

PREMIERE PARTIE

*

Déroulement de l'hémostase chez les bovins

1. Déroulement de l'hémostase chez les bovins

Le déroulement de l'hémostase tel qu'il est présenté dans la première partie est établi chez l'homme et extrapolé à d'autres espèces comme les carnivores domestiques ou les bovins par le guide d'hématologie Schalm's (Smith 2010).

L'hémostase permet de limiter les pertes de sang lors de l'atteinte des vaisseaux. Elle doit être régulée afin d'éviter que le sang ne coagule spontanément dans les vaisseaux ce qui pourrait conduire à des hypoxies tissulaires (Smith 2010).

Elle se décompose en trois phases :

- hémostase primaire, qui permet la formation d'un clou plaquettaire stable ;
- hémostase secondaire, ou coagulation, qui permet la consolidation du clou plaquettaire ;
- fibrinolyse, qui conduit à la résorption du thrombus.

Par convention les facteurs de la coagulation sont nommés par la lettre F, suivie de leur numéro en chiffres romains auquel est adjoit un suffixe « a » s'ils sont activés (Smith, 2010).

1.1. Hémostase primaire

L'hémostase primaire est mise en œuvre à la suite d'une lésion vasculaire.

Elle se déroule en deux temps, temps vasculaire et temps plaquettaire, qui sont initiés simultanément suite à la mise à nu du tissu sous-endothélial, et permet l'obturation de la brèche vasculaire et les premières étapes de sa réparation. C'est un processus rapide d'une durée de 3 à 5 minutes chez l'homme (De Revel, 2004).

L'hémostase primaire fait intervenir quatre principaux acteurs qui seront présentés par la suite, les composants de la paroi vasculaire, les plaquettes, le fibrinogène et le facteur de Von Willebrand (VWF).

1.1.1. Facteurs intervenant dans l'hémostase primaire

1.1.1.1. Propriétés des cellules endothéliales

Les cellules endothéliales sont organisées en mono-couche qui délimite la lumière des vaisseaux.

Elles reposent sur une membrane basale constituée de macromolécules thrombogènes sécrétées par les cellules endothéliales elles même (collagène, fibronectine, laminine, VWF, glycosaminoglycanes). A l'extérieur de la membrane basale se trouvent les cellules musculaires lisses de la média et la couche externe du tissu conjonctif de l'adventice (Legru, 2009).

- **Propriétés anti-thrombotiques de l'endothélium**

Au repos, les cellules endothéliales ont des propriétés anti-thrombinogènes grâce à leur charge membranaire qui n'autorise pas les réactions de la coagulation et aux protéines de surfaces qu'elles expriment, qui inactivent ou inhibent des enzymes de la coagulation.

Par exemple l'héparan sulfate proteoglycan (HSPG) lié à l'anti-thrombine inactive la thrombine et le facteur X activé (FXa).

Les cellules expriment notamment à leur surface la thrombomuline, l'HSPG, le TFPI (tissue factor pathway inhibitor) qui sont impliqués dans la régulation de la coagulation. Elles présentent en surface une ecto-ADPase qui limite le recrutement plaquettaire en dégradant l'adénosine diphosphate (ADP) extraluminal (Legru, 2009).

- **Propriétés thrombotiques de l'endothélium**

En cas d'activation, des facteurs thrombogènes sont exprimés en surface coté luminal, provoquant l'agrégation plaquettaire. Il y a notamment exocytose de VWF, production de facteurs d'activation plaquettaire (PAF), sécrétion d'activateurs du plasminogène.

- **Autres propriétés**

En réponse à différents stimuli, dont la thrombine, la cellule endothéliale produit de l'oxyde nitrique (NO) et de la prostacycline (PGI₂) qui inhibent l'activation plaquettaire et induisent une vasodilatation ou une vasorelaxation.

