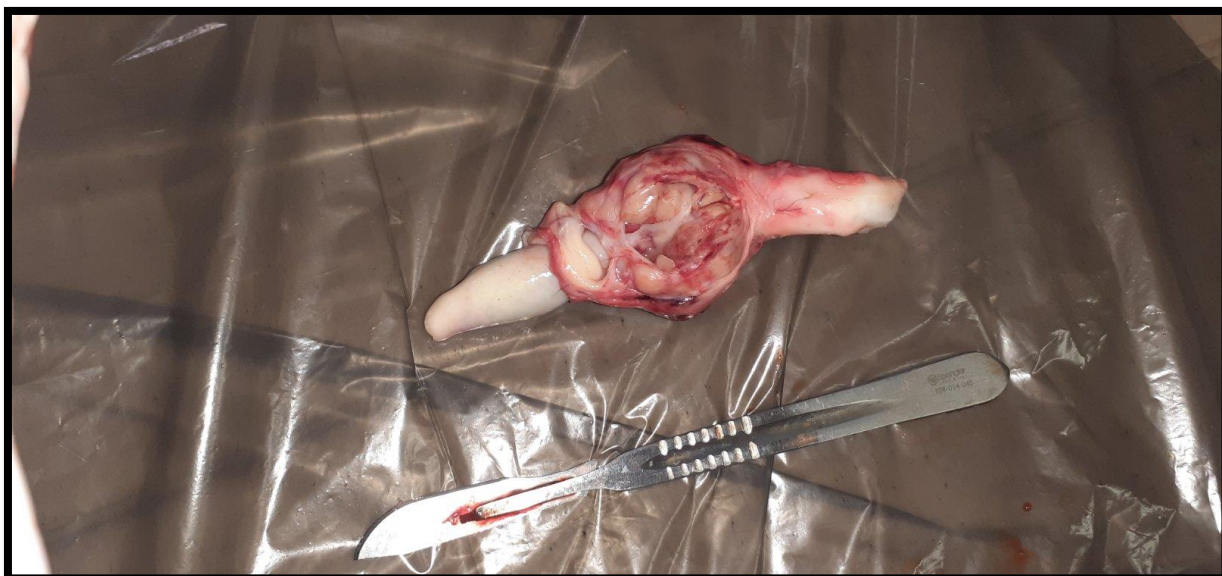


Figure 9 : Photo montrant les multiples nodules au niveau pénien (photo Dr Slimani).

Cas numéro 2 :



Figure 10 : Chien présentant une prostration avec gangrène au niveau du membre antérieur droit (photo Dr Slimani).



Figure 11 : Muqueuses oculaires pales (photo Dr Slimani).



Figure 12 : Muqueuses buccales pales (photo Dr Slimani).



Figure 13: Gangrène du membre antérieur droit avec écoulement purulent (photo Dr Slimani).

Conclusion

Cette étude nous a permis de mettre en évidence une symptomatologie clinique qui nous oriente à suspecter une CIVD et cela en étudiant deux cas reçus en état critique présentant une altération grave de l'état générale en relation avec une CIVD.

La prise en charge plus au moins immédiate est impératif afin d'augmenter les chances de survie de l'animal quoique ce syndrome a souvent des conséquences mortels.

