

Année 2006

**LES MÉDICAMENTS INHIBANT LES HÉMOSTASES  
PRIMAIRE ET SECONDAIRE :  
PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET  
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES CHEZ LES  
CARNIVORES DOMESTIQUES**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MÉDECINE DE CRETEIL

le.....

par

**Timothée HAMY**

Né le 15 septembre 1981 à Boulogne sur mer (Pas-de-Calais)

JURY

**Président : M.**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL**

**Membres**

**Directeur : M. TISSIER**

**Maître de conférences à l'E.N.V.A.**

**Assesseur : Mme CHETBOUL**

**Professeur à l'E.N.V.A**

## LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques

### DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

**Chef du département : M. BOULOIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur**

<p><b>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b> Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur M. DEGUEURCE Christophe, Professeur* Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, Maître de conférences</p> <p><b>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b> Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOIS Henri-Jean, Professeur</p> <p><b>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</b> M. BRUGERE Henri, Professeur Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur* M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p><b>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b> Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p><b>-DISCIPLINE : BIOCHIMIE</b> M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p>	<p><b>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b> M. CRESPEAU François, Professeur M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur * Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p><b>- UNITE DE VIROLOGIE</b> M. ELOIT Marc, Professeur * Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences</p> <p><b>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES</b> M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p><b>-DISCIPLINE : GENETIQUE MEDICALE ET CLINIQUE</b> Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences</p> <p><b>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE</b> M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p><b>-DISCIPLINE : ANGLAIS</b> Mme CONAN Muriel, Ingénieur Professeur agrégé certifié</p>
---	---

### DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

**Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjoint : M. POUCHELON Jean-Louis , Professeur**

<p><b>- UNITE DE MEDECINE</b> M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Mme MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE</b> M. DENOIX Jean-Marie, Professeur M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences* Mme GIRAUDET Aude, Professeur contractuel Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Maître de conférences contractuel Melle VIREVIALLE Hameline, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</b> Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences* (rattachée au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP) Melle LEDOUX Dorothée, Maître de conférences Contractuel (rattachée au DPASP)</p>	<p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b> M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences Mlle RAVARY Bérangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE RADIOLOGIE</b> Mme BEGON Dominique, Professeur* Mme STAMBOULI Fouzia, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>-UNITE D'OPHTALMOLOGIE</b> M. CLERC Bernard, Professeur* Melle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b> M. CHERMETTE René, Professeur M. POLACK Bruno, Maître de conférences* M. GUILLOT Jacques, Professeur Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>-UNITE DE NUTRITION-ALIMENTATION</b> M. PARAGON Bernard, Professeur * M. GRANDJEAN Dominique, Professeur Mme BLANCHARD Géraldine, Professeur contractuel</p>
---	--

### DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

**Chef du département : M. MAILLARD Renaud, Professeur - Adjoint : Mme DUFOR Barbara, Maître de conférences**

<p><b>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</b> M. BENET Jean-Jacques, Professeur* M. TOMA Bernard, Professeur Mme HADDAD/ H0ANG-XUAN Nadia, Maître de conférences Mme DUFOR Barbara, Maître de conférences</p> <p><b>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</b> M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p> <p><b>- DISCIPLINE : BIOSTATISTIQUES</b> M. SANAA Moez, Maître de conférences</p>	<p><b>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</b> M. COURREAU Jean-François, Professeur M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences*</p> <p><b>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</b> M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
---	--

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

\* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>5</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>I ) LA FONCTION HEMOSTATIQUE ET SON EXPLORATION</b> .....	<b>8</b>
<b>A) L'hémostase primaire</b> .....	<b>8</b>
1) Le temps vasculaire [73, 91] .....	8
2) La phase plaquettaire.....	8
a) <i>Origine et structure des plaquettes</i> .....	9
i. Structure membranaire [65, 103].....	9
ii. Cytosquelette [1, 103] .....	10
iii. Organites intra-cellulaires [65, 103].....	10
b) <i>Formation du clou plaquettaire</i> .....	10
i. Adhésion plaquettaire [1, 27, 39, 73, 91] .....	10
ii. Activation plaquettaire [1, 27, 39, 65, 91, 103].....	11
iii. Agrégation plaquettaire [27, 39, 65, 73] .....	12
c) <i>Rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot</i> [65].....	13
<b>B) La Coagulation ou hémostase secondaire</b> .....	<b>14</b>
1) Considérations générales.....	14
2) La voie intrinsèque [27] .....	16
a) <i>Le facteur de Hageman (facteur XII)</i> .....	16
b) <i>L'antécédent de la thromboplastine plasmatique (facteur XI)</i> .....	16
c) <i>La prékallikréine plasmatique (facteur de Fletcher)</i> .....	16
d) <i>Le kininogène de haut poids moléculaire (HMWK)</i> .....	16
e) <i>Le facteur de Christmas (facteur IX) ou facteur anti-hémophilique B</i> .....	17
f) <i>Le facteur anti-hémophilique A (facteur VIII)</i> .....	17
g) <i>Le facteur de von Willebrand (vWf)</i> .....	17
3) La voie extrinsèque .....	17
a) <i>Le facteur tissulaire (facteur III)</i> .....	17
b) <i>La proconvertine (facteur VII)</i> .....	18
4) La voie commune [27] .....	18
a) <i>Le facteur de Stuart (facteur X)</i> .....	18
b) <i>La proaccélélerine ou accélérateur de globulines (facteur V)</i> .....	18
c) <i>La prothrombine (facteur II) et la thrombine</i> .....	18
d) <i>Le fibrinogène (facteur I) et la fibrine</i> .....	20
e) <i>Le facteur stabilisateur de fibrine (facteur XIII)</i> .....	20
<b>C) La Fibrinolyse</b> .....	<b>20</b>
1) Généralités.....	20
2) Plasminogène et plasmine .....	20
3) Dégradation de la fibrine et du fibrinogène.....	21

<b>D) Inhibiteurs plasmatiques de la coagulation et de la fibrinolyse</b> .....	22
1) Inhibiteurs de la coagulation .....	22
a) <i>L'antithrombine III (AT III)</i> .....	22
b) <i>Le système Protéine C / Protéine S</i> .....	22
c) <i>La voie du Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)</i> .....	22
d) <i>Les autres inhibiteurs de la coagulation [27]</i> .....	22
2) Inhibiteurs de la fibrinolyse.....	22
a) <i>Les inhibiteurs de la plasmine</i> .....	23
b) <i>Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène</i> .....	23
<b>E) Exploration de l'hémostase</b> .....	23
1) Exploration de l'hémostase primaire.....	23
a) <i>Exploration fonctionnelle globale</i> .....	23
i. <i>Le temps de saignement [27, 65]</i> .....	23
ii. <i>La rétraction du caillot</i> .....	24
b) <i>Exploration quantitative : la numération plaquettaire [27, 65]</i> .....	24
2) Exploration de la coagulation.....	24
a) <i>Exploration fonctionnelle globale</i> .....	24
i. <i>Test de coagulation du sang total : technique de Lee et White</i> .....	24
ii. <i>Test de coagulation d'un plasma recalcifié : temps de Howell</i> .....	25
b) <i>Exploration des différentes voies</i> .....	25
i. <i>Temps de Quick (Prothrombin Time) et INR</i> .....	25
ii. <i>Temps de Céphaline-Kaolin (Activated Partial Thromboplastin Time) ou</i> .....	25
<i>Temps de Céphaline Activée</i> .....	25
c) <i>Exploration spécifique des différents facteurs</i> .....	26
3) Exploration de la fibrinolyse .....	26
Cette dernière exploration peut, comme les précédentes, être fonctionnelle ou peut	
s'effectuer par dosage plus spécifique. ....	26
a) <i>Exploration fonctionnelle globale</i> .....	26
b) <i>Dosage des PDF</i> .....	26

## **II ) PHARMACOLOGIE DES INHIBITEURS DES HEMOSTASES PRIMAIRE ET SECONDAIRE ..... 27**

<b>A. Les médicaments anticoagulants par inhibition de l'activité des facteurs procoagulants</b> .....	27
1) Les héparines, des inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa.....	27
a) <i>Les différentes héparines</i> .....	27
i. <i>L'héparine non fractionnée ou héparine standard (HS)</i> .....	28
ii. <i>Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)</i> .....	28
b) <i>Activité anticoagulante des héparines</i> .....	28
i. <i>L'héparine standard</i> .....	29
ii. <i>Les HBPM</i> .....	29
c) <i>Pharmacologie</i> .....	30
d) <i>Toxicité et surveillance des effets de l'héparine</i> .....	30
2) Les autres médicaments inhibiteurs .....	31
a) <i>Inhibiteurs de la thrombine</i> .....	31
b) <i>Inhibiteurs du facteur Xa</i> .....	32
<b>B. Les médicaments anticoagulants modifiant la synthèse de facteurs de coagulation : les Anti-vitamine K (AVK)</b> .....	32
1) <i>Présentation des AVK</i> .....	32
2) <i>Effet anticoagulant</i> .....	32

3)	Toxicité et surveillance lors de traitement .....	33
4)	Interactions médicamenteuses .....	34
<b>C.</b>	<b>Les médicaments anti-agrégants plaquettaires ou antithrombotiques .....</b>	<b>35</b>
1)	L'acide acétylsalicylique (aspirine).....	35
a)	<i>Mécanisme d'action</i> .....	35
b)	<i>Effets indésirables</i> .....	35
i.	Effets sur la prostacycline endothéliale.....	35
ii.	Effets gastro-intestinaux.....	36
2)	Ticlopidine et Clopidogrel .....	36
3)	Dipyridamole.....	37
4)	Agents bloquants des récepteurs plaquettaires GP IIb/IIIa .....	38
a)	<i>L'abciximab</i> .....	38
b)	<i>L'eptifibatide</i> .....	38
c)	<i>Le tirofiban</i> .....	38
<b>D.</b>	<b>Les médicaments fibrinolytiques (ou thrombolytiques) .....</b>	<b>38</b>
1)	Streptokinase .....	39
2)	Urokinase .....	39
3)	Activateurs du plasminogène : altéplase, réteplase et tenecteplase .....	40
4)	Toxicité et surveillance des thrombolytiques.....	40

### **III) APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES MEDICAMENTS INHIBITEURS DE L'HEMOSTASE ..... 42**

<b>A)</b>	<b>Affections thrombotiques des carnivores .....</b>	<b>42</b>
1)	Facteurs prédisposants.....	42
2)	Présentation clinique .....	43
a)	<i>Thromboembolie pulmonaire (TEP)</i> .....	43
b)	<i>Thromboembolie aortique (TEA)</i> .....	44
c)	<i>Thrombose de la veine cave crâniale</i> .....	44
d)	<i>Thrombose de la veine porte</i> .....	45
e)	<i>Thrombose de la microcirculation (cf infra CIVD)</i> .....	45
3)	Diagnostic [43] .....	45
4)	Traitement : généralités .....	46
<b>B)</b>	<b>Thérapie hémostatique des thromboembolies chez le chien.....</b>	<b>46</b>
1)	Les anticoagulants .....	46
a)	<i>Héparines</i> .....	46
i.	L'héparine standard [6, 21, 25, 80, 88] .....	46
ii.	Les HBPM.....	48
b)	<i>Warfarine</i> .....	48
2)	Les antithrombotiques .....	49
a)	<i>Aspirine</i> .....	49
b)	<i>Dipyridamole</i> .....	50
c)	<i>Ticlopidine</i> .....	51
3)	Les thrombolytiques .....	51
a)	<i>Streptokinase</i> .....	51
b)	<i>t-PA et ses dérivés</i> .....	52
<b>C)</b>	<b>Thérapie hémostatique des thromboembolies félines .....</b>	<b>53</b>
1)	Les anticoagulants .....	53
a)	<i>Héparines</i> .....	53
i.	L'héparine standard.....	53
ii.	Les HBPM.....	54

b.	<i>Warfarine</i> .....	54
2)	Les antithrombotiques.....	55
a)	<i>Aspirine</i> .....	55
b)	<i>Ticlopidine et Clopidigrel</i> .....	56
i.	<i>Ticlopidine</i> .....	56
ii.	<i>Clopidigrel</i> .....	56
c)	<i>Inhibiteurs du GP IIb/IIIa</i> .....	57
3)	Les thrombolytiques .....	57
a)	<i>Streptokinase</i> .....	57
b)	<i>t-Pa</i> .....	58
<b>D)</b>	<b>Autres indications en médecine vétérinaire</b> .....	59
1)	La Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée .....	59
a)	<i>Mécanisme général [23, 38]</i> .....	59
b)	<i>Présentation clinique[22]</i> .....	60
c)	<i>Traitement</i> .....	60
i.	Thérapie anti-coagulante intravasculaire .....	60
ii.	Thérapie préventive.....	62
2)	Applications en ophtalmologie : la dissolution des caillots de fibrine.....	62
a)	<i>Indications</i> .....	62
b)	<i>Thérapie</i> .....	62
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>65</b>
	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>66</b>
	<b>ANNEXE 1</b> .....	<b>72</b>
	<b>ANNEXE 2</b> .....	<b>73</b>
	<b>ANNEXE 3</b> .....	<b>74</b>
	<b>ANNEXE 4</b> .....	<b>75</b>

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1** Plaquettes sanguines de chat vues au microscope optique (objectif à immersion 1000) à partir d'un frottis sanguin avec coloration à l'héματοxyline.
- Figure 2** Anatomie d'une plaquette vue en coupe transversale.
- Figure 3** Principales voies d'activation des plaquettes conduisant à l'agrégation plaquettaire.
- Figure 4** Agrégation plaquettaire.
- Figure 5** Les trois temps de l'hémostase primaire : adhésion, activation et agrégation plaquettaires.
- Figure 6** Déroulement des deux premiers temps de l'hémostase.
- Figure 7** Représentation simplifiée de la coagulation plasmatique.
- Figure 8** La fibrinolyse, activateurs et inhibiteurs.
- Figure 9** Site de liaison minimal de l'héparine à l'antithrombine III.
- Figure 10** Action des héparines avec l'anti-thrombine III sur les facteurs IIa et Xa.
- Figure 11** Action des anti-vitamine K (AVK).
- Figure 12** Action de l'aspirine sur la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub> et de la prostacycline.
- Figure 13** Sites d'action des principaux agents antiagrégants.
- Figure 14** Mode d'action de la streptokinase.
- Figure 15** Thrombus obstruant les 2 artères pulmonaires chez un chien.
- Figure 16** Specimen postmortem de thromboembolie de l'aorte terminale sur un chat atteint de CMH. Le thrombus est logé dans l'aorte terminale et s'engage dans les artères iliaques externes.
- Figure 17** Organisation d'un voile de fibrine dans la chambre antérieure à la suite d'un traumatisme perforant de la cornée (coup de griffe) chez un chat.

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau I** Les facteurs de la coagulation.
- Tableau II** Liste non exhaustive des principes actifs connus chez l'homme comme affectant la réponse aux AVK compte tenu d'une interaction pharmacocinétique.
- Tableau III** Principales affections prédisposant aux thromboembolies en médecine vétérinaire.
- Tableau IV** Principales affections associées à la CIVD chez le chien et le chat.
- Tableau V** Les inhibiteurs des facteurs II et X
- Tableau VI** Les anti-vitamine K
- Tableau VII** Les anti-agrégants
- Tableau VIII** Les fibrinolytiques



## INTRODUCTION

Sous le terme d'hémostase sont regroupés l'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à la prévention et à l'arrêt des saignements dans un organisme. Ces différentes réactions peuvent être scindées en trois étapes successives : l'hémostase primaire, la coagulation avec formation d'un caillot et la fibrinolyse. L'hémostase participe ainsi à la réparation des brèches vasculaires et d'une façon générale assure le maintien de l'intégrité des vaisseaux.

Chez les carnivores domestiques, une grande variété d'affections est à l'origine d'un excès de fonctionnement de ce processus, aboutissant à des phénomènes de thromboses. L'incidence de ces complications est relativement élevée, mais leur diagnostic demeure difficile.

Les médicaments inhibiteurs de l'hémostase sont employés depuis longtemps dans le milieu vétérinaire, principalement dans le cadre des affections thromboemboliques. Ces traitements ont pour finalité la dissolution des thrombi présents et la prévention de leur récurrence. Mais, faute de recul, leur utilisation n'est pas toujours faite à bon escient, et les résultats sont hélas fréquemment décevants voire décourageants pour les praticiens.

L'objectif de ce travail est de recenser les possibilités thérapeutiques actuelles dans le monde vétérinaire concernant la pathologie hémostatique, et de dresser un bilan de l'efficacité de ces traitements.

La première partie de la thèse est consacrée à des rappels sur le déroulement de l'hémostase, ses régulations naturelles ainsi que les méthodes usuelles de son exploration.

Il existe trois grandes catégories d'agents pharmacologiques capables d'inhiber ce processus physiologique : les antiagrégants, les anticoagulants et les thrombolytiques ou fibrinolytiques. Les mécanismes d'action, la toxicité et la surveillance de ces médicaments chez les carnivores domestiques sont l'objet de la deuxième partie.

Enfin, nous recenserons dans le dernier chapitre les principales recommandations par affection concernant les posologies et les objectifs thérapeutiques de ces médicaments en médecine vétérinaire, à la lumière d'études originales et d'ouvrages de référence.

# I ) LA FONCTION HEMOSTATIQUE ET SON EXPLORATION

## *Introduction :*

Succession complexe de phénomènes physiologiques et biochimiques, l'hémostase permet d'aboutir à l'arrêt du saignement d'un vaisseau sanguin lésé. Elle s'effectue en trois temps :

- un temps vasculaire très rapide durant lequel l'artériole en amont du capillaire endommagé réalise une vasoconstriction et déclenche la phase plaquettaire.
- la phase plaquettaire durant laquelle les plaquettes forment ce que l'on appelle le clou plaquettaire au niveau de la paroi lésée et qui déclenche la troisième phase.
- la phase de coagulation qui aboutit à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

Après cette hémostase succède une phase de remise en service de la circulation sanguine avec la fibrinolyse.

Ce sont ces mécanismes qui sont développés dans cette première partie.

## A) L'hémostase primaire

### 1) Le temps vasculaire [73, 91]

La paroi du vaisseau comporte 3 tuniques concentriques : l'intima (tunique la plus interne) formée de l'endothélium et du sous-endothélium, puis la média et l'adventice. Les propriétés de ces tuniques sont très différentes :

- la monocouche de cellules endothéliales au contact du sang est non thrombogène : elle protège de l'activation des plaquettes. Elle régule négativement la coagulation et synthétise des protéines du système fibrinolytique ;
- le sous-endothélium est thrombogène : composé de macromolécules synthétisées par la cellule endothéliale sous-jacente (collagènes, microfibrilles, fibronectine, thrombospondine, facteur de von Willebrand, glycosaminoglycanes), il provoque l'adhésion des plaquettes ;
- la média est riche en fibres musculaires qui permettent la vasoconstriction ;
- l'adventice contient des fibroblastes sur lesquels une protéine membranaire, le facteur tissulaire, active la coagulation.

Lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé, un bref réflexe local de vasoconstriction, appelé **angiospasme**, se met en place et a pour effet de réduire le débit sanguin. Par ce phénomène, l'hémorragie est limitée, et la stagnation de sang qui en résulte favorise le dépôt de plaquettes. Celles-ci adhèrent alors à la surface sous-endothéliale exposée par la lésion. Cette interaction entraîne une réaction de libération de constituants plaquettaires parmi lesquels la sérotonine et l'adrénaline qui contribuent à maintenir la vasoconstriction.

### 2) La phase plaquettaire

Les plaquettes sont en première ligne de la défense contre les dommages vasculaires. Elles minimisent les pertes sanguines en adhérant à l'endothélium, s'agrégeant entre elles, recrutant d'autres plaquettes et enfin en facilitant la formation locale de thrombine et de fibrine, le tout pour permettre la formation rapide d'un thrombus [39].

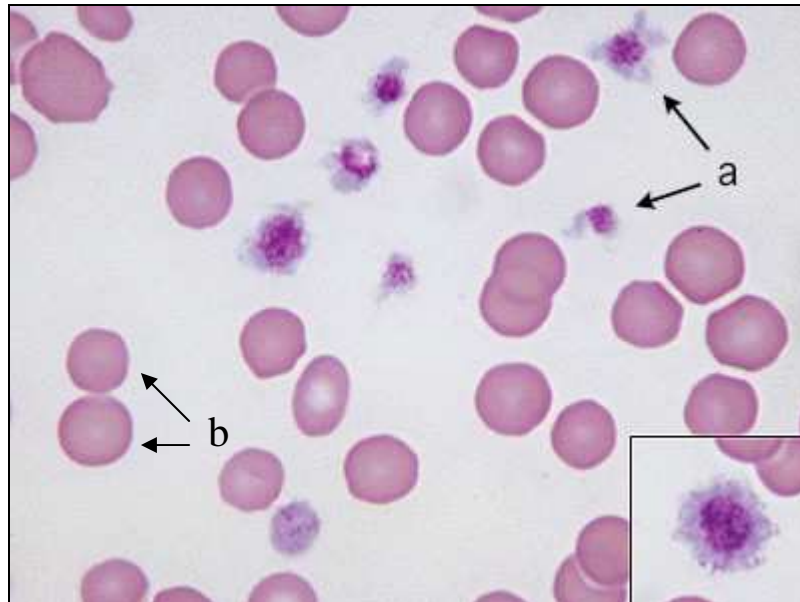
### a) Origine et structure des plaquettes

Les plaquettes ou thrombocytes sont des cellules discoïdes anucléées d'une longueur de 5 à 7  $\mu\text{m}$  et d'une largeur inférieure à 3  $\mu\text{m}$ , produites à partir des mégacaryocytes, sous l'influence d'une grande variété de facteurs régulateurs de la croissance [103]. Leur temps de synthèse est d'une dizaine de jours [65]. La source principale de ces cellules est la moelle osseuse, bien que les poumons et la rate soient aussi producteurs de plaquettes [27].

Leur nombre est compris entre 160 et  $430 \cdot 10^9/\text{L}$  chez le chien, et entre 300 et  $800 \cdot 10^9/\text{L}$  chez le chat [64]. L'aspect cytologique des plaquettes de chat est illustré par la **Figure 1**.

La durée de vie des plaquettes dans la circulation est de 7 à 12 jours. Elles sont détruites dans de nombreux tissus : la rate, le foie, les poumons. La coagulation entraîne elle aussi la destruction des plaquettes [62, 65].

**Figure 1 : Plaquettes sanguines de chat vues au microscope optique (objectif à immersion 1000) à partir d'un frottis sanguin avec coloration à l'hématoxyline.** (Source : [<http://www.diaglab.vet.cornell.edu/clinpath/modules/heme1/images/catrbcpl.jpg>] ; a : plaquettes, b : hématies ; Auteur non précisé)



#### i. Structure membranaire [65, 103]

La plaquette est limitée par une membrane plasmique entourée d'un manteau d'une épaisseur de 15 à 20 nm : le glycocalyx. La membrane s'invagine pour former le **système canaliculaire ouvert (SCO)** (cf **Figure 2**).

Le glycocalyx est formé essentiellement par les parties extracellulaires des glycoprotéines telles que les intégrines. Ces intégrines plaquettaires sont nécessaires aux phases d'agrégation et d'adhésion. Parmi elles, la GPIIb-IIIa est la plus abondante ; on la retrouve également sur les membranes du SCO ainsi que dans les granules  $\alpha$  et denses.

De plus, la plaquette transporte à sa périphérie de nombreux facteurs de coagulation (II, VII, IX, X, XII) plus ou moins solidement fixés à la membrane.

## ii. Cytosquelette [1, 103]

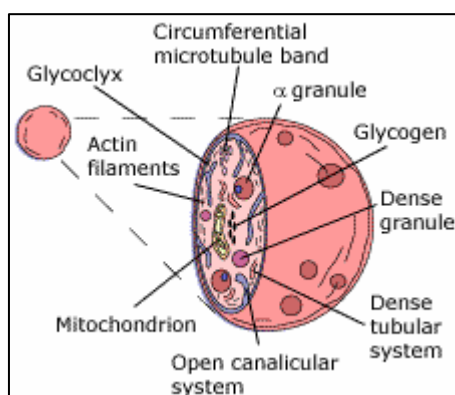
Sous la membrane se trouvent des microtubules disposés à la périphérie de la cellule en faisceaux de trois à dix éléments qui assurent la forme discoïde de la plaquette. Ces microtubules sont composés d'un seul polymère de tubuline enroulé plusieurs fois sur lui-même. Dans le cytoplasme on distingue aussi des microfibrilles et un autre système membranaire : le système tubulaire dense.

## iii. Organites intra-cellulaires [65, 103]

La plaquette contient trois grands types de granulations : granules denses, granules alpha et lysosomes. Leur contenu sera sécrété via le système canaliculaire ouvert lors de l'activation. On trouve également dans le cytoplasme du glycogène, des ribosomes, des mitochondries et des inclusions lipidiques.

Ainsi malgré leur petite taille, les plaquettes contiennent un réseau complexe de protéines transmembranaires ainsi que de nombreux organites et un cytosquelette très développé qui participent tous à l'activation, l'adhésion et la coagulation.

**Figure 2 : Anatomie d'une plaquette vue en coupe transversale.** (Source : [<http://www.hhmi.org/askascientist/images/platelet2.gif>] ; glycoalyx : glycocalyx, circumferential microtubule band : bande de microtubule circumférentielle,  $\alpha$  granule : granule  $\alpha$ , glycogen : glycogène, dense granule : granule dense, dense tubular system : système tubulaire dense, open canalicular system : système canaliculaire ouvert, mitochondrion : mitochondrie, actin filaments : filaments d'actine)



## b) Formation du clou plaquettaire

Lors de la formation du clou plaquettaire se succèdent les phases d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire, illustrées dans la **Figure 5**.

## i. Adhésion plaquettaire [1, 27, 39, 73, 91]

Le Facteur de von Willebrand du sous-endothélium permet l'adhésion entre le vaisseau lésé et la plaquette à laquelle il se fixe par l'intermédiaire d'une glycoprotéine membranaire : la glycoprotéine Ib (GPIb). Les plaquettes peuvent également se fixer au collagène du sous-endothélium par l'intermédiaire de la glycoprotéine GPIa.

## ii. Activation plaquettaire [1, 27, 39, 65, 91, 103]

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium déclenche des signaux intracellulaires qui aboutissent à une série de modifications :

- Changement de forme : de la forme discoïde d'un diamètre longitudinal de 2  $\mu\text{m}$ , elles prennent l'allure d'une sphère avec de longs pseudopodes. Ce processus est nommé « **métamorphose visqueuse** ».
- Sécrétion rapide du contenu des granules : les granules se regroupent et leurs membranes fusionnent avec celles du système canaliculaire ouvert, ce qui aboutit à la libération plasmatique de leur contenu. Par ce phénomène de « **relargage** » (ou « release »), les granules denses libèrent l'ADP, l'adrénaline et la sérotonine. Les granules  $\alpha$  libèrent des protéines qui vont participer à l'agrégation des plaquettes (fibrinogène), ou à l'activation de la coagulation (facteur V).
- Modification « de surface » des plaquettes : les phospholipides du feuillet interne de la membrane passent en position externe, c'est-à-dire au contact du plasma. Après activation, c'est sur ces phospholipides ainsi extériorisés (phosphatidylsérine surtout), et qui constituent le facteur 3 plaquettaire, que vont se fixer directement les facteurs V et VIII et les facteurs vitamine K dépendants.
- Métabolisme des prostaglandines : des phospholipases libèrent l'acide arachidonique des phospholipides membranaires. La cyclo-oxygénase (COX) et la thromboxane synthétase interviennent successivement et transforment l'acide arachidonique en thromboxane A2 (TxA2), puissant agent pro-agrégant et vasoconstricteur.
- Recrutement d'autres plaquettes : les produits sécrétés (ADP, sérotonine), ou formés (TxA2) lors de la phase d'activation se fixent sur les plaquettes qui passent à proximité et les recrutent, amplifiant le processus d'activation plaquettaire.