1.1.1.2. Plaquettes

- **Formation**

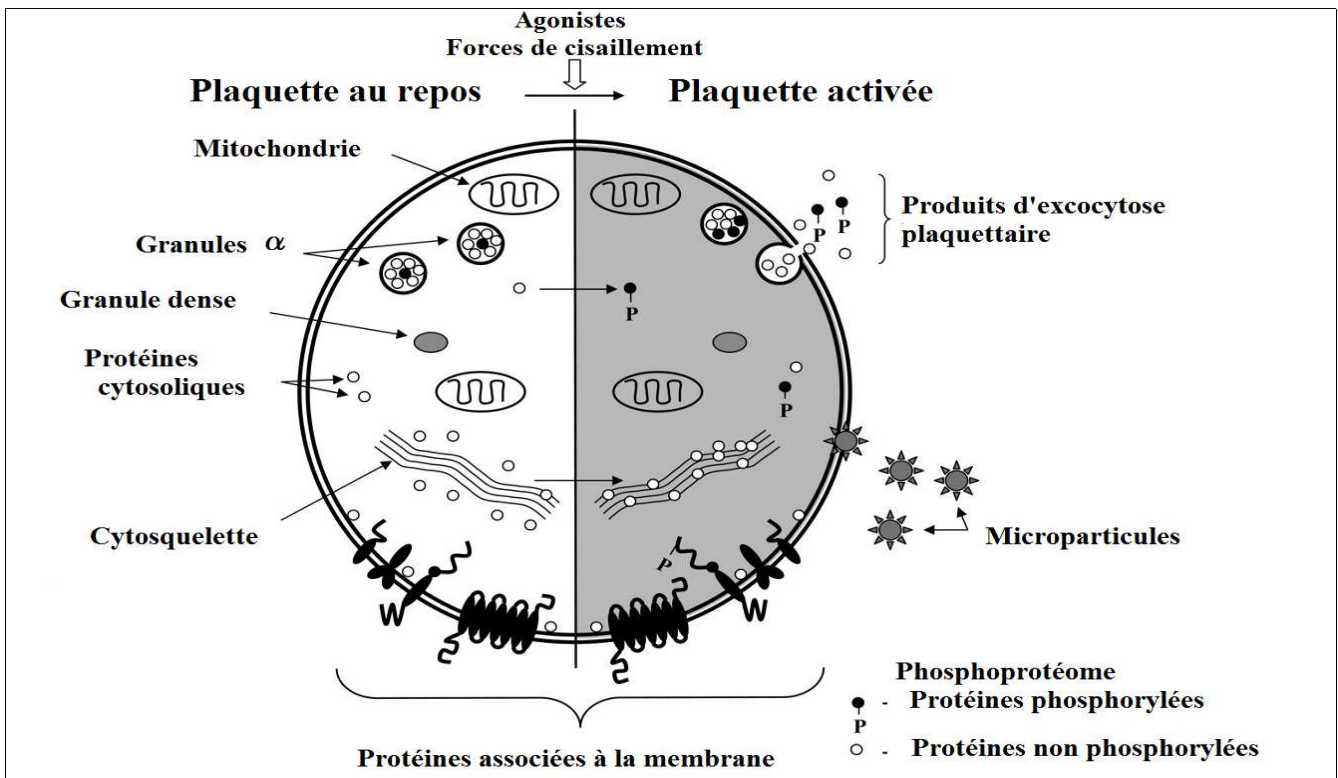
Les plaquettes sont produites essentiellement dans la moelle par fragmentation des mégacaryocytes issus de la différenciation des mégacaryoblastes. La production de plaquettes à partir d'un mégacaryocyte mature dure entre 4 et 5 jours et conduit à la formation de protoplaquettes qui seront à l'origine des plaquettes.

Un seul mégacaryocyte peut produire plusieurs milliers de plaquettes (chez l'humain la production quotidienne est de l'ordre de 35 000 plaquettes/ μ L) (Russell, 2010).

- **Composition**

Les plaquettes sont des cellules anucléées de quelques μ m de diamètre. Leur organisation est reprise dans le schéma ci dessous.

Figure 1 : Organisation schématique d'une plaquette (Gnatenko *et al.*, 2006).



Une plaquette se compose de :

- une membrane cytoplasmique composée d'une bicouche de phospholipides où sont ancrés des glycoprotéines et des récepteurs spécifiques ;
- un cytoplasme comportant des mitochondries et le système tubulaire dense ;
- un cytosquelette ;
- des granulations de trois types, granules denses, granules alpha et granules lysosomiaux.

• **Propriétés de la membrane plaquettaire :**

La membrane plaquettaire est constituée à l'instar de toute membrane cellulaire d'une double couche phospholipidique au sein de laquelle sont ancrées des glycoprotéines hydrophobes responsables de la charge négative de la membrane et de ce fait des forces de répulsion existant entre plaquettes elles mêmes et entre les plaquettes et l'endothélium (Boudreaux, 2010).

Les phospholipides membranaires sont répartis de façon asymétrique; les phospholipides neutres étant sur l'hémi-membrane externe et les phospholipides négativement chargés sur l'hémi-membrane interne. Ils jouent un rôle important dans la modulation de l'activité plaquettaire, en tant que messagers intracellulaires et métabolites.

L'asymétrie membranaire des phospholipides est maintenue par une translocase ATP dépendante dont le fonctionnement est influencé par la concentration cytoplasmique en calcium et les stocks d'ATP disponibles.