Bibliographie

- Camoin-Jau, L. (2006). Temps de saignement. *EMC - Biologie Médicale*, 1(1), 1-3.
- Damas, J. A. (1980). Sur Une Déficience En Prékallikréine Plasmatique Chez Une Souche De Rats Brown Norway. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 88(5), 511-514.
- Elalamy, I. (2006). Coagulation intravasculaire disséminée. *Hématologie*, 1(3), 1-11.
- Haanen. (1956). C.A.M. *Acta Haematologica*, 16(6), 363-375.
- Abrams, A. S. (2010). Principles of canine and feline blood collection, processing and storage. Dans D. W. Weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 731-737). Ames : Wiley-Blackwell.
- Aillaud, M.-F. (2006). EMC - Biologie Médicale. 1(1), 1-4.
- Aillaud, M.-F. (2006). Facteur XI : plasma thromboplastin antecédent (PTA) ou facteur Rosenthal. *EMC - Biologie Médicale*, 1(1), 1-3.
- Aillaud, M.-F. (2006). Facteur XII : Hageman. *EMC - Biologie Médicale*, 1(1), 1-3.
- Aillaud, M.-F. (2006). Facteur XIII. *EMC - Biologie Médicale*, 1(1), 1-3.
- Aillaud, M.-F. (2012). Facteur V : proaccélérine. *EMC - Biologie Médicale*, 7(1), 1-4.
- Aillaud, M.-F. (2012). Facteur VII : proconvertine. *EMC - Biologie Médicale*, 7(1), 1-4.
- Ait-Oufellaa H., M. E. (2008). L'endothélium : un nouvel organe. *Réanimation*, 17(2), 126-136.
- Alan Ralph, G. B. (2012). Update on Disseminated Intravascular Coagulation: When to Consider It, When to Expect It, When to Treat It. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2).
- Almawi, W. Y.-S. (2013). Protein Z, an anticoagulant protein with expanding role in reproductive biology. *Journal Reprod Fertil*, 146(2), pp. 73-80.
- Anthony, C. A.-O. (2010). Platelet and Granulocyte Transfusion. Dans D. ., Weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 751-756). Ames : Wiley-Blackwel.
- Aoki Y, O. R. (1994). Effects of recombinant human soluble thrombomodulin (rhs-TM) on a rat model of disseminated intravascular coagulation with decreased levels of plasma antithrombin III. *Thromb Haemost*, 71(4), 452-5.
- Appadu, B. &. (2016). Drugs affecting coagulation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 17(1), 55-62.
- Aroch, I. Y.-N. (2010). Haemostatic abnormalities and clinical findings in Vipera palaestinae-envenomed dogs. *The Veterinary Journal*, 185(2), 180-187.
- Bauchmuller, K. &. (2015). Care of the critically ill patient. *Surgery (Oxford)*, 33(4), 165-171.

- Berthelsen, L. A. (2011). Animal models of DIC and their relevance to human DIC: A systematic review. *Thrombosis Research*, 128(2), 0–116.
- Berthelsen, L. O. (2011). Animal models of DIC and their relevance to human DIC: A systematic review. *Thrombosis Research*, 128(2), 103-116.
- Boutière-Albanèse, B. (2006). Temps de Quick. *EMC - Biologie Médicale*, 1(1), 1-5.
- Boutière-Albanèse, B. (2006). Temps de thrombine. *Biologie Médicale*, 1(1), 1-4.
- Brainard, B. M. (2011). Defects in Coagulation Encountered in Small Animal. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41(4), 783-803.
- Brainard, B. M. (2012). Update on Disseminated Intravascular Coagulation: When to Consider It, When to Expect It, When to Treat It. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2), 65-72.
- Broomhead, R. H. (2016). Clinical aspects of coagulation and haemorrhage. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 17(2), 86-91.
- Broze, J. G. (1995). Tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Haemost*, 74(1), 90—3.
- Bruhl, M.-L. v. (2012). Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*, 209, 819-35.
- Callan, M.-B. (2010). Red Blood Cell Transfusion in the Dog and Cat. Dans D. J. Weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 738-743). Ames : Wiley-Blackwell.
- Caron, C. (2006). Protéase de clivage du facteur willebrand (ADAMTS-13) et purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT): Von willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Revue Francophone des Laboratoires*, 378, 21-28.
- Catalfamo, J. L. (2013). Current Diagnostic Trends in Coagulation Disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(6), 1349-1372.
- Conversy, B. B.-C.-B. (2013). Rivaroxaban demonstrates in vitro anticoagulant effects in canine plasma. *The Veterinary Journal*, 198(2), 437-443.
- Cote, E. (2011). *Laboratory test* (éd. 2nd edition). (Elsevier, Éd.) Clinical veterinary advisor : dogs and cats.
- Coudé, M. P.-V. (2004). Étude du gène de la prothrombine : étude comparative de deux techniques PCR-RFLP / PCR allèles spécifiques. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 19(3), 0-179.
- Couto, C. (2014). Disorders of hemostasis. Dans R. C. NELSON, *Small animal internal medicine* (éd. 5th edition., pp. 1245-1263). Saint-Louis : Elsevier Mosby.
- Darbousset, R. M.-G.-D. (2014). Involvement of neutrophils in thrombus formation in living mice. *Pathologie Biologie*, 62(1), 1-9.

