

**Republique Algerienne Democratique Et Populaire**  
**Ministere de l'Enseignement Supérieur Et de la Recherche Scientifique**  
**Universite Ibn Khaldoun – Tiaret –**  
**Institut des Sciences Vétérinaires**



**Mémoire de fin d'études**  
**en vue de l'obtention du Diplôme de Vétérinaire**

**Thème:**

# **LES TROUBLES D'HEMOSTASE**

## **CHEZ LE CHIEN**

**Présenté par :**

- KENNICHE Imane

**Encadré par :**

- Mr CHIKHAOUI Mira

**Annee Universitaire: 2018 – 2019**

# Remerciements

*A l'issue de ce modeste travail, nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à: Dieu tout puissant, pour la volonté, la santé, et la patience qu'il nous a donnée durant toutes ces longues années d'études.*

*Nos remerciements également Dr chikhaoui Mira notre promotrice, pour tout le temps et l'intérêt qu'elle a consacré à notre travail, qu'elle trouve ici l'expression de nos meilleurs sentiments et de notre plus profonde gratitude.*

*Ainsi, je remercie Dr Rahai*

*A tout les enseignants qui ont contribué à notre formation nous tenons aussi à remercier toutes les personnes qui nous ont aidé pour la réalisation de ce mémoire.*

*Enfin, nous nous sentons redevables envers nos familles, nos amies et tons ceux qui ont contribué de près ou de loir pour la réalisation de ce présent travail.*

# Dédicace

*Je tiens à dédier ce travail qui témoigne de l'éternelle affection à plusieurs personnes qui me sont chères.*

*La lumière de ma vie, ma très chère mère que bien le tout puissant la bénisse en lui octroyant une bonne santé.*

*- Mon cher père pour son soutien puisse dieu le tout puissant te préserver et t'accorder santé longue vie et bonheur Inchaallah*

*Mes frères: Yacine, Azzedine, Walid, Riyad*

*Je tiens à remercier tout particulièrement mon fiancé Benadda Mostafa pour leur aides Précieuses ce qui me exprimer l'amour, et le respect que j'ai toujours en pour :*

*Tout les membres de ma famille et de ma belle famille que j'aime.*

*Mes chères amies pour leur encouragement: Dina, Nesrine, Maria, Karima et Fatima.*

*Enfin mes collègue de promotion pour les bons moments que nous avants partager durant les cinq dernières années.*

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1. Diagnostic des thrombopathies constitutionnelles héréditaires (2ème partie)	43
Tableau 2. Résumé des caractéristiques des différents types de maladie de von Willebrand..	45
Tableau 3. Classification clinique de l'hémophilie A chez le Chien .....	48

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1. Résumé schématique de l'hémostase primaire.....	03
Figure 2. Schéma de la structure du thrombocyte .....	05
Figure 3. Voie de formation du thromboxane A2 .....	09
Figure 4. Représentation schématique de la formation de la fibrine à partir du fibrinogène...	12
Figure 5. Structure protéique du facteur VII .....	14
Figure 6. Voie intrinsèque de la coagulation.....	18
Figure 7. La voie extrinsèque de la coagulation.....	19
Figure 8. La voie commune de la coagulation .....	20
Figure 9. Les étapes de la fibrinolyse.....	23
Figure 10. Aspect du papier filtre suite à la mesure du temps de saignement .....	26
Figure 11. Mesure du temps de coagulation .....	28

# TABLE DES MATIERES

Remerciements	
Dédicace	
Liste des Tableaux	
Liste des Figures	
Introduction .....	01

## Première partie

### Physiologie de l'hémostase

L'hémostase Primaire.....	03
Eléments Intervenant dans L'hémostase Primaire .....	04
Cellules endothéliales.....	04
Plaquettes : .....	04
Lecture définition .....	
1. Facteur de von Willebrand .....	08
2. Facteurs hémodynamiques .....	08
Temps vasculaire.....	08
Temps plaquettaire .....	09
Adhésion plaquettaire.....	10
Agrégation plaquettaire .....	10
Sécrétions ou re-largages plaquettaires .....	10
La Coagulation ou phase plasmatique.....	11
Les différents facteurs de la coagulation.....	11
Facteur I.....	11
Facteur II .....	12
Facteur III.....	13
Facteur IV .....	13
Facteur V .....	13
Facteur VI.....	14
Facteur VII .....	14
Facteur VIII.....	14
Facteur IX.....	15
Facteur X.....	15
Facteur XI.....	15
Facteur XII .....	16
Facteur XIII .....	16
Prékallicroïne.....	16
HMW (High MolecularWeight)-kininogène.....	16
Autres facteurs intervenant dans la coagulation.....	17
Facteurs permettant la coagulation.....	17
Inhibiteurs de la coagulation .....	17
$\alpha$ . Antithrombine III .....	17

β. Héparine .....	17
γ. Protéine C .....	17
δ. Protéine S .....	18
Les différentes étapes de la coagulation.....	18
1. La voie intrinsèque de la coagulation.....	18
2. La voie extrinsèque de la coagulation .....	19
3. La voie commune de la coagulation.....	20
La Fibrinolyse .....	21
Les Différents Facteurs De La Fibrinolyse .....	21
Activateurs du plasminogène .....	22
Inhibiteurs Du Plasminogène .....	22
Inhibiteurs de la plasmine .....	22
Les différentes étapes de la fibrinolyse .....	23

## Deuxième partie

### Exploration de l'hémostase

Exploration de l'hémostase primaire.....	26
Temps de saignement .....	26
Temps de rétraction du clou plaquettaire .....	27
Numération Plaquettaire et Frottis Sanguin .....	28
Frottis sanguine .....	29
Autres tests disponibles.....	29
Evaluation du facteur de vonWillebrand.....	29
Test de la fonction plaquettaire .....	29
Exploration de la coagulation.....	29
Exploration des différentes voies .....	30
Temps de quick .....	30
Temps de céphaline activée ou temps de thrombine partiellement activée .....	31
Temps de thrombine.....	32
Temps de reptilase.....	32
Temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) .....	32
Exploration des Facteurs de la coagulation .....	33
Exploration des inhibiteurs de la coagulation .....	33
Exploration de la fibrinolyse .....	34

## Troisième partie

### Les troubles héréditaires de l'hémostase primaire

Thrombopathies constitutionnelle .....	37
Anomalies Des Glycoprotéines membranaires .....	37
Syndrome de Bernard-Soulier.....	37
Anomalies de transduction du signal .....	38
Thrombopathie du BassetHound.....	38
Thrombopathie du Spitz.....	39

Anomalies des granules denses .....	40
Maladie du pool vide du Cocker américain .....	40
Hématopoïèse cyclique du colleygris.....	41
Anomalie d'activité procoagulante plaquettaire .....	42
Maladie de von willebrand.....	43

## **Quatrième Partie**

### **Troubles héréditaires de la coagulation**

Hémophilie A .....	47
Hémophilie B .....	51
Conclusion.....	54
Références Bibliographiques.....	
Résumé	

---

# Introduction

---

## **Introduction:**

La cynophilie moderne s'intéresse, de nos jours, de plus en plus à la génétique. En effet diminuer la prévalence des maladies génétiques est devenu un enjeu majeur pour les clubs de race et de nombreux programmes d'éradication qui ont vu le jour récemment. La dissémination de l'hémophilie A au sein de la race Berger allemand à partir d'un étalon, Canto von der Wienerau, a fait prendre conscience aux éleveurs de l'importance des coagulopathies héréditaires. Pourtant, les troubles héréditaires de l'hémostase sont, dans leur grande majorité, très mal connus en médecine vétérinaire et sont donc très peu diagnostiqués. Des progrès importants ont été réalisés ces dernières années au niveau de la recherche, notamment dans les pays anglo-saxons, mais ces troubles restent très peu étudiés en France.

Aussi, le but de cette étude est de proposer un bilan des connaissances actuelles, à la fois sur les maladies bien connues comme l'hémophilie A ou la maladie de von Willebrand, mais aussi sur des maladies de découverte récente. Il sera également proposé un point sur les connaissances en médecine humaine sur certaines maladies n'ayant jamais été décrites chez les animaux, certainement par absence de recherche.

Après quelques rappels sur l'hémostase et son exploration, seront donc étudiés les états d'hypocoagulabilités héréditaires. Chaque maladie se verra étudiée selon son étiologie, ses symptômes, son diagnostic et son traitement.

---

# **Première Partie**

Physiologie de l'hémostase

---

## L'hémostase primaire:

L'hémostase primaire est un système physiologique survenant suite à une lésion vasculaire et dont les interactions complexes aboutissent à la formation d'un caillot plaquettaire stable, le clou plaquettaire. Lors de lésion vasculaire, la barrière des cellules endothéliales est rompue et la mise à nue du sous-endothélium induit une diminution locale des facteurs inhibant l'adhésion plaquettaire et une exposition du collagène sous-endothélial. Ces différents événements entraînent l'initiation simultanée des deux temps de l'hémostase primaire : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

Elle fait intervenir le vaisseau, les plaquettes et les protéines de la coagulation. C'est un phénomène localisé, rapide grâce à une auto-amplification locale mais néanmoins régulé négativement de façon à ne pas obstruer le vaisseau.

Le schéma synthétique (Figure 1) résume de façon simplifiée l'hémostase primaire.

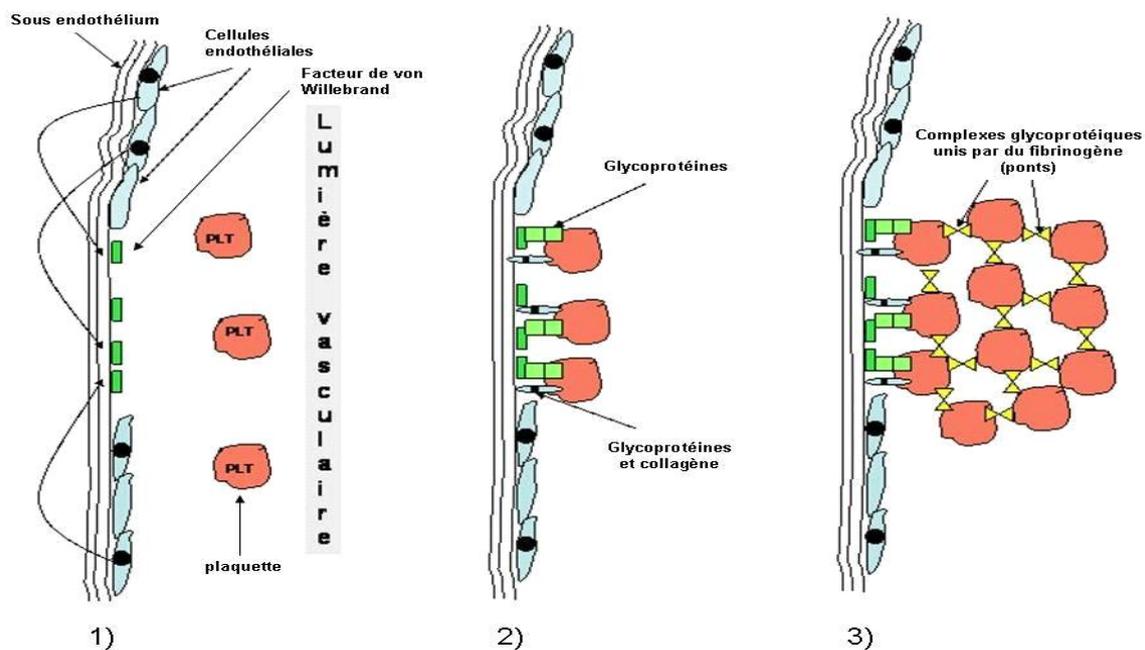


Figure 1. Résumé schématique de l'hémostase primaire (d'après [www.med.univ-angers.fr](http://www.med.univ-angers.fr))

- Le sous endothélium mis à nu par la brèche vasculaire laisse apparaître des molécules de collagène et du facteur de von Willebrand (synthétisé par les cellules endothéliales).
- Les plaquettes circulantes se lient au facteur de von Willebrand et au collagène par l'intermédiaire de glycoprotéines.
- Les plaquettes se lient entre elles en formant des ponts à l'aide de glycoprotéines et de fibrinogène. Le clou plaquettaire est alors formé et bouche la brèche vasculaire.

Avant d'aborder les deux temps de l'hémostase primaire, nous allons détailler les caractéristiques des différents acteurs intervenant dans ce phénomène.

### **Eléments Intervenant dans L'hémostase Primaire:**

#### **Cellules endothéliales :**

Les cellules endothéliales reposent sur une membrane basale, Les cellules endothéliales intactes sécrètent différents facteurs permettant d'inhiber l'adhésion et l'agrégation des plaquettes afin d'éviter la formation de thrombus dans le système sanguin.

Deux composés principaux, la prostacycline et le monoxyde d'azote, interviennent dans ce mécanisme. Ils ont une action vasodilatatrice et s'opposent à l'adhésion plaquettaire en complément de la charge négative de la surface cellulaire. Une ecto-ADPase est présente à la surface des cellules endothéliales et dégrade un agoniste plaquettaire, l'ADP (Adénosine Di-Phosphate) en AMP (Adénosine Mono-Phosphate) limitant ainsi le recrutement plaquettaire [150].

#### **Plaquettes :**

##### **Origine :**

Les thrombocytes sont synthétisés dans la moelle osseuse en plusieurs étapes. Les mégacaryoblastes se transforment progressivement en mégacaryocytes dont la fragmentation cytoplasmique est à l'origine des thrombocytes. La durée de cette production plaquettaire est d'une dizaine de jours.

##### **Structure :**

Les plaquettes sont des cellules anucléées discoïdes à l'état inactif. Elles mesurent entre 5 et 7  $\mu\text{m}$  de diamètre pour une épaisseur de 3  $\mu\text{m}$  soit le dixième de la taille d'une hématie. Elles contiennent des granules dont le contenu est sécrété lors de l'activation via un système caniculaire ouvert sur l'extérieur (Figure 2) [95].

