

MCours.com

III. DÉFICITS D'ORIGINE GÉNÉTIQUE DES AUTRES FACTEURS DE COAGULATION

A. DEFICIT HEREDITAIRE EN FIBRINOGENE

1. Définition et mode de transmission

Les désordres héréditaires touchant le fibrinogène sont de deux types : le type I correspond à un déficit quantitatif en fibrinogène (afibrinogénémie) avec des taux sanguins en fibrinogène non mesurable alors que le type II correspond à un déficit qualitatif du facteur I (dysfibrinogénémie et hypodysfibrinogénémie) où le taux est normal alors que l'activité coagulante est réduite [4].

Chez l'Homme, la maladie a été décrite pour la première fois en 1920. On sait aujourd'hui que la maladie de type I est une maladie rare de transmission autosomique récessive alors que la maladie de type II est généralement de transmission autosomique dominante [4]. Plus de 40 altérations génétiques différentes ont été mises en évidence chez l'Homme [66, 221] ; la consanguinité était fréquente dans les familles atteintes étudiées. L'étude génétique des mutations ne permet pas à l'heure actuelle de corréler les altérations génétiques au phénotype de l'individu atteint [4].

Une hypofibrinogénémie héréditaire a été décrite chez le chien mais l'afibrinogénémie n'a pour l'heure été décrite que chez la Chèvre [74]. Fogh et collaborateurs ont rapporté que des cas avaient été décrits chez une famille de Saint Bernard, chez le Colley et chez le Barzoï ; un cas d'afibrinogénémie primaire a été décrit chez un Bichon frisé mais la transmission de la maladie n'a pas été étudiée [74, 223]. Le mode de transmission de la maladie n'est pas clair chez le Chien, il peut être soit autosomique dominant soit autosomique récessif [74].

2. Symptômes [74]

Les animaux atteints présentaient des diathèses hémorragiques sévères pouvant conduire à la mort. En plus des symptômes hémorragiques, des maladies aiguës ou chroniques du foie ainsi qu'une coagulation intravasculaire pouvaient survenir chez les chiens atteints.

Les manifestations chez l'Homme sont parfois catastrophiques. Ainsi ont été rapportés des cas de mortalité néonatale par hémorragies massives suite à la rupture du cordon ombilical. Les signes cliniques sont des hémorragies au niveau des muqueuses (épistaxis, ménorrhées importantes, saignements gastro-intestinaux), des hémorragies musculaires ou articulaires, des avortements spontanés ou encore des ruptures spontanées de la rate. Des hémorragies intracrâniennes constituent enfin une cause de mortalité possible.

Une association de l'afibrinogénémie avec une déficience en protéine C est possible et peut compliquer les manifestations décrites ci-dessus [223].

3. Diagnostic

L'étude des temps de coagulation a montré un allongement des temps fondés sur la formation d'un clou plaquettaire. La mesure du taux de fibrinogène sanguin montrait alors une baisse importante [74].

La plupart des méthodes de dosage du fibrinogène reposent sur l'hypothèse que la thrombine transforme quantitativement le fibrinogène en fibrine. La concentration estimée à partir du poids ou du contenu protéique du caillot de fibrine peut être soumise à des erreurs importantes dues à la présence d'inhibiteurs qui bloquent partiellement ou totalement la formation du caillot. La plasmine peut être aussi à l'origine d'une lyse importante du caillot formé avant que le dosage du fibrinogène ne soit achevé. D'autres méthodes fondées sur la précipitation par le sulfate d'ammonium ont été décrites mais elles ne sont pas corrélées avec le temps de thrombine lorsque le fibrinogène est inférieur à 1 g/L. La détermination de l'activité biologique (coagulabilité) est plus utile au diagnostic que le dosage pondéral du fibrinogène circulant. La méthode de Clauss mesure la vitesse de conversion du fibrinogène en fibrine en présence d'un excès de thrombine. Elle est rapide, sensible et précise. La méthode décrite ci-dessous applique le principe de Clauss. Lorsque le plasma dilué coagule en présence d'un excès de thrombine, la concentration en fibrinogène est inversement proportionnelle au temps de coagulation obtenu ; la représentation graphique sur papier bilogarithmique fait apparaître une relation curvilinéaire. La concentration de fibrinogène du plasma testé est déterminée à partir d'une droite d'étalonnage établie à l'aide d'un fibrinogène de référence. Enfin la réalisation de thromboélastogramme permet d'évaluer la qualité du clou plaquettaire [76].

4. Traitement

L'utilisation de transfusions de sang total ou de plasma est la méthode la plus souvent utilisée en traitement d'urgences mais la formation d'anticorps peut alors survenir [223]. Il existe aujourd'hui des concentrés de fibrinogène plus efficaces pour le traitement de cette maladie. Il est toutefois

nécessaire de faire attention lors de l'utilisation des concentrés car des thromboses paradoxales lors d'apport massif de facteur I peuvent apparaître.

L'utilisation des cryoprécipités par l'apport de fibrinogène qu'elle permet est également intéressante [223].

B. DÉFICIENCE HÉRÉDITAIRE EN PROTHROMBINE

1. Définition et mode de transmission

La déficience héréditaire en prothrombine est une maladie rare chez l'Homme (1 cas sur 200 000 personnes [108] qui s'exprime soit par une hypoprothrombinémie (la protéine exprimée est fonctionnelle mais en trop petite quantité) soit par une dysprothrombinémie (la protéine synthétisée n'est pas fonctionnelle). Des cas d'hypoprothrombinémie ont été décrits chez moins de 20 familles et les mutations responsables ne sont pas toujours connues. Quant à la dysprothrombinémie, 25 formes de variants non fonctionnels ont été rapportés dans la littérature [173].

Chez le Chien, une dysprothrombinémie héréditaire a été décrite dans une famille de Boxer, chez laquelle l'activité de la prothrombine était réduite malgré un antigène normal [74]. Une étude de Hill en 1982 a rapporté un cas de déficience en prothrombine chez une chienne Cocker mais aucune étude du pedigree n'a été réalisée et le caractère héréditaire n'a pu être déterminé [103]. Une hypoprothrombinémie peut être induite par une déficience en vitamine K, des poisons comme la warfarine ou le dicumarol ou des maladies hépatiques. Il est intéressant de noter que tous les mammifères nouveaux-nés présentent une hypoprothrombinémie physiologique [74].

Chez l'Homme, comme chez le Chien, la transmission est autosomique récessive [74, 108].

2. Symptômes

Les premières manifestations, chez l'enfant, sont des saignements importants lors de la coupe du cordon ombilical et des épistaxis. Chez l'adulte, comme chez le Chien, les signes cliniques sont

moins importants : saignements au niveau des muqueuses et formation d'hématomes suite à des traumatismes [74, 103].