- Darbousset, R. T. (2012). Tissue factor-positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation. *Blood*, 120(21), 33-43.
- De Boer, J. A. (1993). Alpha-2-Macroglobulin Functions as an Inhibitor of Fibrinolytic, Clotting, and Neutrophilic Proteinases in Sepsis: Studies Using a Baboon Model. *INFECTION AND IMMUNITY*, 61(12), 5035-5043.
- Delmare, J. D.-M. (2009). *Dictionnaire illustré des termes de médecine* (éd. 30e). Paris: Éditions MALOINE.
- Demoerlose, P. R. (2002). Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? Activation and inhibition of coagulation. *Réanimation*, 11(8), 584-590.
- Dhainaut, J. C. (2020). CIVD et défaillance d'organes : arguments expérimentaux et cliniques DIC and organ failures: experimental and clinical data. *Réanimation*, 11(8), 599-607.
- DiBartola, S. P. (2012). Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. *Introduction to Fluid Therapy*, 331–350.
- Drobatz, K. C. (2010). Hematologic emergencies : bleeding. Dans Wiley-Blackwell. (Éd.), *Feline emergency and critical care medicine*.
- Ducloy-Bouthors, A.-S. (2010). Hemostase et pré éclampsie. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 29(2), 121-134.
- Esmon, C. (2001). Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation. *Crit Care Med*.
- Falanga, A. B. (2012). Papers and Abstracts of the 6th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer Current concepts in the management of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Research*, 54-59.
- Favaloro, E. J. (2011). Coagulation update: What's new in hemostasis testing? *Thrombosis Research*, 127(2), 13-16.
- Ford, R. M. (2012). Emergency care. Dans *Kirk and Bistner's handbook of veterinary procedures and emergency treatment* (éd. 9th edition, pp. 1-294).
- Fournel, C. (2009). *Hématologie clinique CM1. Hématologie-Cytologie*. Vetagro-Sup, campus vétérinaire LYON.
- Frémeaux-Bacchi, V. (2008). Génétique du déficit en C1 inhibiteur. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46(4), 0-346.
- Fukudome, K. E. (1995). Molecular cloning and expression of murine and bovine endothelial cell protein C/activated protein C receptor (EPCR). The structural and functional conservation in human, bovine, and murine EPCR. *J Biol Chem*, 270(10), 5571—7.

- Fukudome, K. K.-K. (1996). The endothelial cell protein C receptor Cell surface expression and direct ligand binding by the soluble receptor. *J Biol Chem*, 271(29), 17491—8.
- Fuse, S. T. (1996). High dose of intravenous antithrombin III without heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation and organ failure in four children. *American Journal of Hematology*, 53(1), 18-21.
- GAGNÉ, J. (2008). *LA CÉRULOPLASMINE ET L'OXYDE NITRIQUE DANS LA PROTECTION DES CELLULES CARDIAQUES*. MONTRÉAL: UNIVERSITÉ DU QUÉBEC .
- Gentry, P. B. (2008). Hemostasis. Dans J. H. Kaneko, *Clinical biochemistry of domestic animals* (éd. 6th edition, pp. 287-330). Academic Press.
- Giger, U. (2015). Transfusion therapy. Dans D. H. Silverstein, *Small animal critical care medicine* (éd. 2nd edition, pp. 327-332). Saint-Louis : Elsevier.
- Gordon, A. A. (2010). Erythrocyte Antigens and Blood Groups. Dans D. ., Weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 711-724). Ames : Wiley-Blackwell.
- Gross, P. F.-S. (2005). Leukocyte-versus microparticle-mediated tissue factor transfer during arteriolar thrombus development. *J Leukoc Biol*, 78(13), 18-26.
- Hackner, G. R. (2015). Bleeding disorders. In : Silverstein, D., Hopper, K (dir). Dans *Small animal critical care medicine* (éd. 2nd edition, pp. 554-566). Saint-Louis : Elsevier.
- Hardaway, R. W. (1996). A new approach to the treatment of experimental septic shock. *J Surg Res*, 61(2), 311—6.
- Horellou, M.-H. C. (2006). Allongement du temps de thrombine. *EMC - Traité de Médecine AKOS*, 1(1), 1-2.
- Huang, N. F. (2013). The modulation of endothelial cell morphology, function, and survival using anisotropic nanofibrillar collagen scaffolds. *Biomaterials*, 34(16), 4038-4047.
- Hultin, M. J. (1981). The activation and inactivation of human factor VIII by thrombin: effect of inhibitors of thrombin. *Blood*, 57(3), 476-482.
- Jerrold, H. L. (2012). Jerrold H. Levy, MD, FAHA, Fania Szlam, MMSc, Kenichi A. Tanaka, MD, and Roman M. Sniecinski, MD. *anesthesia & analgesia*, 114(2), 61-74.
- Jude, G. (2002). Coagulation intravasculaire disséminée en réanimation : utilisation des inhibiteurs de la voie du facteur tissulaire. *Réanimation*, 11(8), 638-644.
- Karmochkine, M. B. (1997). La thrombomoduline: physiologie et applications cliniques (en dehors des maladies systémiques). *La Revue de Médecine Interne*, 18(2), 0-125.
- Kawata, J. A. (2015). Mechanism of tissue factor production by monocytes stimulated with neutrophil elastase. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 54(2), 206-209.