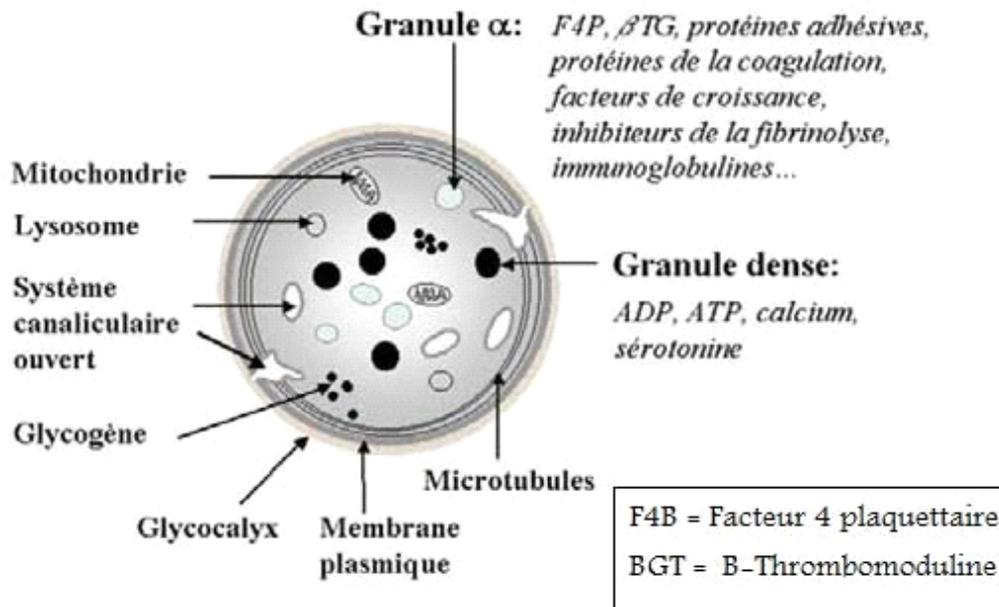


Figure 2. Schéma de la structure du thrombocyte [100]

- le granule  $\alpha$  contient le F4B (Facteur 4 plaquettaire), le  $\beta$ GT ( $\beta$ -Thrombomoduline), des protéines de la coagulation, des facteurs de croissance, des inhibiteurs de la fibrinolyse, des immunoglobulines...,
- les granules denses contiennent notamment de l'ADP, de l'ATP, du calcium et de la sérotonine.

### Membrane:

La membrane plaquettaire est couverte par une glycocalyx épaisse de 15 à 20 nm, riche en facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X, XII) plus ou moins solidement ancrés, en amines vaso-actives et en facteur de von Willebrand.

Chargée négativement, la membrane entraîne la répulsion entre plaquettes et entre les plaquettes et l'endothélium vasculaire. La régulation du fonctionnement plaquettaire est assurée par les phospholipides membranaires qui sont à la base des messagers intracellulaires et de métabolites actifs. Enfin les plaquettes contiennent des glycoprotéines, comme les intégrines, intervenant dans l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

### a. Les phospholipides membranaires

Ils ont une importance considérable d'un point de vue fonctionnel et quantitatif. Les quatre phospholipides membranaires les plus importants sont : la phosphatidylcholine (PC), la phosphatidyléthanolamine (PE), la sphingosine (S) et la phosphatidylsérine (PS). La structure est complétée par d'autres phospholipides tels que le phosphatidylinositol (PI).

A l'état normal la distribution de ces molécules est asymétrique :

- les phospholipides chargés négativement (PS et PE) sont présents sur l'hémimembrane interne,
- les phospholipides neutres (PC et S) se trouvent sur l'hémimembrane externe.

### **b. Les intégrines**

Les intégrines sont des glycoprotéines intervenant dans la médiation de nombreuses interactions cellulaires parmi lesquelles l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

Chaque intégrine est constituée de deux sous-unités ( $\alpha$  et  $\beta$ ) reliées de manière non covalente. Chacune d'elle comporte un domaine extracellulaire possédant des sites de liaison aux cations divalents, un domaine membranaire et un domaine cytoplasmique connecté au cytosquelette par l'intermédiaire de protéines et de complexes intervenant dans la transmission des signaux cellulaires.

Les intégrines peuvent aussi lier d'autres molécules comme le facteur de von Willebrand (GPIb/IX), le collagène (GPIa/IIa – interaction rapide et rapidement irréversible) ou la fibronectine.

### **c. Les glycoprotéines riches en leucine**

Ce type de glycoprotéine possède un domaine riche en leucine. Il en existe plusieurs types :

- GPIb constitué de 2 unités (GPIb $\alpha$  et GPIb $\beta$ ) liées par un pont disulfure,
- GPIX associée à GPIb en un complexe GPIb/GPIX,
- GPV qui forme un pont entre GPIb et GPIX grâce à son interaction avec GPIb $\alpha$ .

Ces trois glycoprotéines forment un complexe sialoglycoprotéique qui contribue à la charge négative de la surface plaquettaire. C'est également un site d'interaction avec la thrombine et le facteur de von Willebrand (GPIb $\alpha$ ). La partie GPIb $\beta$  possède dans sa partie ensuite recyclés et réincorporés à la cytoplasmique un site de phosphorylation des protéines intervenant dans la réorganisation du cytosquelette lors de l'activation plaquettaire.

### **Cytoplasme**

Le cytoplasme contient, comme dans toutes les cellules un cytosquelette à l'origine du changement de conformation des plaquettes. Mais il comprend également un système

canaliculaire et un système granulaire constitué de granules  $\alpha$  et de granules denses, dont la libération sera le point de départ de nombreuses réactions.

### a.Cytosquelette

Le cytosquelette est constitué de filaments d'actine qui sont les éléments contractiles du thrombocyte. Ils permettent le changement de conformation nécessaire à l'action de la plaquette lors de sa stimulation ainsi que l'émission de pseudopodes. L'activité du cytosquelette est dépendante de la concentration plasmatique en calcium.

### b.Système canaliculaire

Le système canaliculaire est en fait constitué de deux types de canalicules :

- des canalicules connectés à la surface, constituant le système canaliculaire ouvert, formés par des invaginations de la membrane plasmique. Grâce à ses relations avec les constituants plasmatiques, le système est le siège préférentiel d'endocytose des protéines plasmatiques et d'exocytose du contenu des granules lors de la phase de « release » plaquettaire,
- des canalicules denses, regroupés sous le thème de système canaliculaire dense, issus du réticulum endoplasmique des mégacaryocytes. Le système canaliculaire dense est le site de synthèse de prostaglandines et de thromboxanes. Un de ses rôles les plus importants est le stockage d'ions calcium.

### c.Système granulaire

Il existe trois types de granules plaquettaires dont le contenu peut être libéré lors de l'activation plaquettaire.

Les granules  $\alpha$  sont les plus nombreux. Ils contiennent des facteurs de la coagulation (facteur V), des protéines spécifiques des plaquettes ( $\beta$  thromboglobuline), des protéines d'adhésion (fibrinogène, facteur de von Willebrand, fibronectine, thrombospondine), des protéines plasmatiques (albumine, Immunoglobuline G (IgG)), des facteurs de croissance (*Transforming Growth Factor  $\beta$*  (TGF  $\beta$ ), et des inhibiteurs de protéase ( $\alpha$ 2-macroglobuline,  $\alpha$ 2-antiplasmine) [98]. Ces protéines ont deux origines :

- une biosynthèse au niveau des mégacaryocytes comme pour le *Platelet factor 4*,
- une endocytose ou une pinocytose comme pour l'IgG.

**1. Facteur de von Willebrand :****Structure :**

Le facteur de von Willebrand est une glycoprotéine synthétisée au niveau des cellules endothéliales et des mégacaryocytes, ces derniers en synthétisant entre 10 et 25 % selon l'espèce. Il est présent dans le plasma, dans les granules  $\alpha$  des thrombocytes, dans les cellules endothéliales et dans les sous-endothélium.

Cette protéine contient plusieurs domaines fonctionnels : des sites de liaison pour le collagène, des autres sites pour l'héparine, un site pour la GPIb et un pour la GPIIb/IIIa [170].

Il existe de nombreux facteurs influençant le taux sanguin en vWF. On peut notamment citer : l'exercice physique intense, le stress, la gestation, la lactation, les chaleurs, les affections hépatiques, les inflammations, l'azotémie, l'hypothyroïdie, l'hypoglycémie. L'utilisation de certaines substances comme la vasopressine, l'adrénaline, l'acépromazine ou la xylazine modifie aussi ce taux donc il faudra en tenir compte lors de dosage réalisé sur des prélèvements obtenus suite à une anesthésie [170].

**2. Facteurs hémodynamiques :**

Lorsque l'écoulement du sang est linéaire, l'adhésion des thrombocytes au sous-endothélium augmente avec le diamètre des vaisseaux, la vitesse de circulation du sang, la concentration en hématies et la concentration en plaquettes. Au niveau des courbures, des bifurcations et des rétrécissements, le sang stagne ce qui entraîne une activation plaquettaire et donc une plus grande adhésivité de ces dernières au sous-endothélium favorisant une thrombose.

Plus la vitesse du sang est élevée plus les plaquettes arrivent rapidement au site de lésion et donc plus l'hémostase primaire a un rôle important. Quand la circulation est lente, la coagulation plasmatique est prépondérante. Par conséquent dans les veines où la circulation sanguine s'effectue à faible vitesse, le caillot est formé surtout de fibrine, alors que dans les capillaires il est essentiellement plaquettaire. Au niveau des artères, le caillot est mixte [95].

**Temps vasculaire :**

Lors de lésion de petits vaisseaux, le premier phénomène à se mettre en place est une vasoconstriction passive liée à l'élasticité de la paroi, indépendante de la vasoconstriction artérielle. Cette vasoconstriction devient rapidement active grâce à une contraction réflexe des fibres musculaires lisses de la paroi vasculaire [42].

Dans le même temps, des plaquettes adhèrent au niveau de la lésion ; ce phénomène les amène alors à sécréter des molécules vasoconstrictrices telles que la sérotonine, l'adrénaline et la noradrénaline. De plus l'acide arachidonique des phospholipides de la membrane plaquettaire est mobilisé afin de permettre la synthèse de thromboxane A2 (Figure 3) [95].

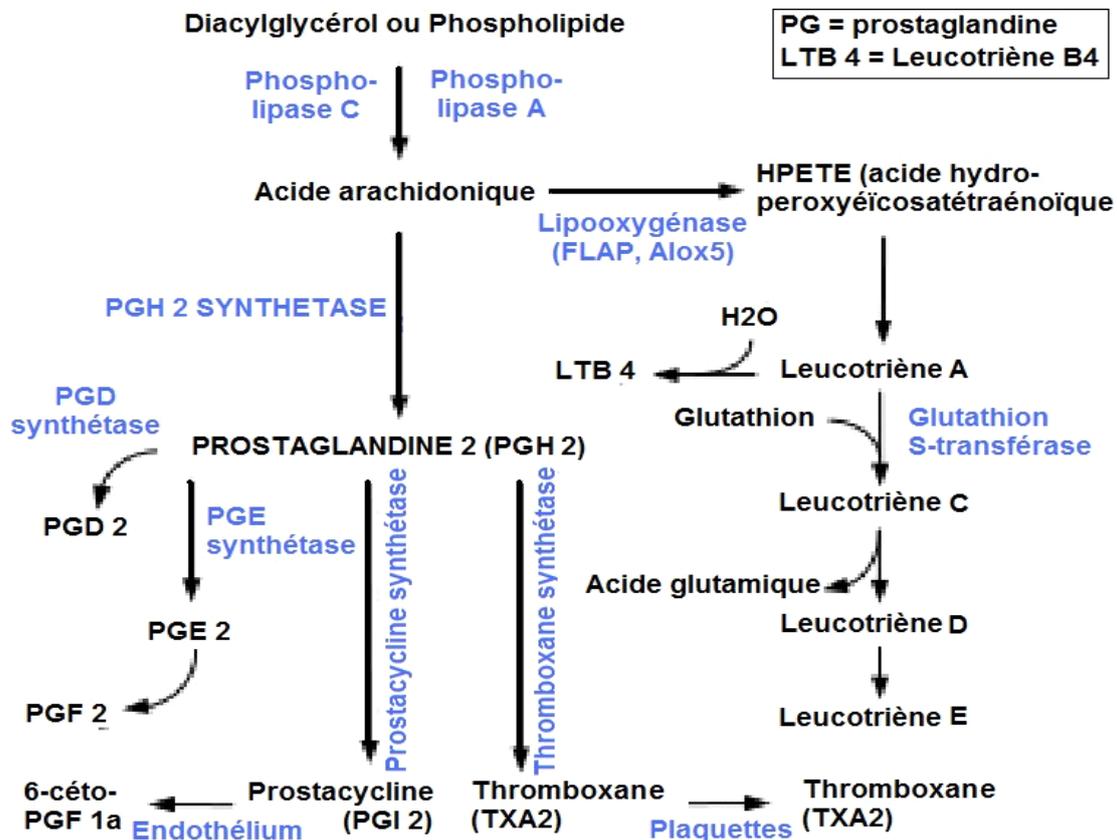


Figure 3. Voie de formation du thromboxane A2 d'après

([www.ourbiochemistry.blogspot.com](http://www.ourbiochemistry.blogspot.com))

L'enzyme indiquée en regard des flèches et celle permettant la réaction (exemple : le PGH 2 synthétase permet la formation de prostaglandine 2 à partir d'acide arachidonique). Lorsque diverses enzymes interviennent c'est le lieu de la réaction qui est indiqué (endothélium ou plaquettes).

### Temps plaquettaire :

La première étape du temps plaquettaire correspond à l'adhésion des thrombocytes sur le sous- endothélium ce qui est le point de départ d'une réaction en chaîne aboutissant à la sécrétion des granules plaquettaires. En parallèle les plaquettes adhèrent entre elles et forment un clou plaquettaire.

**Adhésion plaquettaire :**

Physiologiquement, les plaquettes n'adhèrent pas sur un endothélium sain grâce à divers mécanismes vus précédemment. Lors d'une lésion de cet endothélium vasculaire, l'exposition de la matrice sous-endothéliale riche en collagène permet l'adhésion des thrombocytes. La nature des récepteurs et des ligands dépend des conditions hémodynamiques. Lorsque que le débit est peu important (cas des veines), les plaquettes adhèrent au collagène, à la laminine et à la fibronectine grâce aux complexes GPIIb/IIIa. l'adhésion se fait par l'intermédiaire du vWF et des récepteurs GPIb/GPV/GPIX. Le vWF plasmatique se lie d'une part au collagène et aux glycosaminoglycanes du sous-endothélium et d'autre part aux récepteurs thrombocytaires. Ces liaisons amènent un changement de conformation du vWF avec une augmentation de l'affinité pour laGPIb.

les plaquettes deviennent sphériques et émettent de nombreux pseudopodes accroissant ainsi considérablement la surface membranaire et donc l'exposition des différents récepteurs. La sécrétion des granules stimulent aussi l'agrégation plaquettaire.

Le calcium joue un rôle prépondérant dans tous ces phénomènes notamment au niveau du cytosquelette pour le changement de conformation des plaquettes.

**Agrégation plaquettaire :**

Le fibrinogène lié aux complexes GPIIb/IIIa permet la formation de ponts, à la fois entre les plaquettes déjà liées au sous-endothélium, mais aussi avec des plaquettes nouvellement recrutées. L'agrégation est renforcée par la présence d'agonistes plaquettaires stockés dans les granules denses (ADP, sérotonine, épinéphrine) ou nouvellement synthétisés (*Platelet Activating Factor*, thromboxane A2) qui sont libérés lors de l'activation plaquettaire.

L'agrégation plaquettaire est aussi à l'origine d'une activité procoagulante de la part des thrombocytes.

**Sécrétions ou re-largages plaquettaires :**

Cette fonction correspond à la libération dans le milieu, par exocytose, des molécules stockées au sein des granules plaquettaires. Ainsi sont principalement libérés :

- l'ADP, qui stimule l'agrégationplaquettaire,
- la sérotonine et l'adrénaline, aux propriétésvasoconstrictrices,
- le facteur plaquettaire 3 (PF-3), qui favorise lacoagulation,

- le thromboxane A<sub>2</sub>, vasoconstricteur et proagréant.