3. Diagnostic

Le temps de prothrombine et le temps de thromboplastine partiellement activée sont allongés dans le cas d'une déficience en prothrombine. Ses résultats sont associés à une diminution de l'activité du facteur II et lors d'hypoprothrombinémie à une diminution de l'antigène facteur II (FII:Ag). La détermination de l'activité de la prothrombine se fait soit par une méthode ELCA (*Enzym-linked coagulation assay*) à partir de plasma monodéficient en prothrombine et de hautes concentrations d'extrait de cerveau soit par une méthode colorimétrique en cinétique fondée sur le temps de prothrombine dans laquelle le plasma est activé par de la thromboplastine humaine et du calcium en présence d'un substrat chromogène [74]. Les résultats de ces méthodes sont comparés entre animal sain et animal atteint.

4. Traitement

Le seul traitement spécifique est l'apport de concentrés de prothrombine mais la plupart du temps en pratique une transfusion de sang total ou de plasma sera réalisée [103].

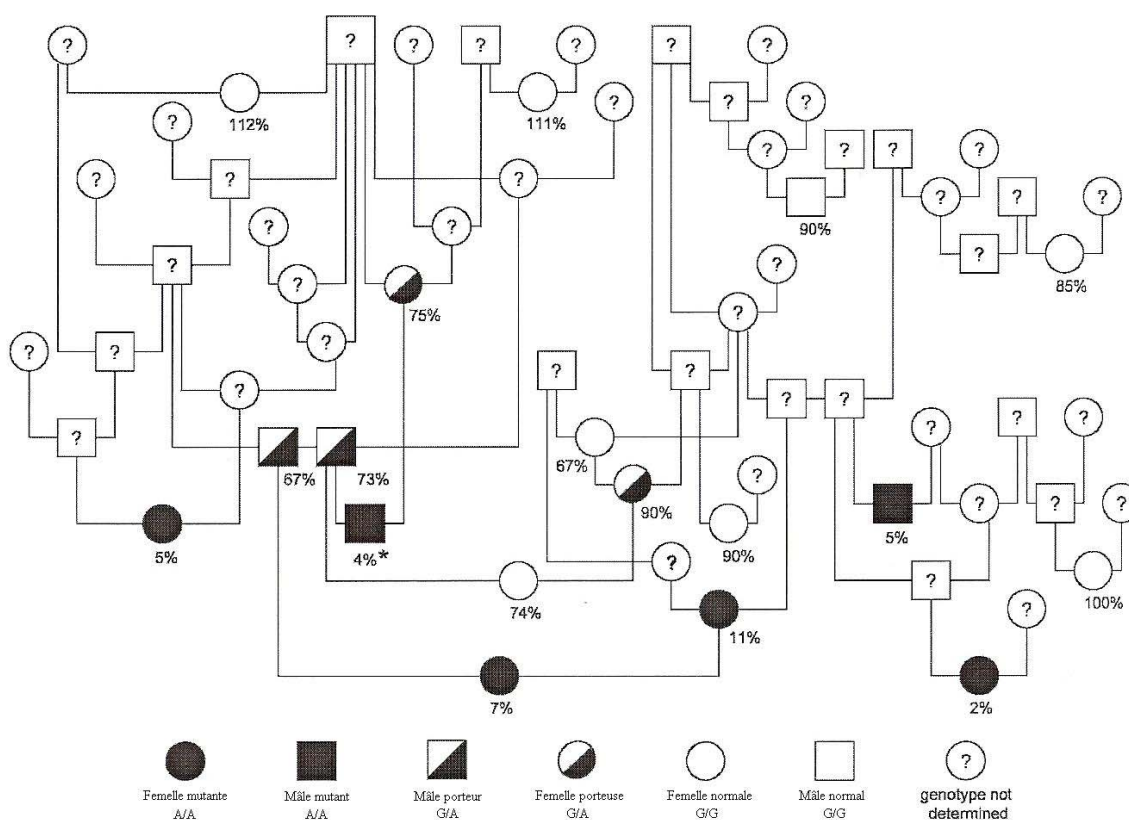
C. DÉFICIT EN FACTEUR VII

1. Définition et mode de transmission

Une déficience héréditaire en facteur VII ou hypoproconvertinémie a été décrite pour la première fois chez le Chien en 1962 chez un Beagle [58]. Depuis, elle a été identifiée chez plusieurs Beagles aux Etats-Unis et au Royaume Uni dans des centres de recherche ou chez des particuliers [58]. L'anomalie a également été rapportée chez un chiot Alaskan Malamute [159], un chien croisé [145] ainsi que chez un Alaskan Klee Kai [119].

La transmission se fait, chez l'Homme et chez le Chien, selon un mode autosomique récessif (Figure 36) ; les hétérozygotes sont asymptotiques et les homozygotes présentent rarement des signes cliniques [34].

Figure 36. Pedigree d'une famille d'Alaskan klee kai atteinte de déficience en facteur VII [119]



Légende : les chiffres notés sous les symboles correspondent aux valeurs de l'activité du facteur VII (en %).

Une étude de Callan et collaborateurs a permis de caractériser le défaut génétique à l'origine de l'hypoproconvertinémie dans une famille de Beagle [34]. La comparaison des séquences d'ADN des animaux sains et des animaux atteints a permis la mise en évidence d'une substitution d'une

base guanidine en adénosine au niveau de l'exon 5 à l'origine de la substitution de l'acide aminé glycine 96 en acide glutamique au niveau du domaine « *epidermal growth factor-like* ». Cette mutation a également été identifiée chez l'Alaskan Klee Kai [119].

2. Symptômes

Le facteur VII est un facteur direct d'activation du facteur X par la voie extrinsèque qui est probablement, chez le Chien, beaucoup moins importante que la voie intrinsèque pour la formation de prothrombinase, ce qui explique pourquoi la déficience en facteur VII est dépourvue de signes cliniques la plupart du temps [183, 201]. Par contre, chez l'Homme, les malades présentent des diathèses hémorragiques parfois très sévères. Ainsi les signes cliniques associés dans les divers cas incluent des épistaxis spontanés, des hématomes sous-cutanés, des saignements gastro-intestinaux et génito-urinaires, des hémothorax [58] ou des hémarthroses (sans boiterie) [130]. C'est pourquoi la maladie a été étudiée chez le Chien comme modèle de l'hypoproconvertinémie congénitale humaine.

En effet, chez le Chien, la plupart des cas de déficience en facteur VII sont découverts de manière fortuite soit lors d'étude [181, 200] soit lors de bilan préchirurgical. Toutefois ont été rapportés : des saignements persistants utérins et vaginaux chez une femelle Beagle [201, 221], une tendance à la formation d'hématomes chez un Alaskan Malamute [159] ou des saignements persistants post-chirurgicaux (orchidectomie) chez un chien croisé [145] ou post-traumatiques chez un Alaskan Kee Kai [119].