Lors de l'activation plaquettaire, il y a translocation de certains phospholipides chargés négativement vers l'hémi-membrane externe où ils jouent le rôle de co-facteur pour la thrombine et l'hydrolyse de phospholipides entraînant la formation de thromboxane et l'activation de récepteurs membranaires.

Les glycoprotéines ancrées dans la membrane plaquettaire jouent le rôle de récepteurs et transmettent des signaux vers les structures cytoplasmiques comme par exemple les structures contractiles ou sécrétrices.

Les principales glycoprotéines (GP) présentes à la surface de la cellule sont :

- GPIb-IX-V qui se lie au VWF ;
- GPVI qui se lie au collagène ;
- GPIIb-IIIa qui se lie au fibrinogène et permet de ce fait l'agrégation plaquettaire.

Les plaquettes possèdent également d'autres récepteurs membranaires pour de nombreux agonistes (PAF, thromboxane A₂, thrombine, ADP ...) (Legru, 2009).

- **Propriétés du cytoplasme plaquettaire :**

Le cytoplasme contient le cytosquelette à l'origine du changement de conformation des plaquettes, un système de canalicules et également un système de granules (Boudreaux, 2010, Legru, 2009).

Le cytosquelette est composé de microtubules et de microfibrilles comme dans une cellule classique. Il permet le maintien de la forme discoïde de la plaquette. Lors d'activation il est responsable du changement de conformation plaquettaire et de l'émission de pseudopodes. Son activité est liée à la concentration plasmatique en calcium et dépend de l'activation de récepteurs membranaires comme GPIIb-IIIa ou GPIb.

Le système canaliculaire est constitué d'un réseau de canalicules reliés à la surface membranaire (système canaliculaire ouvert), formé par des invaginations de la membrane cytoplasmique et qui permet l'endocytose de protéines plasmatique et l'exocytose de granules plaquettaires. A ce système s'ajoute un système de canalicules denses issu du réticulum endoplasmique des mégacaryocytes, où se déroule la synthèse de prostaglandine et de thromboxane, et qui constituent un lieu de stockage important pour le calcium intracellulaire.

Le système granulaire est composé de trois types de granules dont le contenu peut être libéré lors d'activation plaquettaire :

- les granules alpha :
Ce sont les granules les plus nombreux. Ils contiennent des facteurs de la coagulation (FV), des protéines spécifiques des plaquettes, des protéines d'adhésion (VWF), des protéines plasmatiques, des facteurs de croissance et des inhibiteurs. La membrane des granules alpha contient de nombreux récepteurs comme GP IIB-IIIa, GP Ib ;
- Les granules denses (granules gamma) ;
Ils contiennent de la sérotonine, des ions divalents dont le calcium, des substances proagrégantes et vasoactives (ADPk sérotonine, ATP, ...) ;
- Les granules lysosomiaux sont le lieu de stockage d'enzymes à activité antibactérienne ou protéolytique.

- **Régulation de production de plaquettes**

La production de plaquettes est dépendante de la présence de thrombopoïétine ainsi que de facteurs de croissance. Il y a un équilibre entre production et destruction de plaquettes par les macrophages (Russell, 2010). Chez les bovins les plaquettes ont une durée de vie moyenne de 10j (Wood et Quiroz-Rocha, 2010).

En situation physiologique 30 % des plaquettes sont stockées dans la rate.

1.1.1.3. Facteur de Von Willebrand

Le facteur de Von Willebrand est une protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales et par les mégacaryocytes, par polymérisation de précurseurs. Il est stocké par les cellules endothéliales dans les granules alpha et les corps de Weibel Palade (granules de stockage des cellules endothéliales) ; on le retrouve également dans le plasma ou le sous-endothélium (De Revel, 2004 ; Legru, 2009). Cette protéine possède plusieurs sites fonctionnels qui lui permettent de se lier au collagène, à l'héparine, aux récepteurs plaquettaire GPIb et GPIIb-IIIa.

Son taux sanguin est influencé par de nombreux facteurs (les inflammations, l'hypoglycémie...) et également par certaines substances chimiques comme l'acépromazine ou la xylazine (attention aux valeurs obtenues quand le sang a été prélevé suite à une anesthésie).

Le VWF a deux rôles principaux :

- il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées ou au sous-endothélium par le biais du récepteur plaquettaire GP Ib-IX-V ;
- il intervient dans la coagulation plasmatique, dans le transport et la stabilité du facteur VIII circulant.