Cette sécrétion dépend également énormément de la concentration cytoplasmique en calcium. Par exemple, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une action inhibitrice de ce phénomène.

### **La Coagulation ou phase plasmatique**

L'hémostase primaire suffit à stopper un saignement dû à la lésion d'un capillaire. Elle est renforcée par le phénomène de coagulation si le vaisseau endommagé est de plus gros diamètre.

La coagulation est l'ensemble du processus qui conduit à la formation du caillot sanguin par transformation du fibrinogène, protéine plasmatique soluble, en fibrine insoluble. La phase plasmatique fait intervenir de nombreux facteurs qui interagissent entre eux.

### **Les différents facteurs de la coagulation**

Les facteurs de coagulation sont désignés par un numéro dont l'origine dépend de leur découverte. Les différents facteurs nécessitent une activation, on les désigne alors par la lettre a (exemple : facteur VII activé = VIIa).

#### **Facteur I :**

#### **Fibrinogène :**

Le facteur I ou fibrinogène est une protéine plasmatique soluble dont la conversion en fibre insoluble se fait par l'action de la thrombine ou d'enzymes *thrombin-like*. Il est synthétisé principalement au niveau des hépatocytes, mais aussi au niveau des mégacaryocytes. [170].

La concentration plasmatique du fibrinogène est comprise chez le Chien comprise entre 2,5 et 4 g/L. La demi-vie de cette molécule est d'environ 36 heures chez le Chien avec un turnover de 500 µg/mL/jour [74].

#### **Fibrine :**

La thrombine clive la partie amino-terminale des chaînes A $\alpha$  et B $\beta$ , libérant par la même les fibrinopeptides A et B (en premier lieu A puis B) dans le globule central E, pour donner des monomères de fibrine ; Enfin la polymérisation de la chaîne  $\beta$  avec un site b pour le moment inconnu conduit à l'accroissement en largeur des fibrilles amenant à la formation

de fibres (Figure 4). Toutes les liaisons faibles et ioniques ainsi formées seront renforcées par l'action du facteur XIIIa qui crée des liaisons covalentes entre les divers polymères. [182].

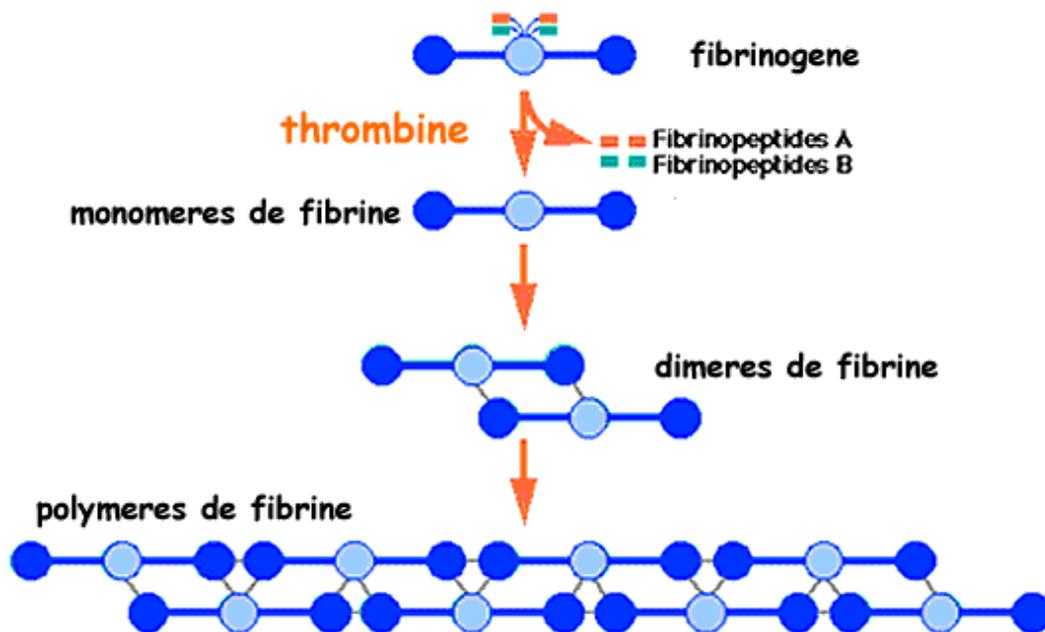


Figure 4. Représentation schématique de la formation de la fibrine à partir du fibrinogène (d'après [www.Tollefsen.wustl.edu](http://www.Tollefsen.wustl.edu))

Les cercles foncés représentent les globules distaux (domaines D), les cercles clairs le globule central (domaine E). La thrombine libère les fibrinopeptides A et B du domaine E. Le domaine E d'un monomère se lie au domaine D d'un autre monomère formant un dimère puis une protofibrille. La polymérisation des protofibrilles forme alors une fibre épaisse.

### **Facteur II :**

#### **Prothrombine :**

Le facteur II ou prothrombine est une protéine plasmatique qui est le précurseur inactif de la thrombine. la synthèse s'effectue au niveau des hépatocytes et nécessite la présence de vitamine K..La conversion de la prothrombine en thrombine nécessite la présence de calcium, du facteur Va, du facteur Xa et du facteur plaquettaire 3, qui forment un complexe appelé prothrombinase [170].

#### **Thrombine :**

La thrombine est formée de deux chaînes, une chaîne légère de 36 acides aminés et une chaîne lourde de 259 acides aminés dont la formation est consécutive au clivage de la prothrombine.,[170];

Elle active les facteurs V, VIII, XI et XII mais de manière antagoniste a également un effet anticoagulateur par sa liaison avec la thrombomoduline à l'origine d'une activation de la protéine.

La thrombine joue un rôle dans la réponse inflammatoire et la cicatrisation ; elle a en effet un rôle chimiotactique sur les monocytes et les fibroblastes. Elle active également les plaquettes et les neutrophiles. Il existe notamment 5 récepteurs à la thrombine au niveau des plaquettes : PAR-1 (*Protease Activated Receptor 1*), PAR-4 (*Protease Activated Receptor 4*), glycoprotéine Ib, glycoprotéine V et un « site de liaison de haute affinité ».

### **Facteur III :**

Le facteur III ou thromboplastine tissulaire est une molécule potentiellement synthétisée par tous les tissus. La thromboplastine permet l'activation du facteur VII et est à l'origine de la voie extrinsèque. Elle est présente sur la surface des vaisseaux sanguins et sa quantité augmente en cas d'inflammation.

La thromboplastine est une glycoprotéine à simple chaîne [170]

### **Facteur IV :**

Le facteur IV correspond au calcium qui intervient en de multiples étapes au cours de la coagulation. Il participe à un grand nombre de phénomènes physiologiques tels que la synthèse osseuse ou les contractions musculaires.

Une hypocalcémie responsable d'un défaut de coagulation sanguine entraînerait la mort de l'animal et ne se rencontre donc pas en pratique.

### **Facteur V :**

Le facteur V ou proaccéléline est une molécule à concentration plasmatique est, chez le chien, comprise entre 5 et 12 µg/mL, est synthétisée au niveau des hépatocytes et des macrophages. La proaccéléline est présente dans le plasma et dans les granules α des plaquettes [170].

Le facteur V est activé en accéléline initialement par le facteur Xa et par de faibles concentrations du facteur II. L'action procoagulante du facteur V s'explique par l'activation provoquée de la prothrombine permise par l'action de la prothrombinase, Le facteur V a également une action anticoagulante ; c'est en effet un cofacteur de la protéine C activée qui inhibe l'activation du facteur VIII [170]. L'accéléline est inhibée par la protéine C activée.

### Facteur VI

Le facteur VI ou accélélerine est la forme activée du facteur V et correspond donc au facteur Va.

### Facteur VII :

Le facteur VII ou proconvertine est une glycoprotéine plasmatique. La proconvertine est synthétisée au niveau des hépatocytes et sa synthèse dépend de la vitamine K. [170].

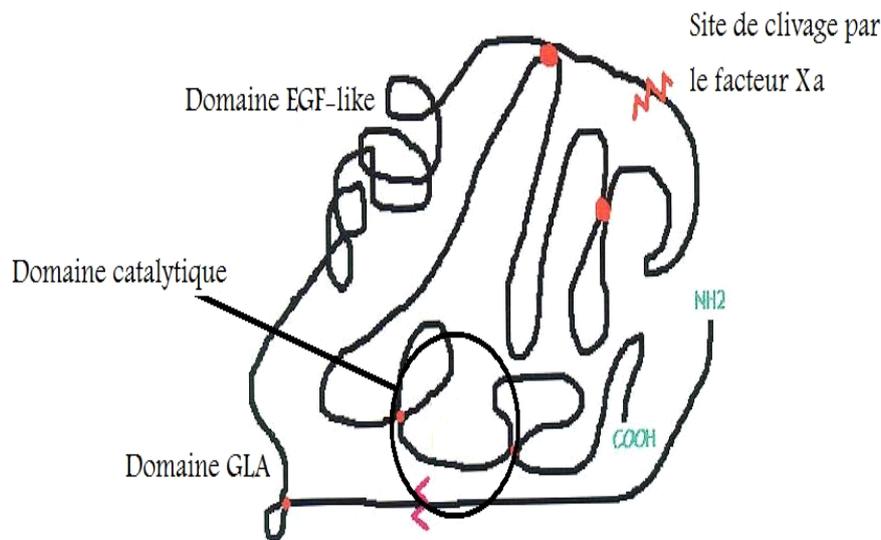


Figure 5. Structure protéique du facteur VII

Le facteur VII possède plusieurs domaines importants fonctionnellement : un domaine EGF-like, un domaine catalytique et un domaine GLA (domaine riche en acide  $\gamma$ -carboxyglutamique). Le schéma indique également le site de clivage par le facteur Xa.

### Facteur VIII :

Le facteur VIII:C (ou facteur antihémophilique) est une glycoprotéine composée de deux chaînes. En réalité le facteur VIII:C est très instable dans la circulation sanguine où l'exposition à de nombreuses réactions enzymatiques provoquent sa protéolyse c'est la raison pour laquelle il est associé au vWF ;[183].

Il est synthétisé au niveau des hépatocytes mais aussi dans d'autres organes comme la rate ou le rein. Toutefois la plupart des études considèrent la rate comme un organe de stockage du facteur VIII. La concentration plasmatique est comprise entre 50 et 150 ng/mL chez le Chien ; sa demi-vie, *in vivo*, est de 6 à 14 heures.[183] Chez le Chien, l'activité du facteur VIII augmente avec l'âge de l'animal. Ainsi il a été montré que cette activité est plus faible chez le chiot [16]. Le stress est également à l'origine d'une augmentation de cette

activité suite à la splénocontraction induite [91]. Enfin une étude sur 12 chiennes a montré une augmentation significative de l'activité du facteur VIII à partir de la troisième semaine de gestation et ce jusqu'à la mise-bas [131]. L'activation du facteur VIII est permise par le facteur Xa et la thrombine qui le clive en 3 sites.

Le facteur VIIIa est un cofacteur du facteur IXa, des phospholipides (dont le *Platelet Factor 3*) et du calcium.

#### **Facteur IX :**

Le facteur IX (ou facteur Christmas) est une sérine protéase. Sa concentration plasmatique est de 4 µg/mL chez le chien, sa demi-vie est de 20 heures et son *turnover* est de 2 µg/mL/jour. Sa synthèse a lieu au niveau des hépatocytes et est vitamine K-dépendante. [170].

#### **Facteur X :**

Le facteur X (ou facteur Stuart-Prower) est une sérine protéase vitamine K-dépendante, synthétisée dans le foie sous forme d'un précurseur de 488 acides aminés. [170]. L'activation du facteur X est la première réaction de la voie commune de la coagulation. [170]. Le facteur X est inhibé par l'antithrombine III et par TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*).

#### **Facteur XI :**

Le facteur XI ou *plasma thromboplastin antecedent* ou facteur Rosenthal, est une glycoprotéine. Chez le Chien, sa concentration plasmatique est de 4 µg/mL, sa demi-vie de 65 heures et son *turnover* est inférieur à 2 µg/mL/jour. Il est synthétisé par les hépatocytes.. Le facteur XI circule dans le plasma en complexe avec le HMW-kininogène (kininogène de haut poids moléculaire) afin de faciliter sa liaison avec les surfaces négatives et son interaction avec le facteur XIIa. [170].

Le facteur XI est essentiellement activé par la thrombine. En effet, la coagulation est déclenchée par le facteur III suite à la présence d'une brèche vasculaire ce qui induit les activations consécutives du facteur VII, du facteur X et pour finir de la prothrombine par la voie extrinsèque. La thrombine active alors les facteurs V et VIII ce qui par rétroactivation permet l'activation du facteur XI ou facteur XIa [170]. Le facteur XI possède également une action antifibrinolytique par son activation du TAFI (*Thrombin Activator Fibrinolysis Inhibitor*).

**Facteur XII**

Le facteur XII ou facteur Hageman est une glycoprotéine qui s'autoactive au contact de surfaces chargés négativement. Le facteur intervient dans la voie intrinsèque de la coagulation et active le facteur XI et la prékallikréine [170].

Le facteur XII joue également un rôle de promoteur dans l'activation du complément, dans l'inflammation, dans la fibrinolyse et dans les modifications de perméabilité vasculaire [22].

**Facteur XIII**

Le facteur XIII ou facteur stabilisateur de la fibrine est une transglutaminase qui agit sur les polymères de fibrine en y créant des liaisons covalentes afin de les renforcer et de les stabiliser en les rendant notamment moins sensible à la plasmine. Sa synthèse est assurée par les hépatocytes et les mégacaryocytes. [170].

L'activation du facteur XIII est permise par la thrombine, son action étant toutefois dépendante du calcium. Le fibrinogène est aussi un promoteur de la formation de XIIIa.

**Prékallikréine :**

La prékallikréine ou facteur Fletcher est une glycoprotéine à simple chaîne dont le rôle est d'activer le facteur XII et plus faiblement le facteur IX. Elle est synthétisée au niveau du foie. [185]. Enfin elle joue aussi un rôle dans la fibrinolyse par son activation de la pro-urokinase en urokinase.

**HMW (*High MolecularWeight*)-kininogène :**

Le HMW-kininogène (HMWK), ou facteur Fitzgerald, Flaujeac ou Williams, est une protéine de poids moléculaire égal à 120 kDa. Sa synthèse a lieu au niveau du foie. [170]. Les kininogènes sont également des inhibiteurs de l'activation plaquettaire et de la thrombine [170]. Le facteur XIa, par le clivage de la chaîne légère, entraîne l'inhibition du kininogène.

**Autres facteurs intervenant dans la coagulation :****Facteurs permettant la coagulation :*****α. Facteur plaquettaire 3 :***

Le facteur plaquettaire 3 (PF-3) est une phospholipoprotéine chargée négativement présente au sein de la membrane plaquettaire qui, en présence de calcium, permet la fixation de nombreux facteurs notamment au sein du complexe prothrombinase[170].