Les malades semblaient prédisposés aux démodécies systémiques, les défauts extrinsèques de la coagulation fournissant un environnement idéal au développement des parasites [74]. Fogh a rapporté également un cas de déficience en facteur VII acquise suite à une maladie hépatique et une déficience en vitamine K [74].

3. Diagnostic

Chez les chiens atteints, le temps de prothrombine était prolongé mais le test de Russell au venin de vipère était normal. La mesure de l'activité du facteur VII a montré une baisse chez les chiens atteints : 1 à 5 % par rapport à la normale pour les homozygotes et 35 à 65 % chez les hétérozygotes. Les femelles gestantes présentaient une augmentation de la concentration en facteur VII [1].

Le dosage du facteur VII s'effectue soit par une méthode électro-immunologique utilisant la précipitation du facteur en présence d'un anticorps anti-facteur VII marquée à l'iode 125 soit par une méthode colorimétrique de coagulation liée à une enzyme (ELCA : *Enzym-linked coagulation assay*) où le plasma du chien à tester est mis en présence d'un plasma déficient en facteur VII et utilisant le facteur III comme activateur [74]. Ces deux tests nécessitent des comparaisons avec des plasmas de chiens normaux.

Les laboratoires américains PennGen (<http://research.vet.upenn.edu/penngen>) et VetGen (www.vetgen.com) disposent aujourd'hui de test génétique pour cette maladie pour l'Alaskan Klee Kai, le Beagle et le Lévrier Ecossais. Le laboratoire VetGen propose en plus des tests génétiques pour l'Airedale Terrier et le Schnauzer géant.

4. Traitement

Le traitement des saignements incluent des contrôles locaux (compression, sutures, cauthérisation) mais l'administration de plasma frais ou surnageant de cryoprécipités peut parfois être nécessaire. La demi-vie du facteur VII étant courte (4 à 6 heures), des transfusions répétées sont souvent requises pour arrêter les hémorragies.

En médecine humaine sont utilisés aujourd'hui des recombinants activés du facteur VII (rFVIIa) à une dose de 20 µg/kg mais la demi-vie du rFVIIa n'est que de 3 heures par conséquent des administrations répétées sont nécessaires toutes les 4 à 6 heures. L'administration de dose allant de 5 à 30 µg/kg chez des Beagles a permis une normalisation du temps de prothrombine [226]. Le coût reste pour le moment très important (1 300 \$ pour 1 à 2 mg) pour remplacer les transfusions de plasma en médecine vétérinaire [119].

D. DÉFICIT EN FACTEUR X

1. Définition et mode de transmission

La déficience congénitale en facteur X a été décrite chez l'Homme pour la première fois en 1956 mais c'est une maladie qui reste très rare (décrite dans une cinquantaine de familles) [63]. Chez le Chien, elle est décrite chez le Cocker Américain [63] et le Jack Russell Terrier [54] ; quant aux chats le premier cas décrit date de 1997 [85].

Les études réalisées sur les pedigrees des chiens atteints a montré un mode de transmission autosomique dominant à pénétrance incomplète contrairement à ce qui se passe chez l'Homme ou chez le Chat où la transmission est de type autosomique récessive [54]. Chez l'Homme, le gène a été localisé sur le chromosome 13 en position 13q34 et contient 9 exons ; de nombreuses mutations ont été mises en évidence pour expliquer la diminution d'activité du facteur X. Le déficit d'activité en facteur X semble s'expliquer plutôt par une dysfonction de ce facteur que par une déficience [54].

2. Symptômes

Des saignements modérés à excessifs ont été rapportés lors de diverses interventions chirurgicales (coupe de queue, ovariohystérectomie). Des saignements ont également été rapportés chez le chiot lors de l'éruption des dents définitives ; d'autre part la période de néonatalité apparaît être une période à risque avec un taux de mortalité important. Les manifestations cliniques chez le Chien comprennent d'une part des saignements fréquents et d'autre part des conséquences des saignements : distension abdominale, ecchymoses, anémie [54]. Chez le Chat, ce sont des convulsions qui ont été le signal d'appel celles-ci ayant été a posteriori mises en relation avec des hémorragies intracrâniennes ; toutefois aucun autre cas clinique n'a été rapporté ce qui ne permet pas de conclure quant à l'importance de ce signe clinique dans le déficit en facteur X, même si, chez l'Homme, sont décrites également des hémorragies intracrâniennes chez des enfants atteints de ce déficit. D'autre part, le chat étudié n'a pas présenté de saignements importants lors de la castration mais des hématomes supra-orbitaires bilatéraux et des pétéchies au niveau de la muqueuse buccale ont été rapportées [85].

3. Diagnostic

Le facteur X intervenant dans la voie commune de la coagulation, son déficit affecte les voies intrinsèques et extrinsèques de la coagulation, ce qui se traduit par une augmentation des temps de céphaline activée et de Quick. La mesure de l'activité du facteur X montre une baisse de cette activité (3 à 13 % dans l'étude de Cook et collaborateurs, en 1993, et inférieure à 2 % chez le chat atteint de ce déficit [54]). Des déficits acquis isolés du facteur X ont été décrits chez l'Homme dans des cas d'amyloïdose systémique, d'infection (notamment de l'appareil respiratoire), de néoplasie (carcinome rénal) ou lors de l'administration de certains médicaments, mais cela n'a jamais été décrit chez les carnivores domestiques [54, 85].

4. Traitement

Le traitement des saignements prolongés consiste à transfuser l'animal selon les règles vues précédemment. L'ajout de vitamine K ne permet pas de traiter le déficit et ne présente donc pas d'intérêt [54].

E. DÉFICIT EN FACTEUR XI

1. Définition et mode de transmission

Le déficit en facteur XI a été décrit chez l'Homme pour la première fois en 1953 par Rosenthal chez un homme et ses deux nièces présentant des saignements importants lors d'extraction dentaire [77]. Le déficit en facteur XI a alors été appelé hémophilie C. La maladie est à transmission autosomique récessive et est de fréquence rare (1 cas sur 1 000 000 d'après Fujikawa [77]) mais dans certaines ethnies comme les juifs Ashkenazi elle peut atteindre 12 %. De nombreuses mutations (plus d'une centaine d'après Fujikawa [77]) ont été décrites à ce jour [236]. Pour la majorité des patients atteints de déficience en facteur XI, la baisse d'activité du facteur XI est due à une baisse de la concentration de la protéine plutôt qu'à une protéine dysfonctionnelle (seulement trois cas décrits dans la littérature [209]). Les patients hétérozygotes ont généralement des déficits partiels (25 à 50 % d'activité par rapport à la normale [74]) et sont asymptomatiques.

Chez le Chien, la première description a été faite en 1971 par Dodds dans une famille de Springers spaniels [183]. Depuis la déficience a été rapporté chez le Kerry Blue Terrier [124, 207] et le

Montagne des Pyrénées [189]. Le mode de transmission semble être autosomique récessif chez le Kerry Blue Terrier [124].