Lors de lésions vasculaires, l'adhésion aux récepteurs plaquettaire induit un changement de conformation de VWF qui favorise ces interactions. Les polymères de haut poids moléculaire de VWF sont plus efficaces pour permettre l'adhésion plaquettaire en raison du nombre plus importants de sites de liaison.

1.1.1.4. Fibrinogène

Le fibrinogène est une protéine soluble synthétisée par le foie.

Il est transformé lors de la coagulation en fibrine insoluble par la thrombine.

Dans le cadre de l'hémostase primaire, il forme les ponts moléculaires interplaquettaire à l'origine des agrégats plaquettaire (De Revel, 2004).

1.1.1.5. Facteurs hémodynamiques

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium dépend de certains paramètres. Elle augmente avec le diamètre des vaisseaux, la vitesse de circulation, la concentration sanguine en plaquettes et en hématies. La stagnation du sang au niveau des zones de courbures, bifurcations ou rétrécissements, entraîne une activation plaquettaire conduisant à la formation de micro-thrombi.

Par ailleurs, l'importance de l'hémostase primaire varie selon la localisation de la lésion. Dans les vaisseaux où la vitesse de circulation est importante, les plaquettes arrivent rapidement sur le site de la lésion et l'hémostase primaire joue un rôle important. *A contrario* dans les veines

à faible vitesse de circulation, l'hémostase secondaire est la plus importante. Ainsi au niveau des artères le caillot est mixte (fibrine et plaquettes), au niveau des veines, il comporte davantage de fibrine et dans les capillaires il est essentiellement plaquettaire (Legru, 2009).

1.1.2. Temps de l'hémostase primaire

La formation du clou plaquettaire fait intervenir plusieurs étapes à savoir :

- vasoconstriction ;
- adhésion des plaquettes au sous endothélium ;
- activation et sécrétion plaquettaire ;
- agrégation des plaquettes entre elles avec formation d'un clou plaquettaire.

Ce processus est rapidement mis en œuvre et conduit à la formation d'un clou plaquettaire (ou thrombus blanc) fragile qui sera consolidé au cours de l'hémostase secondaire par un réseau de fibrine (De Revel, 2004 ; Legru, 2009).

1.1.2.1. Temps vasculaire

Lors de brèche vasculaire une vasoconstriction se met en place, d'abord passive et due à l'élasticité de la paroi vasculaire puis active par contraction réflexe des fibres musculaires lisses sous-endothéliales (De Revel, 2004 ; Legru, 2009).

La vasoconstriction est entretenue par de nombreuses substances secrétées par les cellules endothéliales et les plaquettes activées.

L'adhésion de plaquettes au niveau du site de lésion est concomitante de la vasoconstriction. Elle induit la sécrétion de sérotonine, d'adrénaline et de noradrénaline par la plaquette (molécules vasoconstrictives), ainsi que la formation de thromboxane A₂ à partir de phospholipides membranaires plaquettaires (molécule vasoconstrictive et pro-agrégante).

L'activation des cellules endothéliales induit l'expression par ces dernières du facteur tissulaire, qui se lie avec le FVII, ce qui conduit à terme à la formation de thrombine et induit l'agrégation plaquettaire. Les cellules endothéliales activées secrètent également le facteur VWF qui se lie au sous-endothélium.

1.1.2.2. Temps plaquettaire

• Adhésion plaquettaire

L'adhésion plaquettaire est un phénomène passif induit par la rencontre entre les plaquettes et la matrice sous-endothéliale riche en collagène (De Revel, 2004 ; Legru, 2009).

Lorsque le débit sanguin est faible comme dans les veines, l'adhésion se fait par le biais du complexe GPIIb-IIIa qui se fixe directement aux composants de la matrice (collagène, fibronectine, laminine). Quand le débit sanguin est plus important, l'adhésion se fait par l'intermédiaire du facteur VWF qui se lie avec les récepteurs GPIb GPV GPIX de la plaquette et aux composants de la matrice (collagène, glycosaminoglycane).

- **Activation plaquettaire**

L'adhésion plaquettaire entraîne l'activation des plaquettes avec exocytose de granules intracytoplasmique et des changements de forme des plaquettes qui émettent des pseudopodes en remodelant leur cytosquelette. Ces deux phénomènes nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP et du calcium (De Revel, 2004 ; Legru, 2009).

Il y a sécrétion de substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (FV, VWF, fibrinogène) et vasomotrices (sérotonine, TXA2, NO).

Des modifications sont induites au niveau de la membrane plaquettaire elle même ; il y a extériorisation de phospholipides chargés négativement comme la phosphatidyl-sérine, qui seront disponibles pour fixer les facteurs de coagulation. Par ailleurs l'activation plaquettaire induit une expression accrue de récepteurs comme GPIIb-IIIa, ce qui amplifie le phénomène d'adhésion plaquettaire.