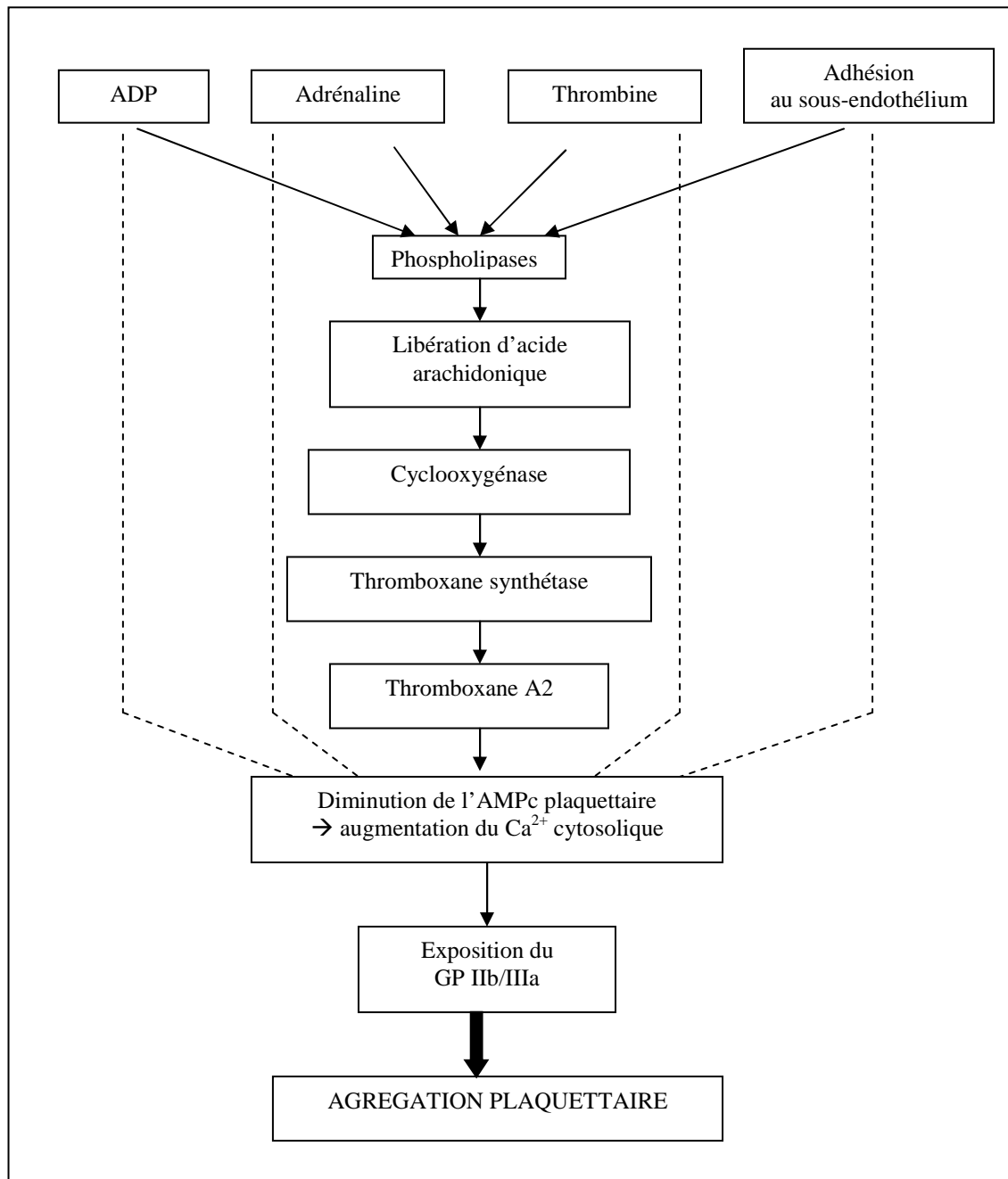
Cette activation plaquettaire aboutit également à une modification conformationnelle des **récepteurs GP IIb/IIIa**, indispensable à la phase d'agrégation (cf **Figure 4**). Les différents mécanismes induisant l'activation de ce récepteur sont importants pour la compréhension du fonctionnement des agents anti-plaquettaires.

Les agonistes sont (cf **Figure 3**) :

- l'ADP, libéré par des globules rouges lysés au moment de la lésion vasculaire et par les plaquettes activées,
- l'adrénaline, libérée par les plaquettes et par le stress,
- la thrombine, produite très rapidement grâce par l'hémostase secondaire,
- l'adhésion plaquettaire, qu'elle soit initiée par le collagène ou par des glycoprotéines subendothéliales.

Ils induisent la libération d'acide arachidonique en activant des phospholipases telles que la phospholipase A2 (PLA2) conduisant à la production de thromboxane A2 et ainsi à l'exposition des récepteurs. Ils peuvent agir également si la voie de l'acide arachidonique est complètement bloquée (*flèches en pointillés sur la **Figure 3***).

**Figure 3 : Principales voies d'activation des plaquettes conduisant à l'agrégation plaquettaire.**

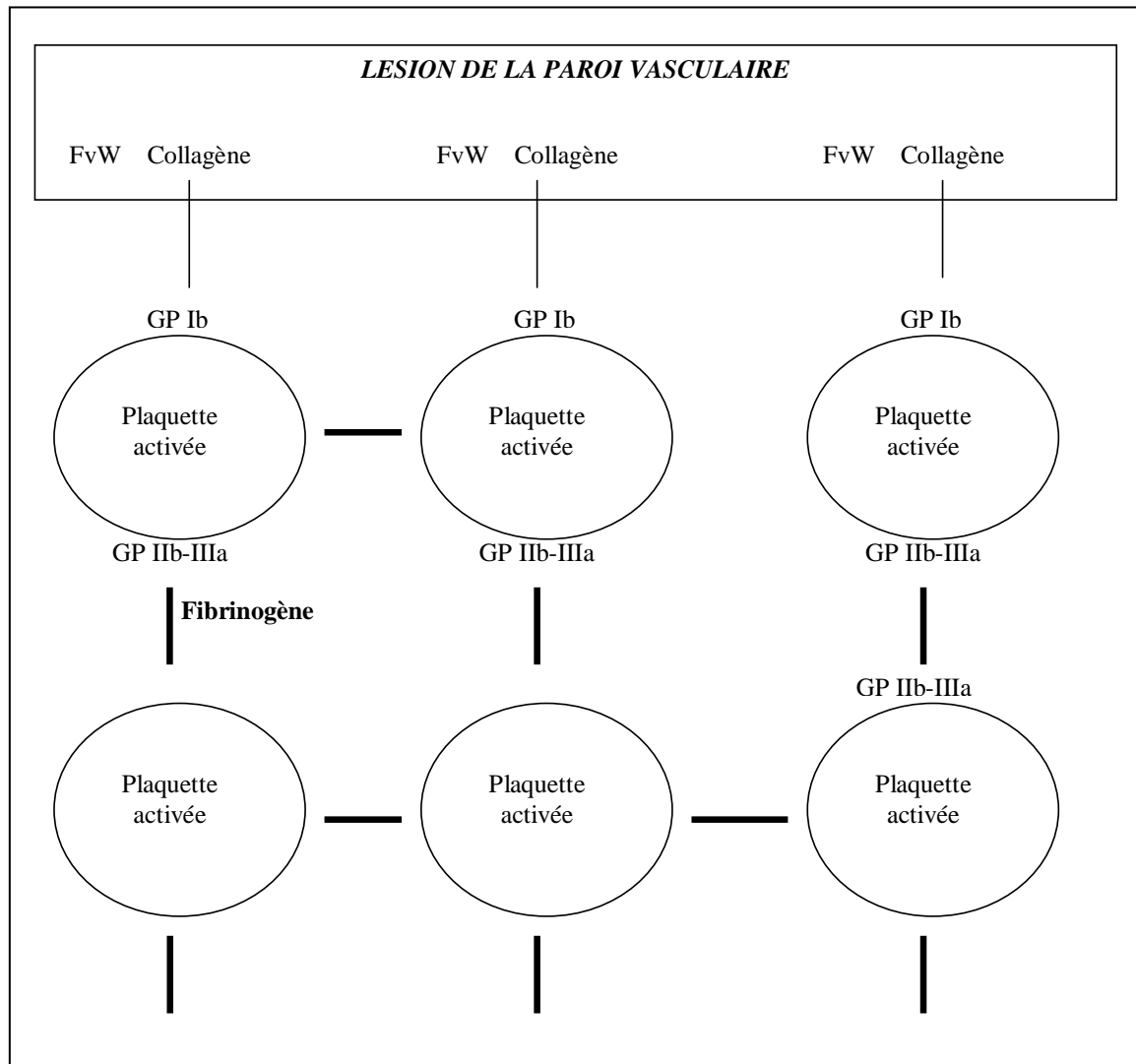


iii. Agrégation plaquettaire [27, 39, 65, 73]

L'**agrégation**, permise par le changement de forme, décrit le phénomène de cohésion des plaquettes les unes avec les autres. Elle se produit par liaison des GPIIb/IIIa plaquettaires au fibrinogène plasmatique (cf **Figure 4**). C'est un phénomène rapide, de l'ordre de 30 à 60 secondes, qui succède à l'adhésion plaquettaire et conduit à la formation d'un clou plaquettaire irréversible.

Les plaquettes agrégées meurent très rapidement, leurs membranes fusionnent et les cellules sont lysées, libérant les éléments du cytoplasme. L'amas formé par ces plaquettes fusionnées est appelé le clou plaquettaire ou clou hémostatique, ou encore thrombus blanc.

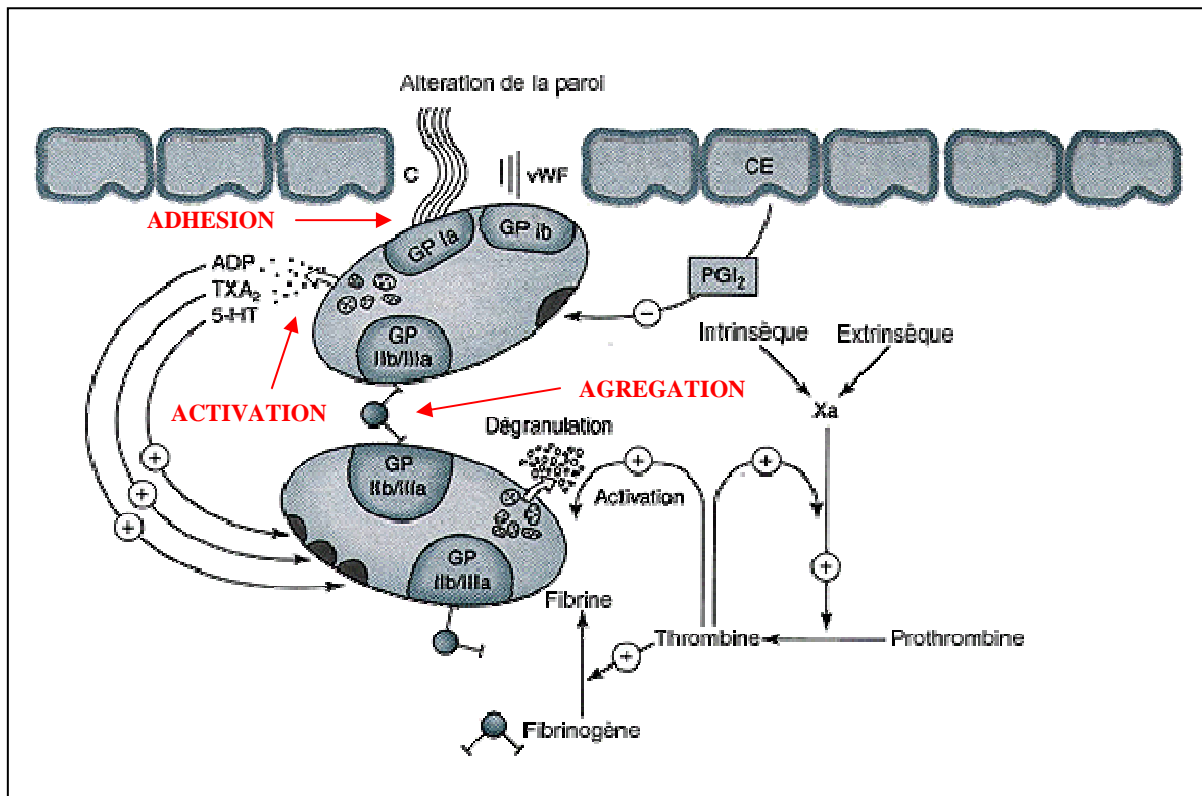
**Figure 4 : Agrégation plaquettaire.** (FvW : facteur de von Willebrand, — : liaison covalente entre le fibrinogène et les GP IIb/IIIa)



c) *Rôle des plaquettes dans la rétraction du caillot [65]*

Une fois les deux temps de l'hémostase terminés, les plaquettes interviennent dans la rétraction du caillot. Cette rétraction est due aux propriétés des protéines contractiles des plaquettes comme la thrombasténine, et nécessite de l'ATP et du calcium.

**Figure 5 : Les trois temps de l'hémostase primaire : adhésion, activation et agrégation plaquettaire.** (Source : [http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.8.html] ; C : collagène, vWF : facteur de Von Willebrand, TXA<sub>2</sub> : thromboxane A<sub>2</sub>, 5-HT : sérotonine, CE : cellule endothéliale)



## B) La Coagulation ou hémostase secondaire

### 1) Considérations générales

Le processus de la coagulation met en jeu une série complexe de réactions impliquant un ensemble de facteurs de la coagulation désignés par des chiffres romains, accompagnés d'un "a" lorsqu'ils sont activés (cf **Tableau I**).

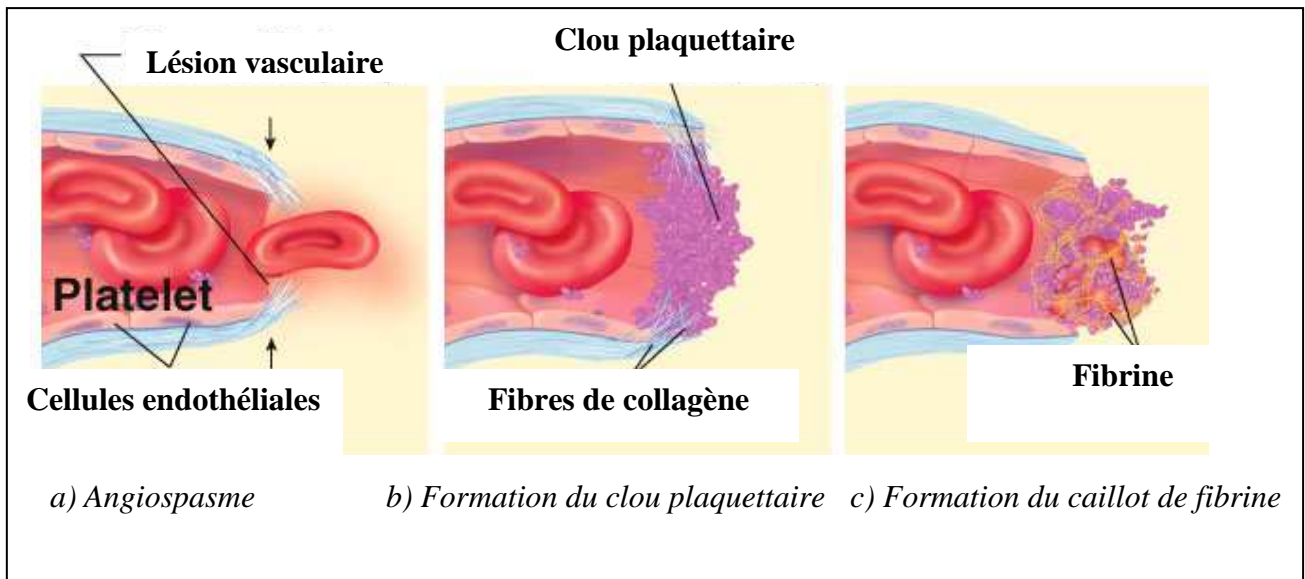
La coagulation intervient dans l'hémostase après les interactions initiales entre plaquettes et paroi des vaisseaux sanguins (cf **Figure 6**). Elle conduit, après l'activation séquentielle de ces facteurs de coagulation, à la formation d'un caillot de fibrine insoluble qui vient renforcer le clou plaquettaire (cf **Figure 7**).

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 constituée par la voie commune, aboutissant à la fibrino-formation.



**Figure 6 : Déroulement des deux premiers temps de l'hémostase.** (Source : [http://science.tjc.edu/Course/BIOLOGY/bott/anatomy/2402/summer%202402%20%20blood%20notes/c18\_20.jpg] ; platelet : plaquette)



Certains facteurs de coagulation (II, VII, IX, X) subissent, juste après leur synthèse dans le foie, une modification post-traductionnelle indispensable ayant la vitamine K pour cofacteur. Toute carence en vitamine K ou toute absorption par l'animal d'anti-vitamine K conduit à une diminution de leur concentration plasmatique. **Toutes les concentrations citées dans le texte sont tirées du « Clinical Biochemistry of Domestic Animals » [27] de 1997, et correspondent aux concentrations plasmatiques chez l'homme.**

**Tableau I : Les facteurs de la coagulation.** (Source : [73] ; \* : facteurs vitamine K-dépendants, HMWK : kininogène de haut poids moléculaire)

Facteur	Synonymes communs
I	Fibrinogène
II*	Prothrombine
III	Thromboplastine tissulaire
IV	Calcium, Ca <sup>2+</sup>
V	Proaccélérine
VII*	Proconvertine
VIII	Facteur anti-hémophilique A
IX*	Facteur de Christmas (anti-hémophilique B)
X*	Facteur de Stuart
XI	Antécédent de la thromboplastine plasmatique
XII	Facteur de Hageman
XIII	Facteur stabilisateur de fibrine
Protéines C* et S*	
Prékallikréine	Facteur de Fletcher
HMWK	Facteur de Flaueac

## 2) La voie intrinsèque [27]

Cette voie ne nécessite aucun élément étranger au sang et ne fait intervenir que des précurseurs plaquettaires ou plasmatiques. C'est le contact avec la paroi lésée, et notamment le collagène, qui déclenche le mécanisme de coagulation [65]. La voie intrinsèque aboutit à l'activation du facteur X par le facteur IXa (cf **Figure 7**).

Les éléments intervenants dans cette voie sont développés ci-dessous.

### a) *Le facteur de Hageman (facteur XII)*

Synthétisé par le foie, il circule dans le plasma sous la forme d'un précurseur de protéase sérique. Sa  $\frac{1}{2}$  vie est comprise entre 52 et 60 heures, sa concentration plasmatique est de 15-45  $\mu\text{g/L}$ .

Le facteur XII est activé au contact du collagène, de la peau, des membranes vasculaires et de la plupart des surfaces étrangères (verre...). Cette activation s'effectue par deux coupures de liaisons peptidiques. La première section conduit au facteur XIIa (qui déclenche la coagulation), la seconde au facteur XIIf (qui intervient principalement dans les réactions inflammatoires et immunitaires).

Le facteur XIIa possède de nombreuses fonctions. Parmi celles-ci, citons :

- la conversion de la prékallikréine en kallikréine,
- l'accroissement de la perméabilité vasculaire,
- l'activation du mécanisme de fibrinolyse,
- l'activation de la voie extrinsèque

Cependant, la principale fonction de ce facteur est l'activation de l'antécédent de la thromboplastine plasmatique (facteur XI), qui joue également un rôle important dans le stade initial de la coagulation.

### b) *L'antécédent de la thromboplastine plasmatique (facteur XI)*

Le facteur XI intervient tôt dans les étapes de la coagulation avec le facteur XII, et participe à l'activation du facteur IX. Synthétisé par le foie, il circule sous forme d'un complexe avec le HMWK (High Molecular Weight Kininogen ou kininogène de haut poids moléculaire) à une concentration de 2-7  $\mu\text{g/L}$  dans le sang. Il ne nécessite pas de calcium pour son activation. Le principal inhibiteur du facteur XI est l' $\alpha_1$ -antitrypsine.

### c) *La prékallikréine plasmatique (facteur de Fletcher)*

Synthétisé par le foie, elle circule dans le sang à 75 % avec le facteur XI sous la forme d'un complexe avec le HMWK à une concentration de 35-50  $\mu\text{g/L}$ . La conversion de la prékallikréine en kallikréine est catalysée par le facteur XIIa au cours d'une réaction stimulée par le kininogène. A noter que la kallikréine participe à une boucle d'auto activation en activant à son tour le XII. Elle intervient aussi dans l'activation des kinines qui possèdent de nombreux effets vasculaires, tels qu'une action vasodilatatrice.

### d) *Le kininogène de haut poids moléculaire (HMWK)*

Sa concentration plasmatique est de 70-90  $\mu\text{g/L}$ . Ce cofacteur protéique intervient dans la coagulation pour permettre la fixation des facteurs XI et prékallikréine sur le facteur XII activé. Cette adsorption conduit à leur activation respective en facteur XIa et en kallikréine.

e) *Le facteur de Christmas (facteur IX) ou facteur anti-hémophilique B*

Synthétisé par le foie, le facteur IX, vitamine K-dépendant, est présent en faible concentration dans le sang (4 µg/L). Il est activé par la présence de facteur XI activé en présence de calcium. Le facteur IX active à son tour le facteur X avec l'aide du facteur VIIIa, de phospholipides (facteur 3 plaquettaire) et de calcium. En cas de déficience de la voie intrinsèque, le facteur VIIa peut lui aussi activer le facteur IX. L'héparine en se liant notamment au facteur IXa inhibe la cascade de coagulation.

L'absence de ce facteur est à l'origine de l'hémophilie B. L'hémophilie B est rare en médecine vétérinaire. Elle est décrite chez le chien et le chat [107]. Cette maladie, dont le mode de transmission est le même que pour l'hémophilie A, est liée à un déficit en facteur IX.

f) *Le facteur anti-hémophilique A (facteur VIII)*

Synthétisé par le foie, le facteur VIII circule dans le plasma avec le facteur de von Willebrand sous la forme d'un très gros complexe de glycoprotéines, à une concentration très basse ( 15-50 ng/mL ). Il accélère, comme décrit précédemment, l'activation du facteur X. Il est activé *in vivo* par la thrombine et inactivé par la plasmine.

L'absence d'origine génétique de ce cofacteur est responsable de l'hémophilie A. Il s'agit du trouble héréditaire de la coagulation le plus fréquent en médecine vétérinaire. C'est une maladie génétique récessive liée au sexe. Les femelles sont souvent porteuses et les mâles malades. Elle est décrite chez le chien (dans de nombreuses races), le chat et le cheval. L'importance des signes cliniques est variable d'un animal à l'autre, pouvant aller d'une découverte fortuite lors d'une intervention chirurgicale, à de volumineux hématomes sous-cutanés ou musculaires survenant au moindre choc. Certains chiens répondent à un traitement à base de desmopressine (qui augmente parfois la concentration en facteur VIII) [46, 107].

g) *Le facteur de von Willebrand (vWf)*

C'est une glycoprotéine adhésive de fort poids moléculaire produite par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes et présente dans la couche sous-endothéliale, ainsi que dans les plaquettes et le plasma. Elle circule dans le plasma à une concentration de 10 µg/mL. En plus de son rôle dans l'adhésion des plaquettes à l'endothélium (cf infra), le facteur de von Willebrand protège le facteur VIII d'une dégradation rapide dans la circulation générale.

La maladie de von Willebrand (défaut quantitatif ou qualitatif de ce facteur) étant de loin le trouble hémostatique congénital le plus fréquent, l'évaluation de ce facteur est recommandée lors de problèmes de saignements chez un jeune animal [95].

3) La voie extrinsèque

Cette voie nécessite la présence de thromboplastine libérée par les tissus lésés [65].

a) *Le facteur tissulaire (facteur III)*

Le facteur III est une thromboplastine spécifique d'espèce, de faible concentration plasmatique (2 nmol/L), qui active fortement la voie extrinsèque de la coagulation. Il accélère l'activation du facteur X en présence du facteur VII et de calcium. Combiné au facteur VII, le facteur III induit la réponse procoagulante via des composants de la voie intrinsèque (facteur

VIII, IX et XI) et joue ainsi un rôle important dans l'initiation et le maintien de la coagulation [27].

*b) La proconvertine (facteur VII)*

Synthétisée par le foie de façon vitamine K-dépendante et présente dans la plasma sous forme de traces (5-10 ng/mL), la proconvertine a le turn-over le plus rapide de tous les facteurs de coagulation avec une  $\frac{1}{2}$  vie de 2 à 7 heures [27].

Le facteur VII est partiellement activé par sa fixation sur les débris membranaires lorsque ceux-ci font irruption dans la circulation sanguine suite à une lésion [65]. Le facteur VIIa active, en présence de calcium, les facteurs IX et X.

Il est aisé de constater que la plupart des premières étapes de la voie intrinsèque peuvent être shuntées par cette réaction ; ainsi, la voie extrinsèque de la coagulation ne nécessite que les facteurs VII, X, V, la prothrombine et le fibrinogène pour former la fibrine. Toutefois, on ne sait pas laquelle des 2 voies est la plus importante physiologiquement [27].

4) La voie commune [27]

L'activation du facteur X est le point de rencontre des deux voies d'activation.

*a) Le facteur de Stuart (facteur X)*

Synthétisé par le foie en présence de vitamine K, le facteur X est présent dans le plasma à une concentration de 10  $\mu$ g/L. Le facteur IXa constitue avec le facteur 3 plaquettaire, le calcium et le facteur VIIIa comme cofacteur un complexe qui active le facteur X par la voie intrinsèque. Il y a également une autre voie d'activation, par le complexe facteur VII/facteur tissulaire (donc issu de la voie extrinsèque) qui est plus rapide.

Le facteur Xa active le facteur V. En outre, en présence du facteur Va, du facteur 3 plaquettaire et de calcium, le facteur Xa convertit la prothrombine en thrombine.

Ces activités procoagulantes sont inhibées par l'antithrombine III.

*b) La proaccélélerine ou accélérateur de globulines (facteur V)*

Ce facteur n'agit pas comme une enzyme mais plutôt, comme le facteur VIII, tel un accélérateur ou cofacteur de certaines réactions, amplifiant considérablement celles-ci. Synthétisé par le foie, les plaquettes et les cellules endothéliales, ce facteur possède de nombreuses fonctions :

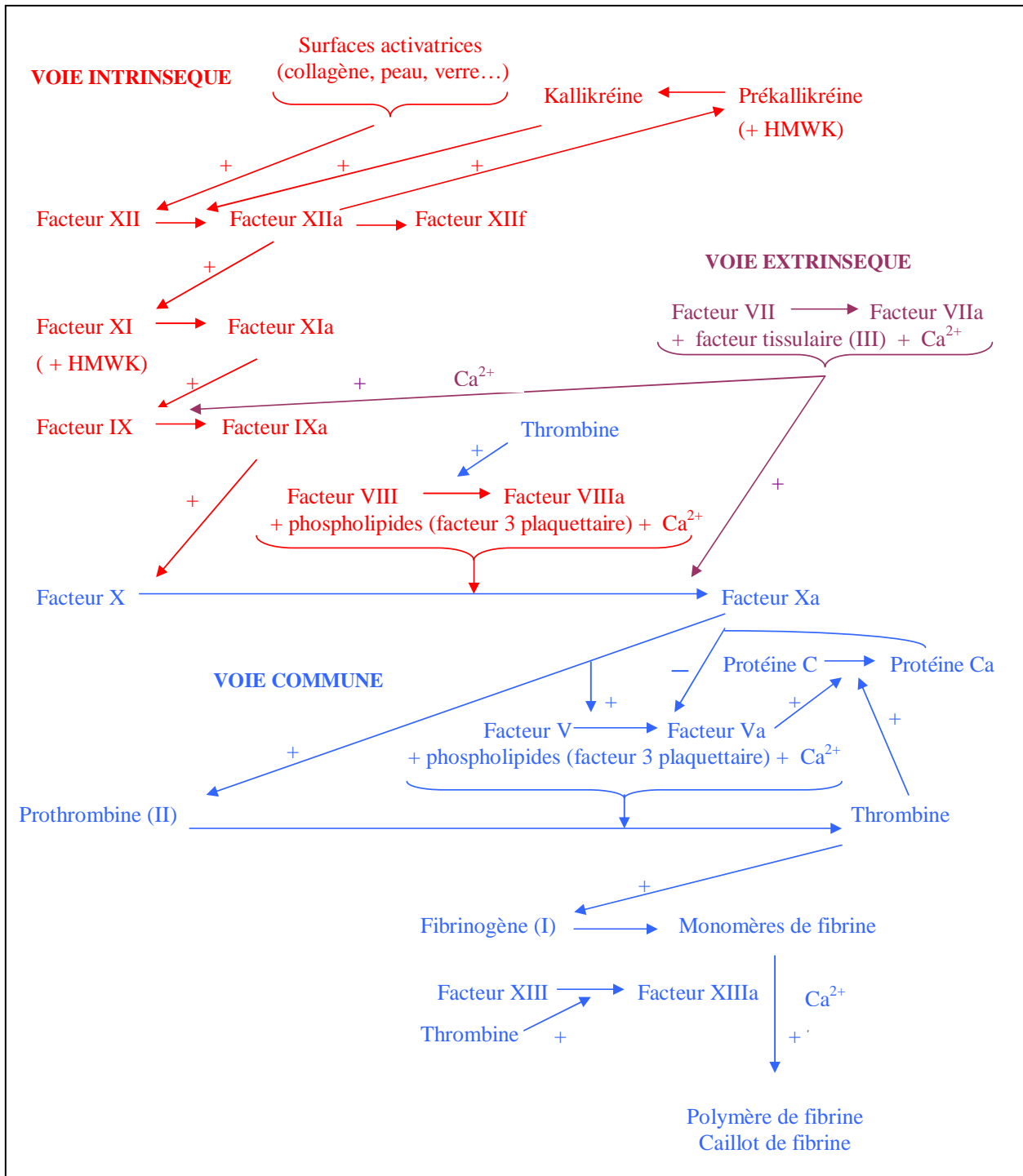
- le facteur V accélère la conversion de prothrombine en thrombine par le facteur Xa.
- il sert de cofacteur à l'activation de la protéine C catalysée par la thrombine.
- il est un récepteur plaquettaire pour le facteur Xa aboutissant à l'hydrolyse du facteur Xa et à l'inhibition de la formation de thromboxane A<sub>2</sub> plaquettaire.
- enfin, il est également un récepteur sur les cellules endothéliales qui permet la conversion de prothrombine et l'inhibition de la synthèse de prostaglandines par le facteur Xa.