La maladie est également présente chez le Chat [209] et chez les bovins [161]. Par contre la déficience en facteur XI est physiologique chez la tortue, la poule et le canard [74].

La mutation causale a été identifiée chez le Kerry Blue Terrier. Il s'agit de l'insertion d'un élément SINE (*Short Interspered Nuclear Element*) dans l'exon 7 du gène codant pour le facteur XI [207].

2. Symptômes

Chez l'Homme, la déficience en facteur XI n'induit que rarement des hémorragies spontanées mais plutôt des saignements importants suite à une chirurgie ou un traumatisme. Les diathèses hémorragiques peuvent être bénines comme très sévères et se caractérisent par des épistaxis, des ménorragies, des saignements prolongés suite à des extractions dentaires ou tout autre opération chirurgicale.

Chez le Chien ont été rapportés des épistaxis, des hématuries et des formations spontanées d'hématomes (qui se résolvent spontanément). Le premier cas rapporté, chez une femelle Springer Spaniel, l'a été suite à des saignements majeurs suite à une ovariohystérectomie [124].

Troxel et collaborateurs, en 2002, ont décrit chez une chatte de 6 mois des saignements majeurs suite à la stérilisation (hématome en regard de la plaie) et à l'exercice des griffes. Ce même animal a présenté un hématome important sur une patte suite à un saut [209].

3. Diagnostic

La mesure des temps de coagulation montre un allongement du temps de thromboplastine partiellement activée associé à un temps de prothrombine normal indiquant un trouble de la voie intrinsèque de la coagulation. La mesure de l'activité du facteur XI chez le Chien montre alors des valeurs inférieures à 10 % chez les homozygotes et comprises entre 25 et 50 % chez les hétérozygotes [74]. La mesure de l'activité se fait par une méthode dérivée du temps de thromboplastine partiellement activée (système colorimétrique en cinétique) à l'aide de plasma bovin déficient en facteur XI [74].

Le laboratoire américain PennGen (<http://research.vet.upenn.edu/penngen>) dispose aujourd'hui d'un test génétique pour le déficit en facteur XI dans la race Kerry Blue Terrier.

4. Traitement

La transfusion de plasma frais ou réfrigéré reste la méthode de choix pour contrôler les hémorragies. Même si Knowler et collaborateurs, en 1994, ont montré que 3 mois après la transfusion, chez le Chien, aucun anticorps inhibant le facteur XI n'était présent, ce phénomène est largement décrit chez l'Homme [124, 208]. La longue demi-vie du facteur XI (30 à 84 heures) permet d'espacer les transfusions [124]. Enfin le surnageant de cryoprécipités peut être utilisé pour créer des concentrés de facteur XI qui pourront alors remplacer les transfusions de plasma [124].

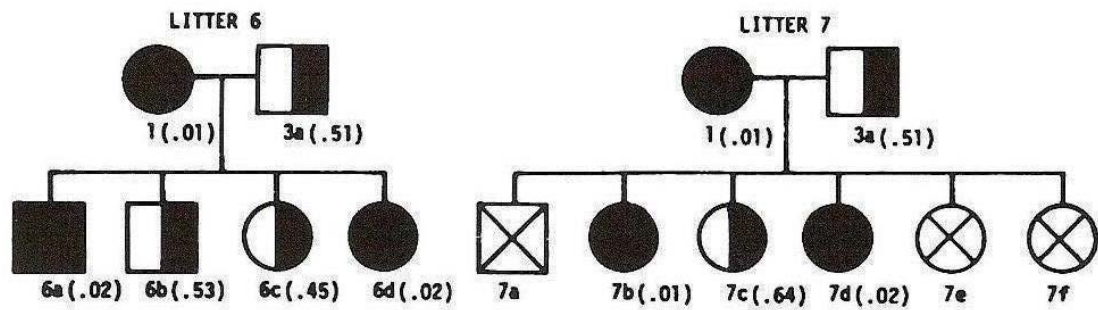
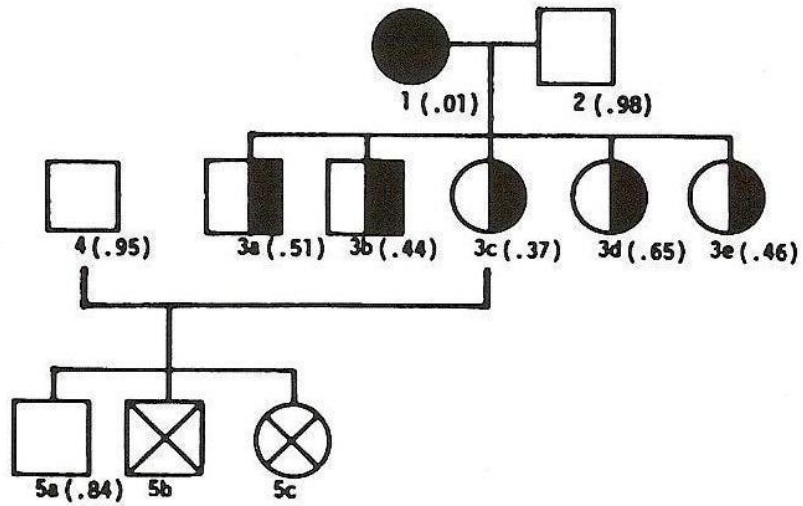
F. DÉFICIT EN FACTEUR XII

1. Définition et mode de transmission

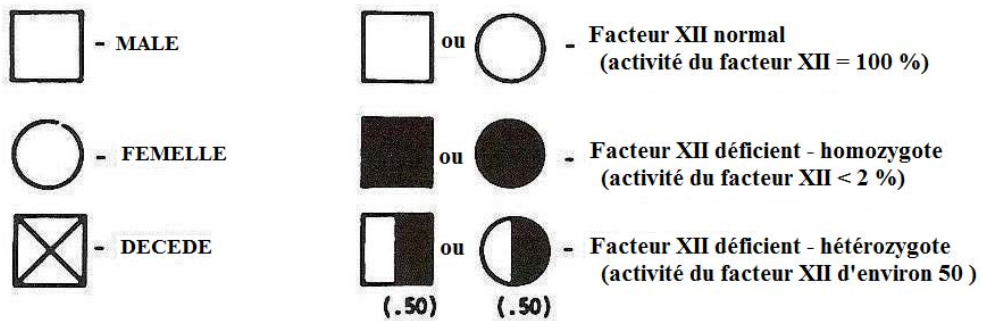
Le déficit congénital en facteur XII ou d'Hageman a été décrit pour la première fois chez l'Homme en 1955 [88]. La première description de ce déficit chez le Chat date de 1959 mais la caractérisation par des études de laboratoire est arrivée 20 ans plus tard chez un chat domestique [88]. Des cas ont depuis été rapportés chez des chats domestiques et des chats croisés siamois en Angleterre et aux Etats-Unis [62, 138]. Il s'agit du trouble héréditaire de la coagulation plasmatique le plus fréquent chez les chats domestiques avec l'hémophilie A [21]. Une étude retrospective réalisée aux Etats-Unis entre 1998 et 2004 a montré un ratio entre les cas de déficit en facteur XII et l'hémophilie A et B respectivement de 2:1 et de 4:1 [22].