***β. Facteur plaquettaire 4 :***

Le facteur plaquettaire 4 (PF-4) ou facteur antihéparinique est un facteur contenu au sein des granules  $\alpha$  des thrombocytes. Il est libéré lors du *release* plaquettaire (sécrétion plaquettaire). Il permet l'inhibition de l'héparine [170].

**Inhibiteurs de la coagulation :*****α. Antithrombine III :***

L'antithrombine III est le principal agent inhibiteur de la coagulation retrouvé dans le plasma. C'est une  $\alpha$ 2-glycoprotéine synthétisée par le foie. [170].

Cette molécule est à l'origine de la désactivation des facteurs IIa, IXa, Xa, XIa et XIIa. Elle agit également contre la plasmine et la kallikréine. Son action est potentialisée par la présence d'héparine. L'activité de l'antithrombine III chez le Chien environ 65 % de l'activité de l'antithrombine III équine [170].

***β. Héparine :***

L'héparine est une molécule faisant partie des glycosaminoglycanes aux propriétés anticoagulantes très puissantes. Elle agit comme un démultiplicateur de l'action de l'antithrombine III avec laquelle elle interagit. Elle est présente au niveau des tissus conjonctifs chez l'Homme et chez les animaux. Elle est notamment sécrétée par les mastocytes lors de la réaction inflammatoire [170].

***γ. Protéine C :***

La protéine C est une sérine-protéase vitamine-K dépendante, Elle circule sous forme inactive dans le plasma à une concentration comprise entre 2,7 et 6 mg/L et est activée par le complexe thrombine/thrombomoduline, sur la surface des cellules endothéliales, en protéine C activée. Le facteur Xa peut également activer la protéine C.[170].

***δ. Protéine S :***

La protéine S est une glycoprotéine à simple chaîne vitamine-K dépendante et. Elle est synthétisée et sécrétée par les cellules endothéliales puis se lie à leur surface. [170].

La protéine S est un cofacteur de la protéine C activée qui possède 3 fonctions :

← - cofacteur de l'inactivation des facteurs Va et VIIIa,

← - inhibition de l'activité de la prothrombinase par liaison avec les facteurs Va et Xa,

← - inhibition de l'activité du facteur X par interaction avec le facteur VIII. La thrombine permet l'inactivation de la protéine S par clivage.

**Les différentes étapes de la coagulation :**

Il existe 2 voies parallèles d'initiation de la coagulation, qui se rejoignent lors de l'activation du facteur X : les voies intrinsèques et extrinsèque.

**1.La voie intrinsèque de la coagulation :**

Tous les facteurs intervenant dans cette voie de coagulation sont des éléments appartenant au sang, à savoir des précurseurs plasmatiques ou plaquettaires. C'est le contact de ses éléments avec la paroi lésée qui est à l'origine de la voie intrinsèque de la coagulation.

La voie intrinsèque de la coagulation est schématisée dans la figure 6.

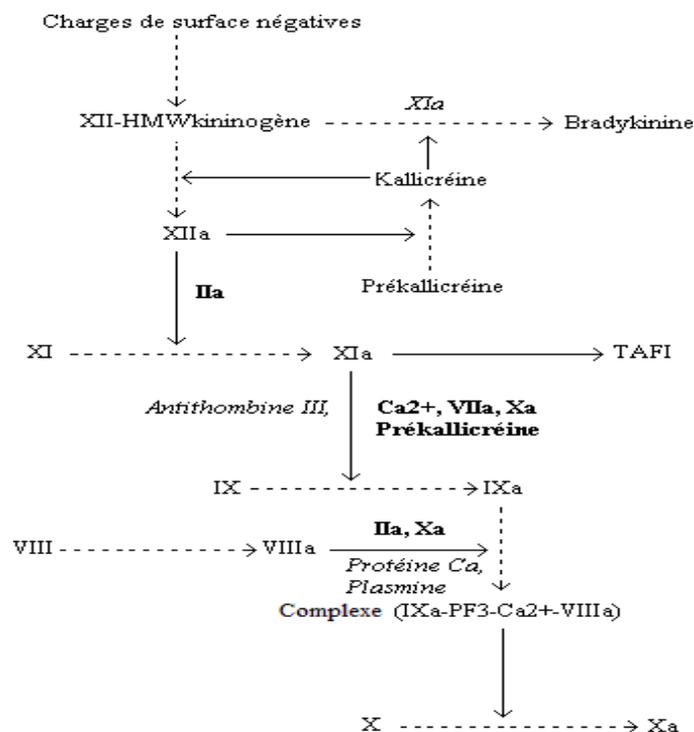


Figure 6. Voie intrinsèque de la coagulation

-----> Indique l'activation d'un facteur.

Indique un effet agoniste d'un facteur sur l'autre ou un effet agoniste sur l'activation d'un facteur.

Les autres facteurs intervenant dans la voie sont indiqués à côté des flèches pleines ; en gras les agonistes et en italique les antagonistes.

VII, VIII, X, XI, XII = facteur VII, VIII, X, XI, XII (a = activé).

TAFI = Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par la Thrombine.

HWK-kininogène = kininogène de haut poids moléculaire.

## 2. La voie extrinsèque de la coagulation :

La voie extrinsèque de la coagulation nécessite la présence du facteur tissulaire (ou facteur III) qui est libéré par les tissus lésés. La libération de cette substance permet alors l'activation du facteur (Figure 7).

La suite de la coagulation correspond à une voie commune suite à l'activation du facteur X.

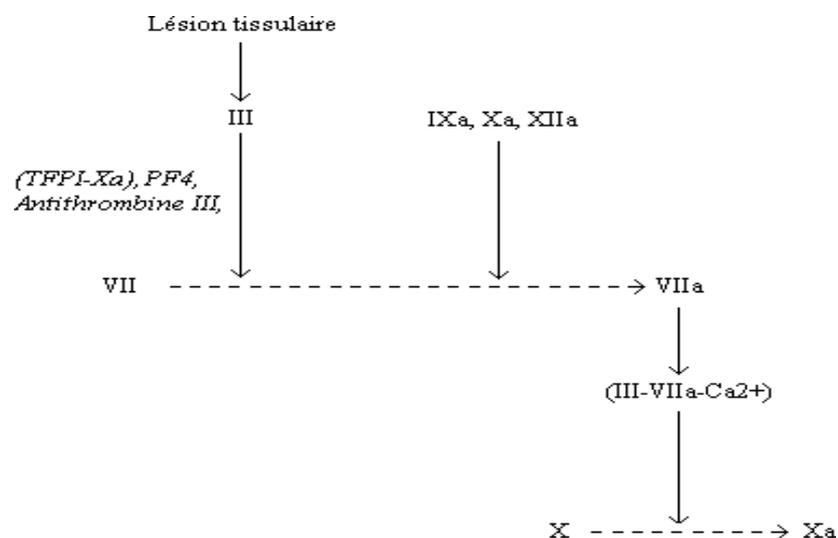


Figure 7. La voie extrinsèque de la coagulation :

-----> Indique l'activation d'un facteur.

Indique un effet agoniste d'un facteur sur l'autre ou un effet agoniste sur l'activation d'un facteur.

Les autres facteurs intervenant dans la voie sont indiqués à côté des flèches pleines ; en gras les agonistes et en italique les antagonistes.

VII, VIII, X, XI, XII = facteur VII, VIII, X, XI, XII (a =activé).

TAFI = Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par laThrombine.

HWK-kininogène = kininogène de haut poids moléculaire TFPI = *Tissue Factor PathwayInhibitor*

### 3.La voie commune de lacoagulation :

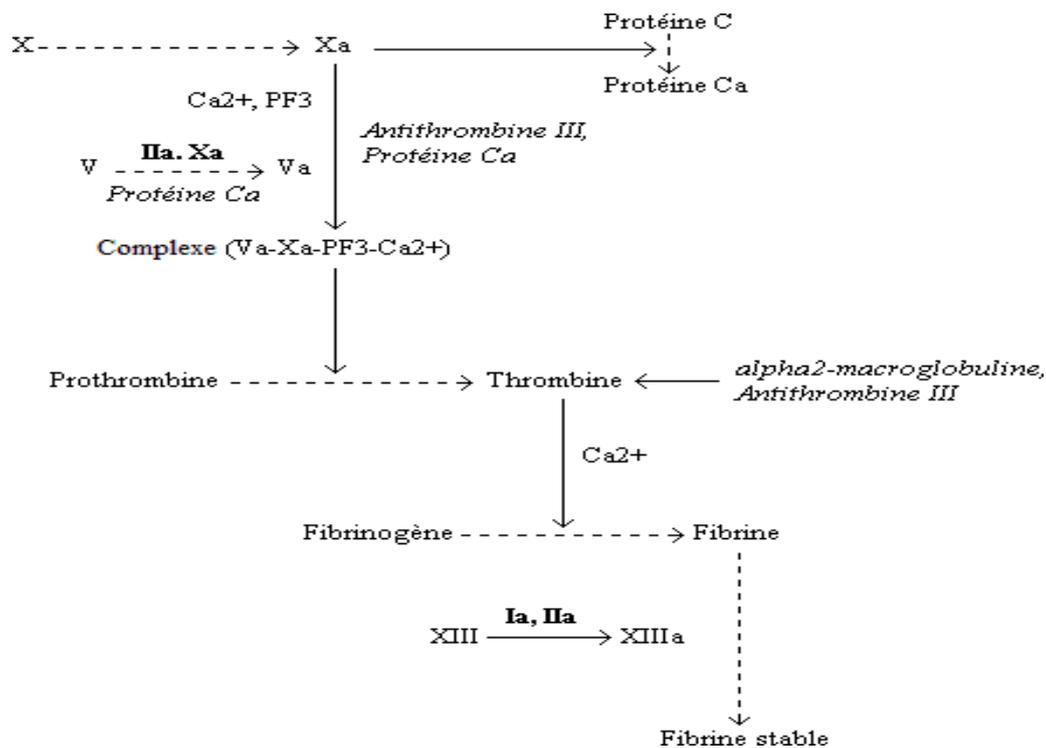


Figure 8. La voie commune de la coagulation

-----> Indique l'activation d'unfacteur.

Indique un effet agoniste d'un facteur sur l'autre ou un effet agoniste sur l'activation d'unfacteur.

Les autres facteurs intervenant dans la voie sont indiqués à côté des flèches pleines ; en gras les agonistes et en italique lesantagonistes.

VII, VIII, X, XI, XII = facteur VII, VIII, X, XI, XII (a =activé).

TAFI = Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par laThrombine.

HWK-kininogène = kininogène de haut poids moléculaire.

La voie commune de la coagulation permet la formation de fibrine à partir du facteur Xa. Suite à l'activation du facteur Xa, la prothrombine est transformée en thrombine par

l'action du complexe prothombinase. La thrombine permet alors la formation de fibrine à partir du fibrinogène. (Figure 8)[194].

L'ensemble des mécanismes de la coagulation permet donc, à partir d'une lésion tissulaire, la formation d'un caillot sanguin grâce aux molécules de fibrine.

### **La Fibrinolyse :**

La fibrinolyse est un processus physiologique à l'origine de la dissolution du caillot de fibrine par l'action d'une enzyme protéolytique. Elle intervient dans le cadre de l'hémostase pour éliminer le caillot formé. Elle s'effectue généralement entre la 60<sup>ème</sup> et la 72<sup>ème</sup> heure après la formation du caillot.

### **Les Différents Facteurs De La Fibrinolyse :**

#### **1.Plasminogène :**

Le plasminogène est une  $\beta$ -globuline à chaîne simple, précurseur de la plasmine Il est synthétisé par le foie, sa concentration plasmatique est d'environ 2,4  $\mu\text{mol/L}$  et sa demi-vie de 2,2 jours. Le plasminogène forme des complexes avec le fibrinogène et la fibrine durant la formation du caillot par sa forte affinité pour la lysine, ce qui y permet son incorporation.[170].

#### **2.Plasmine :**

La plasmine est une sérine protéase de poids moléculaire 85 kDa qui provient de l'activation du plasminogène. La plasmine permet la dégradation de la fibrine en PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine).

Elle est aussi à la base de la dégradation du fibrinogène mais également des facteurs V, VIII, XIIIa, du vWF, de certains éléments du complément et de la matrice cellulaire[170].

#### **3.Produits de dégradation de la fibrine :**

Les produits de dégradation de la fibrine sont produits par l'action de la plasmine sur la fibrine. La plasmine clive tout d'abord la fibrine en un fragment appelé PDF X, qui subit à son tour une protéolyse asymétrique avec production de PDF Y et PDF D.

Le PDF Y est ensuite clivé à nouveau en PDF D et PDF E. Les PDF X et Y sont appelés précoces et les PDF D et E tardifs.

Les fragments X, Y et D peuvent se complexer avec les monomères de fibrine et empêcher leur polymérisation par formation de complexes solubles.

Les divers peptides formés ont également des actions antithrombine et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire [170].

### **Activateurs du plasminogène :**

#### ***1. Tissue Plasminogen Activator (tPA)***

Le tPA est une sérine protéase de 70 kDa synthétisée principalement par la cellule endothéliale mais également par les cellules mésothéliales, les monocytes ou les macrophages. Il clive alors le plasminogène en plasmine [170].

#### **2. Urokinase**

L'urokinase est une protéase trypsine-like de 54 kDa synthétisée par les cellules tubulaires du rein et qui possède une capacité puissante d'activation du plasminogène. [170].

#### **3. Autres**

Le facteur XIIa, la kallikréine et la bradykinine sont également des activateurs du plasminogène. Ils interviennent en particulier sur l'activation de tPA et la pro-urokinase [170].

### **Inhibiteurs Du Plasminogène :**

#### ***1. Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)***

Le TAFI est un zymogène de 50 kDa sécrété par le foie aussi appelé carboxypeptidase U. [170].

#### ***2. Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1)***

Le *Plasminogen Activator Inhibitor 1* (PAI-1) est une enzyme inhibitrice du tPA et de l'urokinase sécrétée notamment par l'endothélium. L'inhibition des activateurs du plasminogène empêche alors la mise en place d'une fibrinolyse normale [170].

#### **3. Autres**

La lipoprotéine a, le HGRP (*Histidine Rich GlycoProtein*) et la thrombospondine sont des molécules qui diminuent la capacité du plasminogène à se fixer à la fibrine par compétition vis-à-vis de l'lysine.

### **Inhibiteurs de la plasmine :**

L' $\alpha$ 1-antitrypsine, l' $\alpha$ 2-macroglobuline, l' $\alpha$ 2-antiplasmine et l'inhibiteur de la C'1 estérase sont les principaux inhibiteurs de la plasmine.

### Les différentes étapes de la fibrinolyse

Pour que la fibrine se dégrade en peptides cela nécessite l'intervention de la plasmine. Cette plasmine est à l'état de plasminogène dans la circulation sanguine.

La présence des facteurs IIa, XIa, XIIa, de la kallibréine et de la bradykinine sont à l'origine de l'activation de deux enzymes : la tPa et l'urokinase qui sont des activateurs du plasminogène.