*c) La prothrombine (facteur II) et la thrombine*

La synthèse hépatique et la libération dans le sang de la prothrombine sont vitamine K-dépendantes, comme le sont celles des facteurs VII, IX, X et de la protéine C. La warfarine et ses dérivés bloquent donc la synthèse de prothrombine.

La conversion de prothrombine en thrombine est réalisée par les facteurs Xa, Va et des phospholipides en présence de calcium.

**Figure 7: Représentation simplifiée de la coagulation plasmatique.** (Source : [27] ; HMWK : kininogène de haut poids moléculaire)



- La thrombine a de nombreuses fonctions dans l'hémostase. Parmi celles-ci :
- la formation de fibrine à partir du fibrinogène. L'héparine exerce son action anticoagulante notamment en inhibant l'action de la thrombine sur le fibrinogène.
  - la régulation de la production du facteur XIIIa
  - l'activation des facteurs V, VII et VIII
  - une participation aux réactions plaquettaires (agrégation).

La thrombine est inhibée par l'antithrombine, les produits de dégradation de la fibrine (PDF), l' $\alpha_1$ -antitrypsine et l' $\alpha_2$ -macroglobuline.

*d) Le fibrinogène (facteur I) et la fibrine*

Synthétisé par le foie, le fibrinogène circule dans le plasma à une concentration de 2-4 mg/mL. Il s'agit d'une protéine composée de 4 paires différentes de peptides. Suite à l'action de la thrombine, deux grands fibrinopeptides sont éliminés. Les 2 monomères restants de fibrine solubles se polymérisent les uns aux autres par des liaisons faibles et ioniques pour former un polymère de haut poids moléculaire, la fibrine.

Le fibrinogène joue un rôle important en tant que cofacteur dans la réponse d'agrégation des plaquettes.

*e) Le facteur stabilisateur de fibrine (facteur XIII)*

Synthétisé par le foie et par les monocytes, ce facteur est activé par la thrombine. Sa fonction est de convertir les monomères solubles de fibrine en polymères insolubles plus stables en formant des liaisons peptidiques fortes entre les brins de fibrine adjacents.

A l'issue de la coagulation plasmatique, le réseau de fibrine formé à la surface des plaquettes emprisonne des globules rouges et renforce le clou plaquettaire pendant la cicatrisation du vaisseau. Parallèlement au déroulement de la coagulation, le système fibrinolytique rentre en action.

## **C) La Fibrinolyse**

### 1) Généralités

En contrepartie des mécanismes de coagulation, il existe un groupe de zymogènes et d'enzymes qui constitue le système fibrinolytique. La fibrinolyse, troisième temps de l'hémostase, permet la dissolution du caillot de fibrine par l'action d'une enzyme protéolytique, la plasmine. Ce phénomène est régulé par les inhibiteurs naturels de la fibrinolyse [27].

*In vivo*, la fibrinolyse se limite à la zone où la fibrine s'est déposée ; la plasmine qui s'échapperait de cette zone est immédiatement diluée dans le sang et neutralisée par les antiplasmines. Cette réaction s'effectue normalement entre la 60<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> heure après la formation du caillot hémostatique [65].

Ce processus se déroule en deux temps (cf **Figure 8**):

- la formation de plasmine par activation du précurseur inactif : le plasminogène
- la dégradation de la fibrine.

### 2) Plasminogène et plasmine

Le plasminogène présent entre les mailles du caillot est transformé en plasmine sous l'action de nombreux activateurs. Les deux principales voies d'activation de la plasmine sont [91]:

- la voie de l'activateur tissulaire du plasminogène ou t-PA, synthétisé de façon quasi-exclusive par les cellules endothéliales des vaisseaux qui le libèrent sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression ;

- la voie de la pro-urokinase-urokinase (u-PA). La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et s'activant en urokinase au contact du caillot de fibrine. A noter que le système contact (facteur XIIa et kallikréine) peut activer la pro-urokinase.

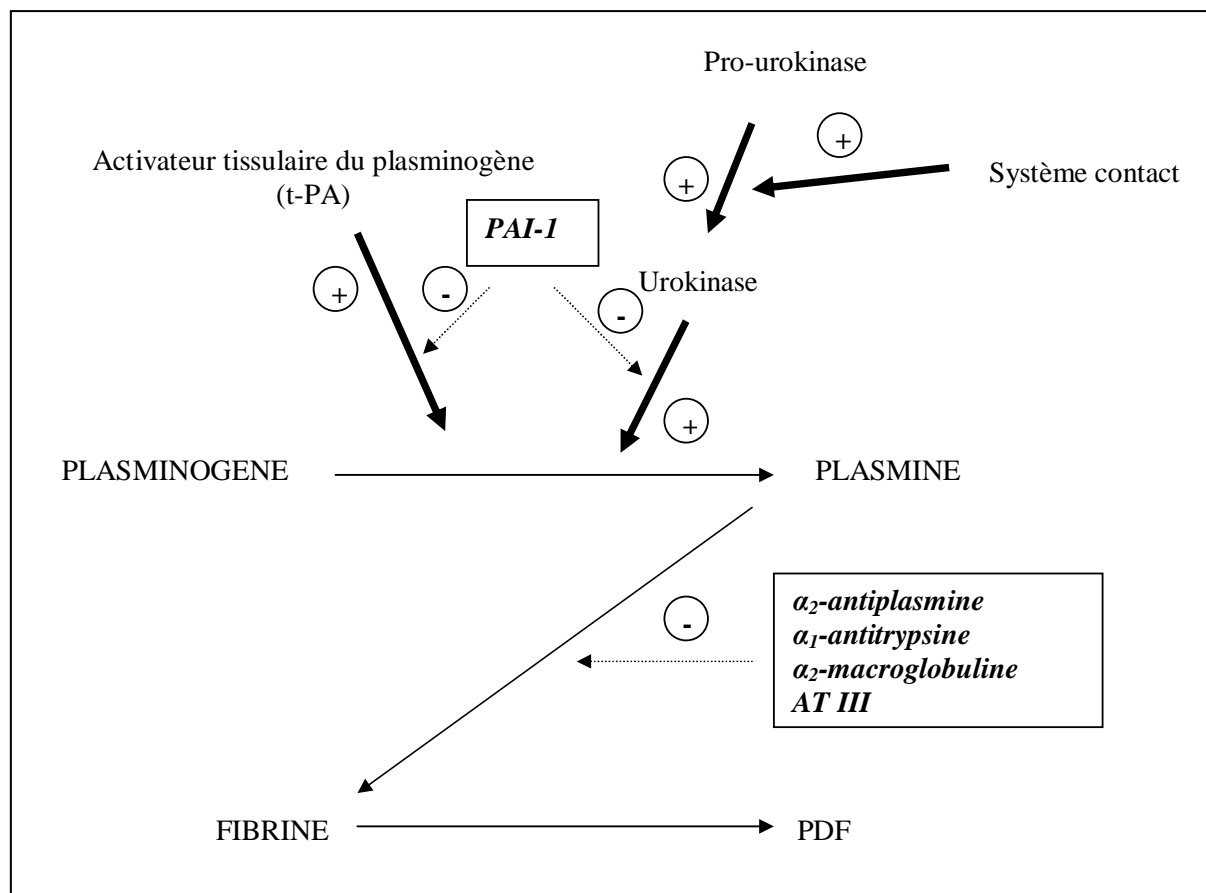
D'autres activateurs du plasminogène sont tissulaires tels que les kinases présentes dans différents tissus (poumons, cerveau, utérus gravide) ou d'origine exogène tels que la streptokinase [65].

La plasmine hydrolyse une grande variété de protéines dont le facteur V, le facteur VIII, le fibrinogène et bien sûr la fibrine. Contrairement au plasminogène, la plasmine est physiologiquement absente dans le plasma car un groupe d'antiplasmines circulantes (antithrombine III,  $\alpha_1$ -antitrypsine,  $\alpha_2$ -macroglobuline,  $\alpha_2$ -antiplasmine) l'inactive très efficacement [27].

### 3) Dégradation de la fibrine et du fibrinogène

La fibrine, le fibrinogène et certains facteurs de coagulation sont comme il a été développé plus haut dégradés par la plasmine. De nombreux peptides, appelés PDF (produits de dégradation de la fibrine), sont alors libérés par cette protéolyse [65].

**Figure 8 : La fibrinolyse, activateurs et inhibiteurs.** (PDF : produits de dégradation de la fibrine, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor type 1, AT III : antithrombine III)



## D) Inhibiteurs plasmatiques de la coagulation et de la fibrinolyse

### 1) Inhibiteurs de la coagulation

Dès que des protéines de la coagulation s'échappent du site de lésion du vaisseau, elles sont rapidement inactivées par des inhibiteurs contenus dans le plasma. Sans l'existence d'un tel mécanisme régulateur, une petite lésion vasculaire pourrait entraîner une vaste coagulation intra-vasculaire et une thrombose.

Ce sont ces molécules inhibitrices qui sont développées dans cette partie.

#### a) *L'antithrombine III (AT III)*

Synthétisée par le foie et libérée dans la circulation, l'AT III est le principal inhibiteur physiologique de la thrombine. Elle remplit environ 50 % de toute l'activité antithrombine, le reste de l'activité étant partagé entre l' $\alpha_1$ -antitrypsine et l' $\alpha_2$ -macroglobuline. Son action est accélérée par l'héparine. Les autres rôles de l'AT III sont la neutralisation du facteur Xa, l'inhibition des facteurs VIIa, IXa, XIa et XIIa ainsi que de la kallikréine plasmatique [27, 56].

#### b) *Le système Protéine C / Protéine S*

La protéine C, dont la synthèse est vitamine K-dépendante, est activée par la thrombine en présence d'un cofacteur situé sur la surface de la cellule endothéliale : la thrombomoduline. La protéine C activée, avec son cofacteur la protéine S, inhibe les facteurs VIIIa et Va [27, 56, 91].

#### c) *La voie du Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)*

Le TFPI est un inhibiteur plasmatique qui inhibe le facteur Xa et le complexe facteur tissulaire - facteur VIIa (TF-VIIa). Il agit d'abord en se complexant au Xa, puis le complexe Xa-TFPI se lie au complexe membranaire TF-VIIa formant ainsi un complexe quadrimoléculaire, aboutissant à l'inhibition des facteurs Xa et VIIa [56, 91].

#### d) *Les autres inhibiteurs de la coagulation [27]*

##### *- l'inhibiteur de la C1-estérase*

Cette molécule inhibe son substrat naturel, la C1-estérase, mais aussi la kallikréine plasmatique, les facteurs XIa et XIIa.

##### *- l' $\alpha_1$ -antitrypsine*

En plus de son activité d'inhibition de la trypsine, l' $\alpha_1$ -antitrypsine inhibe d'autres protéases comme la plasmine et le facteur Xa et XIa.

##### *- l' $\alpha_2$ -macroglobuline*

L' $\alpha_2$ -macroglobuline inhibe de nombreuses protéases parmi lesquelles la kallikréine, la thrombine et la plasmine.

### 2) Inhibiteurs de la fibrinolyse

Le système fibrinolytique est régulé de telle sorte qu'un caillot de fibrine indésirable soit éliminé, tandis que la fibrine formée sur une lésion vasculaire soit conservée afin d'assurer l'hémostase.



On peut classer les inhibiteurs de la fibrinolyse en différentes catégories telles qu'elles sont présentées plus bas.

*a) Les inhibiteurs de la plasmine*

Cette catégorie regroupe principalement l' $\alpha_2$ -antiplasmine, mais aussi l' $\alpha_1$ -antitrypsine, l' $\alpha_2$ -macroglobuline, l'AT III et l'inactivateur du Cl. L' $\alpha_2$ -antiplasmine est une glycoprotéine qui forme un complexe stable avec la plasmine en se liant sur le même site que celui de la fibrine. En conséquence, la plasmine liée à la fibrine est protégée de l'inhibition par l' $\alpha_2$ -antiplasmine [24, 27, 65].

*b) Les inhibiteurs des activateurs du plasminogène*

Les cellules endothéliales synthétisent l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et son inhibiteur le PAI-1 (plasminogen activator inhibitor de type 1). Dans le plasma, le PAI-1 est en excès par rapport à son enzyme-cible, le t-PA, et ce dernier, complexé au PAI-1, est inactif. En revanche dès qu'un thrombus se forme, le t-PA qui a une affinité très importante pour la fibrine, se fixe préférentiellement sur celle-ci, échappant à l'inhibition par le PAI-1 [24, 95].

Le PAI-1, présent dans le plasma et les plaquettes, inactive aussi l'u-PA.

## **E) Exploration de l'hémostase**

En médecine vétérinaire, l'exploration de l'hémostase a pour principale finalité de mettre en évidence l'origine d'une hémorragie. Il s'agit plus précisément de relier l'origine de l'hémorragie à l'un des trois grands temps de la fonction hémostatique (hémostase primaire, coagulation ou fibrinolyse) et si possible à l'intérieur de chacun de ces temps d'en préciser l'origine exacte [65].

### 1) Exploration de l'hémostase primaire

L'exploration de l'hémostase primaire est destinée à mettre en évidence les troubles de l'hémostase liés aux plaquettes. Ces troubles apparaissent lorsque le nombre de plaquettes est diminué (thrombopénie) ou lorsque leur activité est affaiblie (thrombopathie).

*a) Exploration fonctionnelle globale*

L'exploration fonctionnelle de l'hémostase primaire est simple à réaliser, mais les tests sont peu précis et peu sensibles. Ils présentent cependant l'intérêt de déceler les variations quelle que soit l'origine du trouble (altération du nombre ou de l'activité des plaquettes).

#### i. Le temps de saignement [27, 65]

Le temps de saignement évalue l'hémostase à partir d'une incision cutanée (à l'oreille) ou d'une muqueuse (sur la gencive supérieure) ou encore par section d'un ongle. Il s'agit d'un test *in vivo* facilement réalisable par le vétérinaire praticien.

Dès l'incision, il faut recueillir toutes les 30 secondes la goutte de sang qui se forme et ce jusqu'à ce que le clou plaquettaire soit totalement formé, c'est-à-dire dès que la plaie ne laisse plus apparaître de goutte de sang.

Le temps de saignement moyen est compris entre 1 et 5 minutes chez le chien, 1 à 3,5 minutes chez le chat. Tout saignement supérieur à 12 minutes est anormal.

Il existe cependant des variations individuelles importantes et le protocole est difficilement standardisable (lieu d'incision, profondeur et longueur de l'incision).

Le temps de saignement mesure tous les composants de l'hémostase (paroi vasculaire, plaquettes, coagulation).

## ii. La rétraction du caillot

L'observation in vitro de la vitesse de rétraction d'un caillot à 37 °C permet d'explorer la fonction plaquettaire puisque cette rétraction est liée aux propriétés contractiles des plaquettes. A l'état physiologique, cette rétraction commence à être observable à partir d'une heure chez le chien et est maximale à 24 h [65].

### b) *Exploration quantitative : la numération plaquettaire [27, 65]*

Le prélèvement sanguin doit être recueilli sur EDTA et la numération doit être effectuée le plus rapidement possible, si possible dans les 10 minutes.

Les valeurs normales, bien que variant en fonction des techniques sont rappelées dans le I.A. Une numération inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup> doit être considérée comme anormale.

Contrairement aux 2 précédents, ce test ne met en évidence que les thrombopénies et non les thrombopathies.

## 2) Exploration de la coagulation

Comme pour l'exploration de l'hémostase primaire, il est possible d'explorer la coagulation à différents niveaux.

Le prélèvement s'effectue pour l'ensemble de ces tests, à l'exception de celui pour le temps de coagulation, sur un coagulant chélateur du calcium (EDTA, citrate, oxalate). En effet ce cation est indispensable à l'activité de nombreux facteurs de coagulation. Sa chélation rend donc cette activité impossible. Il sera alors possible de faire démarrer la coagulation par apport d'un excès de calcium.

En fonction des conditions de traitement des prélèvements, il est possible de travailler soit sur des plasmas riches en plaquettes (centrifugation à 1000 tours/min pendant 5 minutes) ou pauvres en plaquettes (double centrifugation de 30 min à 4000 tours/min) [65].

### a) *Exploration fonctionnelle globale*

Il s'agit d'évaluer la vitesse de coagulation sur un prélèvement sanguin ou plasmatique. Deux protocoles sont utilisables.

#### i. Test de coagulation du sang total : technique de Lee et White

Il s'agit de mesurer le temps de coagulation d'un échantillon de sang prélevé sans anticoagulant lorsque celui-ci est placé dans un tube en verre. Le temps de coagulation usuel est compris chez le chien entre 2 et 10 minutes. Ce test est cependant peu sensible puisque l'allongement du temps de coagulation ne s'observe que lorsque au moins un facteur a une activité inférieure à 5% de l'activité normale [27, 65].

## ii. Test de coagulation d'un plasma recalcifié : temps de Howell

Le plasma provenant d'un prélèvement sanguin recueilli sur citrate et centrifugé 5 minutes à 1000 tours/min (riche en plaquettes) est recalcifié par addition d'une solution calcique. On mesure à 37 °C le temps de coagulation du plasma, coagulation déclenchée par l'apport de calcium. Le temps de Howell est compris chez le chien normal entre 1 et 3 minutes. Ce test est aussi peu sensible que le précédent [27, 65].

### b) Exploration des différentes voies

Des tests spécifiques permettent l'exploration des différentes voies de la coagulation.

#### i. Temps de Quick (Prothrombin Time) et INR

Le temps de Quick (TQ) désigne la mesure du temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire.

L'apport de thromboplastine déclenche l'activité du facteur VII et ainsi la coagulation par l'intermédiaire de la voie extrinsèque. Le temps de Quick permet l'exploration de la voie extrinsèque et de la voie commune (facteurs VII, X, V, II et I). A l'état physiologique, la coagulation se produit en moins de 10 secondes lorsqu'elle est activée par cette voie [27].

Il existe un autre paramètre de surveillance issu du temps de Quick appelé le taux de Prothrombine. Le taux de Prothrombine est en fait la transformation du Temps de Quick en pourcentage. Pour cela, on se réfère à une droite de conversion construite par chaque laboratoire avec *ses* réactifs ; on réalise les temps de Quick pour des plasmas témoins que l'on dit avoir un taux de Prothrombine (TP) à 100 %, et les Temps de Quick pour des plasmas dilués (TP à 50 % et 25%) ; on obtient ainsi une droite qui permet ensuite de transformer chaque TQ en TP. Cependant, cette mesure pose un problème. La valeur d'un TP est fonction de sa réalisation technique, en particulier du réactif (thromboplastine) que chaque laboratoire utilise ; selon la thromboplastine utilisée (et beaucoup sont proposées par les fabricants), les Temps de coagulation obtenus et donc les TP sont différents. Est donc apparue une Thromboplastine Internationale de référence par rapport à laquelle chaque fabricant a été obligé de tester son réactif ; cette comparaison a fait apparaître un facteur appelé ISI (International Sensitivity Index) ; à partir de cet ISI, un calcul permet aux TQ d'être transformés en INR (International Normalized Ratio) selon l'équation suivante [6, 62]:

$$\text{INR} = (\text{TQ du patient} / \text{TQ Témoin})^{\text{ISI}}$$

Etant donné que la plupart des facteurs explorés par ces mesures sont dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII et X), le TP est donc un test de surveillance lors de traitement ou d'intoxication par les anti-vitamine K.

Chez le sujet normal, l'INR qui est un TP normalisé vaut 1.

#### ii. Temps de Céphaline-Kaolin (Activated Partial Thromboplastin Time) ou Temps de Céphaline Activée

Il s'agit de la mesure du temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes et recalcifié en présence de céphaline et kaolin. Les céphalines sont des phospholipides du cerveau ayant une action procoagulante identique aux plaquettes (voie intrinsèque). Le kaolin active les facteurs XI et XII [65].

Ce test explore la voie intrinsèque (facteurs IX, XI, VIII, XII) et la voie commune (X, V, II, I). A l'état physiologique, la coagulation s'effectue entre 14 et 18 secondes lorsqu'elle est activée par la voie intrinsèque [27].

*c) Exploration spécifique des différents facteurs*

Il est enfin possible de doser spécifiquement les différents facteurs de coagulation dans le plasma. Le fibrinogène, notamment, est particulièrement facile à doser en raison de sa forte concentration [27].

3) Exploration de la fibrinolyse

Cette dernière exploration peut, comme les précédentes, être fonctionnelle ou peut s'effectuer par dosage plus spécifique.

*a) Exploration fonctionnelle globale*

Cette exploration peut se faire via la mesure du temps de lyse des euglobulines (facteurs de coagulation, plasminogène, t-PA, u-PA ). Ce test s'effectue en 4 étapes [65]:

- le prélèvement sanguin recueilli sur citrate est centrifugé,
- l'addition d'acide acétique dilué au plasma entraîne une précipitation des euglobulines. Les inhibiteurs du plasminogène sont éliminés,
- l'addition de calcium déclenche la coagulation ce qui conduit à la formation d'un caillot de fibrine,
- le temps de lyse du caillot formé est ensuite mesuré.

*b) Dosage des PDF*

Les PDF sont les produits libérés par protéolyse de la fibrine, du fibrinogène et de certains facteurs de coagulation sous l'action de la plasmine. Leur concentration est un reflet de l'activité fibrinolytique.

Il existe différentes techniques de dosage des PDF dans le plasma. Elles reposent toutes sur la reconnaissance immunologique des fragments peptidiques [65].

*Conclusion :*

Les processus d'hémostase primaire et de coagulation aboutissent à la formation d'un caillot alors que la fibrinolyse tend à le détruire. Cet équilibre s'appelle la balance coagulolytique.

Dans un contexte pathologique, l'hémostase peut échapper à ces régulations. Une thérapie peut alors être envisagée, une fois le trouble de l'hémostase caractérisé, grâce notamment aux voies d'exploration décrites.

## II ) PHARMACOLOGIE DES INHIBITEURS DES HEMOSTASES PRIMAIRE ET SECONDAIRE

### *Introduction :*

L'hémostase, comme il a été vu précédemment, est le résultat d'un équilibre délicat entre coagulation et fibrinolyse. Ce système de régulation permet de contrôler efficacement les hémorragies sans entraîner de thrombose systémique et dissout les caillots sans induire d'état lytique.

Cependant, un grand nombre d'affections peuvent perturber cet équilibre, en amplifiant le mécanisme de l'hémostase. Avant de développer leurs indications dans la troisième partie, il convient de présenter les différents agents pharmacologiques capables de moduler les hémostases primaire et secondaire.

Ils sont classés en trois catégories [6, 62, 73, 80] :

- les anticoagulants qui agissent soit par inhibition de l'activité de facteurs pro-coagulants, soit en modifiant la synthèse de facteurs de coagulation.
- les antithrombotiques, qui inhibent l'activité plaquettaire
- les fibrinolytiques, qui dissolvent le caillot.

A l'heure actuelle, aucune de ces molécules ne dispose à notre connaissance d'autorisation de mise sur le marché vétérinaire.

### **A. Les médicaments anticoagulants par inhibition de l'activité des facteurs procoagulants**

Les facteurs procoagulants concernés par cette classe d'anticoagulants sont la thrombine et le facteur Xa. Ils interviennent tous deux dans la voie extrinsèque de la coagulation.

La thrombine, issue de la prothrombine activée par le facteur Xa, favorise la coagulation en transformant notamment le fibrinogène en fibrinopeptides et fibrine, et en activant le facteur XIII qui devient le XIIIa qui stabilise la fibrine.

L'inhibition de la thrombine et du facteur Xa peut se faire soit directement, soit indirectement.

#### 1) Les héparines, des inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa

L'héparine et les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) inhibent indirectement la thrombine et le facteur Xa en activant l'antithrombine III [6, 8, 62, 80].

##### *a) Les différentes héparines*

L'héparine a été nommée ainsi en raison de sa découverte initiale en grandes concentrations dans le foie. Elle est essentiellement stockée dans les mastocytes, mais on la retrouve également dans les granulocytes basophiles et en plus faible quantité dans l'endothélium vasculaire. Sa concentration dans le plasma du sujet sain est très faible et on connaît mal son éventuel rôle physiologique [6, 62].

L'héparine est un polysaccharide sulfaté appartenant à la famille des glycosaminoglycanes. Sa structure peut être décrite comme l'enchaînement d'un « disaccharide régulier » composé d'un acide L-iduronique relié à une D-glucosamine, interrompu par un « motif pentasaccharidique irrégulier ». Ce fragment irrégulier est le site de liaison de l'héparine à l'AT III (cf **Figure 9**).

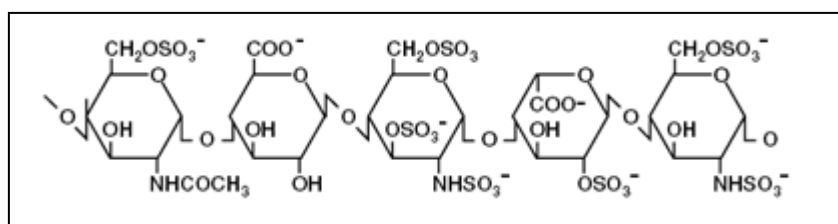
### i. L'héparine non fractionnée ou héparine standard (HS)

Les premières héparines ou héparines "non fractionnées", ou encore "héparines standards", sont utilisées depuis près de 40 ans dans le traitement des thromboses en médecine humaine. Ce sont des mélanges hétérogènes de chaînes polysaccharidiques sulfatées extraites d'organes richement vascularisés (poumons de bœuf, intestins de porc), dont le poids moléculaire varie entre 4000 et 30 000 daltons (15 000 daltons en moyenne) [62]. L'héparine non fractionnée existe sous forme calcique et sous forme sodique.

La composition chimique (degré de sulfatation, présence ou non du pentasaccharide assurant la liaison à l'AT III, etc.) et la taille (fonction du degré de polymérisation des séquences polysaccharidiques) de ces molécules conditionnent leurs activités biologiques *in vivo* et *in vitro* et leur pharmacocinétique (en particulier leur clairance). Les chercheurs et les industriels ont cherché à moduler ces différents paramètres (composition chimique et taille) afin d'obtenir des préparations plus efficaces pour la prévention et le traitement des thromboembolies, avec un risque hémorragique aussi réduit que possible [8].