Le déficit en facteur XII est, le plus souvent, de transmission autosomique récessive (Figure 37) [22]. Ainsi les porteurs hétérozygotes ont une activité du facteur de Hageman comprise entre 20 et 50 % alors que les homozygotes ont une activité inférieure à 1 %. Seul 10 % des malades présente une protéine détectable immunologiquement indiquant que le déficit en facteur XII est un déficit quantitatif [22].

Figure 37. Pedigree d'une famille de chat déficient en facteur XII [122]



LEGENDE



L'étude du pedigree présentée en figure 37 a montré qu'aussi bien les mâles que les femelles étaient touchés ce qui montre que la transmission est autosomique. D'autre part, lorsqu'un des parents présentaient un déficit majeur dans l'activité en facteur XII, les enfants présentaient un déficit moyen. Ainsi on a pu également conclure que, comme chez l'Homme, l'allèle anormal était récessif [170].

Le gène humain codant pour le facteur XII a été localisé que le chromosome 5 en position 5q35. Les analyses moléculaires du gène pratiquées chez les malades ont montré que dans la plupart des cas les mutations incriminées correspondaient à des changements de base ponctuels qui induisent la synthèse de protéines anormales [100].

2. Symptômes :

La découverte d'un déficit en facteur XII est dans la plupart des cas fortuite suite à un bilan sanguin de routine. En effet, bien que le déficit provoque des altérations marquées sur les tests *in vivo*, les chats atteints ne présentent ni saignements spontanés ni saignements excessifs suite à un traumatisme ou une chirurgie. Les différences entre la génération physiologique de la fibrine et les réactions *in vitro* de la voie intrinsèque expliquent ce paradoxe [22]. Il semblerait que l'absence de troubles cliniques soit due au rôle de la thrombine dans l'activation du facteur XI ; en effet la petite partie de thrombine activée par la voie extrinsèque suffirait à compenser le déficit en facteur XII [100]. Le déficit en facteur XII se distingue donc des autres déficits héréditaires par son absence d'expression clinique.

Le tableau 15 montre que, contrairement à l'hémophilie A ou B, la découverte de ce déficit se fait aussi bien chez les mâles et les femelles et est en moyenne de découverte beaucoup plus tardive, ceci à cause de l'absence de manifestation clinique. Les races les plus touchées sont principalement les chats domestiques (près de 75 %) mais la race Siamoise semble particulièrement sensible également [100].

En raison des effets du facteur XII sur les réactions inflammatoires et immunitaires, il apparaît qu'avant l'âge de 4 mois, les chatons atteints du déficit en facteur XII sont plus sujets aux infections bactériennes que les chatons indemnes [123].

Tableau 15. Signalement de 51 chats présentant des déficiences héréditaires en facteur de la coagulation [22]

Déficit	Nombre de chats	Sexe	Age (années) lors du diagnostic	Races touchées
Facteur XII	30	18 femelles 12 mâles	3 (0,5-16)	20 CDC* 2 CDL* 6 Siamois 1 Himalayen 1 race inconnue
Hémophilie A	13	13 mâles	0,75 (0,3-10)	11 CDC* 1 Birman 1 race inconnue
Hémophilie B	8	8 mâles	0,5 (0,5-3)	5 CDC* 1 CDL* 1 Persan 1 Himalayen

Légende : CDC = Chat Domestique à poils Courts ; CDL = Chat Domestique à poils Longs.

3. Diagnostic :

Le diagnostic de ce déficit se fait tout d'abord par la mise en évidence d'un allongement du temps de céphaline activée accompagnée d'une mesure de temps de prothrombine normale. Ces résultats sont caractéristiques d'un déficit de la voie intrinsèque de la coagulation. Une diminution de l'activité du facteur XII permet alors de caractériser la déficience en facteur d'Hageman (activité

inférieure à 2 % de l'activité normale) si aucun inhibiteur du facteur XII n'est mise en évidence. Pour cela un mélange 1:1 entre le plasma du patient et le plasma d'un animal sain doit amener à une normalisation des temps de coagulation ; c'est la seule méthode permettant un diagnostic définitif de déficit. Pour mesurer ce déficit, Kier et collaborateurs ont utilisé une méthode dérivée de la procédure de Rapaport en utilisant un plasma humain déficient en facteur XII à la place d'un plasma humain déficient en facteur XI. Pour réaliser une courbe de calibration, ont été utilisés les plasmas de cinq chats normaux dilués au 1:10, au 1:50, au 1:100 et au 1:200 à l'aide d'une solution saline phosphatée tamponnée. Ensuite 0,1 mL de la solution ont été ajoutés à 0,1 mL de plasma humain déficient en facteur XII avant que le mélange soit incubé pendant 6 minutes avec 0,1 mL de céphaline-kaolin. La mesure du temps de coagulation a démarré après l'ajout simultané de 0,1 mL de MgCl_2 et d'une sonde de fibromètre de volume égal à $0,4 \text{ cm}^3$. La mesure s'arrête quand le fibromètre détecte la formation de fibrine. La dilution du plasma de Chat normal au 1:10 est utilisée pour déterminer l'activité de 100 % [123].

Attention toutefois au cas de multiples déficits en divers facteurs, la présence d'un déficit en facteur XII seul ne permettant pas d'expliquer la présence de saignements prolongés.

4. Traitement

Les chats déficients en facteur XII ne nécessitent pas de traitement particulier tel qu'une transfusion suite à une chirurgie ou un traumatisme, l'hémostase se réalisant normalement. Brooks et collaborateurs ont rapporté 9 cas de chats stérilisés qui n'ont présenté aucun trouble durant la chirurgie malgré leur déficit [22].

G. DÉFICIENCE EN PRÉKALLIKRÉINE

1. Définition et mode de transmission

La déficience en prékallikréine ou facteur de Fletcher a été décrite pour la première fois chez l'Homme par Hataway en 1965. C'est un désordre héréditaire extrêmement rare de transmission autosomique récessive [1].

Chinn et collaborateurs rapportent en 1986 un cas de déficience en prékallikréine chez un Caniche de 14 ans [47].

2. Symptômes

En absence de facteur Fletcher, le facteur XII est activé plus lentement (environ 100 fois moins vite que normalement [47]). Ainsi la plupart des patients atteints d'une déficience ne présentent aucune manifestation clinique de la maladie. Des thromboembolies ont néanmoins été rapportées chez certaines personnes [1].