Il existe en parallèle des mécanismes inhibiteurs de ces phénomènes notamment par le PAI-1 et le TAFI. Une fois la plasmine formée, celle-ci va cliver les molécules de fibrine en de nombreux peptides, les PDF.

Certaines molécules comme l' $\alpha$ 2-antiplasmine sont des inhibiteurs de la dégradation de la fibrine et interviennent pour limiter la fibrinolyse (Figure 9)[194].

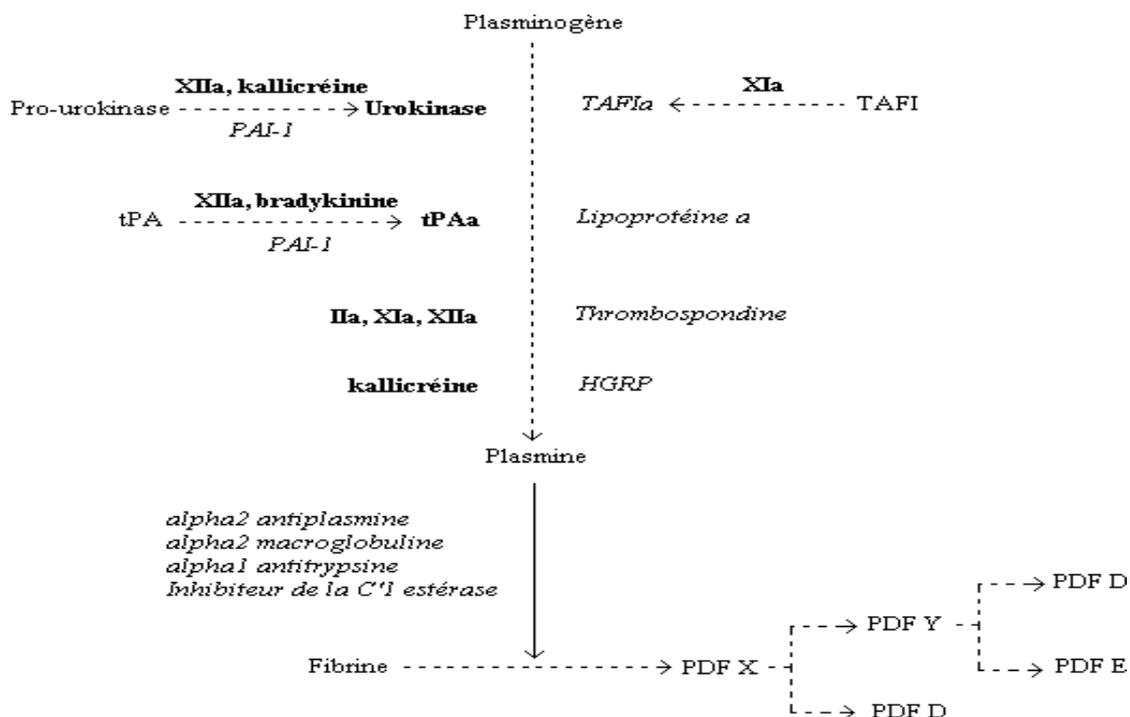


Figure 9. Les étapes de la fibrinolyse

----- > Indique l'activation d'un facteur.

Indique un effet agoniste d'un facteur sur l'autre ou un effet agoniste sur l'activation d'un facteur.

Les autres facteurs intervenant dans la voie sont indiqués à côté des flèches pleines ; en gras les agonistes et en italique les antagonistes.

VII, VIII, X, XI, XII = facteur VII, VIII, X, XI, XII (a = activé).

TAFI = Inhibiteur de la Fibrinolyse Activé par laThrombine.

HWK-kininogène = kininogène de haut poids moléculaire.

HGRP = *Histidine-Rich GlycoProtein* / PAI = *Plasmin Activator Inhibitor* / tPA = *tissu Plasminogen Activator* / TAFI = *Thrombin- Activable Fibrinolysis Inhibitor* / PDF =  
Produit de Dégradation de la Fibrine.

---

# Deuxième Partie

Exploration de l'hémostase

---

## Exploration de l'hémostase primaire:

### Exploration Fonctionnelle Globale :

L'exploration fonctionnelle de l'hémostase primaire est réalisée à partir de tests simples à mettre en pratique, mais dont les résultats sont peu précis et peu sensibles. Ils présentent toutefois l'avantage de mettre en évidence les troubles de l'hémostase primaire aussi bien liés à l'activité qu'au nombre de plaquettes.

### Temps de saignement :

Le temps de saignement correspond à l'intervalle entre la lésion d'un vaisseau sanguin et l'arrêt du saignement.. A l'aide d'un papier filtre, les gouttes de sang qui se forment sont absorbées toutes les 30 secondes jusqu'à ce que les saignements stoppent [92].Le temps de saignement peut également être mesuré au niveau gingival, selon une méthode inspirée de la méthode d'Ivy en médecine humaine [110]. (Figure 10).

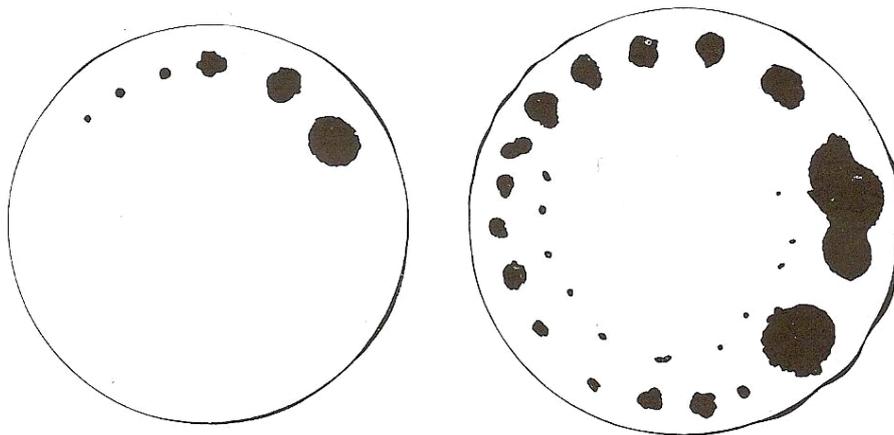


Figure 10. Aspect du papier filtre suite à la mesure du temps de saignement

la figure de gauche présente l'aspect du papier filtre pour un temps de saignement normal. A droite, on constate que, dans le cas d'un temps de saignement augmenté, il est possible de récolter du sang pendant un temps beaucoup plus important [92].

### Interprétation :

Les valeurs usuelles de temps de saignement varient énormément selon la technique et l'opérateur. On peut toutefois considérer qu'un temps de saignement normal d'un Chien doit être compris entre 2 et 4 minutes. Pour conclure à un allongement du temps de saignement, seules de variations importantes de la mesure sont à prendre en compte (durée

supérieure à 5-6 minutes). [110]. Ce test reste cependant peu sensible et ne permet pas de mettre en évidence des troubles frustes.

Le temps de saignement renseigne sur les fonctions hémostatiques des vaisseaux et des plaquettes. Ainsi une augmentation de cette mesure peut être due à une anomalie provenant :

- d'une thrombopénie ou d'une thrombopathie,
- d'une maladie de von Willebrand,
- d'une afibrinogénémie,
- d'une anomalie des vaisseaux,
- d'une anémie sévère.

### **Temps de rétraction du clou plaquettaire**

L'observation de la rétraction du clou plaquettaire permet l'exploration des propriétés contractiles des plaquettes. A l'état physiologique, elle commence à partir d'une heure chez le chien[90].

### **Technique**

On réalise un prélèvement sanguin sur l'animal et le sang est placé dans un tube sec dans une étuve à 37°C. La rétraction se traduit alors par le décollement du caillot de la paroi du tube et par l'exsudation de sérum. On considère que la rétraction est complète si le volume de sérum exsudé est voisin du volume total de sérum exsudable calculé à partir de l'hématocrite .

### **Interprétation**

La rétraction du caillot est considérée comme normale si elle est complète en moins de 3 heures. Elle est anormale lors de :

- thrombopénies,
- certaines thrombopathies,
- polyglobulies.

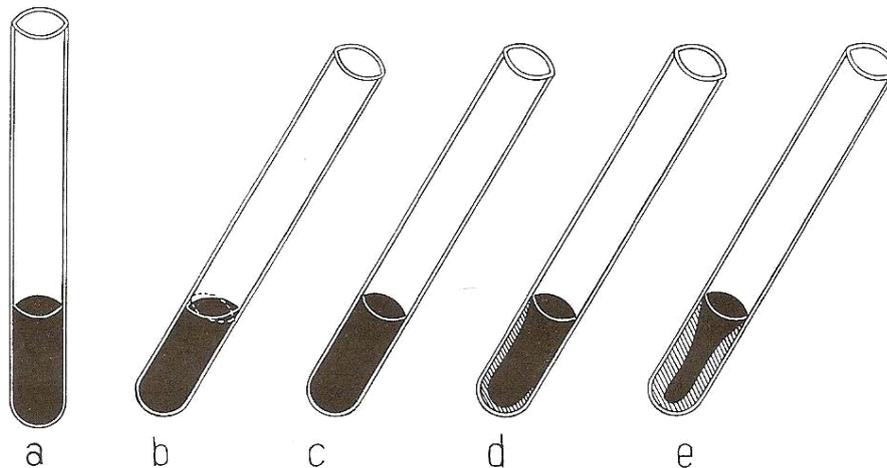


Figure 11. Mesure du temps de coagulation [92]

la figure présente une schématisation de la mesure du temps de coagulation. Le tube a correspond au temps  $t_0$ . On constate qu'au cours du temps (du tube b au tube e), progressivement, le caillot se rétracte jusqu'à une limite représentée par le tube e.

### **Numération Plaquettaire et Frottis Sanguin :**

La numération plaquettaire est un test sanguin, simple à mettre en place, qui peut être réalisé, soit par des compteurs globulaires en laboratoire (automates),.

La réalisation de ce test nécessite un prélèvement sanguin qui est à recueillir sur EDTA (acide éthylène-diamine-tétraacétique) et la numération est à effectuer le plus rapidement possible dans les 10 minutes suivant le recueil.

### **Interprétation de la numération plaquettaire :**

Même si les valeurs varient selon les auteurs, chez un chien sain, la numération plaquettaire est comprise entre 200 000 et 500 000 plaquettes /  $\text{mm}^3$ .

On considère qu'en dessous de 50 000 plaquettes /  $\text{mm}^3$ , l'hémostase est affectée de manière importante et l'animal (Chien ou Chat) est en danger de mort pour des valeurs inférieures à 1 000 plaquettes /  $\text{mm}^3$ .

La numération plaquettaire permet donc la mise en évidence des thrombopénies mais en aucun cas des thrombopathies. Aussi lors de troubles génétiques, la numération plaquettaire aura un intérêt de suivi de la fonction hémostatique mais en aucun cas de diagnostic [16].

**Frottis sanguine:**

Le frottis sanguin est réalisé à partir de sang récolté sur EDTA. Une goutte est étalée sur lame puis la lame est colorée, le plus souvent par la coloration de May Grünwald Giemsa, coloration de référence[16]. L'observation de la lame à faible objectif (X 10 à X 40) permet de mettre en évidence des amas plaquettaires, le plus souvent à l'extrémité et sur les bords du frottis. Quant à l'observation à l'objectif X 40, elle permet de déceler une éventuelle anisocytose plaquettaire par l'analyse de la morphologie plaquettaire.

**Autres tests disponibles:****Evaluation du facteur de vonWillebrand:****Dosage de la quantité de facteur de vonWillebrand:**

Le dosage du facteur de von Willebrand se fait par différentes techniques immunologiques qui permettent la mise en évidence de l'antigène, vWF:Ag. Pour autant cette méthode ne préjuge pas de l'activité du vWF.

**Test de la fonction plaquettaire:**

Les tests de la fonction plaquettaire sont à mettre en place dans le diagnostic des thrombopathies, c'est-à-dire des altérations de la fonction thrombocytaire.

Les thrombopathies sont à suspecter chez tout animal présentant un allongement du temps de saignement avec une numération plaquettaire, des tests de la coagulation et un dosage du vWF:Ag normaux.

En médecine vétérinaire, ces tests ne sont pas accessibles en pratique et ne sont utilisés qu'en recherche. Cependant un analyseur des fonctions plaquettaires (PFA-100<sup>®</sup>, laboratoire Dade- Behring) pourrait dans l'avenir permettre une exploration plus aisée de ces fonctions ([www.dadebehring.com](http://www.dadebehring.com)).

**Exploration de la coagulation:****Exploration Globale:****Temps de coagulation du sang total : technique de Lee et Whit:**

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 aux parois lisses sans silicone. Il est important pour estimer correctement le temps de coagulation d'utiliser des seringues

chimiquement propres et sèches, des tubes à hémolyses propres, secs et préalablement rincés à l'aide d'une solution saline. .

Dans la technique de Lee et White, un échantillon de 3 mL de sang est prélevé à l'aide d'une seringue rincée au paravant à l'aide d'une solution saline. Trois tubes de test sont alors emplis chacun avec 1 mL et sont maintenus 3 minutes dans un bain dont la température est comprise entre 25 et 37°C. On retourne alors les tubes toutes les 30 secondes ; on considère que le caillot est formé quand le tube peut être retourné sans que le sang ne tombe par gravité. La moyenne des résultats obtenus pour les 3 tubes donne le temps de coagulation.

Le temps de coagulation chez un chien normal est compris entre 3 et 13 minutes pour une température de 37°C ;. Attention néanmoins à ne pas agiter de manière trop énergique le tube ce qui limite la formation du caillot.

, un allongement du temps de coagulation ne s'observe que lorsque l'activité d'un facteur de la coagulation est inférieure à 5 % de l'activité normale. Par conséquent un temps de saignement normal ne permet pas de conclure à une absence de déficit de l'un des facteurs de la coagulation [92].

#### **Temps de Howell ou temps de recalcification plasmatique:**

On recueille le plasma de l'animal à tester après centrifugation de l'échantillon sanguin, lui-même recueilli sur un tube citraté, à 1000 tours / minute pendant 5 minutes. Ce plasma est ensuite recalcifié à l'aide d'une solution calcique. On mesure alors à 37°C, le temps de coagulation du plasma à partir de l'ajout de la solution calcique.

Le temps de Howell chez un chien normal est compris entre 45 secondes et 1 minutes 15 mais ce test reste peu sensible [90]. Il permet toutefois d'évaluer globalement la coagulation et tout déficit d'un des facteurs de la coagulation amènera un allongement du temps de Howell.

#### **Exploration des différentes voies:**

##### **Temps de quick:**

Le temps de Quick correspond à la mesure du temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes, recalcifié en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire [90].

La réalisation du test nécessite que 9 unités de sang de l'animal à tester soient mélangées à une unité d'une solution de citrate de sodium à 3,2 % [162]. Le réactif contient en plus du polybrène (inhibiteur de l'héparine) ce qui explique que le temps de Quick ne soit pas allongé lors d'une utilisation de l'héparine à des doses pharmacologiques. [92]. Avec la thromboplastine de lapin, le temps de Quick d'un chien ou d'un chat sain est compris entre 6 et 7 secondes. [90].