C'est ainsi notamment qu'à partir des préparations d'héparines non fractionnées ont été obtenues par dépolymérisation chimique ou enzymatique des préparations de polysaccharides : les HBPM ou Héparines de Bas Poids Moléculaire [8, 62].

**Figure 9 : Site de liaison minimal de l'héparine à l'antithrombine III.** (Source : [62])



### ii. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)

Il s'agit d'un mélange de molécules toujours hétérogènes mais dont le poids moléculaire varie seulement de 2000 à 12 000 daltons (5000 daltons en moyenne). Cette hétérogénéité se retrouve à l'intérieur d'une même préparation (par exemple molécules avec ou sans le pentasaccharide) ou d'une préparation à l'autre (PM moyen). La réduction de la taille des chaînes confère aux HBPM des propriétés originales, en particulier concernant leur activité biologique et leur pharmacocinétique [6, 8, 62].

#### b) Activité anticoagulante des héparines

Les héparines (HS ou HBPM) agissent indirectement sur la coagulation. Elles augmentent la vitesse de neutralisation par l'AT III, principal inhibiteur naturel de l'hémostasie, des facteurs activés de la coagulation et en particulier la thrombine et le facteur Xa.

Cette catalyse de la neutralisation peut se produire de deux façons différentes selon le poids moléculaire de la préparation d'héparine, lequel conditionne le facteur de la coagulation préférentiellement neutralisé par le biais de l'AT III.

### i. L'héparine standard

Seulement un tiers des molécules d'héparine standard possèdent le **pentasaccharide** (poids moléculaire = 1 700 daltons) indispensable à la fixation de l'AT III sur l'héparine [6, 62, 73]. Cette interaction entraîne un changement de conformation de l'AT III et accélère jusqu'à 1000 fois sa capacité d'inactivation de la thrombine (IIa), du facteur Xa, et d'autres facteurs de la coagulation (d'où l'effet anti-coagulant) [62].

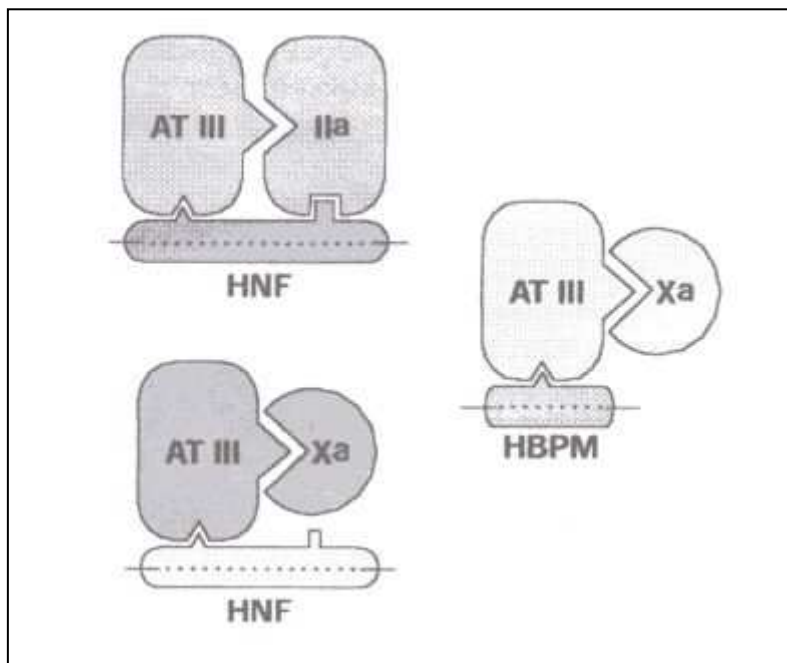
Pour inactiver le facteur IIa, les chaînes d'HS doivent posséder au moins 18 saccharides [62] (pentasaccharide + 13 saccharides) car il faut qu'elles se fixent à la fois sur l'AT III et sur le facteur IIa (cf **Figure 10**). L'héparine accélère également l'activité d'une autre antithrombine, l'héparine cofacteur II, qui inhibe aussi la thrombine [80].

Pour inactiver le facteur Xa, seul le pentasaccharide est nécessaire car ce facteur n'a pas besoin pour être inactivé d'être fixé sur l'héparine [8].

En conclusion, l'effet anticoagulant de l'HS est influencé par la longueur de ses chaînes. L'activité antiXa/antiIIa de l'héparine standard est proche de 1 [3].

### Figure 10 : Action des héparines avec l'anti-thrombine III sur les facteurs IIa et Xa.

(Source : [[http://fcmfajardo.sld.cu/cev2002/conferencias/farmacologia\\_lourdes\\_ramos.htm](http://fcmfajardo.sld.cu/cev2002/conferencias/farmacologia_lourdes_ramos.htm)] ; HNF : héparine non fractionnée, HBPM : héparine de bas poids moléculaire, AT III : antithrombine III)



### ii. Les HBPM

Leur poids moléculaire moyen est 3 fois plus faible que celui de l'HS. Leur effet sur la coagulation est différent.

Un quart des molécules possède le pentasaccharide indispensable à la fixation des héparines sur l'ATIII. Les molécules constituées d'au moins 18 saccharides sont beaucoup moins nombreuses que dans l'HS. Il en résulte un effet prépondérant sur le facteur Xa avec un rapport d'activité antiXa/antiIIa variant suivant les différentes HBPM, et par conséquent une altération moindre des temps de coagulation [19, 62, 73, 80].

### *c) Pharmacologie*

L'héparine standard comme les HBPM ne sont pas absorbées par voie digestive. Seule la voie parentérale (sous-cutanée pour l'héparine calcique et les HBPM, intraveineuse pour l'héparine sodique) est donc utilisée en thérapeutique. Par voie intraveineuse, l'effet anticoagulant est immédiat. Les injections par voie intramusculaire sont à éviter en raison du risque d'hémorragie locale [6, 62, 98].

L'héparine standard se fixe sur de nombreuses protéines et structures cellulaires indépendamment de sa fixation sur l'anti-thrombine III : glycoprotéines, facteur 4 plaquettaire, fibronectine, ainsi que les macrophages et les cellules endothéliales. Elle est ensuite distribuée pour une grande part par fixation sur les protéines et les cellules endothéliales et macrophages puis par voie rénale. L'HS ne passe pas la barrière placentaire, elle est donc autorisée chez les femmes gestantes [8].

Les HBPM ayant une plus faible capacité de fixation sur les protéines et les cellules évoquées plus haut, leur disponibilité plasmatique est meilleure et leur élimination se fait aussi par voie rénale. Il existe donc un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination des HBPM est 2 à 3 fois plus longue que celle des HS [6, 62].

### *d) Toxicité et surveillance des effets de l'héparine*

L'effet indésirable majeur de l'héparine est l'apparition de saignement [6, 8, 31, 62, 80]. Une action anticoagulante excessive est alors contrôlée par l'arrêt du traitement. Si cela ne suffit pas, l'administration d'un antagoniste spécifique tel que le **sulfate de protamine** est indiquée. Il s'agit d'un peptide fortement basique qui se combine à l'héparine pour former un complexe stable dénué d'activité anticoagulante. La quantité à injecter est fonction de la dernière dose d'héparine standard et du moment de cette dernière injection : 1 mg par 100 UI d'héparine moins d'une heure après l'injection d'héparine, 0,5 mg/100 UI entre une heure et deux heures, et 0,25 mg/100 UI s'il s'est écoulé plus de deux heures. La protamine s'administre par voie intraveineuse lente dans une solution à 1% [31, 77].

Ce risque hémorragique pour l'HS peut être diminué par un contrôle de la posologie et une surveillance attentive du temps de céphaline activé (TCA) [62, 80].

Les HBPM présentent un risque hémorragique moindre. En outre, elles ont une activité anti-IIa trop faible pour être mesurée par le TCA ; ce test reste normal aux posologies curatives. La surveillance s'effectue donc par la mesure, une à deux fois au cours du traitement, de l'activité anti-Xa, abusivement appelé « héparinémie ». La posologie des HBPM doit également être adaptée en fonction de la fonction rénale. En cas de saignement, la dose de protamine recommandée est de 1 mg pour 100 UI anti Xa [8, 31, 62].

L'héparine standard peut également être à l'origine d'une thrombocytopenie, ce qui nécessite une numération des plaquettes lors d'un bilan préthérapeutique. Compte tenu de la plus faible liaison des HBPM aux plaquettes, elle serait moins fréquente chez ces dernières [8, 62].



Tous ces risques imposent de ne pas traiter des patients sur le long terme avec l'héparine standard et de prendre le relais par une autre classe d'anticoagulants, tels que les anti-vitamine K.

## 2) Les autres médicaments inhibiteurs

Contrairement aux héparines qui ont une action mixte contre les facteurs II et X, il existe des molécules qui inhibent, directement ou indirectement, de façon presque exclusive l'un ou l'autre de ces facteurs.

### a) *Inhibiteurs de la thrombine*

#### **L'hirudine et ses dérivés [3, 28, 62, 73]**

Pendant de nombreuses années, les chirurgiens ont utilisé des sangsues médicinales (*Hirudo medicinalis*) pour prévenir la thrombose des vaisseaux fins des doigts amputés remis en place. L'hirudine est un inhibiteur puissant et spécifique de la thrombine, tirée de la sangsue, qui est maintenant fabriquée par biotechnologie. Son effet est indépendant de l'antithrombine III, ce qui signifie qu'elle peut atteindre et inactiver directement la thrombine liée à la fibrine dans les thrombi. L'hirudine a peu d'effets sur les plaquettes ou le temps de saignement. Ses dérivés disponibles sur le marché sont la lépirudine, la désirudine et l'hirulog.

La demi vie de l'hirudine est courte in vivo (de l'ordre de 1 à 2 heures chez l'homme) et on ne dispose pas d'inhibiteur efficace en cas de surdosage.

#### **Le Dermatane Sulfate [19, 28]**

Le dermatane sulfate (DS) appartient comme l'héparine à la famille des glycosaminoglycanes. Il est également extrait de la muqueuse intestinale de porc. Son poids moléculaire est plus élevé, compris entre 15 000 et 40 000 daltons. Le DS catalyse l'inactivation indirecte de la thrombine par le second cofacteur de l'héparine (heparin cofactor II ou HCII). Contrairement à l'héparine qui exerce un effet anti-IIa et anti-Xa via l'antithrombine, l'action inhibitrice du DS est limitée à la thrombine.

#### **L'Argatroban [3, 19]**

Parallèlement à l'hirudine, des inhibiteurs peptidiques spécifiques synthétiques ont été développés. Leur conception repose sur la connaissance récente de la structure tridimensionnelle des sites actifs de la thrombine. On distingue parmi ces agents antithrombiniques les dérivés de la benzamidine et ceux de l'arginine. Parmi ceux-ci, l'argatroban, un analogue de l'arginine utilisable par voie veineuse, inhibe de façon efficace la thrombine en solution ou liée au caillot.

#### **Le Mélagatran et dérivés**

Le mélagatran, inhibiteur sélectif de la thrombine, est une petite molécule de synthèse utilisable par voie orale sous forme d'un précurseur, le ximélagatran. Celui-ci est alors transformé par le foie. L'absorption orale est excellente, l'effet anticoagulant rapide et l'excrétion rénale. Le ximélagatran n'est pas métabolisé par le cytochrome P450 et, contrairement aux antivitamines K, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse connue [19, 29].

Le ximélagatran et le mélagatran ont été commercialisés en France en 2005 et retirés du commerce en 2006 en raison d'une probable toxicité hépatique [3].

## b) *Inhibiteurs du facteur Xa*

### **Le Danaparoïde sodique** [3, 62]

Extrait de la muqueuse intestinale de porc, le danaparoïde est un mélange de dermatanes sulfates, héparanes sulfates et chondroïtines sulfates, à activité anti-Xa quasi-exclusive.

### **Le Pentasaccharide** (Fondaparinux, idraparinux) [28]

Le pentasaccharide est parmi l'ensemble des produits à activité anti-Xa, la molécule la mieux connue dans son développement. C'est une molécule obtenue par synthèse chimique qui représente le site de liaison de l'héparine à l'antithrombine. Il a une activité anti-Xa indirecte pure sans activité anti-IIa. Il ne potentialise pas l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou le collagène. Le pentasaccharide est administrable par voie parentérale uniquement.

### **Le Tick anticoagulant peptide** (TAP) [19]

Ce produit est un anticoagulant découvert dans la salive de tique, actuellement produit par génie génétique. Sa fixation au facteur Xa est comparable à celle de l'hirudine sur la thrombine.

## **B. Les médicaments anticoagulants modifiant la synthèse de facteurs de coagulation : les Anti-vitamine K (AVK)**

### 1) Présentation des AVK

L'origine de la découverte des AVK a été l'observation aux Etats-Unis et au Canada vers 1930 d'hémorragies dans des troupeaux de bétail ayant consommé du trèfle doux (mélilot) avarié qui contenait de la dihydroxycoumarine, qui s'est avérée avoir une activité AVK [62].

La **warfarine** est un dérivé de synthèse de la dihydroxycoumarine. Elle a d'abord été utilisée comme raticide car elle provoque des hémorragies chez les rongeurs lors de la mise bas. En 1951, une intoxication volontaire massive par la warfarine, sans conséquences graves pour le sujet intoxiqué, a suggéré la possibilité de son utilisation en thérapeutique.

Les AVK sont toujours très utilisés comme raticides et les intoxications secondaires à une ingestion de raticide ou de rongeur empoisonné sont relativement fréquentes en médecine vétérinaire.

Les AVK actuellement utilisés en thérapeutique sont la warfarine, l'acénocoumarol et la fluindione. Le tiocloमारol et la phénindione ne sont plus commercialisés en France depuis début 2004. Les AVK sont classées en fonction de leur structure chimique en dérivés coumariniques (acénocoumarol, tiocloमारol, warfarine) et en dérivés de l'indane-dione (phénindione, fluindione). Ces médicaments sont souvent appelés « anticoagulants oraux » parce qu'ils sont administrés par voie orale. Dans le sang la warfarine est liée à 99 % à l'albumine, inactive, les 1 % restants constituant la forme active et donc anticoagulante [62, 73, 80].

### 2) Effet anticoagulant

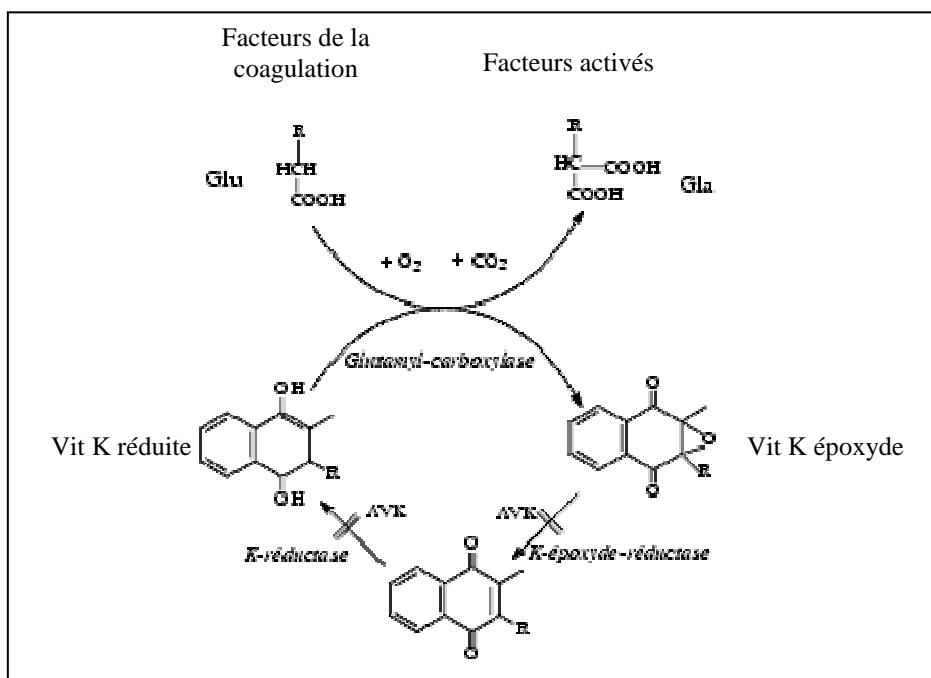
Les anticoagulants oraux sont des antagonistes d'une enzyme responsable du « recyclage » hépatique de la vitamine K.

Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X ainsi que les protéines C et S sont biologiquement inactifs tant qu'une partie de leurs résidus n'est pas carboxylée dans le foie. Sans cette réaction, ces résidus ne peuvent se lier au calcium, ce qui empêche les facteurs de

participer au processus de coagulation. La vitamine K sous forme réduite est nécessaire à la carboxylation post-translationnelle, sous l'influence d'une carboxylase, des résidus glutamate de ces facteurs de coagulation pour les transformer en gamma-carboxyglutamate. Les résidus glutamate ainsi carboxylés sont des diacides de type  $[R-C-(COOH)_2]$  qui fixent chacun un ion  $Ca^{2+}$  ce qui les rend fonctionnels. Cette carboxylation s'effectue en présence d'oxygène, de dioxyde de carbone et de vitamine K réduite ( $KH_2$ ). La vitamine K réduite est oxydée au cours de la réaction et sa régénération par une époxyde-réductase et une NADPH-quinone-réductase, appelée aussi diaphorase, est nécessaire à la poursuite de la réaction. Les antivitamines K (AVK) inhibent la régénération de la vitamine K réduite. Les anticoagulants oraux agissent en bloquant ces deux enzymes empêchant ainsi l'époxyde de vitamine K d'être réduit (cf **Figure 11**). Ce blocage entraîne un déficit de vitamine K réduite dans le foie, et empêche la carboxylation de plusieurs résidus de la prothrombine et des facteurs VII, IX et X [62, 73, 80].

Ces anticoagulants n'ont toutefois aucune action sur les molécules déjà carboxylées présentes dans la circulation. Il y a donc un temps de latence de quelques jours avant l'apparition des premiers effets, en lien avec les temps de  $\frac{1}{2}$  vie des différents facteurs. A noter qu'une augmentation du temps de Quick n'est pas rare quelques heures après administration, en raison du court temps de  $\frac{1}{2}$  vie du facteur VII (6-7 heures seulement) [6, 73].

**Figure 11 : Action des anti-vitamine K (AVK).** (Source : [http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulation4.php] ; Glu : résidu glutamate, Gla : résidu gamma-carboxyglutamate, K-réductase : NADPH-quinone-réductase)



### 3) Toxicité et surveillance lors de traitement

Le principal risque de toxicité recensé en médecine vétérinaire est l'hémorragie. Ces complications vont des saignements mineurs (épistaxis, saignements buccaux, hématurie) à des hémorragies plus graves intracavitaires pouvant conduire à la mort du patient [6].

Un effet anticoagulant excessif dû à la warfarine ou un de ses dérivés peut être stoppé en arrêtant le médicament et en administrant de la vitamine K1 ou du plasma fraîchement congelé. Un excès modeste de l'effet anticoagulant sans saignement peut ne nécessiter rien d'autre que l'arrêt du médicament [6, 80].

La concentration plasmatique de la protéine C diminue plus rapidement que les autres facteurs de coagulation [6]. Or, comme il a été rappelé dans la première partie, la protéine C a des propriétés inhibitrices de la coagulation. C'est pourquoi il est recommandé, afin d'éviter un état d'hypercoagulabilité lors du relais de l'héparinothérapie par un AVK, de laisser l'héparine en place en moyenne 2 à 5 jours [6, 31, 80].

Le temps de Quick explore 3 des 4 facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII, X). Il est recommandé de le mesurer avant d'instaurer le début de la thérapie, afin d'avoir une valeur de base [6].

Afin de réduire la variabilité interlaboratoire liée à l'utilisation de réactifs différents, le temps de Quick doit être exprimé en INR (International Normalized Ratio) qui représente le rapport du TQ malade/TQ témoin élevé à la puissance ISI (Index de Sensibilité International du réactif considéré) (cf 1<sup>er</sup> Chapitre). Il est ainsi recommandé d'effectuer une surveillance de tout traitement aux anti-vitamine K par l'INR, afin d'adapter au mieux les posologies. En l'absence d'AVK, l'INR est de 1.

#### 4) Interactions médicamenteuses

De nombreux principes actifs peuvent modifier l'activité anticoagulante de la warfarine, soit en réduisant son absorption intestinale, soit en modifiant sa fixation protéique. En raison de sa forte liaison aux protéines, la warfarine peut en effet être déplacée par des molécules de même affinité protéique, ce qui peut augmenter son effet anticoagulant en augmentant la fraction libre [6, 73].

**Tableau II : Liste non exhaustive des principes actifs connus chez l'homme comme affectant la réponse aux AVK compte tenu d'une interaction pharmacocinétique.**

[62, 73]

Potentialisation de l'effet anticoagulant	Inhibition de l'effet anticoagulant
AINS Diltiazem Cimétidine Erythromycine Oméprazole Thyroxine Métronidazole Kétoconazole, Fluconazole Tétracycline Allopurinol	Barbituriques Corticoïdes Griséofulvine Sucralfate

## C. Les médicaments anti-agrégants plaquettaires ou antithrombotiques

L'activation plaquettaire résulte d'une série de réactions métaboliques complexes parmi lesquelles on peut individualiser certaines étapes, cibles des médicaments antithrombotiques actuellement utilisés (cf **Figure 13**) :

- synthèse des prostaglandines pro-agrégantes à partir de l'acide arachidonique constitutif des phospholipides de la membrane ; cette synthèse qui aboutit au thromboxane A<sub>2</sub> fait intervenir plusieurs enzymes dont la cyclo-oxygénase ;
- sécrétion de l'adénosine diphosphate (ADP) qui est l'un des agents inducteurs de l'agrégation ;
- fixation du fibrinogène sur son récepteur spécifique membranaire, la GPIIb-IIIa aboutissant à l'agrégation plaquettaire.

Trois principales cibles pharmacologiques ont ainsi été identifiées pour les médicaments inhibiteurs des plaquettes : l'inhibition du métabolisme des prostaglandines, l'inhibition de l'agrégation induite par l'ADP et le blocage des récepteurs GPIIb/IIIa. Une dernière catégorie de médicaments intervient en inhibant la phosphodiesterase plaquettaire responsable de la dégradation de l'AMPc [6, 73].

### 1) L'acide acétylsalicylique (aspirine)

#### a) Mécanisme d'action

Des phénomènes tels que l'hémostase, l'inflammation ou encore l'allergie sont tous médiés par des métabolites oxydés de l'acide arachidonique. Dans les plaquettes, le principal produit issu de l'action de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX) sur l'acide arachidonique est le thromboxane A<sub>2</sub>. Cette prostaglandine est un initiateur du changement de forme et de l'agrégation plaquettaires ainsi qu'un puissant vasoconstricteur [62, 80].

L'**aspirine** inhibe la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub> en acétylant irréversiblement la cyclo-oxygénase (cf **Figure 12**). Comme la plaquette est une cellule sans noyau qui ne peut donc synthétiser de nouvelles protéines, elle ne peut pas fabriquer une nouvelle enzyme durant sa période de vie qui est en moyenne de 10 jours [62, 73, 80].

Les autres salicylés et les autres AINS inhibent également la COX mais ils ne peuvent acétyler cet enzyme, si bien que leur effet est réversible [73].

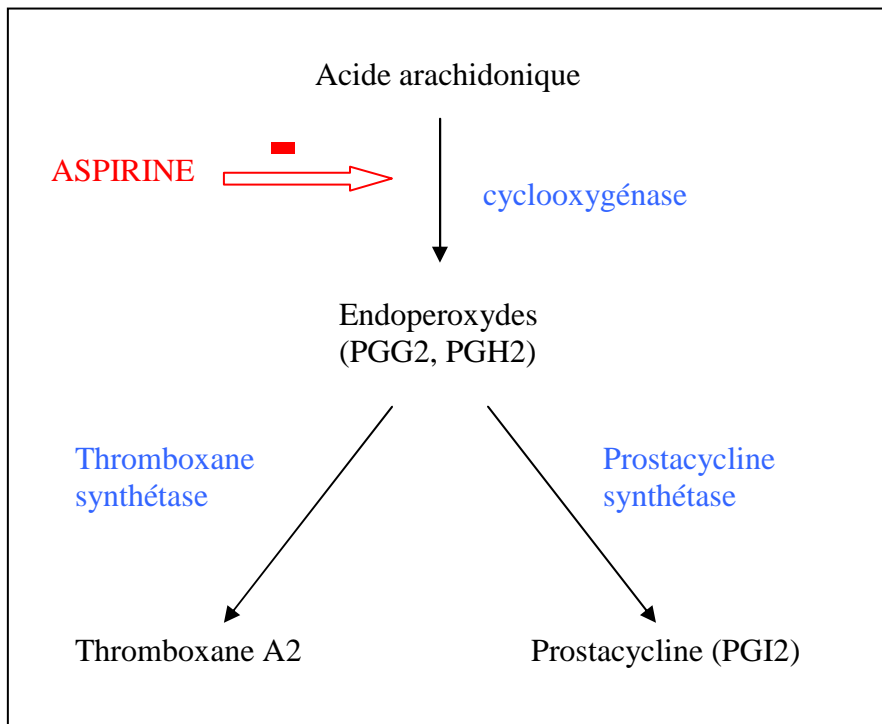
#### b) Effets indésirables

Si l'action de l'aspirine sur l'organisme se restreignait aux plaquettes, ce médicament serait probablement l'antithrombotique idéal. Mais ce n'est pas le cas car d'autres prostaglandines subissent une altération de leur synthèse via la cyclo-oxygénase.

##### i. Effets sur la prostacycline endothéliale

La prostacycline, puissant vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, synthétisée par l'endothélium vasculaire, voit sa synthèse bloquée par l'aspirine. Cette action n'est cependant pas irréversible car les cellules de l'endothélium sont nucléées. L'utilisation d'aspirine à faible dose permet d'éviter cet effet indésirable [31, 80, 99].

**Figure 12 : Action de l'aspirine sur la synthèse du thromboxane A2 et de la prostacycline.** (Source : [<http://en.wikipedia.org>])



## ii. Effets gastro-intestinaux

Le principal effet indésirable est sans doute l'intolérance gastrique. En effet, au niveau du mucus gastrique, cette inhibition supprime l'action cytoprotectrice des prostaglandines, altère la qualité du mucus gastrique et rend la muqueuse gastrique plus sensible aux agressions de tous types. Cette gastrite est également favorisée par une irritation directe par le comprimé d'aspirine au contact de la muqueuse [55].

Chez le chien, les thérapies prolongées à base d'aspirine sont associées à 10 à 15 % de saignements gastro-intestinaux importants. Ces complications hémorragiques sont accentuées par l'action antiplaquettaire de l'aspirine. Des analogues de la synthèse de la prostaglandine (misoprostol) peuvent être prescrits [7, 55].

Chez le chat, compte tenu de sa déficience de glucuronoconjugaison et donc de métabolisation des salicylates, les réactions toxiques apparaissent à des doses moindres et se traduisent généralement par de la polypnée, de l'hyperthermie, de l'anorexie ou encore des vomissements [7].

## 2) Ticlopidine et Clopidogrel

Les plaquettes possèdent des récepteurs purinergiques sur lesquels peut se fixer l'ADP. Cette liaison, lors de l'hémostase primaire, stimule l'agrégation plaquettaire. Bien que le mode d'action de la **ticlopidine** ne soit pas complètement connu, on sait qu'elle agit sur les plaquettes en bloquant les récepteurs à l'ADP. L'effet antiplaquettaire n'est généralement pas observé avant 2 à 5 jours et est irréversible [6, 10, 52].

Chez l'homme, la ticlopidine s'avère plus efficace que l'aspirine comme antiagrégant plaquettaire, mais entraîne davantage de risque d'hémorragies digestives, en particulier en cas d'ulcère gastrique ou duodéal. Elle peut avoir des effets indésirables graves, en particulier hépatiques et surtout hématologiques (agranulocytoses, thrombopénies, anémies) [62, 73].