Dans le cas décrit dans l'espèce canine, la chienne présentait une hématurie chronique [47]. A la vue des examens pratiqués, seule une déficience en prékallikréine semblait expliquer les symptômes. L'étude n'a pas permis de conclure sur l'origine héréditaire ou congénitale de la maladie de cet animal.

3. Diagnostic

Les patients atteints présentent un temps de saignement normal, un temps de prothrombine normal mais un prolongement important du temps de thromboplastine partiellement activée. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus pour une déficience en facteur XII. Hors une mesure directe de l'activité de la prékallikréine ou un dosage de l'antigène n'est pas faisable à l'heure actuelle en routine ; une déficience en prékallikréine est donc à considérer chez tous les patients asymptomatiques présentant un allongement du temps de thromboplastine partiellement activée avec une activité du facteur XII dans les normes usuelles. L'incubation à 37°C du plasma du patient atteint mélangée au plasma d'un patient sain avec un rapport 1:1 normalise les temps de coagulation [1].

4. Traitement

Aucun traitement n'est nécessaire même en prévention avant une chirurgie à la vue des symptômes mineurs causés par la maladie.

H. COAGULOPATHIE CONGÉNITALE DÉPENDANTE DE LA VITAMINE K

1. Définition et mode de transmission

a. Définition

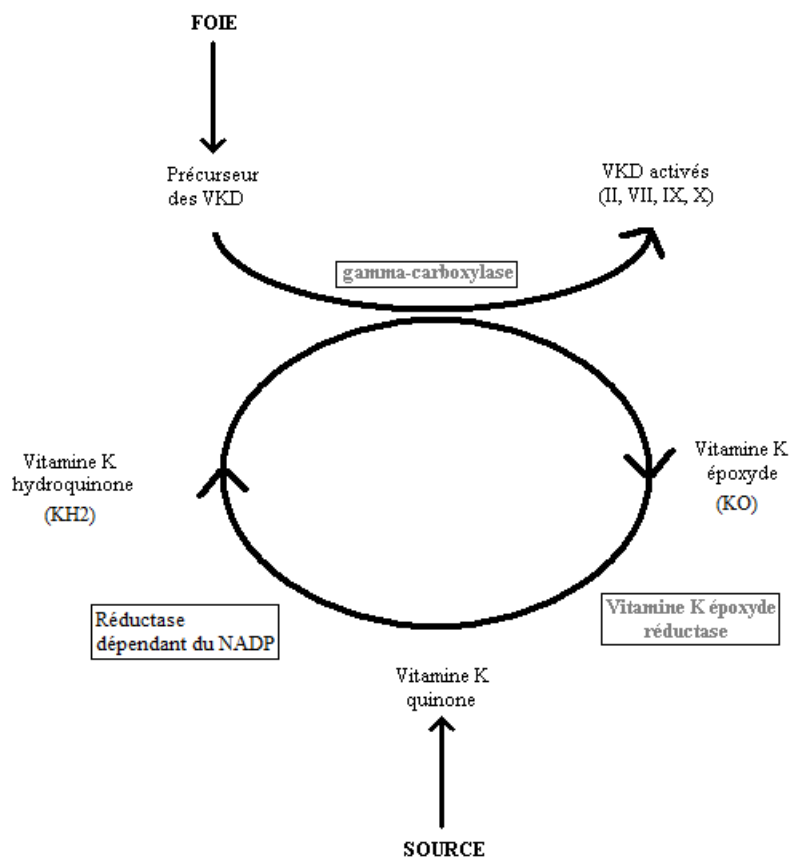
Le déficit héréditaire en facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K est caractérisé par une diminution de l'activité des facteurs II, VII, IX et X et des protéines anticoagulantes C, S et Z. Très peu de cas ont été décrits chez l'Homme. La maladie se transmet selon le mode autosomique récessif [100].

Des cas de cette coagulopathie ont été observés chez le Chat, dans des familles de Rex Devon [140, 146]. L'étude du pedigree des animaux a laissé penser à une transmission autosomique mais le mode exact de transmission reste encore à clarifier. D'après Littlewood, Dodds avait décrit une coagulopathie du même type dans une famille de Boxer en 1981 [140]; ces chiens présentaient une sensibilité majeure à la warfarine suggérant un métabolisme anormal de la warfarine ou une impossibilité d'utiliser la vitamine K pour synthétiser les facteurs de coagulation dépendants d'elle. Plus récemment, Mason et collaborateurs, en 2002, ont décrit un cas chez une femelle Labrador Retriever de 1 an [152].

b. Métabolisme de la vitamine K

Le foie synthétise les facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (VKD) sous une forme non mature. La γ -carboxylase convertit les groupements acide glutamique des facteurs VKD en glutamate γ -carboxylée ce qui les rend actifs par la genèse d'un module liant le calcium, permettant ainsi la liaison aux phospholipides anioniques. Pour cette réaction, la γ -carboxylase utilise la vitamine K réduite (KH_2) comme cofacteur ; KH_2 est alors oxygénée en vitamine K époxyde (KO). Le recyclage de KO est alors assuré par la vitamine K époxyde réductase, cible des thérapies anticoagulantes des dérivés coumarinés (warfarine), qui bloque alors la régénération de KH_2 . La vitamine K 2,3-époxyde réductase et la γ -carboxylase sont deux enzymes membranaires appartenant au réticulum endoplasmique et les facteurs VKD sont modifiés durant leur sécrétion par la cellule (Figure 38) [96].

Figure 38. Métabolisme de la vitamine K



Légende : cette figure montre les diverses réactions du métabolisme de la vitamine K. Les enzymes permettant ces réactions sont encadrées.

La nécessité de ces deux enzymes permet d'expliquer qu'un déficit congénital de l'une ou de l'autre entraîne une déficience en VKD.

c. Mutations

Les mutations surviennent soit sur le gène codant pour la γ -carboxylase soit sur le gène codant pour la vitamine K 2,3-époxyde réductase.

α . γ -Carboxylase

Chez l'Homme, le gène codant pour la γ -carboxylase est situé sur le chromosome 2 en position 2p12. Il s'étend sur environ 15 kilobases et contient 15 exons [155]. Des mutations sur ce gène ont été rapportées notamment par Spronk et collaborateurs en 2000 ou Darghouth et collaborateurs en 2006 [59, 199]. Littlewood et collaborateurs, en 1995, ont mesuré l'activité de la vitamine K 2,3-époxyde réductase et de la γ -carboxylase chez des chats atteints et ont montré que l'activité de la γ -carboxylase était réduite à 16 % de l'activité normale ce qui serait fortement en faveur d'un problème sur le gène codant pour cette enzyme [140].

Soute et collaborateurs avaient confirmé le déficit en γ -carboxylase dès 1992 [198].

β . Vitamine K 2,3-époxyde réductase

Le gène codant pour la vitamine K 2,3 époxyde réductase est situé sur le chromosome 16 en position 16p11.2. Chez l'Homme, il comprend environ 5 kilobases et contient 3 exons.