**Interprétation:**

Le temps de Quick permet l'exploration de la voie extrinsèque et de la voie commune c'est-à-dire qu'il est sensible à la diminution des facteurs I, II, V, VII et X. L'héparine modifie peu les résultats du temps de Quick.

Aussi le temps de Quick est fortement augmenté lors de déficit congénital dans un des facteurs de coagulation qui compose la voie extrinsèque ou la voie commune. Un déficit en vitamine K augmente aussi le temps de Quick.[92].

**Temps de céphaline activée ou temps de thrombine partiellement active:****Principe:**

L'échantillon sanguin prélevé sur l'animal à tester est préalablement centrifugé de manière à obtenir un plasma pauvre en plaquettes. A une température de 37°C, on ajoute alors à ce plasma un mélange de  $\text{CaCl}_2$  pour recalcifier le mélange, de céphalines et d'un agent activateur du système contact.

Les céphalines sont des phospholipides du cerveau qui possèdent une action procoagulante similaire à celle des plaquettes. Ils activent ainsi la voie intrinsèque de la coagulation. Un activateur du système contact (facteur XI et XII) est aussi ajouté à la solution à tester. Le kaolin (activateur particulaire) est l'une des molécules les plus couramment utilisées mais on peut citer également l'acide ellagique ou la silice (activateur soluble) qui, d'après certaines études, seraient moins sensibles que le kaolin (non confirmé par l'étude de Mischke en 2000 [160]). Le type de céphalines utilisées jouerait également un rôle dans la sensibilité du test. Ces céphalines peuvent provenir de placenta humain ou de cerveaux de lapin. Des phosphatides provenant de soja sont utilisés parfois pour jouer le rôle de céphalines[92]. Les valeurs obtenues pour un chien normal dépendent du test utilisé [90].

**Interprétation:**

Le temps de céphaline activée permet l'étude des voies intrinsèque et commune de la coagulation plasmatique ; interviennent dans ces voies les facteurs II, V, VIII:C, IX, X, XI et XII mais aussi la prékallicréine et le kininogène de haut poids moléculaire.

Ainsi un allongement du temps de thrombine partiellement activée est significatif d'un déficit de l'un des éléments précédemment cités. En cas de déficit en vitamine K, ce temps sera aussi augmenté. [82, 90].

**Temps de thrombine:**

Il s'agit du temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de thrombine.

Ce test explore la fibrino-formation; il est par conséquent sensible au taux de fibrinogène, au dysfibrinogénémie et à la présence d'inhibiteurs de la thrombine tels que l'héparine, les PDF ou les anticorps anti-thrombine.

Par contre il est insensible au facteur XIII. Un temps de thrombine d'un animal normal doit être inférieur au temps du témoin (animal sain pris au hasard) plus 6 secondes [90].

**Temps de reptilase:**

Il s'agit du temps de coagulation à 37°C d'un plasma citraté pauvre en plaquettes en présence de reptilase.

La reptilase est une enzyme extraite du venin de vipère *Bothrops atrox* et qui est capable de transformer directement le fibrinogène en fibrine.

Ce test est sensible aux mêmes paramètres que le temps de thrombine mais il est insensible à l'héparine. Toutefois de nos jours il n'est plus que rarement utilisé [92].

**Temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT):**

C'est le temps de coagulation en présence de phospholipides dilués, d'un activateur du facteur X et d'une endopeptidase de venin de vipère. Ce test évalue la transformation de la prothrombine en thrombine par le facteur Xa, le facteur V et les phospholipides. Il permet d'explorer la voie commune de la coagulation sans réagir à la voie extrinsèque ou intrinsèque [92].

**Exploration des Facteurs de la coagulation:**

L'exploration spécifique de chaque facteur de la coagulation sera étudiée en même temps que les maladies associées à leur déficit. Une étude de Furlanello et collaborateurs, en 2006, a montré que le stockage à température ambiante de plasma canin pendant 2 jours n'a aucun effet sur les tests de l'hémostase si ce n'est une diminution de la concentration en fibrinogène. Par contre la conservation du plasma au réfrigérateur rend les facteurs VIII, IX et XI instables après 48 à 72 heures[80].

**Exploration des inhibiteurs de la coagulation:****Dosage des inhibiteurs des sérines proteases:****Dosage de l'antithrombine III:**

L'antithrombine III de l'échantillon à tester est transformée en inhibiteur de la thrombine par l'ajout d'héparine.

**Dosage de l'inhibiteur de la C'1 estérase:**

On utilise pour ce dosage un réactif au sein duquel est présent une quantité excessive et connue de la C'1 estérase. L'inhibiteur de la C'1 estérase inhibe la C'1 estérase présente dans le réactif. Une méthode cinétique permet alors de déterminer la quantité résiduelle de C'1 estérase (mesure de variation de densité optique d'un substrat à base de PNA (ParaNitroAniline) (voir dosage du plasminogène au paragraphe III B1)[92].

**Dosage du cofacteur II de l'héparine:**

En présence de dermatane sulfate qui est son activateur spécifique ou de fortes doses d'héparine, le cofacteur II de l'héparine exerce un rôle antithrombinique majeur. Pour le dosage on utilise un plasma enrichi par une quantité connue de thrombine. Une fois le plasma testé ajouté il suffit de mesurer la quantité de thrombine résiduelle par son action sur les PNA du substrat chromogène (voir dosage du plasminogène au paragraphe III B1). Connaissant les quantités initiales et résiduelles de thrombine, il suffit d'en déduire la quantité de cofacteur II de l'héparine[92].

**Système de la protéine C:****Dosage de la protéine C:**

En présence d'un activateur spécifique (protéine hautement purifiée provenant du venin de la vipère *Agkistrodon contortrix*),

**Dosage de la protéine S:**

Le principe du dosage de la protéine S repose sur son activité de cofacteur potentialisant l'effet anticoagulant de la protéine C activée, que l'on peut objectiver par l'allongement du temps de coagulation d'un système enrichi en facteur V. Ainsi en pratique pour mesurer l'activité de la protéine S, le plasma à tester sera mis en présence d'un mélange comprenant un plasma dépourvu de protéine S (plasma humain), de protéine C activée (humaine également) et de facteur V (bovin). Le temps de coagulation est alors mesuré à partir de l'ajout de  $\text{CaCl}_2$  à la solution. On obtient alors un pourcentage d'activité de la protéine S.

**Exploration de la fibrinolyse:****Exploration globale :****Temps de lyse des euglobulines ou test de vonkaulla:**

L'exploration fonctionnelle de la fibrinolyse est réalisée grâce à la mesure du temps de lyse des euglobulines (nom donné au groupe des protéines activatrices de la fibrinolyse) ou test de von Kaulla. Il consiste à faire précipiter en milieu acide les euglobulines (fibrinogène, activateur du plasminogène, une partie du PAI-1), ce qui laisse dans le surnageant la majorité des inhibiteurs de la lyse du caillot. On mesure alors la vitesse de lyse du caillot après activation de la coagulation [154]. Pour cela le prélèvement sanguin à tester est recueilli sur un tube citraté.

A une température de  $4^\circ\text{C}$ , on ajoute de l'acide acétique ce qui provoque la précipitation des euglobulines. Après centrifugation le précipitat est dissous dans un milieu tampon à  $37^\circ\text{C}$ . L'ajout de  $\text{CaCl}_2$  déclenche la coagulation ce qui conduit à la formation d'un caillot de fibrine. On mesure alors le temps de lyse du caillot c'est-à-dire en pratique le temps que met le milieu gélifié à se liquéfier.

Sur un prélèvement provenant d'un chien ne présentant pas de troubles de la fibrinolyse, le caillot est dégradé rapidement en l'absence des inhibiteurs de la fibrinolyse. Ainsi les valeurs seront comprises entre 50 et 190 minutes chez le Chien, un temps inférieur à ces valeurs traduit une hyperfibrinolyse [92].

---

# Troisième partie

Les troubles héréditaires de l'hémostase  
primaire

---

Les troubles héréditaires de l'hémostase primaire concernent les thrombopathies héréditaires ainsi que les différents types de maladie de von Willebrand. Lorsqu'un test génétique existe, pour chaque maladie concernée, il sera indiqué dans le tableau récapitulatif présenté en annexe 2.

### **Thrombopathies constitutionnelles:**

#### **Anomalies Des Glycoprotéines membranaires:**

##### **Thrombasthénie deGlanzmann:**

La thrombasthénie de Glanzmann est un défaut héréditaire qualitatif ou quantitatif du complexe glycoprotéique GPIIb/GPIIIa plaquettaire. [9,172].

En médecine vétérinaire, le premier cas rapporté l'a été par Dodds en 1967 chez l'Otterhound [15].

##### **Symptômes :**

La sévérité des saignements est impossible à prévoir. Toutefois il arrive que les patients présentent des anémies secondaires au manque de fer suite à de nombreuses hémorragies.

Les chiens atteints présentent des saignements provenant des muqueuses et un allongement du temps de saignement lors de traumatismes ou de chirurgie[81, 172].

##### **Traitement:**

Le traitement mis en place lors d'hémorragies ou avant une chirurgie consiste dans l'idéal à injecter à l'animal du plasma riche en plaquettes (PRP) [17].

##### **Syndrome de Bernard-Soulier:**

###### **Historique etépidémiologie:**

Le syndrome de Bernard-Soulier ou dystrophie thrombocytaire hémorragipare est une maladie autosomique récessive ou dominante [219] associant une tendance aux saignements, des plaquettes géantes et une thrombocytopenie. [141].

**Symptômes:**

Les patients atteints présentent habituellement des manifestations cliniques telles qu'un purpura, des épistaxis, des ménorragies, des saignements gingivaux ou encore des saignements gastro-intestinaux..

Le nombre de plaquettes est très diminué à normal ( $< 30\ 000 / \mu\text{L}$  à environ  $200\ 000 \mu\text{L}$ ), mais ces valeurs sont fluctuantes sur l'année chez un même patient.

Les temps de saignements sont quasiment normaux (5 à 10 minutes) à très allongés ( $> 10$  minutes). [133].

Le syndrome de Bernard Soulier est dû à une déficience ou une dysfonction du complexe GPIb-V-IX dont le rôle est d'intervenir dans l'adhésion plaquettaire au site lésé par l'intermédiaire du vWF. [133].

**Traitement:** **$\alpha$ . Traitement hygiénique:**

Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie. Les patients atteints sont amenés à éviter les traumatismes et les traitements antiplaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (Aspirine®). Ces patients doivent avoir une hygiène buccodentaire irréprochable pour éviter toute maladie gingivale et limiter les besoins d'intervention dentaire. Les femmes atteintes doivent utiliser des produits contraceptifs dès la puberté pour éviter les ménorrhées. Les saignements fréquents peuvent induire un déficit en fer qui est à corriger rapidement pour éviter toute anémie[141].

 **$\beta$ . Traitement médical:**

Les transfusions multiples de plaquettes peuvent amener à développer des anticorps anti-plaquettes. Les injections de desmopressine ou de facteur VIIa recombinant permettent de réduire le temps de saignement des patients [133].

**Anomalies de transduction du signal:****Thrombopathie du BassetHound:****Caractérisation de la thrombopathie du BassetHound:**

Un défaut structurel et/ou fonctionnel des récepteurs membranaires est à l'origine de cette maladie [115].Boudreaux et collaborateurs, en 1985, ont constaté que la concentration

en AMPc des thrombocytes de Bassets touchés était anormalement augmentée (concentration supérieure de 30 à 90 % de la concentration normale).

[43].

### **Thrombopathie du Spitz:**

La première chienne a été présentée en consultation pour un épistaxis bilatéral apparu consécutivement à l'administration d'antibiotiques. Son examen clinique a montré un animal abattu qui présentait des selles noires laissant penser à un méléna. Les premières chaleurs de cette chienne n'ont pourtant pas donné lieu à des saignements excessifs.

Quant à la deuxième chienne, elle a été présentée pour des saignements chroniques depuis l'âge de 6 mois. L'examen clinique a montré la présence de nombreux hématomes sous-cutanés, des saignements gingivaux et des douleurs aux niveaux des membres après l'exercice.

La coupe trop courte d'une griffe a notamment amené un saignement pendant plus de 30 minutes et un épisode d'hématémèse a également été rapporté.

Les examens sanguins réalisés chez ces deux chiennes ont révélé une anémie plus ou moins marquée, un nombre de plaquettes normal et des temps de coagulation normaux. Les valeurs de concentration en antigène de Von Willebrand étaient respectivement de 150 et 49 % par rapport au témoin. Enfin les valeurs des produits de dégradation de la fibrine étaient comprises entre 10 et 40 µg/dL.

Aussi des études de l'agrégation, du *release*, de cytométrie de flux et une analyse en microscopie électronique des plaquettes ont été faites.

Les plaquettes des animaux atteints ont montré une absence d'agrégation en présence d'ADP, de PAF ou de collagène ; par contre en présence de thrombine une agrégation était possible même si celle-ci était retardée et lente à se mettre en place (le temps de réponse à la thrombine était chez l'animal témoin d'environ 3 minutes contre 4,5 à 6 minutes chez les Spitz atteints (Figure 23)).

L'examen au microscope électronique n'a révélé aucune anomalie des plaquettes des animaux touchés [11].

**Anomalies des granules denses:****Maladie du pool vide du Cocker américain:****Symptômes:**

Cette maladie provoque des saignements modérés à sévères suite à des traumatismes mineurs, à des prises de sang ou à une chirurgie. Cinq chiens ont ainsi été étudiés :

**Famille 1:**

Un chien mâle qui présentait depuis l'âge de 8 mois des saignements réguliers et qui est mort d'une hémorragie oro-pharyngée. Dans la même lignée, des cas de tendance au saignement ont été rapportés : un de ses frères de portée est mort à l'âge de 6 mois suite à une hémorragie massive et deux autres chiens dont le cas suivant,

Une chienne ayant les mêmes parents mais appartenant à une portée ultérieure, et n'ayant pas présenté de signes cliniques.

**Famille 2:**

Un chien mâle de 10 ans qui présentait des saignements chroniques de l'intestin,

Une chienne, sœur de portée du chien précédent, chez laquelle une anémie régénérative sévère sans signes d'hémolyse ni source de saignement a été rapportée. Suite à un accouplement avec le chien précédent sont nés plusieurs chiots qui sont tous morts d'hémorragies.

**Famille 3:**

Un chien mâle de 12 ans qui présentait des tumeurs prostatiques et vésicales auxquelles étaient associés une hématurie et un hématome intravésical.

Certains chiens étant nés de parent sain, une transmission autosomique récessive a rapidement été suspectée. Les tests sanguins réalisés chez tous ces chiens n'ont pas montré de thrombopénie ; les tests de coagulation et le dosage du facteur de von Willebrand étaient normaux. Cependant le temps de saignement était allongé sur 4 des 5 chiens et l'agrégation plaquettaire en réponse à la présence d'ADP et de collagène était déficiente,

**Hématopoïèse cyclique du colleygris:**

Les colleys à la robe de couleur grise voient la quantité de leurs cellules sanguines fluctuer en fonction du temps selon un rythme cyclique. Cette particularité est attribuée à un défaut de régulation au niveau des cellules souches primitives de la moelle osseuse. Le premier cas a été décrit en 1967 et depuis cet animal est apparu comme un modèle intéressant pour la neutropénie cyclique humaine [144].