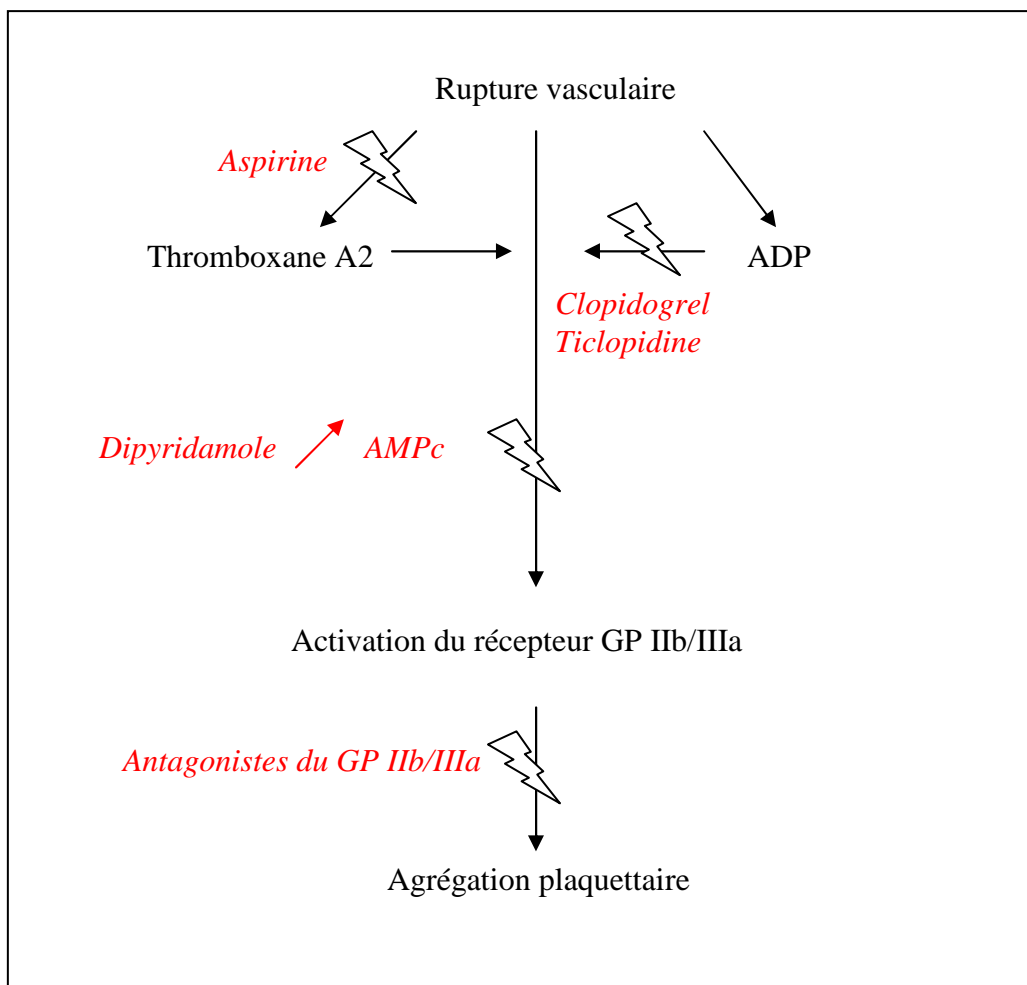
La ticlopidine est actuellement délaissée au profit du clopidogrel, mieux toléré.

Le **clopidogrel** est un dérivé de la ticlopidine, appartenant à la même famille (les thiéno-pyridines), qui a le même effet antiagrégant mais à des doses beaucoup plus faibles. Le principal avantage du clopidogrel par rapport à la ticlopidine est d'entraîner beaucoup moins de neutropénies et d'agranulocytoses mais il peut être exceptionnellement à l'origine de purpura thrombopénique thrombotique [51].

### 3) Dipyridamole

Le **dipyridamole** est un vasodilatateur coronarien qui inhibe l'activité plaquettaire en retardant la dégradation de l'AMPc par inhibition de l'AMPc phosphodiésterase et probablement en inhibant le catabolisme de l'adénosine. Toutefois, utilisé seul, il affecte très peu l'activité plaquettaire. Chez l'homme il est prescrit en association avec l'aspirine [6, 62, 80].

**Figure 13 : Sites d'action des principaux agents antiagrégants.** (Source : <http://www.medscape.com/viewarticle/502415> ; ⚡ : inhibition)



#### 4) Agents bloquants des récepteurs plaquettaires GP IIb/IIIa

L'importance de la glycoprotéine GP IIb/IIIa dans le phénomène d'agrégation a conduit au développement d'une nouvelle classe de médicaments inhibiteurs qui inhibent ce récepteur sur les plaquettes.

Les récepteurs GP IIb/IIIa peuvent être « bloqués » par [7]:

- des peptides contenant la séquence arginine-glycine-acide aspartique (AGA)
- des anticorps monoclonaux
- des antagonistes non peptidiques, qui présentent l'avantage d'être spécifiques du récepteur GP IIb/IIIa.

Trois agents antiplaquettaires agissant par ces mécanismes sont actuellement utilisables, par voie intraveineuse.

##### a) *L'abciximab*

L'**abciximab** est un anticorps monoclonal chimérique Souris/Homme qui bloque irréversiblement la fixation du fibrinogène sur les récepteurs IIb/IIIa. Il a également la propriété de pouvoir se lier à d'autres récepteurs plaquettaires ou encore à l'endothélium vasculaire.

Chez l'homme, il est utilisé en association avec l'héparine et l'aspirine dans la prévention des thromboses consécutives aux angioplasties coronaires à haut risque thrombotique. Ce médicament présente quelques inconvénients d'emploi : des risques accrus de saignement, une immunogénéicité potentielle ainsi qu'un coût élevé [62, 73].

##### b) *L'eptifibatide*

L'**eptifibatide** est un heptapeptide cyclique synthétique, inhibiteur du GP IIb/IIIa. Il bloque l'agrégation plaquettaire d'une manière dose-dépendante et rapidement réversible [62].

Chez l'homme, il a été essayé avec succès dans un essai clinique portant sur la prévention de la thrombose au cours de l'angioplastie coronaire percutanée [73].

##### c) *Le tirofiban*

Le **tirofiban** est un antagoniste non peptidique du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa. Les effets secondaires observés chez l'homme sont similaires à ceux des deux autres inhibiteurs du GP IIb/IIIa à savoir des saignements et une thrombocytopenie [62].

#### D. Les médicaments fibrinolytiques (ou thrombolytiques)

Quand un thrombus se forme, le t-PA produit par l'endothélium vasculaire se lie à la fibrine au sein du caillot induisant une conversion locale du plasminogène en plasmine avec comme conséquence la lyse du caillot. L' $\alpha$ 2-antiplasmine lie et inactive l'excès de plasmine libéré dans la circulation.

Plusieurs agents pharmacologiques sont capables d'induire une lyse du caillot en accélérant directement ou indirectement la conversion du plasminogène en plasmine. Trois grands groupes de médicaments thrombolytiques sont actuellement disponibles : la streptokinase et ses dérivés, l'urokinase et l'activateur tissulaire du plasminogène et ses dérivés [6, 62].



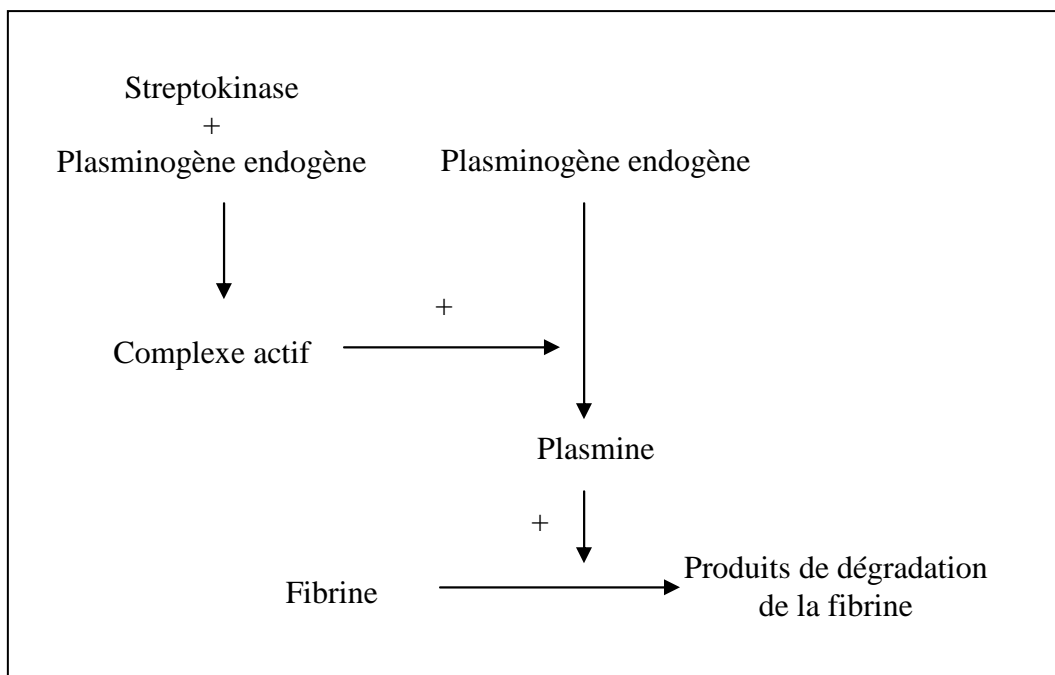
## 1) Streptokinase

La **streptokinase** a été un des premiers agents thrombolytiques développés et reste l'agent le plus largement utilisé en médecine humaine. Il s'agit d'une protéine produite par le streptocoque  $\beta$ -hémolytique, donc d'origine exogène et pouvant susciter la formation d'anticorps [104].

Par elle-même, la streptokinase n'a pas de propriétés fibrinolytiques. Pour devenir active, elle doit se combiner au plasminogène et c'est le complexe équimolaire streptokinase/ plasminogène qui hydrolyse le plasminogène circulant et celui du caillot en plasmine. La plasmine, libérée d'une manière non spécifique, hydrolyse la fibrine du caillot et le fibrinogène circulant (cf **Figure 14**). La streptokinase est ainsi classée parmi les thrombolytiques non spécifiques de la fibrine [2, 6, 62, 89, 104].

En plus de son activité thrombolytique, la streptokinase entraîne une dégradation rapide du pool plasmatique de fibrinogène et par conséquent une accumulation de PDF. Bien que la  $\frac{1}{2}$  vie de la streptokinase soit de 30 minutes environ, la déplétion en fibrinogène peut se poursuivre pendant 24 heures [104].

**Figure 14 : Mode d'action de la streptokinase.** (Source :[2])



## 2) Urokinase

L'**urokinase** est une protéase, constituée de près de 500 acides aminés, synthétisée par le rein et excrétée dans l'urine. Elle peut être isolée à partir d'urine humaine ou de culture de rein fœtal [62].

Contrairement à la streptokinase, elle active directement la transformation du plasminogène en plasmine sans avoir besoin d'un cofacteur ; son action est plus spécifique de la fibrine [73, 104].

Chez l'homme, un des avantages de l'urokinase est son absence d'antigénicité, lequel n'est pas nécessairement transposable chez l'animal [104].

Plusieurs agents thrombolytiques plus spécifiques du thrombus ont été développés. Ils sont susceptibles d'induire une fibrinolyse locale avec peu d'effet systémique. Dans cette catégorie se trouvent le tPA et ses dérivés.

### 3) Activateurs du plasminogène : altéplase, rétéplase et tenecteplase

L'activateur tissulaire du plasminogène, le t-PA, est libéré par les cellules endothéliales surtout lorsqu'une stase sanguine apparaît à la suite d'une occlusion. La sécrétion de t-PA endogène est cependant insuffisante pour dissoudre rapidement un caillot et l'administration de t-PA d'origine exogène est nécessaire. Le mécanisme d'action du t-PA repose sur la formation d'un complexe entre la fibrine, le t-PA et le plasminogène. Le t-PA a une forte affinité pour la fibrine en raison de la présence d'un site de liaison à la fibrine, activant ainsi préférentiellement le plasminogène lié au thrombus. Son effet thrombolytique est donc théoriquement limité au thrombus [62, 104].

L'**altéplase**, ou rt-PA, obtenu par génie génétique, est une glycoprotéine de 527 acides aminés, identique à l'activateur tissulaire du plasminogène. Chez le chien, le rt-PA est rapidement éliminé par protéolyse hépatique, et sa demi-vie est de 2 à 3 minutes. L'altéplase s'administre en perfusion intraveineuse [2, 62].

La **rétéplase** est un analogue simplifié du t-PA humain obtenu par génie génétique. Alors que le t-PA humain comporte 527 acides aminés, le rétéplase n'en comporte que 355 mais conserve cependant une activité protéasique de transformation du plasminogène en plasmine. Il s'administre également par voie intraveineuse [2, 62, 73].

Le **ténecteplase** est une protéine recombinante différant du t-PA endogène par la substitution d'acides aminés sur 3 sites. Il a, par rapport au t-PA endogène, une plus grande affinité pour la fibrine du caillot et une plus grande résistance à l'inactivation par l'inhibiteur endogène ou PAI, plasminogen activator inhibitor. Le ténectéplase s'administre en bolus intraveineux [2].

### 4) Toxicité et surveillance des thrombolytiques

Les thrombolytiques sont à l'origine d'hémorragies. Le mécanisme le plus probable est la lyse de caillots hémostatiques protecteurs. La fonction plaquettaire peut également être altérée en raison de la destruction de fibrinogène, facteur essentiel à la phase d'agrégation [62, 104].

Une hypotension survient chez 10 à 15 % des humains traités à la streptokinase, ainsi que des réactions allergiques (prurit, fièvre) chez 5%. Le potentiel antigénique de la streptokinase n'a pas été évalué chez les carnivores domestiques [104].

Les anomalies électrolytiques et métaboliques secondaires à la reperfusion post-thrombolyse semblent contribuer à la mortalité des animaux traités par ces médicaments lors de thromboembolie artérielle. Une hyperkaliémie ainsi qu'une acidose métabolique peuvent se produire lorsque le potassium et des déchets métaboliques tels que le lactate, accumulés

dans les espaces vasculaires et interstitiels en aval du thrombus sont libérés dans la circulation [89, 98, 104].

Parmi les paramètres cliniques à surveiller lors de thérapie aux thrombolytiques, sont recommandés les fréquences cardiaque et respiratoire, la température corporelle, la pression artérielle, les gaz sanguins, un électrocardiogramme ainsi qu'un ionogramme. Le risque hémorragique associé à ces médicaments peut être réduit en évitant les phlébotomies, les ponctions artérielles ou toute autre technique invasive. Une hémorragie trop importante nécessite l'arrêt du traitement ainsi qu'une transfusion [86, 88, 104].

### *Conclusion :*

Nous venons de présenter les différentes molécules inhibitrices de l'hémostase présentes sur le marché humain, leurs caractéristiques et leurs modes d'action.

Nous allons à présent dans la troisième partie traiter uniquement de celles qui présentent une indication en médecine vétérinaire et des connaissances actuelles en thérapeutique, à la lumière de récentes études expérimentales.

### III) APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DES MEDICAMENTS INHIBITEURS DE L'HEMOSTASE

#### *Introduction :*

L'utilisation de ces médicaments en médecine vétérinaire est encore mal maîtrisée à l'heure actuelle. Les principales indications sont les thrombo-embolies.

Après avoir développé la pathogénie et la clinique des thromboembolies, nous nous attacherons à leur thérapie spécifique chez le chien et le chat. Enfin, nous envisagerons les autres applications thérapeutiques de cette classe médicamenteuse. Nous utiliserons pour cela la méthode de la « médecine basée sur les évidences » en nous appuyant sur les études cliniques bien conçues et non sur les recommandations générales d'ouvrages généralistes.

#### **A) Affections thrombotiques des carnivores**

Les affections thromboemboliques, expressions pathologiques d'une réponse hémostatique normale, sont connues de longue date pour être une contribution majeure à la morbidité et à la mortalité humaine [43]. Ces affections sont globalement sous-diagnostiquées en médecine vétérinaire.

Les thrombi peuvent se former dans le cœur, les artères, les veines et les capillaires. En raison de la nature extensive du système vasculaire, les thrombi et les thromboembolies peuvent se former ou se loger à n'importe quel endroit du corps. Les accidents thromboemboliques chez le chien et le chat ont été rapportés dans différentes localisations telles que les vaisseaux pulmonaires, la veine porte, la veine cave, l'aorte, le cœur, les artères rénales et cérébrales, les vaisseaux intestinaux et mésentériques, les artères spléniques, iliaques, fémorales et brachiales, la veine fémorale ainsi que les vaisseaux de la microcirculation [43].

Lorsque se produit un phénomène thromboembolique à l'origine d'une occlusion vasculaire, des substances vasoactives (sérotonine, thromboxane A<sub>2</sub> principalement) sont relarguées par le thrombus et diminuent l'efficacité de la circulation collatérale par la vasoconstriction qu'elles provoquent [35].

Les thrombi diffèrent selon qu'ils sont artériels ou veineux [43] :

- Les *thrombi artériels* sont blanc-grisâtre et généralement fermement attachés à la paroi vasculaire. Ils tendent à être occlusifs mais peuvent être seulement fixés à un endroit de la paroi, ce qui autorise quand-même une circulation partielle dans les vaisseaux à gros diamètre.
- Les *thrombi veineux* sont peu fréquents en médecine vétérinaire. Ils sont généralement occlusifs et forment souvent de longs moulages du vaisseau concerné. Leur apparence se rapproche des caillots qui se forment dans les tubes secs de prélèvement sanguin, en raison de leur richesse en érythrocytes.

#### 1) Facteurs prédisposants

Toute maladie qui affecte la triade de Virchow (lésion endothéliale, état d'hypercoagulabilité, stase sanguine) peut induire la formation pathologique d'un thrombus [21, 25, 31, 43, 86, 98]. La plupart de ces maladies sont rapportées dans le **Tableau III**.

**Tableau III : Principales affections prédisposant aux thromboembolies en médecine vétérinaire.** (Source : [43])

<b>Lésion endothéliale</b>	
Septicémie Syndrome de réponse inflammatoire systémique Dirofilariose Néoplasie Traumatisme important	Vasculite Athérosclérose Etat de choc Lésions de reperfusion Cathéter intra-veineux
<b>Stase sanguine</b>	
Cardiopathie Obstruction physique de vaisseaux Variation anatomique (anévrisme...)	Hyperviscosité Etat de choc Décubitus prolongé
<b>Hypercoagulabilité</b>	
Glomérulopathies Syndrome de Cushing Septicémie CIVD Néoplasie	Cardiopathie Pancréatite Anémie hémolytique auto-immune (AHAI) Gastroentéropathies

## 2) Présentation clinique

Les signes cliniques varient selon la localisation de l'embolie. Les sites les plus fréquemment rencontrés chez le chien et le chat sont : le cœur, les vaisseaux pulmonaires, l'aorte, l'artère brachiale, la veine cave crâniale, la veine porte, et la microcirculation [43].

### a) *Thromboembolie pulmonaire (TEP)*

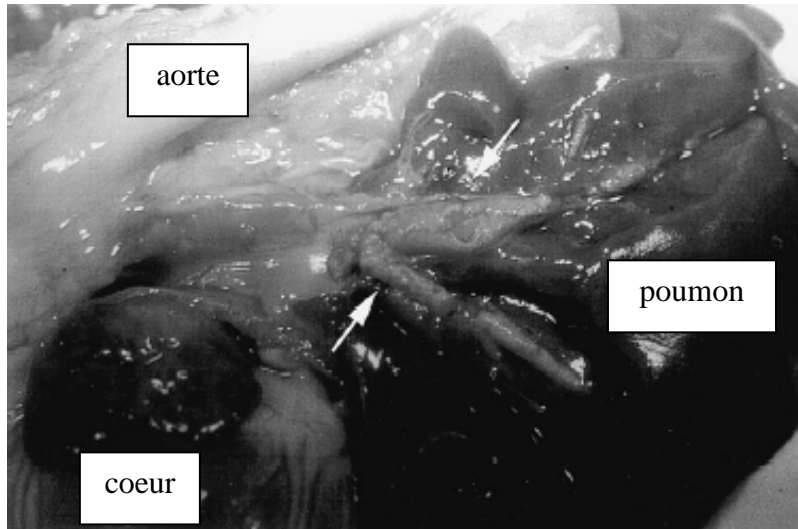
La TEP (**Figure 15**) est une complication sérieuse et souvent fatale d'une variété de désordres cliniques chez l'homme et le chien [90]. Chez le chien, elle est associée principalement à l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), la dirofilariose et l'hyperadrénocorticisme. Chez le chat, la TPE est très peu rapportée [72, 78, 101], et serait associée à des affections telles que la pancréatite, l'anémie, la néoplasie et les cardiopathies.

Chez le chien, la TEP est fréquemment asymptomatique. Les animaux sont alors présentés en urgence lorsque l'embolisation est massive et responsable de signes sévères. Les signes

cliniques les plus constants et les plus évocateurs sont la présence d'une dyspnée et d'une tachypnée. La tachycardie et l'hyperthermie sont des manifestations cliniques également très fréquentes. Le diagnostic est toutefois difficile en raison de la non-spécificité de ces signes, et du peu d'examens complémentaires intéressants et disponibles en routine [21, 25].

**Figure 15 : Thrombus obstruant les 2 artères pulmonaires chez un chien (flèches).**

(Source : [54] ; Auteur non précisé)



*b) Thromboembolie aortique (TEA)*

La TEA est une affection pouvant être observée chez le chien et le chat.

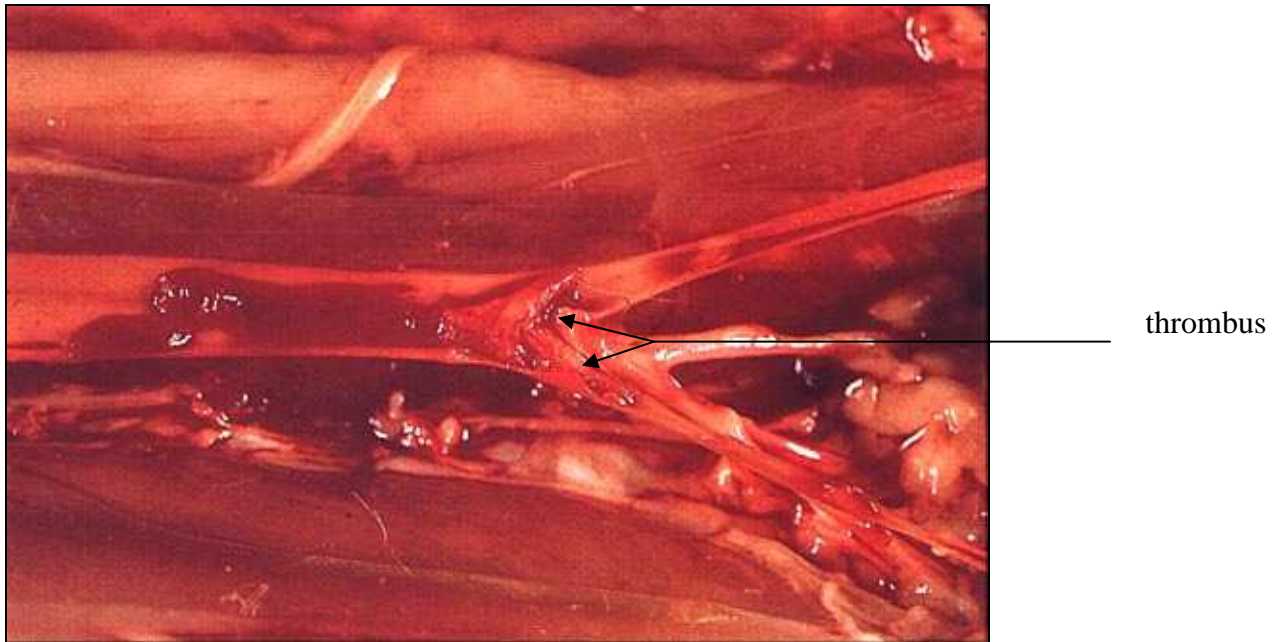
C'est une conséquence bien connue de cardiopathie sévère chez le chat ; le thrombus se formant généralement dans l'atrium gauche élargi, puis se détachant et se logeant dans un rameau aortique. Ce type de thromboembolie se situe le plus fréquemment à la trifurcation aortique (**Figure 16**), mais peut aussi être observé dans l'artère brachiale. Les artères rénales peuvent toutefois aussi être affectées lors d'embolisation extensive [43].

Les TEA sont beaucoup moins fréquentes chez le chien, et sont souvent associées à une glomérulopathie, un hyperadrénocorticisme, une cardiopathie ou encore une dilatation-torsion [9, 18, 106].

*c) Thrombose de la veine cave crâniale*

Les thromboses intraluminales de la veine cave crâniale (VCC) ont été rapportées chez le chien et le chat. Les effets physiologiques du syndrome cave, résultant en un œdème bilatéral de la tête, du cou et membres antérieurs, sont probablement dus à un défaut de retour sanguin vers le cœur. Les facteurs prédisposants comprennent : anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopenie, septicémie, néoplasie, glomérulopathie et cardiopathies. La présence d'un cathéter jugulaire est un facteur de risque majeur de thrombose de la VCC [43, 74, 100].

**Figure 16 : Specimen postmortem de thromboembolie de l'aorte terminale sur un chat atteint de CMH. Le thrombus est logé dans l'aorte terminale et s'engage dans les artères iliaques externes.** (Source : [[http://maxshouse.org/arterial\\_thromboembolism.htm](http://maxshouse.org/arterial_thromboembolism.htm)] ; Auteur non précisé)



*d) Thrombose de la veine porte*

Les thromboses de la veine porte sont beaucoup moins fréquemment rapportées que les précédentes [26, 105]. De nombreuses affections telles que les la pancréatite, la péritonite, l'hépatite ou la néoplasie sont associées à ces thromboses. En plus d'induire une hypercoagulabilité, l'inflammation locale observée dans ces affections entraîne des lésions endothéliales susceptibles de participer à la genèse du thrombus [43].

*e) Thrombose de la microcirculation (cf infra CIVD)*

3) Diagnostic [43]

Les thromboembolies peuvent passer souvent inaperçues en médecine vétérinaire en raison de la grande variété de leur présentation clinique et de la subtilité des symptômes associés. Par ailleurs, les signes cliniques varient avec la localisation du thrombus.

Lorsque les tissus affectés sont accessibles à la palpation, ils sont fermes, froids et douloureux. En cas d'atteinte d'un membre, un déficit neuromusculaire est observé. Une douleur abdominale aiguë est mise en évidence lors de thromboses d'organes abdominaux.

Une insuffisance d'organe survient lors d'atteinte thrombotique sévère ; c'est le cas lors de TEP avec une détresse respiratoire, ou lors de thrombose de l'artère rénale avec une insuffisance rénale aiguë. Une mort subite peut même être observée lors d'atteinte du cœur ou du cerveau.

Un grand nombre d'examen d'imagerie sont utilisables pour confirmer le diagnostic de thromboembolie (radiographie, angiographie, échographie, échocardiographie, scintigraphie), mais leur disponibilité en pratique courante fait parfois défaut.

Le diagnostic de laboratoire de l'hypercoagulabilité est délicat puisque les méthodes classiques utilisées pour évaluer l'hémostase explorent plus facilement une hypo- qu'une hypercoagulabilité.

#### 4) Traitement : généralités

Les objectifs généraux du traitement sont la reperfusion du vaisseau lésé et la prévention de nouveaux accidents thromboemboliques.

Il faut en outre éviter [43]:

- une immobilisation ou un décubitus prolongés
- les poses de cathéter intra-veineux répétées

Un bilan des recommandations actuelles des thérapies anti-hémostatiques chez le chien et le chat, ainsi qu'une analyse des études expérimentales récentes sur des nouvelles familles de médicaments sont abordées dans les deux parties suivantes.

### **B) Thérapie hémostatique des thromboembolies chez le chien**

#### 1) Les anticoagulants

En bloquant la coagulation, ces médicaments préviennent la croissance du thrombus en place ainsi que la formation de nouveaux thrombi. Les anticoagulants actuellement employés en médecine vétérinaire sont l'héparine et la warfarine. Dans cette partie nous exposerons les recommandations habituelles de dosage ainsi que les études récentes concernant ces thérapies.