Des mutations ont été décrites chez l'Homme dans ce gène et ont été rapportés dans la base de données de l'OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) [175].

2. Symptômes

L'étude de Madison portant sur 3 Rex Devons en Australie a révélé [146] :

- Le premier chat était une femelle de 20 semaines présentant un hématome sur la face médiale du coude gauche ainsi qu'une hémorragie de la conjonctive droite. Un de ses frères de portée était mort 3 semaines après un épisode hémorragique ; son autopsie a révélé des hémorragies de la vessie, de l'aire sous lombaire, du canal pelvien et du périnée,

- Le deuxième animal était un chat mâle de 13 mois présentant une léthargie et une anorexie. Les examens sanguins ont montré une anémie mineure. Sa santé s'est détériorée en 24 heures et les radiographies du thorax ont révélé la présence de liquide intrathoracique. Cent millilitres de sang en nature ont alors été ponctionnés. Une de ses demi-sœurs était morte brutalement quelques mois plus tôt ; son autopsie a révélé la présence massive de sang intrathoracique non coagulé 6 heures après la mort sans trace de traumatisme,
- Le troisième chat était une sœur de portée du premier chat dont les résultats d'analyse ont montré des valeurs identiques à celles des chats atteints mais cette chatte n'a jamais présenté de signes cliniques.

Chez les chats atteints, des hématomes au niveau des sites de ponction veineuse peuvent se former aussi suite aux divers prélèvements sanguins.

Littlewood et collaborateurs, en 1995, ont rapporté le cas d'un chat mâle Rex Devon de 4 ans présentant une hémorragie persistante suite à une castration 48 heures auparavant : le scrotum était distendu et du sang s'écoulait par la plaie. Des boiteries occasionnelles de l'antérieur gauche ont alors été décrites par les propriétaires. Un autre chat ayant la même grand-mère est décédé des suites de complications hémorragiques après une chirurgie de l'abdomen [140].

Chez le Chien, Mason et collaborateurs, en 2002, ont décrit une chienne Labrador Retriever de 1 an présentant des saignements intermittents depuis la naissance. A l'âge de 7 mois un hématome est apparu spontanément sur la ligne du dos et s'est résolu de lui-même en 2 semaines. Le second épisode a eu lieu suite à la stérilisation de la chienne, et des saignements ont persisté sur le site opératoire. Une laparotomie a permis de déterminer que le sang provenait du foie et non pas du site d'ovariohystérectomie [152].

Chez l'Homme, des hémorragies intracrâniennes parfois fatales sont décrites dans les premières semaines de vie, en plus des diathèses hémorragiques rencontrées comme dans tout trouble de la coagulation [100].

3. Diagnostic

Les temps de prothrombine et de thromboplastine partiellement activés sont modérément à fortement prolongés. L'étude de l'activité des divers facteurs de la coagulation montre une diminution marquée des facteurs II, VII, IX et X. Lors d'épisodes hémorragiques aigus, une anémie peut se mettre en place. L'âge n'est pas un critère diagnostique fiable puisque les signes cliniques peuvent survenir tardivement dans la vie de l'animal.

Avant de parvenir à suspecter un trouble héréditaire, il convient de vérifier toutes les causes de réduction de l'activité des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K telles que les maladies hépatiques, la malassimilation des graisses (la vitamine K étant liposoluble, il faut une bonne assimilation des graisses pour permettre une absorption de vitamine K) ou les poisons (rodenticides, certains antibiotiques, salicylates).

Afin de déterminer si la maladie provenait d'un défaut de la γ -carboxylase ou de la vitamine K 2,3-époxyde réductase, Littlewood et collaborateurs ont rapporté que des biopsies hépatiques sur des chats atteints ont été réalisées et n'ont montré aucune élévation de la quantité de vitamine K époxyde ce qui signifiait que l'activité de la vitamine K 2,3-époxyde réductase était normale [140]. La mesure de l'activité de la γ -glutamyl carboxylase a montré une valeur égale à 16 % de la valeur normale. Les taux d'ARN_m des deux enzymes pouvaient aussi être des marqueurs de l'atteinte chez le Labrador Retriever étudié [152].

Une autre méthode permet de différencier les deux atteintes. La complémentation en vitamine K₁ sur le long terme permet de compenser le déficit de la vitamine K 2,3-époxyde réductase. En effet lorsque cette enzyme est inhibée, la réductase dépendante du NADP permet la génération de KH₂ à partir de la vitamine K provenant de l'alimentation. Aussi des temps de coagulation toujours prolongé malgré un apport chronique de vitamine K permettait de suspecter fortement un déficit en γ -carboxylase [140].

Enfin un défaut de la vitamine K 2,3-époxyde réductase est confirmable par des mesures des quantités plasmatiques de vitamine K et de KO avant et après traitement par la vitamine K.

4. Traitement

Une transfusion de sang ou plasma est souvent nécessaire pour juguler l'hémorragie en urgence. Un traitement oral avec de la vitamine K1 à la dose de 2 à 10 mg quotidiennement a permis de stopper les saignements chez les 3 chats de l'étude de Maddison et collaborateurs en 1990 [152]. L'administration intramusculaire ou sous-cutanée de vitamine K est à éviter afin d'éviter la formation d'hématomes ; une dose initiale en intraveineux peut néanmoins s'avérer intéressante [140].

En médecine humaine, l'utilisation de PPSB (riche en facteurs II, VII, IX et X) remplace les transfusions de sang ou de plasma [59].

I. DÉFICIENCES HÉRÉDITAIRES NON DÉCRITES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

1. Parahémophilie

La parahémophilie, ou déficience en facteur V ou maladie d'Orwen, est une maladie héréditaire identifiée pour la première fois en 1943 en Norvège par Orwen et qui présente aujourd'hui une incidence d'un cas pour 10^6 chez l'Homme. La maladie se transmet de manière autosomique récessive [224]. Les bases moléculaires de la déficience n'ont pas été déterminées que dans quelques cas [2]. A ce jour, aucun cas de parahémophilie n'a été décrit chez l'animal.

Les diathèses hémorragiques causées par la parahémophilie sont de gravité moyenne à très importante [5].

2. Déficit en facteur XIII

a. Définition et mode de transmission

Le déficit congénital en facteur XIII a été découvert par Duckert et collaborateurs, en 1960 [156]. C'est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive. A l'heure actuelle, aucun cas de déficit congénital en facteur XIII n'a été décrit chez les carnivores domestiques.

L'hémorragie ombilicale à la naissance est la manifestation la plus précoce, la plus fréquente (87 % des cas recensés) et la plus caractéristique de la maladie. En plus des diathèses hémorragiques, la maladie est caractérisée par une anomalie de la cicatrisation des plaies [156].