L'émission de pseudopodes permet une augmentation de la surface plaquettaire, et, de ce fait, de l'exposition des récepteurs aux facteurs de la coagulation. Elle contribue ainsi à augmenter l'adhésion plaquettaire

- **Agrégation plaquettaire**

L'agrégation permise par le fibrinogène crée des ponts entre les plaquettes par le biais du récepteur GP IIb-IIIa. Elle est renforcée par des agonistes plaquettaires provenant des granules de stockage (ADP, sérotonine, adrénaline) ou synthétisés lors de l'activation plaquettaire (PAF, TXA2) (De Revel, 2004 ; Legru, 2009).

En bilan

- L'hémostase primaire fait intervenir :
 - plaquettes ;
 - endothélium vasculaire ;
 - facteur de Von Willebrand ;
 - fibrinogène.

 - L'hémostase primaire conduit à :
 - l'obstruction rapide de la brèche vasculaire ;
 - la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc.

 - L'hémostase primaire se déroule en deux phases :
 - phase vasculaire : vasconstriction des vaisseaux atteints ;
 - phase plaquettaire :
 - adhésion plaquettaire à la brèche vasculaire ;
 - activation plaquettaire avec émission de pseudopodes et exocytose de facteurs pro-coagulants ;
 - agrégation plaquettaire.
-

1.1.3. Altérations possibles de l'hémostase primaire

Une altération de l'hémostase primaire peut se traduire par des lésions de type pétéchies ou rester asymptomatique.

Cette partie a pour but d'évoquer quelques grandes causes d'atteinte de l'hémostase primaire, affectant les plaquettes et le facteur de Von Willebrand. Quelques maladies bovines les illustrant seront développées plus amplement dans un second temps.

1.1.3.1. Thrombocytopénie

Les causes de thrombocytopénie (ou thrombopénie) toutes espèces confondues sont reprises dans le tableau ci dessous (tableau 1).

Tableau 1 : Causes possibles de thrombopénies, toutes espèces confondues (Scott et Jutkowitz, 2010).

Diminution de la production plaquettaire	Diminution de la survie plaquettaire
<ul style="list-style-type: none">- Amégacaryocytose acquise (à médiation immune ou non)- Infiltration de la moelle osseuse (tumeur hématopoïétique ou non, ostéopétrose)- Trouble héréditaire de l'hématopoïèse- Infection- Irradiation- Leucémie- Myélonécrose (infection, néoplasie, intoxication)- Substance chimique myélosuppressive	<ul style="list-style-type: none">Destruction à médiation immune<ul style="list-style-type: none">- Primaire (idiopathique, autoimmune)- Secondaire (médicament, infection, néoplasie, maladie systémique autoimmune)- Alloimmune (thrombocytopénie néonatale alloimmune, purpura post-transfusionnel)Destruction non à médiation immune<ul style="list-style-type: none">- CIVD- Hémorragies aiguës et disséminées (ex : intoxication aux rodenticides)- Coagulation intravasculaire localisée (thrombose, hémangiosarcome)- Vasculite, endocardite

Aux causes évoquées dans le tableau, il est possible d'ajouter deux autres causes : une distribution plaquettaire anormale (séquestration splénique) et une hémodylution, lors de perfusion massive avec des liquides pauvres en plaquettes (Scott et Jutkowitz, 2010).

• Diminution de la production plaquettaire

Une thrombopénie par diminution de production plaquettaire est généralement liée à un déficit dans d'autres lignées cellulaires.

Quelques rares cas d'atteinte des mégacaryocytes uniquement ont été rapportés chez le chat ou le chien, mais aucun dans l'espèce bovine. Une aplasie d'une ou plusieurs lignées hématopoïétiques peut être induite essentiellement par irradiation, par des médicaments, par certaines infections virales ou parasitaires (rickettsies), lors de tumeurs ou en cas de nécrose médullaire.

Chez les bovins une thrombocytopénie par diminution de production plaquettaire est observée lors d'infection par le BVD et lors de pancytopenie néonatale bovine.

- **Augmentation des pertes ou de la consommation plaquettaire**

Une augmentation de la consommation ou des pertes plaquettaires peut s'observer lors :

- d'hémorragie massive ou d'hématome important ;
- de prélèvement d'un volume sanguin important ;
- d'état d'hypercoagulabilité : coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), purpura thrombocytopénique thrombotique (TTP), syndrome hémolytique urémique (HUS).