##### *a) Héparines*

##### i. L'héparine standard [6, 21, 25, 80, 88]

L'héparine standard n'ayant un rôle anticoagulant qu'en présence de l'antithrombine III, il est théoriquement nécessaire de faire une transfusion de plasma frais ou congelé au moment de la première administration d'héparine s'il existe un déficit en antithrombine III, ou plus souvent une simple suspicion (syndrome néphrotique, CIVD) [21]. Il est en effet difficile d'évaluer la concentration plasmatique d'AT III en routine en médecine vétérinaire.

##### \* Utilisation immédiate en « urgence » :

Les doses d'héparine standard recommandées sont variables.

- Boothe [6] et Rackear [80] rapportent, sans spécifier leur source, une utilisation de l'héparine standard à la dose de :

**150 à 250 UI/kg SC toutes les 8 heures.**

- La posologie d'urgence pour la TEP du chien, inspirée d'un « proceeding » de 1990 [88] et recommandée par un article de synthèse de Dennis paru en 1993 [25] est de :

**200 UI/kg IV, puis 100 à 200 UI/kg SC toutes les 6 heures ou  
200 UI/kg IV, puis 15 à 20 UI/kg/h IV en infusion continue.**



- Corlouer [21] recommande dans un article de 1994 pour la TEP des doses d'héparine tirées d'un ouvrage de référence de 1982 [17] :

**200 à 225 UI/kg IV, renouvelées en bolus toutes les 4 heures**, sans dépasser la dose totale de 500 à 750 UI/kg pendant les premières 24 heures. Puis ultérieurement :

**90 à 125 UI/kg toutes les 6 heures en bolus ou 250 à 400 UI/kg par jour en perfusion continue**. Ces doses sont initialement inspirées des recommandations pour l'homme.

- Un ouvrage de référence rapporte, sans préciser sa source [4] :

**100 à 200 UI/kg IV puis dans les 2 heures 200 à 300 UI/kg SC toutes les 6 à 8 heures**.

- Lors de TE associées à la dirofilariose, un protocole particulier existe [6, 83] :

**50 à 70 UI/kg toutes les 8 heures** pendant au moins 7 jours. Cette thérapie peut être poursuivie pendant plusieurs semaines jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit supérieure à 150 000/mm<sup>3</sup>.

*Objectif thérapeutique :*

L'objectif est d'atteindre un TCA **1,5 à 2,5 fois supérieur** à la normale (à évaluer au moins 1 fois par jour) [6, 21].

\* Utilisation préventive :

Compte-tenu de la fréquence mal appréciée des thromboses veineuses et des TEP chez le chien, l'intérêt de la mise en place d'un traitement préventif est difficile à apprécier.

- Pour les chirurgies à risque (surrénalectomie...), Corlouer [21] conseille d'injecter sur la base des recommandations chez l'homme [17] de l'héparine à

**75 UI/kg SC 2 heures avant la chirurgie**.

Par ailleurs, cette thérapeutique est à poursuivre en période post-opératoire à la même dose, toutes les 12 heures jusqu'à ce que l'animal puisse se déplacer.

- Une recommandation similaire, également sur la base des données disponibles chez l'homme, propose [4] :

**70 UI/kg SC toutes les 8 à 12 heures**, à instaurer avant la chirurgie et à poursuivre après.

- En prévention des thromboembolies, une autre dose est recommandée :

**30 à 75 UI/kg toutes les 8 à 12 heures** [6, 7].

A la dose de 30 UI/kg, un monitoring n'est pas indispensable.

- En cas de prévention de TEP associée à une dirofilariose, Vezzoni et Genchi [108] suite à leur étude prospective suggèrent de commencer l'héparinothérapie 1 à 2 semaines avant le traitement adulticide et continuer 3 à 6 semaines après.

*Objectif thérapeutique :*

Une fois encore, le TCA doit être **1,5 à 2,5 fois supérieur** à la normale [17, 21].

## ii. Les HBPM

De nombreuses HBPM sont actuellement disponibles mais leur emploi n'est encore qu'expérimental chez les carnivores domestiques. Les seules études portant sur une utilisation thérapeutique des HBPM chez le chien se restreignent à des modèles expérimentaux de thromboses. Chez l'homme, la posologie des 3 HBPM (nadroparine calcique, daltéparine sodique et énoxaparine sodique) est la même : 100 UI/kg toutes les 12 heures par voie sous-cutanée. L'activité plasmatique anti Xa doit être comprise entre 0,5 et 1 UI/mL dans les thérapies curatives [7].

En 2001, une étude menée par Mischke et al. [67] a cherché à montrer l'influence d'injections répétées d'HBPM chez 6 chiens sains. L'HBPM utilisée est la daltéparine. L'étude a montré que des injections SC de **daltéparine toutes les 8 heures à la dose de 150 UI/kg** ont permis d'atteindre les recommandations d'activité anti-Xa, sans signe d'hémorragie. Ces résultats sont plutôt encourageants mais ne sont en aucun généralisables en raison du trop faible nombre d'animaux.

Il n'y a actuellement pas de recommandation d'activité anti-Xa chez le chien [67].

### \* Utilisation préventive :

Un protocole [102] utilisant la **nadroparine calcique** a été étudié pour la prévention des TE sur un modèle expérimental de prothèse totale de la hanche. Le premier groupe, composé de 10 chiens, a reçu :

- 100 U a-Xa IC/kg SC 4 heures avant la chirurgie
  - puis 1 fois/jour pendant les 3 premiers jours opératoires
  - puis 150 U a-Xa IC/kg SC du 4<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour post-opératoire.
- (1 U a-Xa IC correspond à 0,41 U a-Xa internationale)

Le groupe témoin, également composé de 10 chiens, n'a reçu aucun traitement anticoagulant. Contrairement au groupe de chiens témoins, les animaux ayant reçu ce protocole dans cette étude n'ont pas développé de TE. Par ailleurs, aucune variation du TCA n'a pu être détectée, les mesures ayant été effectuées jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour post-opératoire. Les auteurs concluent à une inhibition réussie du facteur Xa avec ces doses de nadroparine, ce qui a permis d'éviter les complications thromboemboliques dues à la chirurgie.

### *b) Warfarine*

Bien que les AVK soient depuis longtemps les anticoagulants majoritairement utilisés dans le traitement de fond des TE, peu d'études cliniques renseignent sur leur réelle efficacité. Le traitement avec la **warfarine** est généralement mis en place en relais de l'héparinothérapie quand le TCA prolongé est obtenu ou bien dès le début du traitement antithrombotique [25].

Il faut entre 2 à 7 jours pour que la warfarine soit efficace [25, 80]. D'autre part la warfarine administrée seule est potentiellement thrombogénique en raison notamment de son inhibition de la protéine C [6]. C'est pourquoi il faut faire se chevaucher la transition entre les 2 traitements sur quelques jours [6, 25].

- Rackear [80], sur la base de données publiées chez l'homme, propose de démarrer la warfarine à la dose de :  
**0,05 à 0,1 mg/kg/j.**

- Dennis [25], s'inspirant d'un ouvrage de référence de 1983 [17], dont la source n'est pas précisée, recommande :  
**0,2 mg/kg PO le premier jour puis 0,05 à 0,10 mg/kg/j.**

Une étude expérimentale de 2000 menée par Monnet et Morgan [69] a cherché à évaluer les effets sur l'INR d'une administration de 3 doses de charge différentes de warfarine sur 3 groupes de chiens.

Les auteurs rappellent que les objectifs thérapeutiques de 2.0 à 3.0 d'INR lors de traitement aux AVK sont obtenus en 5 à 7 jours à raison de 4 à 5 mg de warfarine/individu chez l'homme. Par extrapolation des données obtenues chez le chien et le chat [71], un chien de 30 kg devrait recevoir 2 à 3 mg de warfarine pendant 5 à 7 jours pour atteindre un INR de 2.0 à 3.0. L'intérêt d'une dose de charge permettrait, d'après les auteurs, d'obtenir une efficacité immédiate de l'AVK, avec toutefois un risque de saignement non négligeable.

Les 3 groupes de 6 chiens (25-30 kg) ont reçu respectivement 2, 4 et 6 mg/j de warfarine ainsi que 100 UI/kg SC d'héparine sodique dans les 2 jours qui ont suivi une greffe bilatérale de l'artère iliaque. Le TQ a été mesuré avant et après traitement et converti en INR. Après traitement, les INR étaient significativement augmentés, et de façon plus importante dans le groupe qui a reçu 6 mg de warfarine. Aucun saignement n'a été observé chez les 3 groupes.

La conclusion de l'étude est qu'une dose de **warfarine** de 6 mg/j sur un chien de 30 kg (soit **0,2 mg/kg/j**) permet d'atteindre un INR de 2.0 à 3.0 au bout de 2 jours seulement, sans complication apparente. L'héparine doit cependant être administrée parallèlement. Après 2 jours, l'administration d'héparine doit être interrompue, et la dose de charge de warfarine réduite de moitié. Par la suite, la surveillance de l'INR doit être quotidienne.

#### *Objectif thérapeutique :*

L'objectif est d'atteindre un TQ entre **1,5 à 2,5 fois la normale** [17, 25], ou **1,3 à 1,5 fois** les valeurs usuelles [21, 80] selon les sources. Le TQ doit être évalué quotidiennement, puis deux fois par semaine lorsque l'objectif est atteint, puis régulièrement [25].

En médecine vétérinaire, les zones thérapeutiques de l'INR n'ont, à notre connaissance, été proposées que pour les thérapies préventives des chats atteints de cardiopathie [7].

En cas d'héparinothérapie initiale, celle-ci doit être réduite puis supprimée progressivement lorsque l'objectif est atteint. L'arrêt brutal de l'héparine est déconseillé car il est susceptible d'entraîner un état thrombogénique.

La warfarine est administrée jusqu'à guérison de la maladie sous-jacente.

## 2) Les antithrombotiques

### *a) Aspirine*

Chez le chien, les recommandations thérapeutiques concernant l'aspirine s'appliquent à la prévention d'affections bien précises [7] :

- En prévention des TE chez les chiens atteints de syndrome néphrotique [85], Relford et Lees recommandent :

**0,5 à 5 mg/kg PO toutes les 12 heures.**

Ces auteurs s'inspirent d'une étude menée sur 3 groupes de 3 chiens sains qui ont reçu différentes doses d'aspirine pendant 7 jours [79]. Cette étude montre que de très faibles doses d'aspirine (0,5 mg/kg toutes les 12 heures) ont suffi à nettement diminuer l'agrégation plaquettaire mesurée *in vitro*, sans effet secondaire. Une autre étude expérimentale sert de référence aux auteurs [30] ; 5 groupes de 7 chiens sains ont reçu différents agents antiplaquettaires à différentes doses, un 6<sup>ème</sup> groupe servait de témoin. Au bout de 7 jours, une thrombose artérielle était induite expérimentalement. Le seul groupe qui n'a pas eu de thrombose est celui qui avait reçu de l'aspirine à la dose de 5 mg/kg/j.

- En prévention des TE chez les chiens atteints de dirofilariose, Rawlings et Calvert [83] recommandent :

**5 à 7 mg/kg/j PO** à débiter 2 à 3 semaines avant le traitement adulticide (avec le thiacetarsamide) et à poursuivre 3 à 4 semaines après.

Ces chiffres sont inspirés d'une étude de 1985 [84] portant sur 3 groupes de 7 chiens ayant reçu 28 adultes de *Dirofilaria immitis* implantés dans l'artère pulmonaire. Le but était d'évaluer la capacité de l'aspirine à bloquer l'artériosclérose qui se développe en réponse à des lésions chroniques de l'artère pulmonaire sur des chiens dans leur première année d'infection à la dirofilariose. Le premier groupe n'a reçu aucun traitement, le 2<sup>ème</sup> a reçu 7 mg/kg/j d'aspirine les 6 derniers mois et le 3<sup>ème</sup> a reçu la même dose d'aspirine mais toute l'année. A 6 mois, les modifications artérielles étaient pire dans les 2 premiers groupes ; à 12 mois, les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> groupes avaient une artère moins obstruée que le 1<sup>er</sup>. Les auteurs concluent que l'aspirine a réduit l'artériosclérose microscopiquement et macroscopiquement dans les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> groupes ; en outre l'aspirine a non seulement arrêté l'évolution de l'artériosclérose dans le 2<sup>ème</sup> groupe mais a aussi permis sa résolution au bout de 12 mois.

Toutefois, le manque d'autre évidence clinique des effets bénéfiques de l'aspirine a amené l'« American Heartworm Society » à déconseiller l'emploi empirique d'aspirine dans les cas de dirofilariose [49].

#### b) *Dipyridamole*

Une étude [11] a cherché à déterminer la dose nécessaire de l'association aspirine/dipyridamole pour inhiber au moins 50 % de l'agrégation plaquettaire chez des chiens sains, des chiens infectés par des dirofilaires et des chiens embolisés avec des dirofilaires morts. Il est rappelé par les auteurs que la dirofilariose entraîne entre autres une augmentation de l'agrégation plaquettaire, en comparaison à des chiens sains.

Les chiens étaient répartis en 3 groupes de 5 : le 1<sup>er</sup> ne recevait aucun traitement, le 2<sup>ème</sup> recevait de l'aspirine et le 3<sup>ème</sup> l'association aspirine/dipyridamole. Les doses étaient ajustées pour inhiber d'au moins 50 % l'agrégation plaquettaire *ex vivo* en réponse au collagène. Une fois l'objectif atteint pour tous les chiens, le traitement était interrompu pendant 2 semaines. Puis 7 vers adultes étaient implantés chez les 15 chiens, et le traitement remis en place chez 10 d'entre eux et ajusté pour obtenir à nouveau une agrégation diminuée d'au moins 50%. Enfin, le traitement était interrompu puis repris après embolisation de 7 vers morts implantés dans la veine jugulaire. Trois semaines après l'embolisation, les chiens ont été euthanasiés puis autopsiés. Les 2 antiplaquettaires (aspirine et dipyridamole) étaient administrés à la même posologie soit **1mg/kg/12h PO** chez les chiens non infectés, **1,6 ± 0,5 mg/kg/12h** chez les chiens implantés avec des dirofilaires vivants et **2,8 ± 1,3 mg/kg/12h** chez ceux embolisés avec des vers morts. Même lorsque les médicaments étaient à des doses suffisantes pour inhiber l'activité plaquettaire en réponse au collagène, le dipyridamole administré conjointement à l'aspirine n'empêchait pas la formation de thrombi dans les artères pulmonaires.

### c) Ticlopidine

Une étude [13] expose les effets de la ticlopidine sur l'activité des plaquettes, le fibrinogène et l'activité de l'AT III chez 10 chiens sains. Administrée par voie orale à la dose de **62 mg/kg/j**, la ticlopidine inhibait l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et par le collagène, bien que de façon moins constante et moins prononcée pour ce dernier, après deux jours de traitement. Le fibrinogène et l'activité de l'AT III restaient inchangés.

Les mêmes conditions expérimentales que l'étude portant sur les effets de l'aspirine et de l'association aspirine/dipyridamole [11] ont été utilisées pour connaître l'action de la ticlopidine chez des chiens atteints de dirofilariose [12]. Dix chiens ont participé à l'expérience, 5 ont été traités avec la ticlopidine par voie orale et 5 autres chiens constituaient le groupe témoin qui n'a reçu aucun traitement. Les résultats de cette étude montrent que la ticlopidine, contrairement aux deux autres anti-plaquettaires, inhibe l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP que ce soit sur les animaux sains (à la dose de **62 mg/kg**) ou sur ceux implantés avec des dirofilaires adultes (à **71 ± 13 mg/kg**) ou encore sur ceux embolisés avec des vers morts (à **108 ± 35 mg/kg/j**). Les effets sur l'agrégation induite par le collagène ont été obtenus 14 jours après l'implantation expérimentale des chiens avec des dirofilaires vivants.

Ces effets bénéfiques obtenus *in vivo* sont en relation avec le mode d'action de la ticlopidine et font de cet antiplaquettaire un agent prometteur dans la prévention des TE chez les chiens à risque et particulièrement chez les chiens atteints de dirofilariose.

### 3) Les thrombolytiques

L'utilisation de fibrinolytiques chez le chien est actuellement très limitée en raison de leur coût, du manque de recul vis-à-vis de leur bénéfice et des risques hémorragiques [25].

Un article de synthèses de 2001 fait le point des récentes études portant sur l'utilisation des thrombolytiques chez les carnivores domestiques [104]. Ces études sont présentées ci-dessous.

#### a) Streptokinase

La streptokinase a été le premier thrombolytique développé en médecine humaine et reste aujourd'hui le plus utilisé. Ses principales indications chez l'homme sont entre autres l'infarctus du myocarde et l'embolie pulmonaire [104].

#### Etude expérimentale [81]

Une étude de 1996 rapporte l'utilisation de la streptokinase sur 4 chiens atteints de thrombose aortique. Les signes cliniques chez les chiens associés aux thromboses s'évaluaient sur des périodes allant de 6 à 120 jours.

Le chien 1, souffrant d'un thrombus dans l'atrium droit secondairement à une cardiopathie, a reçu une dose de charge de 250 000 U (environ 50 000 U/kg) en IV sur 30 min suivie d'une dose d'entretien de 100 000 U/h sur des périodes quotidiennes de 6 à 10 heures pendant 3 jours de suite.

Les chiens 2, 3 et 4 étaient atteints de thromboembolies aortiques distales. Ils ont reçus une dose de charges de 90 000 U IV (entre 15 000 et 18 000 U/kg) sur 30 min, suivis d'une dose d'entretien de 45 000 U/h sur des périodes allant de 1 à 12 heures.

Tous les chiens recevaient parallèlement de l'héparine, et seuls les chiens 2,3 et 4 ont reçu de l'allopurinol afin de réduire les risques de lésions de reperfusion consécutives à la thrombolyse.

Une disparition complète du thrombus a été observée chez 3 chiens sur 4, avec 1 à 3 administrations au total de streptokinase. Une thrombolyse seulement partielle s'est produite chez le chien 2, à la suite de 3 administrations.

Les résultats de cette étude sont encourageants. Les auteurs recommandent en conclusion :

**Une dose de charge de 90 000 U sur 20 à 30 min en IV**

**Puis**

**Une dose d'entretien de 45 000 U/h IV sur 7 à 12 heures.**

Au total, 3 doses peuvent être administrés sur une période de 72 heures. Les effets secondaires lors de cette étude n'étaient que des hémorragies mineures qui n'ont pas nécessité d'autre prise en charge que l'arrêt de la perfusion de streptokinase. Aucun symptôme lié à des éventuelles antigénicité du principe actif ou à une lésion de reperfusion n'est rapporté.

Actuellement, il n'y a pas à notre connaissance d'autre étude rapportant l'utilisation chez le chien de la streptokinase.

#### *b) t-PA et ses dérivés*

Une utilisation clinique du t-PA chez un chien a été rapportée par une étude de 1998 [20]. Le chien a été traité pour une thromboembolie aortique distale par des injections en bolus IV de 1 mg/kg d'altéplase toutes les 60 min avec au total 10 injections successives. Environ 3 heures après la 10<sup>ème</sup> injection, un pouls était à nouveau palpable sur une patte et seulement détectable par Echo-Doppler sur l'autre (les deux pouls fémoraux étaient absents avant l'administration du traitement).

Six jours après l'admission du chien, plus aucun pouls n'était palpable et 2 doses de 1,1 mg/kg ont été à nouveau injectées espacées de 60 min. Immédiatement après la deuxième injection, les pouls fémoraux étaient à nouveau palpables. Le jour suivant, 2 bolus de 0,7 mg/kg ont été injectés, la qualité du pouls allait en s'améliorant.

Neuf jours après la dernière injection, les pouls étaient toujours palpables, et le thrombus n'était plus visible par échographie.

Clare et Kraje rappellent que de multiples bolus de t-PA semblent plus efficaces qu'une injection unique ou qu'une infusion continue [60]. Les auteurs ajoutent que le t-PA a pour avantage sur la streptokinase d'avoir un plus grand taux de réussite et d'induire une thrombolyse plus rapide chez l'homme [16], mais cela n'a pas été étudié dans l'étude que nous venons de présenter. Le t-PA est d'après leurs sources également moins antigénique, moins hypotenseur que la streptokinase et est un traitement préférentiel des thrombi anciens.

Une autre étude plus récente [9] rapporte des cas de thromboses aortiques et iliaques chez 6 chiens. Un seul chien a reçu du t-PA à la dose de 1 mg/kg sur 60 min en plus d'une héparinothérapie sans récupération rapide de la perfusion du membre. Les auteurs précisent que le t-PA a été mis en place 4 semaines après l'installation des signes cliniques, ce qui d'après eux aurait pu limiter son effet bénéfique.

Une étude de 2002 [5] rapporte l'utilisation d'altéplase sur une thrombose de la veine cave crâniale. Suite à la pose d'un cathéter jugulaire, le chien a développé une thrombose de la veine cave crâniale et secondairement un chylothorax. Les auteurs lui ont administré une dose

de 0,4 mg/kg IV toutes les 60 minutes et 4 fois de suite. Chaque dose était injectée durant une minute.

Les effets secondaires ont été une hémorragie sur le site du cathéter jugulaire et de la sonde d'oesophagostomie. Mais 90 minutes après la dernière administration, les hémorragies se sont arrêtées.

Le lendemain, le chien a reçu une dose de 0,2 mg/kg toutes les heures, 5 fois de suite. Au contrôle échographique, le thrombus avait diminué de taille.

L'auteur reconnaît que les doses employées sont plus faibles que celles de précédentes études [60]. D'après lui, les doses nécessaires pour une thrombolyse veineuse seraient plus faibles que pour une thrombolyse aortique en raison de la proximité entre le lieu d'injection et le site de thrombose.

### C) Thérapie hémostatique des thromboembolies félines

#### 1) Les anticoagulants

Ils sont recommandés lors de crise thromboembolique aiguë. L'objectif de leur utilisation, du moins en théorie, est de réduire l'extension du thrombus et le risque de formation d'autres thrombi intracardiaques [98].

##### a) Héparines

###### i. L'héparine standard

L'efficacité de l'HS chez le chat lors de TE spontanée n'a pas encore été établie [31] ; de nombreux protocoles sont proposés, pour la plupart non basés sur une véritable étude :

- Harpster [47] propose un protocole d'administration de l'héparine lors de TEA aiguë, inspiré de son expérience personnelle, aux doses de :

**220 UI/kg IV, puis 3 heures plus tard 66 UI/kg/j SC toutes les 6 heures.**

- Rackear [80] rapporte pour le chat une dose d'HS de :

**50 à 100 UI/kg SC toutes les 8 heures.**

- Un article de synthèse [86] ainsi qu'un ouvrage de référence [36] suggèrent d'administrer :

**100 à 200 UI/kg IV puis 50-100 UI/kg SC toutes les 6-8 heures.**  
Ces doses sont inspirées d'une étude rétrospective sur 100 chats ayant présenté un épisode de TEA [61]. Parmi les 37 % de chats qui ont survécu à l'épisode initial de thromboembolie, la survie moyenne était de 11,5 mois. Tous les chats ont été traités en urgence à cette posologie d'héparine par les auteurs, probablement par analogie avec les recommandations chez l'homme.

- Smith et Tobias [98] ainsi que Rush [89] recommandent à partir de leur expérience personnelle :

**200 à 300 UI/kg SC ou IV puis 200 à 300 UI/kg SC toutes les 6-8 heures.**

- Un ouvrage de référence [37] mentionne une utilisation de l'héparine lors de TEA à la dose de :

**1000 UI IV, puis 3 heures après 50 UI/kg SC, répétées toutes les 6-8 heures.**

### *Objectif thérapeutique :*

Le TCA recherché devrait se situer entre **1,5 et 2** [36, 61, 77, 86] à **2,5 fois la normale** [31, 47, 98]

#### ii. Les HBPM

Les HBPM sont de plus en plus utilisées en médecine humaine, au détriment des héparines standard. Leur plus grande biodisponibilité par voie sous-cutanée, leur surveillance moins contraignante et leur faible fréquence de complications rendent leur utilisation plus simple.

En raison de leur relative innocuité par rapport à l'héparine standard, les HBPM sont plutôt recommandées pour la prise en charge de thromboembolie à long terme [98] et ne présentent que peu d'avantage dans la prise en charge en urgence par les HS (les injections répétées n'étant pas un problème en hospitalisation).

### *Etudes expérimentales :*

Une étude [44] a examiné les effets de la **daltéparine** sur l'activité anti-Xa et le TCA chez 4 chats sains. Les chats ont reçu 100 ou 200 UI/kg/j pendant 5 jours. Les résultats ont suggéré que la daltéparine pouvait être administrée à la dose de **100 UI/kg SC** une fois par jour pour des effets secondaires minimales et qu'à cette dose, elle permet d'atteindre l'objectif d'activité anti Xa entre 0,35 et 0,70 U/mL tel qu'il est fixé chez l'homme.

Une étude plus récente [94] a concerné un nombre de chats beaucoup plus important (57 chats). L'objectif était de déterminer la durée d'administration, les complications et la fréquence de TEA associée à l'administration de daltéparine. Les chats étaient majoritairement choisis sur des critères de cardiopathie accompagnée de TEA ou de dilatation de l'atrium G (52 chats). La daltéparine a été administrée pendant une durée moyenne de 89 jours, à la dose moyenne de **99 UI/kg SC 1 à 2 fois par jour**. Commencée en hospitalisation pour les 57 chats, 47 ont poursuivi le traitement à domicile. L'étude conclut que la daltéparine a été facilement administrée par les propriétaires et bien tolérée par les chats. Toutefois, l'efficacité sur la fréquence et la sévérité des TEA reste inconnue ; l'auteur reconnaît qu'une étude en double aveugle, ou avec un groupe témoin serait plus probante.

Une autre étude portant sur la pharmacocinétique de l'**enoxaparine** chez des chats normaux a suggéré l'utilisation d'une dose initiale de 100 U/kg SC toutes les 24 heures [98].

Smith, dans une étude non publiée, a essayé une prise en charge avec de l'énoxaparine à long terme à 100 U/kg SC toutes les 24 heures chez 3 chats. L'évaluation du facteur Xa a montré que la dose était satisfaisante mais que l'intervalle entre les injections ne l'était pas. 2 chats ont nécessité l'administration d'énoxaparine toutes les 12 heures, et 1 toutes les 8 heures pour maintenir la concentration plasmatique en héparine dans les normes thérapeutiques [98].

#### *b. Warfarine*

En raison du temps de latence avant l'obtention de l'effet anti-thrombotique et de l'état hypercoagulabilité potentiellement présent les premiers jours du traitement, les AVK utilisés seuls ne constituent pas une thérapie d'urgence. Ils sont par conséquent indiqués en relais de l'héparinothérapie et constituent une prise en charge à long terme [31]. L'efficacité clinique de la **warfarine** chez le chat reste inconnue. Toutefois, de nombreuses publications relatent son utilisation empirique.



Les doses de démarrage du traitement sont très variables en fonction des auteurs :

**0,2-0,5 mg/chat/jour PO [92]**

**0,25-0,5 mg/chat/jour PO [35, 37, 86, 89]**

**0,06-0,1 mg/chat/jour PO [77]**

**0,5 mg/chat/jour PO [48]**

Cette dose initiale doit ensuite être réajustée en fonction des paramètres de surveillance.

Une surveillance quotidienne est indiquée les 3 premiers jours puis tous les 2 jours puis une fois par semaine jusqu'à stabilité. La transition entre héparine standard et warfarine doit se faire sur plusieurs jours. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude sur le temps optimal de transition entre les 2 médicaments [77, 98].

*Objectif thérapeutique :*

Le TQ recherché doit être d'**1,5 à 2 fois la normale** [36, 48, 89]

L'INR, quant à lui, doit être compris **entre 2.0 et 3.0** [7, 35, 37, 48]. Ces valeurs sont extrapolées à partir des recommandations existant chez l'homme.

*Etudes expérimentales [96, 97] :*

Deux études de 2004 ont cherché à évaluer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la warfarine chez 10 chats sains. Les doses de warfarine étaient ajustées afin d'obtenir un INR entre 2.0 et 3.0. Les résultats de ces études suggèrent de démarrer un traitement à la warfarine à la dose de **0,06 à 0,09 mg/kg** par jour par voie orale, malgré une importante variation individuelle constatée entre les chats. Les auteurs rajoutent qu'un dosage plus optimal de la warfarine serait possible avec le développement d'algorithmes pharmacocinétique/pharmacodynamique comparables à ceux employés chez l'homme. Par ailleurs, les propriétés pharmacodynamiques sur des chats à risque de TE n'ont pas été à ce jour évaluées.