3. *Flaujeac trait*

La déficience en kininogène de haut poids moléculaire ou *Flaujeac trait* (appelé encore Fitzgerald trait ou Williams trait) a été décrite pour la première fois par Lacombe en 1975 sur une femme française asymptomatique née d'un mariage consanguin. Des observations ont permis de suspecter une transmission autosomique récessive de la maladie est suspecté [225].

Les patients sont asymptomatiques et la découverte de la déficience est toujours fortuite.

Les tableaux 16 et 17 résument les caractéristiques cliniques et génétiques des troubles héréditaires de la coagulation décrits précédemment.

Il est à noter qu'à ce jour aucun cas de thrombophilies héréditaires n'a été décrit chez un carnivore domestique alors qu'elles sont systématiquement recherchées en cas de thrombose chez l'Homme.

Tableau 16. Bilan d'hémostase standard en fonction du trouble héréditaire de la coagulation

Maladie	Temps de saignement	Temps de thromboplastine partiellement activée	Temps de prothrombine	Temps de thrombine	Temps de venin de vipère Russell
Déficit en fibrinogène		Normal	Augmenté	Augmenté	
Déficit en prothrombine		Normal	Augmenté	Normal	Augmenté
Parahémophilie		Augmenté	Augmenté	Augmenté	
Déficit en facteur VII		Normal	Augmenté	Normal	Normal
Hémophilie A	Normal	Augmenté	Normal	Normal	
Hémophilie B	Normal	Augmenté	Normal	Normal	
Déficit en facteur X		Augmenté	Augmenté	Normal	Augmenté
Déficit en facteur XI		Augmenté	Normal	Normal	
Déficit en facteur XII		Augmenté	Normal	Normal	
Déficit en facteur XIII		Normal	Normal	Normal	
Déficit en prékallikréine		Augmenté	Normal	Normal	
Déficit en HWK		Augmenté	Normal	Normal	
Coagulopathie dépendante de la vitamine K		Augmenté	Augmenté		

Tableau 17. Troubles héréditaires de la coagulation (1ère partie)

Maladie	Espèces (races) atteintes*	Mode de transmission	Mutations CN / CT	Symptômes	Traitement
Déficit en fibrinogène	CN (Saint Bernard, Colley, Barzoï), H	Autosomique récessif / dominant ?	?	Hémorragies sévères	Transfusion, cryoprécipités, concentré de fibrinogène
Déficit en prothrombine	CN (Boxer), H	Autosomique récessif	?	Jeunes : épistaxis, saignements ombilicaux Adulte : contusions	Transfusion, concentrés de prothrombine
Parahémophilie	H	Autosomique récessif		Saignements modérés à rarement sévères	Transfusion
Déficit en facteur VII	CN (Beagle, Alaskan malamute, Alaskan Klee Kai, croisé), H	Autosomique dominant	Substitution exon 5	Saignements modérés	Transfusion, rVIIa, surnageant de cryoprécipités, PPSB
Hémophilie A	CN (nombreuses races), CT (nombreuses races), H	Récessif lié à l'X	Inversion intron 22 (Setter - Schnauzer) ?	Saignements modérés à sévères dont hématomes, hémarthroses	Transfusion, cryoprécipités, (concentrés de facteur VIII), rVIIa, (danazol), DDAVP Génothérapie Transplantations
Hémophilie B	CN (nombreuses races), CT (quelques races), H	Récessif lié à l'X	nombreuses	Epistaxis, hémorragies sous-cutanées et articulaires, manifestations modérés dans les petites races et sévères dans les grandes races	Transfusion, cryoprécipités, concentrés de facteur IX, PPSB Génothérapie

Tableau 18. Troubles héréditaires de la coagulation (2ème partie)

Maladie	Espèces (races) atteintes*	Mode de transmission	Mutations CN/CT	Symptômes	Traitement
Déficit en facteur X	CN (Cocker, Jack Russell), CT, H	Autosomique dominant à pénétrance incomplète	?	Saignements modérés à sévères	Transfusion, PPSB
Déficit en facteur XI	CN (Springer spaniel, Kerry Blue terrier, Montagne des Pyrénées), CT, H	Autosomique récessif	SINE dans l'exon 7	Contusions, épistaxis, ménorragies, saignements importants en post-chirurgical	Transfusion, surnageant de cryoprécipité
Déficit en facteur XII	CN (Caniche nain), CT, H	Autosomique récessif	?	Aucun symptôme	Aucun traitement nécessaire
Déficit en facteur XIII	H	Autosomique récessif		Hémorragie ombilicale Saignements modérés à sévères	Transfusion, concentré de facteur XIII
Déficit en prékallikréine	CN (Caniche), H	Autosomique récessif	?	Aucun symptôme	Aucun traitement nécessaire
Déficit en HWK	H	Autosomique récessif		Aucun symptôme	Aucun traitement nécessaire
Coagulopathie dépendante de la vitamine K	CN (Labrador), CT(Devon Rex), H	Autosomique récessif ?	?	Saignements importants (hémorragies intracrâniennes parfois létales)	Transfusion, PPSB Vitamine K1

* CN = chien, CT = chat, H = Homme

CONCLUSION

Les troubles héréditaires de l'hémostase sont des maladies dont les conséquences mettent fréquemment en jeu la vie de l'animal. Il convient donc à la médecine vétérinaire de proposer des méthodes de diagnostic plus faciles et plus accessibles mais aussi des traitements de plus en plus efficaces. Chez les carnivores domestiques, la prévalence des signes cliniques évocateurs d'un état d'hypocoagulabilité est très éloignée de la prévalence réelle ; de la même manière la recherche de causes génétiques suite à des épisodes de thrombose, ne se fait pas encore chez l'animal. Ainsi il est très délicat, à l'heure actuelle, en médecine vétérinaire, de mettre en place des programmes de lutte vis-à-vis des troubles héréditaires de l'hémostase devant la difficulté de mise en évidence de ces maladies et surtout la difficulté d'accès aux méthodes de diagnostic. En effet les études de l'hémostase en médecine humaine montrent qu'une multitude de maladies sont possibles pour expliquer ces désordres hémostatiques et les méthodes de diagnostic restent des méthodes délicates et très coûteuses.

Pour autant, le contrôle de ces maladies évolue de manière importante et la gestion notamment des animaux hémophiles, est devenue plus facile. L'étude des gènes canins et félins laissent augurer de nombreuses possibilités de traitement pour ces maladies d'autant plus que le chien est devenu un modèle d'étude très prisé pour la compréhension des maladies humaines. A l'avenir il faut s'attendre très certainement à la description de nouvelles maladies génétiques chez les carnivores domestiques suite à l'étude de leur génome mais surtout à des avancées significatives voir à la démocratisation des thérapies géniques. Toutes ces évolutions dans la compréhension de l'hémostase animale serviront sûrement à mieux aborder et traiter les maladies similaires chez l'Homme.

MCours.com