Dans les deux premier cas, la perte de plaquettes est généralement modérée, et de ce fait sans signes cliniques associés. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est une complication fréquente de différentes maladies, elle sera développée ultérieurement.

TTP et HUS sont rares et ne seront pas développés par la suite. Ils sont décrits essentiellement chez l'homme, bien que des cas animaux aient été rapportés, et sont caractérisés par des micro-angiopathies entraînant une coagulation importante.

- **Destruction plaquettaire à médiation immune ou non**

La destruction plaquettaire à médiation immune peut être primaire ou secondaire à une maladie concomitante.

Les plaquettes se lient à des anticorps ou des complexes antigènes-anticorps puis sont phagocytées par les macrophages dans le foie, la rate et la moelle osseuse.

Des cas de thrombocytopénie à médiation immune primaires sont décrits chez le chat et le chien (Scott et Jutkowitz, 2010). Chez le chien, les symptômes rapportés sont des hémorragies, une anémie, de la fièvre, une splénomégalie et une lymphadénomégalie. Le diagnostic est un diagnostic d'exclusion.

Les thrombocytopénies secondaires sont associées à une maladie concomitante (infection, tumeur, maladies d'origine médicamenteuse, maladie néonatale). Les thrombocytopénies secondaires associées à des infections sont fréquentes (virus, bactéries, protozoaires, champignons, nématodes), et notamment lors d'infection par des rickettsies ou lors de trypanosomose (Ohaeri et Eluwa, 2011, Scott et Jutkowitz, 2010). Elles ne feront pas l'objet d'un développement ultérieur.

La pancytopenie néonatale bovine due à des anticorps maternels sera présentée dans un second temps ainsi que l'intoxication au furazolidone, responsable d'une pancytopenie.

La destruction plaquettaire à médiation non immune survient lors de troubles entraînant une agrégation, une phagocytose ou une lyse plaquettaire, sans intervention d'anticorps ou du complément.

Il peut y avoir des dommages directs au niveau des plaquettes, et le relargage de molécules entraînant une activation des macrophages et la synthèse des plaquettes. Aucun exemple de ce mécanisme ne sera détaillé ultérieurement.

- **Anomalie de distribution plaquettaire**

A l'état normal, les plaquettes d'un individu sont libres dans la circulation ou stockées dans les organes hématopoïétiques, la rate, le foie, la moelle osseuse. Chez un individu sain, plus de 30 % des plaquettes disponibles peuvent être stockées dans la rate. Lors de splénomégalie ou d'hépatomégalie, une thrombocytopénie peu marquée peut être observée.

En l'absence d'autre pathologie (thombopathie), une séquestration plaquettaire dans le foie et la rate n'entraîne pas d'hémorragie macroscopiquement visible (Scott et Jutkowitz, 2010).

- **Pseudothrombocytopénie**

Une pseudothrombocytopénie peut être mesurée lorsque les plaquettes de l'échantillon ne sont pas comptabilisées pour différentes raisons.

De petits caillots peuvent ne pas être détectés par les analyseurs automatiques et être responsables d'une valeur anormalement basse lors de la numération plaquettaire. Les analyseurs utilisant une méthode d'impédance sont davantage affectés par ces micro-thrombi que ceux utilisant la technique du buffy-coat (Scott et Jutkowitz, 2010).

La formation de caillot est réduite lorsque la prise de sang se fait par ponction veineuse sans traumatisme, et par adjonction d'inhibiteur plaquettaire à l'échantillon. Quelques rares cas de formation d'un clou plaquettaire et de pseudothrombocytopénie en présence d'EDTA sont décrits dans certaines espèces animales, dont le chien, le cheval, le porc.

Enfin certains analyseurs ne reconnaissent pas les plaquettes de grandes tailles (Scott et Jutkowitz, 2010).

1.1.3.2 Maladie de Von Willebrand

La maladie de Von Willebrand est le trouble de la coagulation le plus fréquent chez le chien. Dans l'espèce bovine, on retrouve quelques cas dans la race Simmental (Brooks et Catalfamo, 2010)..

Le facteur de Von Willebrand (VWF) est une glycoprotéine nécessaire à l'agrégation plaquettaire. Elle est synthétisée par les cellules endothéliales qui la stockent. Dans certaines espèces, les plaquettes peuvent également stocker du VWF. Le VWF circule sous forme de polymères pouvant compter plus de 100 unités.

Le VWF s'associe au facteur VIII circulant et se lie au collagène sous-endothélial lors de lésion vasculaire, ce qui favorise la liaison entre les facteurs VIII et Ib. Le VWF intervient également dans la liaison intraplaquettaire, ce d'autant plus efficacement que les polymères de VWF sont de grandes tailles. Lors de déficit en VWF ou en polymères de grande taille de VWF, le clou plaquettaire se fait difficilement.