Il a été démontré que la maladie était présente dès la naissance du chien [99] et qu'elle se transmettait sur le modèle autosomique récessif [117].

**Symptômes généraux:**

Di Giacomo et collaborateurs en 1983 ont étudié les signes cliniques de la maladie en fonction de l'âge chez plusieurs Colleys [61]. Pour noter la gravité des symptômes, ils ont pris en compte la quantité de neutrophiles, la température rectale, la présence de signes cliniques et la mise en place d'un traitement antibiotique. L'étude a permis de montrer que les animaux présentaient des infections pendant un quart à deux tiers de leurs cycles. Les animaux présentaient de la fièvre et environ la moitié a présenté une léthargie marquée (Tableau 4). La durée d'un cycle était d'environ 10 à 14 jours et les crises duraient de 2 à 4 jours.

Les neutropénies cycliques sont généralement associées à une thrombocytose et à une réticulocytose cycliques. Une monocytose marquée intervient peu après. L'étude du myélogramme de chiens atteints a montré une alternance de la prédominance des lignées érythrocytaires et myéloïdes compatibles avec les modifications constatées sur l'hémogramme.

Enfin des variations cycliques se retrouvaient au niveau des taux d'érythropoïétine, de facteurs de stimulation et d'activité (GCSF : *Granulocyte Colony Stimulating Factor*).

Il semblerait que ces variations soient liées à des variations au niveau des cellules souches pluripotentes puisqu'une greffe de cellules de moelle osseuse rétablit un profil hématopoïétique normal chez un chien atteint [57].

**Modifications plaquettaires:**

Comme cité précédemment des cycles de thrombocytose sont présents chez les chiens atteints. Cependant on retrouve également des défauts d'adhésivité et de rétraction du clou plaquettaire, indépendants des neutropénies cycliques, mais corrigés par une greffe de cellules de moelle osseuse. On note aussi un défaut d'agrégation plaquettaire en présence de collagène associé à un défaut de stockage de la sérotonine dans les granules denses.

Lothrop et collaborateurs, en 1991, ont étudié l'agrégation plaquettaire, la capacité de stockage des granules et la capacité de phosphorylation des protéines [142]. L'agrégation plaquettaire de chiens atteints et de chiens normaux a été mesurée en présence de doses croissantes de 8 agonistes: collagène, thrombine, PAF, acide arachidonique et épinéphrine, calcium, ADP, phospholipase C et 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA). Un défaut d'agrégation a été noté pour le collagène, le PAF, le TPA et la thrombine mais était normal pour les autres molécules. [105].

**Traitement:**

La mise en place d'un traitement antibiotique lors d'épisode de neutropénie est importante car elle permet de limiter toute infection éventuelle dont les conséquences amèneraient à la mort de l'animal. Le traitement à long terme qui paraît le plus efficace reste la greffe des cellules de moelle osseuse qui restaure une activité normale de l'hématopoïèse.

Enfin des traitements à base d'entotoxines ou de lithium sont rapportés comme ayant une efficacité contre cette maladie [57].

**Anomalie d'activité procoagulante plaquettaire:**

Cette anomalie d'activité procoagulante plaquettaire a été décrite pour la première fois chez le chien en 2002 par Brooks et collaborateurs [24]. Cette maladie possède de nombreuses caractéristiques présentes dans le syndrome de Scott, un défaut héréditaire rare d'activité procoagulante plaquettaire décrit en médecine humaine et fondé sur un déficit de mouvement de la phosphatidylsérine dans la membrane thrombocytaire [24].

Maladie		Rétraction du clou plaquettaire	Adhésion	Agrégation	Agrégation agonistes	Sécrétion	Mode de transmission
Anomalies des glycoprotéines membranaires	Thrombopathie de Glanzmann	Diminuée	Diminuée	Absente à diminuée	Absente à diminuée		Autosomique récessif
	Syndrome de Bernard Soulier	Diminuée	Diminuée	Absente en présence de ristocétine			Autosomique récessif
Anomalies du signal de transduction	Thrombopathie du Basset Hound	Normale	Diminuée	Absente à diminuée	Absente à diminuée	Diminuée	Autosomique récessif
	Thrombopathie du Spitz	Normale	Diminuée	Absente à diminuée	Absente à diminuée	Diminuée	Autosomique récessif
Absence de granules denses plaquettaires	Maladie du pool vide du Cocker	Normale		Diminuée	Diminuée pour ADP et collagène	Diminuée pour ADP	Autosomique récessif
	Syndrome de Chédiak-Higashi			Diminuée	Normale pour ADP et collagène	Absente	Autosomique récessif
Hématopoïèse cyclique du Colley gris		Diminuée		Diminuée	Diminuée sauf pour ADP		Autosomique récessif
Anomalie d'activité procoagulante plaquettaire		Normale		Normale		Normale	Autosomique récessif

Tableau 1. Diagnostic des thrombopathies constitutionnelles héréditaires (2<sup>ème</sup> partie).

### Maladie de von willebrand:

#### Définition :

La maladie de von Willebrand est considérée comme un défaut extrinsèque des plaquettes puisqu'elle est consécutive à un défaut quantitatif ou qualitatif en facteur de von Willebrand. [64]. C'est l'affection héréditaire de l'hémostase la plus répandue dans le monde (prévalence de 1 %). Elle est également appelée pseudo-hémophilie A en rapport avec les hémorragies caractéristiques des symptômes. Chez le Chien, c'est Dodds en 1970 qui a décrit le premier la maladie chez un Berger Allemand [59]. la maladie de von Willebrand est décrite dans de nombreuses races[206].

#### Etiologie:

La séquence du gène est connue depuis peu de temps chez le Chien, elle est portée par le chromosome 27 et comprend 85 % de nucléotides identiques à la séquence du gène présent chez l'Homme [128]. De nombreux polymorphismes du gène sont connus, qu'il

convient de distinguer des mutations responsables de l'une ou l'autre forme de la maladie de von Willebrand. L'intervention de nombreux éléments de régulation complique également la compréhension du mécanisme génétique impliqué.(187)

La maladie de von Willebrand est une maladie à forte morbidité mais à faible mortalité.

Anomalie de l'hémostase primaire, la maladie de von Willebrand se caractérise par des saignements muqueux et cutanés. Les épisodes hémorragiques varient de petits saignements auto-limitants à une diathèse hémorragique majeure pouvant être mortelle [114].

.De la même manière, la maladie de von Willebrand de type II, où la déficience sélective en certains multimères, qui sont généralement les plus efficaces, débouche sur des symptômes pouvant être du même ordre que pour le type III.

Le type I se différencie par des répercussions cliniques moins importantes. En effet l'atteinte biochimique est nettement moins importante . Les hémorragies apparaissent, dans ce cas, après des traumatismes ou des opérations médicales (injection ou chirurgie). [202].

#### **Traitement médical:**

Le traitement médical est à mettre en place lorsque l'animal présente des saignements importants ou avant une opération chirurgicale, si la concentration en vWF est inférieure à 30 %.

##### **α. Transfusion:**

L'avantage de la transfusion réside dans le fait qu'elle permet un apport direct en vWF et donc permet théoriquement de traiter les trois types de maladie.

##### **β. Supplémentation hormonale:**

##### **Desmopressine:**

La desmopressine (ou 1 déamino-8-D-arginine vasopressine) est un analogue de synthèse de la vasopressine, une hormone antidiurétique. Elle entraîne une augmentation rapide et transitoire du facteur VIII:C et du vWF. L'augmentation de la concentration en vWF est consécutive à une augmentation de sa libération par les cellules endothéliales [93]. La dose conseillée est de 1 µg/kg en voie sous cutanée [37].

**Hormones thyroïdiennes:**

L'hypothyroïdie étant décrite comme une des causes susceptibles de favoriser l'apparition de la maladie de von Willebrand, la lévothyroxine pourrait s'avérer intéressante pour limiter les signes cliniques de la maladie. Toutefois chez les animaux atteints et hypothyroïdiens, l'effet de la supplémentation serait positif sur le contrôle des saignements [101].

**γ. Facteur de von Willebrand recombinant**

L'utilisation de vWF recombinant chez des Kooikers Hollandais n'a montré aucun effet sur le temps de saignement mais a permis de limiter l'épistaxis de l'un des chiens atteints [211].

Type	Mutations	Concentration plasmatique en vWF:Ag	Distribution des multimères	Références
I	Inconnue	Basse	Normale	[65, 189]
II	Substitution au niveau de l'exon 28	Basse	Absence des multimères de poids moléculaires les plus élevés	[128, 189]
III	Substitution au niveau de l'intron 16 (Kooiker Hollandais) / Délétion (Scottish Terrier)	Indétectable	Impossible à appréhender	[188, 189]

Tableau 2. Résumé des caractéristiques des différents types de maladie de von Willebrand.

---

# Quatrième Partie

Troubles héréditaires de la coagulation

---

**Hémophilie A :****Généralités sur l'hémophilie :****Définition:**

L'hémophilie A est due à une déficience quantitative ou qualitative de l'activité du facteur VIII:C, cofacteur intervenant dans la voie intrinsèque de la coagulation. On définit une hémophilie A- en l'absence de ce facteur et une hémophilie A+ lorsque le facteur VIII est présent mais pas activé [148, 203].

Le premier cas décrit chez le Chien l'a été chez un Setter Irlandais en 1946 [91]. La maladie est décrite dans de nombreuses races et chez de nombreux chiens croisés. [165],

**Mode de transmission:**

L'hémophilie A est une maladie héréditaire liée au sexe, à déterminisme mendélien [148]. Les structures génétiques codant pour la synthèse, le contrôle et la régulation de la synthèse du facteur VIII sont portées par le chromosome X. Le gène existe sous deux formes : un allèle normal dominant ( $X$ ) et un allèle anormal récessif ( $X^h$ ). Ce mode de transmission récessif lié au chromosome X explique que dans la majorité des cas les animaux atteints sont des mâles et que les femelles sont des porteurs asymptomatiques. [148, 165].

**Symptômes et diagnostic de l'hémophilie:****Manifestations cliniques:**

Les symptômes de l'hémophilie A sont dus aux conséquences de manifestations hémorragiques plus ou moins sévères ; celles-ci dépendant beaucoup de l'activité du facteur VIII:C. L'expression clinique de cette maladie dépend donc du pourcentage en facteur VIII:C plasmatique de l'animal hémophile [51].

	F VIII:C plasmatique % / animal normal	Manifestations cliniques
Hémophilie sévère	< 1 %	Hémorragies sévères après un traumatisme. Hémarthroses spontanées et hémorragies musculaires. Hémorragies internes pouvant mettre en jeu la vie de l'animal.
Hémophilie modérée	1 à 10 %	Hémorragies sévères après un traumatisme important ou une chirurgie. Petites hémorragies suite à un léger traumatisme. Hémarthroses occasionnelles et saignements Spontanés
Hémophilie mineure	10 à 20 %	Saignements uniquement après un traumatisme important ou une chirurgie

Tableau 3. Classification clinique de l'hémophilie A chez le Chien [136]

Les hémarthroses sont fréquemment rencontrées chez le Chien ; ces hémorragies ne sont pas sans conséquences délétères sur le fonctionnement articulaire. Elles entraînent des boiteries ou des hypertrophies articulaires.

Ainsi, lors de boiteries intermittentes, une hémophilie est à suspecter. Des hémorragies épidurales (autour de la moelle épinière) peuvent induire une compression de cette dernière et sont alors responsables d'ataxie, de déficits moteurs allant du déficit proprioceptif à la paralysie. Les hémorragies internes ont été rapportées mais leur diagnostic est difficile précocement ; l'apathie, l'anorexie ou la dysorexie sont généralement les seuls symptômes que présentent l'animal dans un premier temps. [183].

Associée à ces désordres sanguins, une anémie peut se mettre en place soit brutalement dans le cas d'une hémorragie aiguë importante (l'anémie sera alors normocytaire, normochrome et régénérative) soit de manière chronique en cas d'hémorragies fréquentes (elle sera alors microcytaire, hypochrome et faiblement régénérative).

Un ictère apparaît parfois, notamment après la formation d'un hématome de taille importante.[55].

**Diagnostic:****Clinique et biologique:**

Lors d'hémophilie A, le temps de Quick n'est pas modifié ce qui montre que la voie extrinsèque ou la voie commune de la coagulation ne sont pas touchées. Attention néanmoins aux modifications du temps de Quick qui sont, dans de rares cas, un indicateur d'un second problème notamment une maladie de Von Willebrand parfois associée dans certains cas à cette maladie [90].

Le temps de céphaline activée est prolongé lors du déficit en facteur VIII, puisque ce dernier intervient dans la voie intrinsèque de la coagulation et son activité réduite affaiblit la formation du caillot. Une fois que le prolongement du TCA est mis en évidence et afin de savoir de quel facteur vient le déficit il est nécessaire de mesurer chacun de ces facteurs (VIII, IX, XI, XII). En pratique seuls les facteurs VIII et IX sont testés en première intention, les hémophilies A et B étant les troubles les plus fréquents dans cette situation.[132].

**Traitement:****Transfusion:**

Pour stopper un saignement et limiter ses effets, il faut que le taux plasmatique de facteur VIII:C se maintienne à des valeurs de l'ordre de 20 % de la normale. Aussi le traitement des hémorragies requiert généralement une transfusion de sang frais total, de plasma ou de concentrés plasmatiques. Le sang est récolté auprès d'un animal donneur pour être utilisé immédiatement ou après

conservation au frais, l'efficacité thérapeutique étant décrite comme étant la même [64]. Il est généralement recommandé de transfuser 6 à 10 mL de plasma frais par kilo de poids vif 2 à 3 fois par jour (le facteur VIII ayant une demi-vie de 6 à 14 heures) pendant 2 à 3 jours en fonction de l'importance des symptômes et de continuer jusqu'à ce que les saignements stoppent. Les conditions classiques d'une transfusion sont décrites dans l'annexe 1.

L'utilisation de plasma pour la transfusion est plus efficace que l'utilisation de sang frais car d'une part le plasma contient plus de facteur VIII par unité de volume et d'autre part l'animal receveur peut se sensibiliser au contact du sang du donneur (apparition

d'anticorps anti-VIII) et par conséquent des complications peuvent survenir à la prochaine transfusion [64].

Toutefois la disponibilité de l'équipement pour la centrifugation, la séparation et la conservation du plasma fait que transfuser du plasma frais est impossible en pratique courante et l'utilisation de sang frais est une bonne alternative.

La conservation au frais pendant plusieurs jours de sang frais peut dégrader celui-ci et diminuer l'efficacité de la transfusion [55].

### **β. Les différentes thérapies:**

Pour tester la méthode *in vivo*, Connelly et collaborateurs ont injecté à des chiens atteints d'hémophilie A par voie intraveineuse une solution contenant un adénovirus recombiné contenant le gène du facteur VIII humain sous contrôle d'un promoteur hépatique [53].