- Lefkovits, J. T. (1994). Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation*, 90(3), 1522–36.
- Levi, M. &. (2011). DIC: Which laboratory tests are most useful. *Blood Reviews*, 25(1), 33-37.
- Levi, M. (2010). Japanese consensus for disseminated intravascular coagulation (DIC): Is it a small world after all? *Thrombosis Research*, 125(1), 4-5.
- Libert Grégory, M. (2016). *Maladie de Willbrand: Rôle du pharmacien auprès des patients et conseils à l'officine*. Lille: Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.
- Liu, D. S. (2015). Crystalloids, colloids, and hemoglobin-based oxygen-carrying solutions. Dans D. H. Silverstein, *Small animal critical care medicine* (éd. 2nd edition, pp. 311-315). Saint-Louis : Elsevier.
- Löwenberg, E. C. (2010). Platelet-vessel wall interaction in health and disease. *the Netherlands Journal of Medicine*, 68(6), 242-251.
- Lubas, G. C. (2010). Laboratory testing of coagulation disorders. Dans D. W. Weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 1082-1100). Ames : Wiley-Blackwell.
- Mackman, N. (2004). Role of tissue factor in homeostasis, thrombosis, and vascular development. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24, 1015-1022.
- Maitra, S. S. ((s. d.)). Comparison of high flow nasal oxygen therapy with conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Critical Care*.
- Marjory, B. B. (2010). Transfusion of Plasma Products. Dans D. ... weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 744-750). Ames : Wiley-Blackwell.
- Markwardt, F. (19991). Past, present and future of hirudin. *Haemostasis*, 21(1), 11–26.
- Massimo, F. G. (2006). Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal*, 4(1), 0-4.
- Matsui, T. H. (2005). Structure and function of snake venom toxins interacting with human von Willebrand factor. *Toxicon*, 45, 1075-1087.
- Mazzaferro, E. (2015). Oxygen therapy. Dans S. a. medicine, *Silverstein, D., Hopper, K (dir)* (éd. 2nd edition, pp. 77-80). Saint-Louis : Elsevier.
- McMichael, M. (2012). New Models of Hemostasis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27(2), 40-45.
- Mikhail, A. V. (2002). Tissue factor pathway inhibitor: A possible mechanism of action. *FEBS Journal*, 269(8), 2016-2031.
- Mischke, R. F. (2005). Efficacy of low molecular weight heparin in a canine model of thromboplastin-induced acute disseminated intravascular coagulation. *Res Vet Sci*, 79(1), 69–76.