Il existe trois sous-types de maladie de Von Willebrand ; actuellement seul le sous type 2 est décrit dans l'espèce bovine. Les caractéristiques des différents sous types de maladie de Von Willebrand sont reprises dans le tableau suivant (tableau 2).

Tableau 2 : Classification des variants de maladie de Von Willebrand (Brooks et Catalfamo, 2010).

Type	Anomalie	Espèces concernées
1	VWF fonctionnel, concentration plasmatique basse	Chien / Cheval / Souris
2	Variants fonctionnels de VWF	Chien / Vache (Simmental) / Cheval
3	Absence complète de VWF dans le plasma	Chien / Chat / Cochon / Singe

Le type 2 de la maladie de Von Willebrand correspond à un groupe de variants fonctionnels de VWF, qui peuvent être classés en quatre sous-groupes. Chez les animaux, un seul sous-groupe est représenté ; les animaux atteints présentent une perte sélective des multimères de haut poids moléculaire et des concentrations plasmatiques faibles en VWF. Les VWF présents

sont de moindre taille, et l'agrégation plaquettaire induite est moins rapide qu'en présence de polymères de VWF grande taille (Brooks et Catalfamo, 2010).

La maladie de Von Willebrand chez la vache Simmental ne sera pas présentée ultérieurement en raison du faible nombre de cas rapportés.

1.1.3.3 Thrombopathies

- **Thrombopathies héréditaires**

Des anomalies congénitales à l'origine de thrombopathies peuvent affecter :

- les récepteurs membranaires.
C'est le cas de la thrombasthénie de Glanzmann, due à une diminution importante ou une absence de récepteur IIb-IIIa, décrite chez le chien et le cheval, ou de la mutation du récepteur P2Y12 chez le chien.
- le système de stockage plaquettaire.
Le syndrome de Chediak Higashi chez les Wagyu entraîne un déficit en adénine stockée au niveau des plaquettes. Le terme Wagyu désigne toutes les races de vaches japonaises (Département des sciences de l'animal de l'université de l'Oklahoma, 1996), dont celle à partir de laquelle est produit le bœuf de Kobé.
Ce syndrome est également rapporté dans d'autres races bovines et d'autres espèces. Des absences en granules denses sont décrits chez le chien (hématopoïèse cyclique du colley gris, déficit en granules denses chez le cocker spaniel américain).
- les signaux de transduction.
Des mutations du facteur Calcium Diacylglycérol Guanine Nucleotide Exchange Factor I sont à l'origine de thrombopathie dans plusieurs races de chien et la vache Simmental (thrombopathie héréditaire de la vache Simmental, SHT). Une mutation d'un autre récepteur cellulaire, Kindlin-3 a été décrite chez le chien (Brooks, 2010).

- **Thrombopathies acquises**

De nombreux mécanismes peuvent être responsables de l'apparition de thrombopathie : insuffisance rénale, infections, tumeurs, augmentation des produits de fibrinolyse, ... (Brooks et De Laforcade, 2010).

Chez les bovins, le BVD peut entraîner chez des veaux une thrombopathie et une thrombopénie. Par ailleurs des intoxications médicamenteuses (anti-inflammatoires, antibiotiques, ...) ou des agents exogènes peuvent être responsables de thrombopathies.

Chez les bovins c'est le cas de l'intoxication au furazolidone et de celle aux trichothécènes qui seront présentées ultérieurement.

1.1.3.4 Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD)

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome acquis au cours duquel survient une activation diffuse de la coagulation intravasculaire due à une maladie sous-jacente (il s'agit toujours d'un processus secondaire).

- **Etiologie**

Les principales causes de CIVD sont présentées en annexe (annexe 1).

Chez les ruminants, la CIVD est le plus fréquemment due à des processus infectieux comme les endotoxémies ou les septicémies, notamment lors de mammite aiguë à *S. aureus* ou *E. coli*, d'endométrite, de salmonellose, de choc septique, de réticulopéritonite traumatique, de déplacement de caillette, de diarrhée néonatale et de thélériose (Ismail et Dickinson, 2010).

Les différents cas de CIVD ne seront pas développés dans une seconde partie, seul le mécanisme de mise en place de la CIVD est présenté par la suite.

- **Pathogénie**

Le développement de la CIVD fait intervenir plusieurs phases, à savoir tout d'abord une initiation au cours de laquelle l'hémostase est activée mais sous le contrôle des inhibiteurs naturels, et ensuite une phase de propagation, au cours de laquelle les mécanismes de régulation étant dépassés, se développent une thrombose systémique et à terme des troubles de coagulation par consommation des facteurs de coagulation.