## 2) Les antithrombotiques

### a) Aspirine

L'**aspirine** présente théoriquement des effets bénéfiques pendant et après l'accident thrombo-embolique [31]. Certains auteurs préconisent l'administration dès que la prise orale de médicaments est possible [98]. Un traitement par l'aspirine peut également être instauré sur les chats particulièrement à risque en prévention de TE initiale [7].

La dose optimale d'aspirine pour bloquer la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> sans affecter le métabolisme de la prostacycline n'a pas encore été correctement établie chez le chat [35-37].

Toutefois, il semblerait que de faibles doses d'aspirine affectent moins la synthèse de prostacycline. En outre, selon Falconer et Atwell, la pratique courante qui consiste à administrer l'aspirine tous les 3 jours minimiserait l'inhibition de la cyclooxygénase endothéliale tout en permettant une inactivation plaquettaire maximale [31].

L'aspirine a longtemps été préconisée à la dose de **81 mg/chat toutes les 48-72 heures** par voie orale [33, 35, 36, 89]. La dose de **25 mg/kg toutes les 48 à 72 heures** [31, 34, 53, 92] a également été proposée. Cependant, l'évidence clinique laisse à penser que l'efficacité de

l'aspirine dans la prévention des TE est remise en question [34, 48, 61]. Fox [34] rappelle que les recommandations thérapeutiques ont été basées sur des expériences anecdotiques ainsi que sur des modèles *in vitro* de thrombose aortique chez des chats sains extrapolés aux situations cliniques. Les exemples qu'il cite renforcent selon lui l'impression d'inefficacité de l'aspirine dans le traitement ou la prévention des TE chez le chat.

Une étude récente [99] s'est inspirée du dosage d'aspirine chez l'homme et l'a extrapolée sur 25 chats ayant présenté un épisode de TEA. Les auteurs sont partis du principe que l'échec des thérapies précédentes était imputable à de trop fortes doses d'aspirine, responsables d'un effet trop important sur la synthèse de prostacycline. Les résultats montrent qu'une dose de **5 mg d'aspirine par chat toutes les 72 heures** entraîne un taux de récurrence non significativement différent des autres thérapies classiques présentées plus haut, mais avec des effets secondaires moindres.

D'un point de vue pratique, l'aspirine ne nécessite pas de monitoring particulier (hormis la vigilance vis-à-vis des potentiels effets gastro-intestinaux), est peu onéreuse et peut s'administrer par voie orale.

#### *b) Ticlopidine et Clopidogrel*

##### *i. Ticlopidine*

La **ticlopidine** a été administrée chez 8 chats sains à la dose de 50 et 100 mg/chat/j pendant 10 jours. Aucune modification de l'agrégation plaquettaire n'a été observée. L'étude conclut que la ticlopidine ne permet pas l'altération de la fonction plaquettaire à la dose de **100 mg/chat/j**, peut-être en raison d'un défaut de biotransformation hépatique en son métabolite actif. Selon les auteurs, une autre explication est que les doses employées seraient trop faibles [50].

Une étude plus récente [52] a expérimenté différentes doses de ticlopidine chez 8 chats sains dans le but de déterminer son efficacité antiplaquettaire et les effets secondaires associés. L'étude conclut que la ticlopidine a une action antiplaquettaire à la dose de **250 mg administrée toutes les 12 heures**, mais entraîne des effets secondaires gastrointestinaux (anorexie, vomissements) qui selon les auteurs excluent son utilisation en médecine vétérinaire.

##### *ii. Clopidogrel*

Le **clopidogrel** a remplacé la ticlopidine en médecine humaine en raison de son efficacité identique pour des effets secondaires moindres.

Une étude de 2004 [51] a cherché à évaluer les effets anti-agrégants plaquettaires du clopidogrel chez le chat. Le clopidogrel a été administré à 5 chats sains à des doses successivement décroissantes (de 75 mg à 18,75 mg PO), et a significativement diminué *in vitro* l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP et au collagène et augmenté le temps de saignement gingival. Selon Hogan et al., l'effet maximal a été atteint au bout de 3 jours et a disparu 7 jours après l'arrêt de l'administration. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. L'étude conclut que la plus petite dose de **18,75 mg PO toutes les 24 heures** serait aussi efficace que les plus fortes doses en prévention de la TEA féline. Toutefois, il reste à déterminer si le clopidogrel est réellement efficace chez des chats à risque de TEA ; en outre la dose minimale reste à déterminer.

Lors d'un récent congrès, Moise [68] rapporte une utilisation personnelle du clopidogrel par voie orale à la dose de 7 mg/j en association avec de l'aspirine à la dose de 40 à 81 mg/72h PO pour les chats ayant déjà présenté un épisode de TEA.

### c) *Inhibiteurs du GP IIb/IIIa*

Une étude a évalué l'action de l'**eptifibatide** sur l'agrégation plaquettaire *in vitro*. La molécule a été introduite dans des prélèvements veineux à partir de 2 chats sains à 5 concentrations différentes, ainsi qu'un témoin. Les résultats ont montré que l'eptifibatide inhibait significativement l'agrégation plaquettaire chez le chat [14]. Toutefois, les essais de la molécule sur des chats ont été abandonnés en raison de collapsus cardiovasculaires fréquemment observés [14]. L'utilisation d'eptifibatide est par conséquent déconseillée chez le chat [98].

Une autre molécule au mécanisme d'action similaire, l'**abciximab**, a été évaluée sur un modèle expérimental de lésion artérielle chez le chat [15]. Le but de cette étude prospective était de déterminer si les effets de l'abciximab combiné à l'aspirine prévenait des thromboses artérielles *in vivo*. Quatorze chats étaient répartis en 2 groupes : un groupe témoin qui ne recevait que de l'aspirine, et un groupe traité qui recevait de l'aspirine et de l'abciximab. L'abciximab était administré en bolus intraveineux de 0,25 mg/kg suivi d'une perfusion continue IV de 0,125 µg/kg/min. L'aspirine était administrée à la dose de 25 mg/kg 24 heures avant la chirurgie expérimentale destinée à induire la lésion artérielle. Les thrombi occupaient alors 50 % en moyenne de la lumière artérielle chez les chats du groupe traité contre 96 % dans le groupe témoin. Le temps de saignement gingival était de 210 s chez les chats traités avec l'abciximab contre 150 s en moyenne dans l'autre groupe. Les résultats sur les 7 chats du groupe aspirine + abciximab ont ainsi montré une plus grande inhibition plaquettaire et moins de formation de thrombus que ceux qui recevaient de l'aspirine seule. Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été rapporté.

### 3) Les thrombolytiques

Une thérapie thrombolytique doit être initiée dans un délai maximal de 4 heures suivant l'apparition des signes cliniques afin de maximiser la dissolution du thrombus et la reperfusion [86, 89]. Toutefois, la plupart des auteurs ne recommandent pas l'utilisation de ces médicaments, en raison du manque actuel de connaissance sur leur emploi chez le chat [98].

#### a) *Streptokinase*

La **streptokinase** a été utilisée chez le chat à la fois sur des thromboses expérimentales et d'apparition spontanée.

Dans un modèle expérimental de thrombose aortique, de la streptokinase a été administrée chez 7 chats à la posologie de 90 000 U en IV les 30 premières minutes suivies de 45 000 U/h pendant 3 heures jusqu'à l'euthanasie des animaux. Hormis une thrombolyse complète observée chez 2 chats, la réduction de la taille des thrombi n'était pas statistiquement significative et il n'y avait pas de différence entre les aortogrammes des chats traités et ceux des animaux non traités. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Toutefois, les auteurs soulignent que leur modèle expérimental n'était probablement pas le reflet exact des TE spontanées de l'aorte chez les chats atteints de cardiomyopathie [58].

Une autre étude [82] a montré des résultats décevants chez 8 chats atteints de thromboses spontanées de l'aorte distale (n=6) ou de l'atrium gauche (n=2) secondairement à une cardiomyopathie. Les chats ont reçu de la streptokinase à la dose de 90 000 U administrée durant 30 minutes par voie IV et suivies de 45 000 U/h sur 3 à 6 heures. Les 8 chats sont morts subitement durant la perfusion de streptokinase. Une hyperkaliémie a été détectée chez 3 chats ; 4 chats ont montré des signes de détresse respiratoire aiguë et 2 ont développé des symptômes nerveux.

Une étude retrospective plus récente [70] sur l'administration de streptokinase chez 46 chats atteints de TEA a fourni des données sur un groupe d'animaux plus grand que dans les études précédentes. La majorité des chats avait reçu 90 000 U par voie IV durant 30 min suivies de 45 000 U/h en perfusion continue pendant 3 à 6 heures. Ving-cinq (54 %) des 46 chats ont retrouvé un pouls dans les 22 heures après instauration du traitement, et 15 ont pu être rendus aux propriétaires. Les 21 autres chats sont soit morts de leur affection ou ont été euthanasiés en raison de l'absence de réponse au traitement. Il n'y a pas eu de différence de survie en fonction de la dose totale de streptokinase reçue, de la dose en U/kg ou de la durée de la perfusion. Des doses plus fortes du médicament n'ont pas entraîné d'avantage de saignement ou d'hyperkaliémie.

Une autre approche consiste à administrer une dose de streptokinase qui ne lyse pas tout le thrombus mais juste une partie, avec pour objectif de laisser le système fibrinolytique du chat « faire le reste ». Kittleson a expérimenté cette théorie avec une administration de 90 000 U en IV sur 30 min suivies de 34 000 U/h sur 3 heures [59]. Bien que l'efficacité soit difficile à juger, certains animaux semblent avoir bénéficié du traitement [31, 59].

#### *b) t-PA*

Le **t-PA** a été administré chez des chats atteints de TEA spontanées. L'administration de t-PA à la dose de 0,25 mg à 1 mg/kg/h par voie IV pour une dose totale de 1 à 10 mg/kg a été décrite chez le chat [35, 36, 76, 77, 86, 104].

D'après une étude clinique sans placebo rapportée par Pion [76], cette dose a entraîné une thrombolyse réussie dans les 36 heures, sur 50 % des chats (nombre total de chats non précisé) atteints de TE spontanées. Quarante-trois pour cent des chats traités ont survécu à la thérapie et remarchaient dans les 48 heures après leur admission. Cinquante pour cent sont morts durant le traitement. Parmi eux, 70 % sont décédés des suites des lésions de reperfusion, 15 % d'insuffisance cardiaque et 15 % d'arythmies imputables à l'embolisation du thrombus de l'atrium gauche vers les artères coronaires.

Le même auteur rapporte un cas de TEA sur un jeune chat de 2 ans présenté pour parésie aiguë des postérieurs [75]. En urgence, le chat a reçu de l'héparine et du t-PA à la dose de 1 mg/kg/h IV pendant 1 heure 30, suivi d'une perfusion continue de 0,5mL/kg pendant 3 heures 30. Trois heures après, un pouls fémoral était à nouveau palpable. Redevenu mobile et retourné chez ses propriétaires au bout de 48 heures avec un traitement à base d'aspirine (25 mg/kg/72 h), le chat a présenté un nouvel épisode de parésie postérieure au bout de 8 jours.

## D) Autres indications en médecine vétérinaire

### 1) La Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

La coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) est l'une des coagulopathies les plus fréquentes chez les carnivores domestiques, après l'intoxication aux anticoagulants. Ce syndrome résulte d'une exagération du mécanisme normal de la coagulation avec formation de multiples thrombi dans la microcirculation. La CIVD n'est toutefois pas une maladie en elle-même mais un processus pathologique qui peut survenir dans maintes affections primitives (cf **Tableau IV**) à la suite de mécanismes de déclenchement de nature diverse [38].

**Tableau IV : Principales affections associées à la CIVD chez le chien et le chat.** (Source : [22])

<b>Néoplasie :</b> Hémangiosarcome Adénocarcinome prostatique Lymphome Cholangiocarcinome	<b>Maladies infectieuses :</b> Septicémie Endocardite bactérienne Leptospirose Babésiose Dirofilariose Péritonite infectieuse féline
<b>Contexte inflammatoire :</b> Pancréatite Hépatite Gastroentérite hémorragique Dermatite suppurée Bronchopneumonie suppurée	<b>Divers :</b> Etat de choc Cirrhose Coup de chaleur Electrocution AHAI SDTE Hernie diaphragmatique TEP

#### a) Mécanisme général [23, 38]

Plusieurs mécanismes généraux entraînent l'activation d'une coagulation intravasculaire, et donc le développement d'une CIVD. Parmi ceux-ci sont décrits :

- une lésion endothéliale, résultant d'une électrocution, d'un coup de chaleur ou d'une septicémie ;
- une activation plaquettaire, principalement observées lors d'affections virales ;
- un relargage de substances procoagulantes, observé lors de trauma, d'hémolyse, de pancréatite, d'infections bactériennes, d'hépatite aiguë.

Un relargage important de facteurs procoagulants déclenche premièrement une activation massive de la coagulation et entraîne une phase d'hypercoagulabilité brève mais à l'origine de

microthrombi. Ces thrombi obstruent la microcirculation des organes et peuvent provoquer de sérieux dégâts cellulaires secondaires à des phénomènes hypoxiques et de reperfusion. Le déficit secondaire en facteurs consommables ( plaquettes, prothrombine, fibrinogène etc.) utilisés aboutit à un état d'hypocoagulabilité. Deuxièmement, en réponse aux nombreux caillots de fibrine, le système fibrinolytique entre en jeu et provoque une fibrinogénolyse secondaire à l'origine d'une libération de PDF aux propriétés anticoagulantes. Troisièmement, l'ATIII et possiblement les protéines C et S sont consommées lors de cette coagulation intravasculaire, entraînant l'épuisement des anticoagulants physiologiques. Enfin, la formation de fibrine dans la microcirculation conduit au développement d'une anémie hémolytique, les hématies étant « coupées » en schizocytes par ces brins de fibrines.

#### *b) Présentation clinique[22]*

Il existe de nombreuses présentations cliniques de chiens atteints de CIVD ; les deux formes les plus communes sont les CIVD chronique (subclinique) et aiguë (fulgurante). Chez le chat, la forme aiguë est extrêmement rare. Les chiens souffrant de la forme aiguë sont amenés en urgence généralement pour des saignements spontanés profus, ainsi que pour des signes secondaires à l'anémie ou aux thromboses d'organe.

Les résultats d'analyse hématologique aident à la suspicion de CIVD. On observe en effet une anémie hémolytique régénérative, une hémoglobinémie, des schizocytes, une thrombocytopenie, une neutrophilie. L'exploration de l'hémostase révèle quant à elle une augmentation du TCA, une concentration en fibrinogène inférieure ou égale à la normale, une concentration en AT III diminuée.

#### *c) Traitement*

Une fois le diagnostic de CIVD établi, ou lors de très forte suspicion clinique, le traitement doit être instauré sans délai. Malheureusement, en médecine vétérinaire il n'y a pas d'essais cliniques contrôlés qui évaluent les effets des différents traitements sur les chiens atteints de CIVD.

De toute évidence, l'éradication de la cause primaire constitue le principal objectif thérapeutique. Mais hormis lors d'hémangiosarcome primaire (exérèse chirurgicale), de septicémie (mise en place d'une antibiothérapie) ou encore d'AHAI (traitement immunosuppresseur), cela est rarement possible. Dans la plupart des autres situations (électrocution, coup de chaleur, pancréatite), la cause ne peut être traitée définitivement dans un court délai [22, 23, 38].

C'est pourquoi le traitement (chez le chien) vise à :

- stopper la coagulation intravasculaire (c'est cet aspect que nous développerons par la suite),
- maintenir une bonne perfusion des organes,
- prévenir les complications organiques. La plupart des chiens atteints de CIVD décèdent en effet d'insuffisance pulmonaire ou rénale.

##### *i. Thérapie anti-coagulante intravasculaire*

Les auteurs s'accordent pour dire qu'une des clés du traitement de la CIVD, hormis les anticoagulants ou les antiagrégants plaquettaires, est l'apport d'AT III sous la forme de sang frais ou de plasma frais ou congelé (l'AT III y est stable pendant un an). L'héparine est totalement inefficace lorsque la mesure de l'AT III de l'animal est inférieure à 40 % de la

norme [45]. Par ailleurs, le sang frais doit être préféré si l'animal nécessite un apport en globules rouges et en plaquettes [38, 57, 93].

#### \* Utilisation de l'HS :

L'héparine standard a historiquement été utilisée lors de CIVD chez le chien et chez l'homme, mais elle demeure controversée [6, 22, 66, 93].

Couto [22, 23] propose 4 doses différentes, issues de son expérience personnelle :

- Une dose minimale : **5 à 10 IU/kg SC toutes les 8 heures,**
- Une faible dose: **50 à 100 IU/kg SC toutes les 8 heures,**
- Une dose intermédiaire : **300 à 500 IU/kg SC ou IV toutes les 8 heures,**
- Une dose forte : **750 à 1000 IU/kg SC ou IV toutes les 8 heures.**

D'après l'auteur, le taux de survie dans sa clinique a significativement augmenté depuis qu'il utilise de l'héparine et la transfusion de sang sur les chiens atteints de CIVD. En pratique, Couto précise qu'il utilise préférentiellement la « mini-dose » d'héparine (en combinaison avec du sang). La justification est qu'à cette dose là le TCA n'est pas modifié chez des chiens normaux, et d'autre part que cette dose apparaît biologiquement active au vu de l'amélioration de l'état générale et des paramètres hémostatiques des chiens traités. Il apparaît logique que si un chien reçoit une dose faible ou intermédiaire (et non une mini-dose), il est impossible de dire si une augmentation du TCA sera liée à l'héparinothérapie ou aux conséquences de la CIVD. Par contre, si un animal atteint de CIVD et traité avec une dose minimale d'HS a un TCA prolongé, c'est le signe que l'affection progresse et qu'un changement de traitement est nécessaire. Pour l'auteur, les dose intermédiaires et fortes sont réservées aux cas de microthrombose sévère, de dyspnée ou d'hypoxémie ; l'objectif est alors d'atteindre un TCA entre 2 à 2,5 fois la valeur de base.

Feldman et al. [32] recommandent quant à eux, sans préciser leur source, une dose d'héparine de :

**50 à 200 UI/kg, puis 50 à 100 UI/kg SC toutes les 8 heures.**

Slappendel [93], s'inspirant des recommandations chez l'homme, propose la dose de : **75 UI/kg SC toutes les 8 heures**, qui n'augmente pas de façon significative les temps de coagulation.

Il est recommandé de mélanger les premières doses d'héparine à du sang et de les laisser à température ambiante environ 30 min. On transfuse ensuite le mélange au malade à raison de 10 mL/kg toutes les 3 heures. Cela permet une meilleure interaction *ex vivo* entre l'héparine et l'AT III, de sorte que lorsque le sang est administré le complexe soit déjà prêt et actif [32, 87]. Deux à cinq administrations de plasma peuvent être nécessaires pour redonner une concentration suffisante en AT III [32].

Une fois l'amélioration clinique et biologique observée, il est recommandé de diminuer les doses d'héparine progressivement sur 2 à 4 jours, et non brutalement en raison du risque d'hypercoagulabilité rebond associé au déficit en AT III [6, 22, 32].

#### \* Utilisation de l'HBPM :

Une étude a évalué l'efficacité d'une HBPM à des doses différentes, la daltéparine, sur un modèle canin de CIVD induite par la thromboplastine [66].

Un 1<sup>er</sup> groupe de 4 chiens a été traité par 20 U/kg en IV puis 16,7 U/kg en perfusion continue, tandis qu'un 2<sup>ème</sup> groupe (n=4) a reçu successivement 40 et 33,3 U/kg. Un 3<sup>ème</sup> groupe faisait office de témoin et a reçu un cristalloïde isotonique. Une modification de l'activité du facteur V et de la concentration en fibrinogène n'a été observée que pour le 2<sup>ème</sup> groupe. Les résultats de cette étude indiquent qu'une interruption efficace de la réaction de consommation des facteurs de la coagulation dans les cas de CIVD canine grave nécessite de fortes doses d'HBPM, avec une activité plasmatique anti-Xa > 0,6 U/mL. D'après les auteurs, cette conclusion rejoint celle de précédentes études sur l'homme et sur le rat.

Cette étude conclut en recommandant l'administration de **40 U anti-Xa/kg** de daltéparine par bolus intraveineux suivie d'une perfusion continue de **20 anti Xa/kg/h IV**.

#### \* Utilisation de l'aspirine :

Couto [22] signale, sans préciser la source, que l'aspirine peut être utilisée dans le but d'empêcher l'activation plaquettaire. Des doses de **5 à 10 mg/kg per os deux fois par jour** chez le chien et trois fois par jour chez le chat ont été recommandées. L'auteur prévient du risque de saignements gastrointestinaux qui seraient catastrophiques sur un patient atteint de CIVD.

#### ii. Thérapie préventive

En prophylaxie, dans les affections prédisposant à une CIVD, certains auteurs [38] proposent des doses d'HS de **75 UI/kg**, sans préciser le rythme d'administration.

#### 2) Applications en ophtalmologie : la dissolution des caillots de fibrine

##### a) Indications

Suite à un accident ou à un trauma chirurgical de l'œil, il peut se produire une rupture de la barrière hémato-aqueuse, entraînant une sortie de facteurs de coagulation depuis l'uvée dans l'humeur aqueuse et le vitré. La cascade de coagulation aboutit alors à la conversion de fibrinogène en un gel insoluble de fibrine, autour duquel s'organise un tissu de fibroblastes et de capillaires (cf **Figure 17**). Ce phénomène peut avoir des répercussions catastrophiques sur la physiologie oculaire et la vision.

La chirurgie de la cataracte est une cause fréquente de formation de fibrine intraoculaire. Dans les 4 jours post-chirurgie, la fibrine peut adhérer à la face postérieure de la capsule causant une séclusion pupillaire ou encore une opacification de la capsule. La fibrine peut également former une membrane adhérente à la pupille, bloquant le passage d'humeur aqueuse de la chambre postérieure à la chambre antérieure, allant jusqu'à causer un iris bombé et un glaucome secondaire. De même, des débris de fibrine dans les fibres trabéculaires ou l'angle iridocornéen peuvent provoquer un glaucome secondaire.

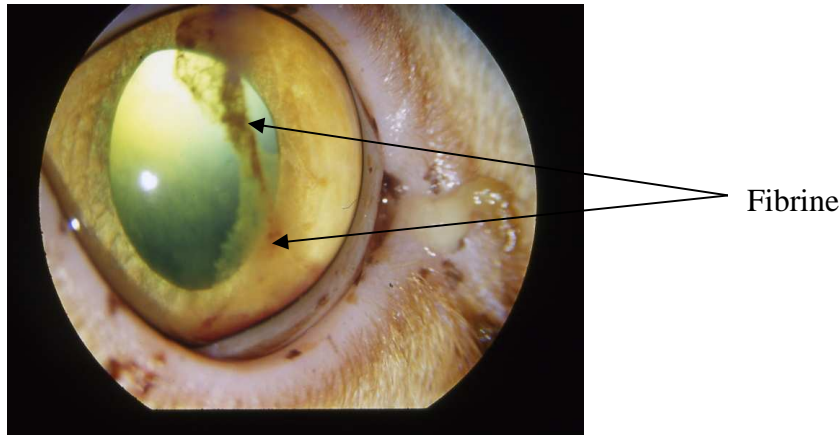
Des formations intraoculaires de fibrine sont également observées spontanément lors d'uvéite [40, 63].

##### b) Thérapie

Une simple thérapie anti-inflammatoire n'empêche pas les complications précédemment évoquées. En outre, il n'y a pas de méthode efficace pour retirer physiquement la fibrine du milieu intra-oculaire [40]. L'intérêt d'un fibrinolytique, le t-PA, est désormais reconnu dans cette indication en médecine vétérinaire.



**Figure 17 : Organisation d'un voile de fibrine dans la chambre antérieure à la suite d'un traumatisme perforant de la cornée (coup de griffe) chez un chat.** (Source : [Unité d'Ophthalmologie de l'ENVA] ; Auteur non précisé)



Des essais avec d'autres fibrinolytiques (streptokinase, urokinase) sont rapportés mais n'ont pas donné de résultats satisfaisants. Ils avaient entraîné une inflammation oculaire ainsi qu'une toxicité cellulaire cornéenne [40, 41, 63].

L'injection intraoculaire de t-PA à la dose de 25  $\mu\text{g}/100\mu\text{L}$  chez le chien ne modifie la pression intraoculaire, l'épaisseur de la cornée ou la morphologie endothéliale cornéenne ; à cette dose le t-PA n'a aucun effet secondaire sur des yeux de chiens sains [42].

Dans une étude portant sur 10 chiens [40], des caillots de fibrines ont été induits par injection intra-oculaire de plasma autogène citraté dans la chambre antérieure. Vingt-quatre heures après la formation du caillot, 0,1 mL de t-PA a été injecté dans la chambre antérieure à la concentration de 1  $\mu\text{g}/100\mu\text{L}$  chez un 1<sup>er</sup> groupe de 5 chiens et 25  $\mu\text{g}/100\mu\text{L}$  chez le 2<sup>ème</sup> groupe. Une fibrinolyse significative n'a été retrouvée que dans le 2<sup>ème</sup> groupe, avec une régression de plus de 90 % du caillot, après injection de 0,10 mL de t-PA à la dose de 25  $\mu\text{g}/100 \mu\text{L}$ , soit 25  $\mu\text{g}$ . Cette étude n'évalue toutefois pas l'efficacité du t-PA sur une hémorragie intra-oculaire continue ou sur une formation chronique de fibrine, en raison de l'injection unique de plasma.

Une autre étude [41], menée par la même équipe un an plus tard a évalué la pénétration du t-PA à différentes concentrations (5 mg/mL, 10 mg/mL) par voie topique sur 21 chiens. L'administration par topique, selon les auteurs, évite l'injection et minimise ainsi le risque de saignements ou d'infection. Cette étude a utilisé la technique ELISA pour analyser l'activité du t-PA. L'œil controlatéral des chiens servait de témoin. Les résultats montrent que l'activité du t-PA dans les yeux traités est significativement plus importante que dans les yeux témoins, sans influence de la concentration employée. Toutefois, les désavantages de la voie topique incluent un effet plus lent, et une moins grande efficacité sur la dissolution des caillots.

Compte tenu de la durée limitée pour agir avant que les caillots ne deviennent résistants à la dissolution (1 à 3 jours), de la pénétration variable du t-PA en topique et du coût de la présentation, l'injection est jugée jusque-là plus intéressante [63].

La dose recommandée d'après les différentes sources est **25  $\mu\text{g}$**  en injection dans la chambre antérieure, dans un délais de 1 à 3 jours après la formation du caillot [40, 63].

*Conclusion :*

A l'issue de cette troisième partie, il apparaît clairement que les molécules modulant l'hémostase restent difficiles à employer en médecine vétérinaire. A l'exception de quelques indications bien définies ou de certaines posologies dont les effets sont correctement maîtrisés, les difficultés rencontrées dans la pratique sont nombreuses :

- une absence de consensus sur les posologies,
- des effets secondaires préoccupants,
- une surveillance contraignante,
- un coût élevé.

## CONCLUSION

L'hémostase reste aujourd'hui un processus physiologique mal connu. Les troubles qui en découlent en médecine vétérinaire, principalement les thromboembolies, ont toujours été un défi thérapeutique, pour plusieurs raisons : le diagnostic difficile de ces affections, un choix thérapeutique restreint et des posologies mal définies.

Toutefois, la compréhension de la physiopathologie des maladies thromboemboliques a significativement avancé ces dernières années, et les options thérapeutiques demeurent variées.

Les agents antiplaquettaires sont largement employés chez l'homme et chez les animaux atteints de thromboembolie ou considérés à risque. L'aspirine, bien que d'efficacité non prouvée, est encore l'antiagrégant plaquettaire majoritairement utilisé, en particulier chez le chat, à des doses désormais très faibles. D'autres agents antiplaquettaires tels que le dipyridamole, la ticlopidine, le clopidogrel et les inhibiteurs du GPIIb/IIIa attirent l'attention d'un nombre croissant de cliniciens.

Parmi les anticoagulants, les anti-vitamine K même s'ils sont utilisables par voie orale présentent cependant de nombreux inconvénients : lenteur de l'installation de l'effet anticoagulant, risque hémorragique encore important, possibilités d'interactions médicamenteuses, et surtout grande difficulté de maniabilité nécessitant une surveillance biologique très astreignante.