- Nguyên, P. C. (2000). Cytokines et hémostasie. *Revue Française des Laboratoires*, 2000(328), 61-67.
- Nowak, G. M. (1991). Hirudin in disseminated intravascular coagulation. *Haemostasis*, 21(1), 142-8.
- Olas, B. (2015). Gasomediators (·NO, CO, and H₂S) and their role in hemostasis and thrombosis. *Clinica Chimica Acta*, 445, 115-121.
- Ozier, Y. (2002). Caractéristiques évolutives des CIVD au cours de la grossesse, du sepsis, des traumatismes graves, et de l'insuffisance hépatique. Evolutive features of DIC during pregnancy, trauma and liver failure. *Réanimation*, 11(8), 618-628.
- PERRIN, u. (2009). Etude de l'impact des polynucléaires neutrophiles et de deux enzymes dérivées cathepsine G et élastase sur la coagulation. *Thèse. Université HENRI POINCARÉ*.
- Piquard, L. (2017). L'hémostasie, une incroyable mosaïque de réactions ordonnées ! *Actusoins magazine*(26).
- Ralph, A. B. (2015). Hypercoagulable states. Dans D. H. Silverstein, *Small animal critical care medicine* (éd. 2nd edition, pp. 541-553). Saint-Louis : Elsevier,.
- Rasmus, R. A. (1999). Activation of the plasma kallikrein/kinin system on endothelial cell membranes. *Immunopharmacology*, 43(23), 109-114.
- Robert, A. (2016). *Coagulation intravasculaire dissimulée chez les carnivores domestiques*. Université CLAUDE BERNARD-LYON.
- Rosenberg, R. (1989). Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med*, 87((3B)), 2S—9S.
- Rosenberg, R. R. (1984). Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest*, 74(1), 1-6.
- Rostom, A. K.-S. (2013). Applications of the international scoring system for Disseminated Intravascular Coagulopathy (DIC) and its interaction with Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) in prediction of prognosis and final outcome in ICU. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*, 1(1), 33-41.
- Rudlof, E. K. (2009). Disseminated intravascular coagulation : diagnosis and management. Dans J. T. Bonagura, *Kirk's current veterinary therapy XIV* (pp. 287-291). Saint-Louis : Saunders Elsevier.
- Segev, G. S. (2004). Vipera palaestinae envenomation in 327 dogs: a retrospective cohort study and analysis of risk factors for mortality. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxicology*, 43(6), 691-699.
- Shimura, M. W. (1996). Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Hematology*, 52(3), 165-170.
- Sian, M. B. (2007). Drugs affecting coagulation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 8(5), 209-213.

- Smith, S. (2010). Overview of hemostasis. Dans D. W. Weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 635-653). Ames : Wiley-Blackwell.
- Stokol, T. (2010). Disseminated Intravascular Coagulation. Dans D. W. Weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 679-688). Ames : Wiley-Blackwell.
- Stokol, T. (2012). Laboratory Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42(1), 189-202.
- T de Revel., D. (2004). Physiologie de l'hémostase. *EMC – Dentisterie*, 1(1), 0-81.
- Thompson, E. S. (1986). Inhibition by human thrombomodulin of factor Xa-mediated cleavage of prothrombin. *J Clin Invest*, 78(1), 13–7.
- Thrall, M. (2012). Erythrocyte morphology. Dans M. W. Thrall, *Veterinary hematology and clinical chemistry* (éd. 2nd edition, pp. 61-74). Ames : Wiley-Blackwell,.
- Tollefsen, D. P. (1985). Heparin cofactor II activity in patients with disseminated intravascular coagulation and hepatic failure. *Blood*, 66(4), 769–74.
- Walker, D. (2008). Peripheral blood smears. Dans R. T. Cowel, *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat* (éd. 3rd edition, pp. 390-422). Mosby Elsevier.
- Wang, C.-H. L.-S.-C.-C. (2010). Multiple Organ Infarctions. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 26(12), 663-668. Récupéré sur [http://doi.org/10.1016/S1607-551X\(10\)70101-7](http://doi.org/10.1016/S1607-551X(10)70101-7)
- Wardrop, K., & Weiss, J. D. (2010). Disseminated Intravascular Coagulation. Dans D. W. Weiss, *Schalm's veterinary hematology* (éd. 6th edition, pp. 679-688). Ames : Wiley-Blackwell.
- Wiinberg, B. J. (2008). Thromboelastographic evaluation of hemostatic function in dogs with disseminated. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of*, 22(2), 357-365.
- Wiinberg, B. J.-H. (2010). Development of a model based scoring system for diagnosis of canine disseminated intravascular coagulation with independent assessment of sensitivity and specificity. *The Veterinary Journal*, 185(3), 292-298.
- Woo, A. S. (2007). An introduction to fluid therapy. *British Journal of Hospital*, 68(4), 62-64.
- Xin, K. Z. (2015). Interconnectedness of global hemostasis assay parameters in simultaneously evaluated thrombin generation, fibrin generation and clot lysis in normal plasma. *Thrombosis Research*.
- Yanagida, Y. G. (2013). Normal prothrombinase activity, increased systemic thrombin activity, and lower antithrombin levels in patients with disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma: Comparison with acute coagulopathy of trauma-shock. *Surgery*, 154(1), 48-57.
- Zeerleder, S. S. (2006). TAFI and PAI-1 levels in human sepsis. *Thrombosis Research*, 118(2), 205-212.

Zhu, Y. &. (2009). Relationship between disseminated intravascular coagulation and levels of plasma thrombinogen segment 1+2, D-dimer, and thrombomodulin in patients with multiple injuries. *Chinese Journal of Traumatology (English Edition)*, 12(4), 203-209.