Les causes d'activation de la CIVD sont liées à la pathologie sous-jacente.

L'initiation de la CIVD lors de traumatisme important est due à l'exposition du facteur tissulaire (TF) vasculaire en quantité très importante. Elle survient lors d'expression anormale de TF à la surface de cellules intravasculaires (monocytes, cellules tumorales).

Lors d'infection virale, d'hémolyse intravasculaire, de vascularites, TF est exposé suite à des lésions généralisées au niveau de l'endothélium ou la production de TF stimulée au niveau de l'endothélium. Lors de septicémies, les cytokines pro-inflammatoires favorisent l'expression de TF à la surface des monocytes.

En conditions physiologiques, le complexe TF-FVIIIa-FXa est rapidement neutralisé par le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). Lors de CIVD, cette régulation est neutralisée par différents mécanismes dont le clivage de TFPI, la suppression de son expression par des cytokines, la genèse de TF-FVIIIa en très grande quantité.

L'amplification du phénomène est lié à un rétrocontrôle positif exercé par la thrombine sur les étapes de sa production. Elle inhibe également la dégradation de la fibrine par le biais d'un inhibiteur (TAFI – Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor). Le recrutement plaquettaire par l'intermédiaire de la thrombine contribue à l'amplification et la dissémination du phénomène.

La CIVD s'auto-entretient grâce aux propriétés pro-inflammatoires de certains facteurs de coagulation (thrombine, FXa, FVIIa). La thrombine stimule la sécrétion de cytokines et de molécules d'adhésion par liaison avec des récepteurs sur les monocytes et les cellules endothéliales. Le taux de certaines molécules anti-agrégantes qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires diminue (par consommation).

- **Signes cliniques**

Les signes cliniques exprimés lors de CIVD varient en fonction de la maladie sous-jacente.

Les troubles de la coagulation engendrés par la thrombopénie et le déficit en facteurs de coagulation se traduisent par des hémorragies aux sites de ponction veineuse, des pétéchies, des ecchymoses, de l'épistaxis et du méléna ou une hématurie (Grubbs et Olchowy, 1997).

- **Diagnostic**

La principale limite lors de l'établissement d'un diagnostic de CIVD est liée au caractère non spécifique des signes cliniques exprimés par les malades.

Pour envisager un diagnostic à partir des signes cliniques uniquement, il est nécessaire de connaître la maladie sous-jacente. La CIVD se manifeste par un syndrome thrombotique aigu avec des dépôts de fibrine au sein de nombreux organes, des lésions liées à l'hypoxie engendrée par les micro-thrombi.

Le diagnostic de CIVD grâce à des méthodes de laboratoire nécessite l'obtention de résultats différents des valeurs de référence dans plusieurs tests (au moins deux deux) (Stokol, 2010). On peut observer une thrombocytopénie, une hypofibrinogénémie et une augmentation des produits de dégradation de la fibrine, un taux d'antithrombine III diminué, des temps de thromboplastine et de prothrombine augmentés.

- **Traitement**

Lors de CIVD il est nécessaire d'identifier et de traiter la cause sous-jacente, ainsi que les conséquences de la CIVD (rétablissement de la volémie, correction des troubles électrolytiques). L'utilisation d'anticoagulants pour limiter la coagulation dans les vaisseaux est controversée (Grubbs et Olchowy, 1997).

➤ **Anomalies de l'hémostase primaire : 3 causes principales :**

- Thrombopénie ;
- Thrombopathie ;
- Maladie de Von Willebrand.

➤ **Thrombopénies**

- Défaut de synthèse, principalement associé à une pancytopénie (BVD – PNB) ;
- Augmentation de la consommation plaquettaire : CIVD, hématomes et hémorragie, prélèvement sanguin important ;
- Augmentation de la destruction plaquettaire, à médiation immune ou non ;
- Séquestration plaquettaire dans la rate ;
- Pseudothrombopénie : micro-thrombi dans le prélèvement ou autres causes
→ Attention aux prélèvements sur EDTA.

➤ **Thrombopathies :**

- Héritaire :
Anomalie des récepteurs membranaires plaquettaires, des systèmes de stockage, des systèmes de transduction d'information ;
- Acquis :
Maladie sous-jacente, intoxication (trichloréthylène, furazolidone chez les bovins).
...

➤ **Coagulation intra-vasculaire disséminée**

- Deux principales étapes, induction et auto-entretien ;
 - Diagnostic mal-aisé.
-
-