Les héparines non fractionnées, quant à elles, sont petit à petit abandonnées au profit des héparines de bas poids moléculaire. Ces nouvelles héparines sont en effet largement utilisées en médecine humaine et représentent des molécules d'avenir dans le traitement médical des thromboembolies chez les carnivores domestiques. Même s'il reste à établir des posologies précises, leur surveillance simple, les complications hémorragiques moindres et leur administration 1 à 2 fois par jour seulement représentent un véritable confort d'utilisation.

Les thrombolytiques ont désormais prouvé leur efficacité curative chez les carnivores domestiques, même si les risques liés à leur utilisation (hémorragie, lésions de reperfusion), leur coût élevé ainsi que le manque de protocole établi pour leur administration limitent leur usage en médecine vétérinaire. Le cas particulier de leur emploi en ophtalmologie est toutefois aujourd'hui bien maîtrisé et sans effet secondaire.

Parmi les troubles de l'hémostase traitables par ces classes pharmacologiques, le traitement de la coagulation intra-vasculaire disséminée demeure encore aujourd'hui controversé, même si certains protocoles semblent montrer une efficacité.

Parallèlement, le monde médical humain expérimente sans cesse de nouveaux traitements. Un certain nombre de nouveaux anticoagulants ont été développés pour tenter de remplacer les héparines et les anti-vitamine K. Certains viennent d'être commercialisés, d'autres sont à un stade déjà avancé de développement et d'autres enfin débutent tout juste une « carrière » qui peut s'arrêter bien sûr à tout moment. Contrairement aux traitements anticoagulants de référence, découverts de façon empirique et dont on a cherché ultérieurement à comprendre les mécanismes, ces nouveaux agents ont habituellement été conçus à partir d'une hypothèse dérivée des connaissances sur la physiologie et la physiopathologie de l'hémostase.

Mais l'anticoagulant idéal, qui protégerait de la thrombose sans causer de saignement, n'a pas encore été trouvé.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABGRALL JF. Plaquettes et hémostasie primaire. In: *CHU de Brest*. [http://cours.univ-brest.fr/UFR-Medecine/DES/Hematologie/Plaquettes\\_hemostase\\_primaire.pdf](http://cours.univ-brest.fr/UFR-Medecine/DES/Hematologie/Plaquettes_hemostase_primaire.pdf). 2004. 12/05/2006
2. ALLAIN P. Fibrinolyse. In: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa6.php>. 2006. 12/05/2006
3. ALLAIN P. Médicaments anticoagulants par inhibition de l'activité de facteurs procoagulants. In: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Coagulationa5.php>. 2006. 12/05/2006
4. BATY CJ, HARDIE EM. Pulmonary thromboembolism : diagnosis and treatment. In: KIRK RW, BONAGURA JD. *Current Veterinary Therapy XI : Small Animal Practice*. Philadelphia. WB Saunders, 1992, 137-142.
5. BLISS SP, BLISS SK, HARVEY HJ. Use of recombinant tissue-plasminogen activator in a dog with chylothorax secondary to catheter-associated thrombosis of the cranial vena cava. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2002, **38**, 431-435.
6. BOOTHE DM. Drugs acting on coagulation or clotting. In: *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1st ed., WB Saunders, 2001, 116-124.
7. BORIE A. *Approche thérapeutique des thrombo-embolies chez les carnivores domestiques*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2001, n° 87.
8. BORIE A, CHETBOUL V. Les héparines lors de thrombo-embolie. *Point. Vét.*, 2002, **33**, 34-39.
9. BOSWOOD A, LAMB CR, WHITE RN. Aortic and iliac thromboembolism in six dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, 2000, **41**, 109-114.
10. BOUDREAUX MK, JEFFERS C, LIPSCOMB D, SPANO JS. The effect of ticlopidine on canine platelets, fibrinogen, and antithrombin III activity. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1992, **15**, 1-9.
11. BOURDEAUX MK, DILLON AR, RAVIS WR, SARTIN EA, SPANO JS. Effects of treatment with aspirin or aspirin/dipyridamole combination in heartworm-negative, heartworm-infected, and embolized heartworm-infected dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1991, **52**, 1992-1999.
12. BOURDEAUX MK, DILLON AR, RAVIS WR, SARTIN EA, SPANO JS. Effects of treatment with ticlopidine in heartworm-negative, heartworm-infected, and embolized heartworm-infected dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1991, **52**, 2000-2006.
13. BOURDEAUX MK, JEFFERS C, LIPSCOMB D, SPANO JS. The effect of ticlopidine on canine platelets, fibrinogen, and antithrombin III activity. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1992, **15**, 1-9.
14. BRIGHT JM, DOWERS K, HELLYER PW. Letter to the editors. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16**, 639.
15. BRIGHT JM, DOWERS K, POWERS BE. Effects of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab on thrombus formation and platelet function in cats with arterial injury. *Vet. Therap.*, 2003, **4**, 35-46.
16. BUCKENHAM TM, GEORGE CD, CHESTER JF et al. Accelerated thrombolysis using pulsed intra-thrombus recombinant human tissue type plasminogen activator. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1992, **6**, 237-240.
17. BURNS MG. Pulmonary thromboembolism. In: KIRK RW. *Current veterinary therapy VIII : Small Animal Practice*. Philadelphia. WB SAUNDERS, 1983, 257-265.

18. CARTER WO. Aortic thromboembolism as a complication of gastric dilatation/volvulus in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, **196**, 1829-1830.
19. CHOUSSAT R, MONTALESCOT G. Nouveaux médicaments anticoagulants. *Rev. Mal. Respir.*, 1999, **16**, 985-995.
20. CLARE AC, KRAJE BJ. Use of recombinant tissue-plasminogen activator for thrombolysis in a hypoproteinemic dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1998, **212**, 539-543.
21. CORLOUER JP. Thromboembolie pulmonaire chez le chien. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1994, **29**, 71-84.
22. COUTO CG. Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats. *Vet. Med.*, 1999, 547-544.
23. COUTO CG. Disseminated Intravascular Coagulation. In: *Proceeding 27 WSAVA CONGRESS*.  
<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2002&PID=2596>. 2002. 12/05/2006
24. DARIEN BJ. Fibrinolytic system. In: FELDMAN BF, ZINKL JG, JAIN NC, editors. *Schalms veterinary hematology*. 2000, 544-548.
25. DENNIS JS. Clinical features of canine pulmonary thromboembolism. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1993, **15**, 1595-1603.
26. DIAZ ESPINEIRA MM, VINK-NOOTEBOOM M, VAN DEN INGH TSGAM, ROTHUIZEN J. Thrombosis of the portal vein in a miniature schnauzer. *J. Small. Anim. Pract.*, 1999, **40**, 540-543.
27. DODDS WJ, BRUSS ML, KANEKO JJ, HARVEY JW. Hemostasis. In: *Clinical biochemistry of domestic animals*. London. 1997, 241-264.
28. DROUET L, GRUEL Y, MISMETTI P. Les nouveaux antithrombotiques. In: <http://www.geht.org/fr/>. 12/05/2006
29. ERIKSSON UG, BREDBERG U, HOFFMAN KJ, THURESSON A, GABRIELSSON M, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 2003, **31**, 294-305.
30. ESCUDERO-VELA MC, ALVAREZ L, RODRIGUEZ V, DEL MORAL JH, MILLAN I et al. Prevention of the formation of arterial thrombi using different antiplatelet drugs : experimental study in dogs. *Thromb. Res.*, 1989, **54**, 187-195.
31. FALCONER L, ATWELL R. Feline aortic thromboembolism. *Austr. Vet. Pract.*, 2003, **33**, 160-171.
32. FELDMAN BF, KIRBY R, CALDIN M. Recognition and treatment of disseminated intravascular coagulation. In: BONAGURA JD. *Kirk's current veterinary therapy XIII*. Philadelphia. WB SAUNDERS, 2000, 190-194.
33. FLANDERS JA. Feline aortic thromboembolism. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1986, **8**, 473-484.
34. FOX PR. Evidence for or against efficacy of beta-blockers and aspirin for management of feline cardiomyopathies. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 1991, **21**, 1011-1022.
35. FOX PR. Feline cardiomyopathies. In: SISSON D, MOISE NS, *Textbook of canine and feline cardiology : principles and clinical practice*. W. SAUNDERS. Philadelphia. 1999, 621-678.
36. FOX PR. Feline cardiomyopathies. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and the cat*. Philadelphia. WB Saunders, 2000, 896-923.
37. FOX PR. Therapy for feline myocardial diseases. In: *Kirk's current veterinary therapy*. WB SAUNDERS, 2000, 762-767.

38. FURIC F, HERIPRET D, OLIVRY T. La coagulation intra-vasculaire disséminée chez le chien. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1992, **27**, 753-764.
39. GENTRY PA. Platelet biology. In: FELDMAN BF, ZINKL JG, JAIN NC, editors. *Schalms veterinary hematology*. 2000, 459-465.
40. GERDING PA, ESSEX SORLIE D, VASUANE S, YACK R. Use of tissue plasminogen activator for intraocular fibrinolysis in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, **53**, 894-896.
41. GERDING PA, EURELL TE. Evaluation of intraocular penetration of topically administered tissue plasminogen activator in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, 836-839.
42. GERDING PA ESSEX-SORLIE D, YACK R, VASUANE S. Effects of intracameral injection of tissue plasminogen activator on corneal endothelium and intraocular pressure in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1992, **53**, 890-893.
43. GOOD LI, MANNING AM. Thromboembolic disease : predispositions and clinical management. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 2003, **25**, 660-675.
44. GOODMAN JS, ROZANSKI EA, BROWN D, MCMICHAEL M, RUSH JE. The effects of low-molecular-weight heparin on hematologic and coagulation parameters in normal cats (abstract). *J. Vet. Intern. Med.*, 1999, **13**, 268.
45. GREEN RA. Hemostatic disorders : coagulopathies and thrombotic disorders. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and the cat*. Philadelphia. WB Saunders, 1995, 1946-1963.
46. GUELFY JF, DIQUELOU A. L'hémophilie A du chien. *Point. Vét.*, 1996, **28**, 505-508.
47. HARPSTER NK. Feline myocardial diseases. In: KIRK RW, BONAGURA JD. *Current Veterinary Therapy IX Small Animal Practice*. WB SAUNDERS, 1986, 380-398.
48. HARPSTER NK, BATY CJ. Warfarin therapy of the cat at risk of thromboembolism. In: KIRK RW, BONAGURA JD. *Current Veterinary Therapy XII : Small Animal Practice*. Philadelphia. WB Saunders, 1995, 868-873.
49. HENRY CJ, DILLON R. Heartworm diseases in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994, **204**, 1148-1151.
50. HOGAN DF, ANDREWS DA, TALBOTT K, GREEN HW. The pharmacodynamics and platelet responses to ticlopidine in the cat [abstract]. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16**, 343.
51. HOGAN DF ANDREWS DA, TALBOTT K, GREEN HW, WARD MP, CALLOWAY B. Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidigrel in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004, **225**, 1406-1411.
52. HOGAN DF ANDREWS DA, TALBOTT K, GREEN HW, WARD MP, CALLOWAY B. Evaluation of antiplatelet effects of ticlopidine in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 2004, **65**, 327-332.
53. JACKSON ML. Platelet physiology and platelet function : inhibition by aspirin. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1987, **9**, 627-636.
54. JOHNSON LR, LAPPIN MR, BAKER DC. Pulmonary thromboembolism in 29 dogs : 1985-1995. *J. Vet. Intern. Med.*, 1999, **13**, 338-345.
55. JOHNSTON SA LEIB MS, FORRESTER SD, MARINI M. The effect of misoprostol on aspirin-induced gastroduodenal lesions in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1995, **9**, 32-38.
56. JOHNSTONE IB. Coagulation inhibitors. In: FELDMAN BF, ZINKL JG, JAIN NC, editors. *Schalms veterinary hematology*. 2000, 538-543.
57. KEROACK S, CADORE JL. Diagnostic et traitement de la CIVD. *Point. Vét.*, 1999, **30**, 531-538.

58. KILLINGSWORTH CR, EYSTER GE, ADAMS T, BARTLETT PC, BELL TG. Streptokinase treatments of cats with experimentally induced aortic thrombosis. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, **47**, 1351-1359.
59. KITTLESON MD. Small Animal Cardiovascular Medicine. In: KITTLESON MD, KIENLE RD. 1998, 319.
60. KLABUNDE RE, BURKE SE, HENKIN J. Enhanced lytic efficacy of multiples bolus injections of tissue plasminogen activator in dogs. *Thromb. Res.*, 1990, **58**, 511-517.
61. LASTE NJ, HARPSTER NK. A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism : 1977-1993. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1995, **31**, 492-500.
62. MAJERUS PW, TOLLEFSEN DM. Anticoagulant, thrombolytic and antiplatelets drugs. In: GOODMAN GILMAN'S. The pharmacological basis of therapeutics. 2001, 1519-1538.
63. MARTIN C, KASWAN R, GRATZEK A, CHAMPAGNE E, SALISBURY MA, WARD D. Ocular use of tissue plasminogen activator in companion animals. *Prog. Vet. Comp. Ophthalm.*, 1993, **3**, 29-36.
64. MEYER DJ, HARVEY JW. Interpretation and diagnosis. In: Veterinary Laboratory Medicine. Philadelphia. WB SAUNDERS, 1998.
65. MICHAUX JM. La fonction hémostatique et son exploration. *Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Unité Pédagogique de Biochimie*, 2004.
66. MISCHKE R, FEHR M, NOLTE I. Efficacy of low molecular weight heparin in a canine model of thromboplastin-induced acute disseminated intravascular coagulation. *Res. Vet. Sci.*, 2005, **79**, 69-76.
67. MISCHKE R, GREBE S, JACOBS C et coll. Amidolytic heparin activity and values for several hemostatic variables after repeated subcutaneous administrations of high doses of a low molecular weight heparin in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, **62**, 595-598.
68. MOISE S. Acute and chronic management of thromboembolism in cats. In: *II GECAR Advanced Cardiology Meeting*. 2006. Barcelona.
69. MONNET E, MORGAN MR. Effect of three loading doses of warfarin on the international normalized ratio for dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 48-50.
70. MOORE KE MORRIS N, DHUPA N, MURTAUGH RJ, RUSH JE. Retrospective study of streptokinase administration in 46 cats with arterial thromboembolism. *J. Vet. Em. Crit. Care*, 2000, **10**, 245-257.
71. NEFF-DAVIS CA, DAVIS LE, GILLETTE EL. Warfarin in the dog : pharmacokinetics as related to clinical response. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 1981, **4**, 135-140.
72. NORRIS CR GRIFFEY SM, SAMII VF. Pulmonary thromboembolism in cats : 29 cases (1987-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1999, **215**, 1650-1654.
73. O'REILLY RA. Médicaments utilisés dans les troubles de la coagulation. In: *Pharmacologie intégrée*. Mosby International, 1997, 565-581.
74. PALMER KG, KING LG, VAN WINKLE TJ. Clinical manifestations and associated disease syndromes in dogs with vena cava thrombosis : 17 cases (1989-1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1998, **213**, 220-224.
75. PION PD. Feline aortic thromboemboli : t-PA thrombolysis followed by aspirin therapy and rethrombosis. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 1988, **18**, 262-263.
76. PION PD. Feline aortic thromboemboli and the potential utility of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 1988, **18**, 79-86.

77. PION PD, KITTLESON MD. Therapy for feline aortic thromboembolism. In: KIRK RW, BONAGURA JD. Current Veterinary Therapy X Small Animal Practice. Philadelphia. WB Saunders, 1989, 295-302.
78. POUCHELON JL, CHETBOUL V, DEVAUCHELLE P, DELISLE F, MAI W, VIAL V. Diagnosis of pulmonary thromboembolism in a cat using echocardiography and pulmonary scintigraphy. *J. Small. Anim. Pract.*, 1997, **38**, 306-310.
79. RACKEAR D, FELDMAN B, FARVER T, LELONG L. The effect of three different dosages of acetylsalicylic acid on canine platelet aggregation. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1986, **24**, 23-26.
80. RACKEAR DG. Drugs that alter the hemostatic mechanism. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 1988, **18**, 67-76.
81. RAMSEY CC, BURNEY DP, MACINTIRE DK, FINN-BODNER S. Use of streptokinase in four dogs with thrombosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996, **209**, 780-785.
82. RAMSEY CC, RIEPE RD, MACINTIRE DK, et al. Streptokinase : A practical clot buster ? In: *Fifth International Vet Emerg and Crit Care Symposium*. 1996. San Antonio.
83. RAWLINGS CA, CALVERT CA. Heartworm disease. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC. Textbook of veterinary medicine. Diseases of the dog and the cat. W. SAUNDERS. Philadelphia. 1995, 1046-1048.
84. RAWLINGS CA, KEITH JC, SCHAUB RG. Effect of acetylsalicylic acid on pulmonary arteriosclerosis induced by a one-year *Dirofilaria immitis* infection. *Arteriosclerosis*, 1985, **5**, 355-365.
85. RELFORD RL, LEES GE. Nephrotic syndrome in dogs : diagnosis and treatment. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 1996, **18**, 279-293.
86. RODRIGUEZ DB, HARPSTER N. Aortic thromboembolism associated with feline hypertrophic cardiomyopathy. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 2002, **24**, 478-481.
87. RUEHL W, MILLS C, FELDMAN BF. Rational therapy in disseminated intravascular coagulation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982, **181**, 76-78.
88. RUSH JE. Vascular disease. *Proc 8th Annu Vet Med Forum ACVIM*, 1990, 281-284.
89. RUSH JE. Therapy of feline hypertrophic cardiomyopathy. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 1998, **28**, 1459-1479.
90. SCHERMERHORN T, PEMBLETON-CORBETT JR, KORNREICH B. Pulmonary thromboembolism in cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, **18**, 533-535.
91. SCHVED JF. Physiologie de l'hémostase. In: <http://www.med.univ-montp1.fr>. 2004. 12/05/2006
92. SISSON DD, THOMAS WP. Myocardial diseases. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC. Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the dog and the cat. Philadelphia. WB Saunders, 1995, 995-1032.
93. SLAPPENDEL RJ. Disseminated intravascular coagulation. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 1988, **18**, 169-184.
94. SMITH CE, ROZANSKI EA, FREEMAN LM, BROWN DJ, GOODMAN JS, RUSH JE. Use of low molecular weight heparin in cats : 57 cases (1999-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004, **225**, 1237-1241.
95. SMITH JW, DAY TK, MACKIN A. Diagnosing bleeding disorders. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, 2005, 828-843.
96. SMITH SA, KRAFT SL, LEWIS DC, FREEMAN LC. Plasma pharmacokinetics of warfarin enantiomers in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2000, **23**, 329-337.



97. SMITH SA, KRAFT SL, LEWIS DC, MELETHIL S, FREEMAN LC. Pharmacodynamics of warfarin in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2000, **23**, 339-344.
98. SMITH SA, TOBIAS AH. Feline arterial thromboembolism : an update. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.*, 2004, **34**, 1245-1271.
99. SMITH SA, TOBIAS AH, JACOB KA, FINE DM, GRUMBLES PL. Arterial thromboembolism in cats : acute crisis in 127 cases (1997-2001) and long terme management with low-dose aspirin in 24 cases. *J. Vet. Intern. Med.*, 2003, **17**, 73-83.
100. SOTTIAUX J, FRANCK M. Cranial vena cava thrombosis secondary to invasive mediastinal lymphosarcoma in a cat. *J. Small. Anim. Pract.*, 1998, **39**, 352-355.
101. SOTTIAUX J, FRANCK M. Pulmonary embolism and cor pulmonale in a cat. *J. Small. Anim. Pract.*, 1999, **40**, 88-91.
102. SZUCS G, MIKO I, AJZNER E, POTI L, SZEPESI K, FURKA I. Efficacy of prevention of thromboembolic complications with LMW-heparin in experiment. *Acta Chir. Hung.*, 1997, **36**, 356-358.
103. TABLIN F. Platelet structure and function. In: FELDMAN BF, ZINKL JG, JAIN NC, editors. *Schalms veterinary hematology*. 2000, 448-452.
104. THOMPSON MF, SCOTT-MONCRIEFF JC, HOGAN DF. Thrombolytic therapy in dogs and cats. *J. Vet. Em. Crit. Care*, 2001, **11**, 111-121.
105. VAN WINKLE TJ, BRUCE E. Thrombosis of the portal vein in eleven dogs. *Vet. Pathol.*, 1993, **30**, 28-25.
106. VAN WINKLE TJ, HACKNER SG, LIU SM. Clinical and pathological features of aortic thromboembolism in 36 dogs. *J. Vet. Em. Crit. Care*, 1993, **3**, 13-21.
107. VAURS-TUAL C. Exploration de l'hémostase (2ème partie). In: *Diavet*. [<http://www.diavet.ch/f/publications/laboratoire.php>]. 2005. 12/05/2006
108. VEZZONI A, GENCHI C. Reduction of post-adulticide thromboembolism complications with low dose heparin therapy. In: *Proceedings of the Heartworm Symposium, American Heartworm Society*. 1989. Washington, DC.

## ANNEXE 1

**Tableau V : Les inhibiteurs des facteurs II et X.**

	<b>Exemples de Spécialités</b>	<b>Quelques Noms Déposés</b>	<b>Présentation</b>
H S	Héparine sodique	HEPARINE SODIQUE PANPHARMA	Solution injectable IV 2500 UI/mL 25 000 UI/5 mL
		HEPARINE CHOAY	Solution injectable IV 5000 UI/mL 25 000 UI/5 mL
	Héparine calcique	CALCIPARINE	Solution injectable SC 5000 UI/0,2 mL 7500 UI/0,3 mL 12 500 UI/0,5 mL 20 000 UI/0,8 mL 25 000 UI/1 mL
H B P M	Nadroparine calcique	FRAXIPARINE	Solution injectable SC en UI anti-Xa 1900 UI/0,2 mL 2850 UI/0,3 mL 3800 UI /0,4 mL 5700 UI /0,6 mL 7600 UI /0,8 mL 9500 UI /1 mL
		FRAXODI	Solution injectable SC en UI anti-Xa 11 400 UI /0,6 mL 15 200 UI/0,8 mL 19 000 UI /1 mL
	Daltéparine sodique	FRAGMINE	Solution injectable SC en UI anti-Xa 2500 UI/0,2 mL 5000 UI/0,2 mL 7500 UI/0,75 mL 10 000 UI/mL
	Enoxaparine sodique	LOVENOX	Solution injectable SC en UI anti-Xa 2000 UI/0,2 mL 4000 UI/0,4 mL 6000 UI/0,6 mL 8000 UI/0,8 mL 10 000 UI/1mL 30 000 UI/3 mL
Tinzaparine sodique	INNOHEP	Solution injectable SC en UI anti-Xa 2500 UI/0,25 mL 3500 UI/0,35 mL 4500 UI/0,45 mL 10 000 UI/0,5 mL 14 000 UI/0,7 mL 18 000 UI/0,9 mL	
Réviparine sodique	CLIVARINE	Solution injectable SC en UI anti-Xa 1432 UI/0,25 mL 3436 UI/0,6 mL 5153 UI/0,9 mL	
	Lépirudine	REFLUDAN	Poudre solution injectable IV 50 mg
	Ximelagatran*	EXANTA	Comprimés 24 mg
	Fondaparinux sodique	ARIXTRA	Solution injectable 2,5 mg/0,5 mL 5 mg/0,4 mL 7,5 mg/0,6 mL 10 mg/0,8 mL
	Danaparoïde sodique	ORGARAN	Solution injectable SC en UI anti-Xa 750 UI/0,6 mL

\* Retiré du commerce en 2006

## ANNEXE 2

**Tableau VI : Les anti-vitamine K.**

<b>Spécialités</b>	<b>Noms Déposés</b>	<b>Présentations</b>
Warfarine	COUMADINE	Comprimés 2 mg et 5 mg
Acénocoumarol	SINTROM	Comprimés 1 mg et 4 mg
Fluindione	PREVISCAN	Comprimés 20 mg
Tioclomarol*	APEGMONE	Comprimés 4 mg
Phénadione*	PINDIONE	Comprimés 50 mg

\* : retirés du commerce en 2004

### ANNEXE 3

**Tableau VII : Les anti-agrégants.**

<b>Exemples de Spécialités</b>	<b>Noms Déposés</b>	<b>Présentations</b>
Aspirine (acide acétylsalicylique)	ASPIRINE UPSA	Gélules 325 mg Comprimés 500 mg
	KARDEGIC	Poudre solution buvable 75 mg, 160 mg et 300 mg Poudre solution injectable 500 mg / 5 mL
	ASPEGIC	Poudre solution buvable 100 mg, 250 mg, 500 mg
Dipyridamole	PERSANTINE	Ampoules injectables 10 mg / 2 mL Comprimés 75 mg
	CLERIDIUM	Comprimés 150 mg
Aspirine + Dipyridamole	ASASANTINE	Gélules à libération prolongée : 200 mg (aspirine) / 25 mg (Dipyridamole)
Ticlopidine	TICLID	Comprimés 250 mg
Clopidogrel	PLAVIX	Comprimés 75 mg
Abciximab	REOPRO	Solution pour perfusion 2 mg / mL
Eptifibatide	INTEGRILIN	Solution injectable 2 mg / mL Solution pour perfusion 0,75 mg / mL
Tirofiban	AGRASTAT	Solution pour perfusion 50 µg / mL Solution à diluer pour perfusion 250 µg / mL

## ANNEXE 4

**Tableau VIII : Les fibrinolytiques.**

<b>Exemples de Spécialités</b>	<b>Noms Déposés</b>	<b>Présentation</b>
Streptokinase	STREPTASE	Poudre solution injectable 250 000, 750 000 et 1 500 000 UI
Urokinase	UROKINASE CHOAY	Poudre solution injectable 300 000 U Ph Eur
	ACTOSOLV UROKINASE	Poudre solution injectable 100 000 et 600 000 UI
Altéplase	ACTILYSE	Poudre solution injectable 10 mg, 20 mg et 50 mg
Rétéplase	RAPILYSIN	Poudre solution injectable 10 U/10 mL
Ténectéplase	METALYSE	Poudre solution injectable 10 000 U / 10 mL

# LES MEDICAMENTS INHIBANT LES HEMOSTASES PRIMAIRE ET SECONDAIRE : PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

NOM et Prénom : HAMY Timothée

## RESUME :

Cette thèse est une revue bibliographique des médicaments inhibant les hémostase primaire et secondaire chez les carnivores domestiques.

L'auteur rappelle dans une première partie le déroulement physiologique et les méthodes d'évaluation de l'hémostase.

Puis, sont présentés les mécanismes d'action, la toxicité et les méthodes de surveillance des différentes catégories pharmacologiques inhibant l'hémostase.

Enfin, sont exposées les connaissances actuelles concernant les applications thérapeutiques de ces médicaments en médecine vétérinaire, principalement dans le cadre des thromboembolies.

Mots-Clés : Médicament – Hémostase – Inhibiteur – Carnivore – Chien – Chat

## Jury :

Président : Pr.

Directeur : M. TISSIER

Assesseur : Pr. CHETBOUL

## Adresse de l'auteur :

Timothée HAMY  
52 D 940  
62360 CONDETTE

# DRUGS INHIBITING PRIMARY AND SECONDARY HEMOSTASIS : PHARMACOLOGY, TOXICOLOGY AND CLINICAL USE IN DOMESTIC CARNIVORES

SURNAME : HAMY

Given name : Timothée

## SUMMARY :

This manuscript is a review of the drugs inhibiting primary and secondary hemostasis in the domestic carnivores.

The author presents in the first part the physiological background and the methods allowing to investigate hemostasis.

Next, the mechanisms of action, the toxicity and the monitoring of the different pharmacological classes inhibiting hemostasis are presented.

Last, an up-to-date review of the therapeutic applications of these drugs in veterinary medicine, essentially in the thromboembolic disease, is discussed.

Keywords : Drugs – Hemostasis – Inhibitor – Small animals – Dogs – Cats

## Jury :

President : Pr.

Director : M. TISSIER

Assessor : Pr. CHETBOUL

## Author's address :

Timothée HAMY

52 D 940

62360 CONDETTE