Ils ont montré une correction phénotypique de l'hémophilie (normalisation des temps de coagulation).

La mesure des taux de FVIII:C ont montré des doses thérapeutiques dans le plasma des chiens. Néanmoins l'effet positif ne fut présent que durant une à deux semaines suite au développement d'anticorps anti- FVIII:C humain [53].

### **Transplantations:**

#### **α. Greffe de cellules de moelle osseuse :**

En médecine humaine, la greffe de moelle a montré des résultats positifs dans le traitement de l'hémophilie A. En 1972, Storb et collaborateurs ont essayé de greffer de cellules de moelle osseuse de chien normal sur des chiens atteints d'hémophilie A, afin de mesurer l'activité du facteur VIII:C[204].

### **Vitamine K et préparations pro-coagulantes:**

Leur utilisation dans le cadre d'une hémophilie A ne présente aucun intérêt [55].

#### **Utilisation des corticoïdes :**

Dans les cas d'hématomes sous-cutanés et d'hémarthroses (une ponction articulaire est indiquée en cas d'épanchement important), l'usage de corticoïdes per os (triamcinolone) à fortes doses, 0,5 mg/kg en quatre prises à 6 heures d'intervalle pendant 5 à 8 jours a donné de bons résultats [91].

**Desmopressine:**

L'administration de desmopressine permet la libération, par les cellules endothéliales, de facteur de von Willebrand mais ne semble pas modifier la teneur plasmatique en facteur VIII chez le Chien alors que c'est le cas chez l'Homme. Son efficacité est donc discutable dans l'hémophilie A canine [44].

Olsen et collaborateurs, en 2003, ont montré que l'utilisation d'interleukine 11 humaine recombinée avec ou sans desmopressine permettait d'augmenter les quantités plasmatiques de facteur VIII chez certains chiens hémophiles A [176]. .

**Hémophilie B:****Généralités Sur L'hémophilie B:**

L'hémophilie B ou maladie de Christmas est une déficience héréditaire quantitative ou qualitative en facteur IX. L'hémophilie B touche environ 1 homme sur 30 000 [86]. C'est la deuxième coagulopathie la plus décrite chez l'Homme et le Chien. A ce jour, [71],

**Mode de transmission:**

un mécanisme de transmission récessif lié au chromosome X [71]. Ainsi un père hémophilie transmet le gène à toutes ses filles qui deviennent porteuses.

**Symptômes et diagnostic:****Signes cliniques:**

le facteur IX a un rôle moins important dans la coagulation. En général, il est considéré que les signes sont plus sévères chez les jeunes animaux ou chez les chiens de grande taille [167]. Ceci est sûrement dû au tempérament plus actif des jeunes et à l'environnement plus protecteur des petits chiens [40].

Chez le Chien, les manifestations cliniques les plus courantes sont les hématomes sous-cutanés ou intramusculaires consécutifs à des traumatismes notamment suite à des injections [167, 217].

Dans la littérature ont été rapportés des saignements prolongés suite à une coupe de queue, la coupe du cordon ombilical, la perte des dents de lait ou un traumatisme quelconque ainsi que des douleurs d'origine indéterminée [80, 179, 190]. Des cas d'hémarthroses ont aussi été rapportés [196].

**Traitement:****Transfusion:**

La transfusion de sang total ou de plasma est la thérapie d'urgence la plus facile à mettre en œuvre lors de saignements importants. Contrairement à l'hémophilie A, une transfusion toutes les 24 heures est suffisante dans le cas d'une hémophilie B car la demi-vie du facteur IX est d'environ 24 heures [131].

---

# Conclusion

---

## Conclusion Générale

---

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.

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.

---

# Bibliographie

---

## Bibliographie

---

### Ouvrages

1. ACAR K., YAĞCI M., SUCAK G.T., HAZNEDAR R. Isolated prolonged activated partial thromboplastin time in an asymptomatic patient : Fletcher factor deficiency. *Thromb. Res.*, 2006, 118, 765-766.
2. AJZNER E., BALOGH I., SZABÓ T., MAROSI A., HARAMURA G., MUSZBEK L. Severe coagulation factor V deficiency caused by 2 novel frameshift mutations : 2952delT in exon 13 and 5493insG in exon 16 of factor V gene. *Blood*, 2002, 99,702-705.
3. ARRUDA V.R., SCHUETTRUMPF J., HERZOG R.W., NICHOLS T.C., ROBINSON N., LOFTI Y. *et al.* Safety and efficacy of factor IX gene transfer to skeletal muscle in murine and canine hemophilia B models by adeno-associated viral vector serotype 1. *Blood*, 2004, 103, 85- 92.
4. ASSELTA R., DUGA S., TENCHINI M.L. The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4(10),2115-2129.
5. BAILLARGEON L., AUBIN N., AMESSE C., LACROIX S., LUPIEN G. La déficience en facteur V (Parahémophilie). *La société canadienne de l'hémophilie*, 2006, 20p.
6. BAYJ.D.,SCOTTM.A.,HANSJ.E.Referencevaluesforactivatedcoagulationtimeincats. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, 61(7), 750-753.
7. BENN D.M., GENTRY P.A., JOHNSTONE I.B. Classic hemophilia (hemophilia A) in a family of Collies. *Can. Vet. J.*, 1978, 19,121-125.
8. BENSON K.F., LI F.Q., PERSON R.E., ALBANI D., DUAN Z., WECHSLER J. *et al.* Mutations associated with neutropenia in dogs and humans disrupt intracellular transport of neutrophilic elastase. *Nat. Genet.*, 2003, 35(1),90-96.
9. BOUDREAUX M.K., CATALFAMO J.L. Molecular and genetic basis for thrombasthenic thrombopathia in otterhounds. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, 62(11),1797-1804.
10. BOUDREAUX M.K., CATALFAMO J.L., KLOK M. Calcium-diacylglycerol guanine nucleotide exchange factor I gene mutations associated with loss of function in canine

## Bibliographie

---

- patients. *Trans. Res.*, 2007, 150(2),81-92;
11. BOUDREAUX M.K., CRAGER C., DILLON A.R., STANZ K., TOIVOI-KINNUCAN M. Identification of an intrinsic platelet function defect in Spitz dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 1994, 8(2),93-98.
  12. BOUDREAUX M.K., DILLON A.R. The effect of danazol treatment on factor IX deficiency cats. *Vet. Clin. Pathol.*, 1988, 17(4),84-85.
  13. BOUDREAUX M.K., DODDS W.J., SLAUSON D.O., CATALFAMO J.L. Evidence for regulatory control of canine platelet phosphodiesterase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1986, 140(2),589-594.
  14. BOUDREAUX M.K., DODDS W.J., SLAUSON D.O., CATALFAMO J.L. Impaired cAMP metabolism associated with abnormal function of thrombopathic canine platelets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1986, 140(2),595-601.
  15. BOUDREAUX M.K., LIPSCOMB D.L. Clinical, biochemical, and molecular aspects of Glanzmann's thrombasthenia in humans and dogs. *Vet. Pathol.*, 2001, 38(3),249-260.
  16. BOUVIER C. *Les troubles héréditaires de l'hémostase primaire dans l'espèce canine. Etude expérimentale d'une thrombopathie chez le Bouvier bernois.* Thèse Méd. Vét., Lyon, 2004, n°26, 168 p.
  17. BRDECKA D.J., ADIN C.A., BOUDREAUX M.K., CRAWFORD P.C., RANDALL S.R. Successful ovariectomy in a dog with Glanzmann thrombasthenia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004, 11(1),1796-1798.
  18. BRINKHOUS K.M., DAVIS P.D., GRAHAM J.B., DODDS W.J. Expression and linkage of genes for X-linked hemophilias A and B in the dog. *Blood*, 1973, 41(4),577-585.
  19. BRINKHOUS K.M., HEDNER U., GARRIS J.B., DINESS V., READ M.S. Effect of recombinant factor VIIa on the hemostatic defect in dogs with hemophilia A, hemophilia B, and von Willebrand disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86,1382-1386.
  20. BRINKHOUS K.M., SIGMAN J.L., READ M.S., STEWART P.F., MCCARTHY K.P., TIMONY G.A. *et al.* Recombinant human factor IX : replacement therapy, prophylaxis, and pharmacokinetics in canine hemophilia B. *Blood*, 1996, 88(7),2603-2610.

## Bibliographie

---

21. BROOKS M. Hereditary bleeding disorders in dogs and cats. *Vet. Med.*, 1999, 94,555-564.
22. BROOKS M., DEWILDE L. Feline factor XII deficiency. *Comp. Cont. Educ. Vet. Pract.*, 2006, 28(2), 148-155.
23. BROOKS M.B., BARNAS J.L., FREMONT J., RAY J. Cosegregation of a factor VIII microsatellite marker with mild hemophilia A in Golden retriever dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005, 19, 205-210.
24. BROOKS M.B., CATALFAMO J.L., BROWN A., IVANOVA P., LOVAGLIO J. A hereditary bleeding disorder of dogs caused by a lack of platelet procoagulant activity. *Blood*, 2002, 99, 2434-2441.
25. BROOKS M.B., DODDS W.J. Factor IX deficiency (Hemophilia B) in two male domestic short-hair cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1989, 25,153-155.
26. BROOKS M.B., DODDS W.J., RAYMOND S.L. Epidemiologic features of von Willebrand's disease in Doberman pinschers, Scottish terriers, and Shetland sheepdogs : 260 cases (1984- 1988). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1992, 200(12),1123-1127.
27. BROOKS M.B., ERB H.N., FOUREMAN P.A., RAY K. Von Willebrand disease phenotype and von Willebrand factor marker genotype in Doberman pinschers. *Am. J. Vet. Res.*, 2001, 62(3),364-369.
28. BROOKS M.B., GU W., BARNAS J.L., RAY J., RAY K. A line 1 insertion in the factor IX gene segregates with mild hemophilia B in dogs. *Mamm. Genome*. 2003, 14(11),788-795.
29. BROOKS M.B., GU W., RAY K. Complete deletion of factor IX gene and inhibition of factor IX activity in a Labrador retriever with hemophilia B. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1997, 211(11), 1418-1421.
30. BROOKS M.B., McNGUYEN R., HALL R., GUPTA R., BOOTH J.G. Indirect carrier deletion of canine hemophilia A using *factor VIII* microsatellite markers. *Anim. Genet.*, 2008, 39, 278- 283.
31. BROOKS M.B., RAYMOND S., CATALFAMO J. Severe, recessive von Willebrand disease in German Wirehaired Pointers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996, 209(5),930-933.

## Bibliographie

---

32. BROWN B.D., SHI C.X., POWELL S., HURLBUT D., GRAHAM F.L., LILICRAP D. Helper-dependent adenoviral vectors mediate therapeutic factor VIII expression for several months with minimal accompanying toxicity in a canine model of severe hemophilia A. *Blood*, 2004, 103, 804-810.
33. BRUNETTI-PIERRE N., NICHOLS T.C., McCORQUODALE S., MERRICKS E., PALMER D.J., BEAUDET A.L. *et al.* Sustained phenotypic correction of canine hemophilia B after systemic administration of helper-dependent adenoviral vector. *Hum. Gene Ther.*, 2005, 16, 811-820.
34. CALLAN M.B., ALJAMALI M.N., GRIOT-WENK M.E., POLLAK E.S., WERNER P., GIGER U. *et al.* Molecular characterization of hereditary factor VII deficiency in the Beagle. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005, 19, 448-449.
35. CALLAN M.B., ALJAMALI M.N., MARGARITIS P., GRIOT-WENK M.E., POLLAK E.S., WERNER P. *et al.* A novel missense mutation responsible for factor VII deficiency in research Beagle colonies. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4(12), 2616-2622.
36. CALLAN M.B., BENNETT J.S., PHILLIPS D.K., HASKINS M.E., HAYDEN J.E., ANDERSEN J.G. *et al.* Inherited platelet delta-storage pool disease in dogs causing severe bleeding : an animal model for a specific ADP deficiency. *Thromb. Haemost.*, 1995, 74(3), 949- 953.
37. CALLAN M.B., GIGER U., CATALFAMO J.L. Effect of desmopressin on von Willebrand factor multimers in Doberman Pinschers with type 1 von Willebrand disease. *Am. J. Vet. Res.*, 2005, 66, 861-867.
38. CALLAN M.B., GRIOT-WENK M.E., HACKNER S.G., GIGER U. Persistent thrombopathy causing bleeding in 2 domestic shorthaired cats. *J. Vet. Intern. Med.*, 2000, 14, 217-220.
39. CALLAN M.B., WALTON R., JEZYK P.F., GIGER U. Thrombopathies causing bleeding in a Boxer and mixed-breed dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2001, 37, 244-250.
40. CAMPBELL K.L., GREENE C.E., DODDS W.J. Factor IX deficiency (hemophilia B) in a Scottish terrier. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1983, 182(2), 170-171.
41. CARR A.P., PANCIERA D.L. Von Willebrand's disease and other hereditary coagulopathies. *In* : BONAGURA J.D., editors. *Kirk's current veterinary therapy XIII*.

## Bibliographie

---

- Small animal practice*. 13<sup>th</sup> ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000,434-438.
42. CATALFAMO J.L., DODDS W.J. Hereditary and acquired thrombopathias. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.*, 1988, 18(1),185-193.
43. CATALFAMO J.L., RAYMOND S.L., WHITE J.G., DODDS W.J. Defective platelet-fibrinogen interaction in hereditary canine thrombopathia. *Blood*, 1986, 67,1568-1577.
44. CHABREB.,CORLOUERJ.P.Etuderetrospectivede101casd'affectiondel'hémostase. *Point Vét.*, 1994, 25(157), 865-875.
45. CHARLET K. *Principales maladies héréditaires ou présumées héréditaires dans l'espèce canine. Bilan des prédispositions raciales*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2004, n°163, 233p.
46. CHING Y.N.L.H., MEYERS K.M., BRASSARD J.A., WARDROP K.J. Effects of cryoprecipitate and plasma von Willebrand factor multimers and bleeding-time in Doberman Pinschers with type-1 von Willebrand disease. *Am. J. Vet. Res.*, 1994, 55(1),102-110.
47. CHINN D.R., DODDS W.J., SELCER B.A. Prekallikrein deficiency in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1986, 188(1),69-71.
48. CHUAHM.K.L.,SCHIEDNERG.,THORREZL.,BROWNB.,JOHNSTONM.,GILLINJS *et al*. Therapeutic factor VIII levels and negligible toxicity in mouse and dogs of hemophilia A following gene therapy with high-capacity adenoviral vectors. *Blood*, 2003, 101(5), 1734- 1743.
49. CHURCH F.C. Brief overview of thrombin. *In : University of North Caroline at Chapel Hill – Laboratory of Franck C. Church*. [En ligne] Consultée le 07 décembre 2008, [<http://serpins.med.unc.edu/~fcc/ResearchPicts2006/Thrombin.html>]
50. CLARK P., BOWDEN D.K., PARRY B.W. Studies to detect carriers of haemophilia A in German shepherd dogs using diagnostic DNA polymorphisms in the human factor VIII gene. *Vet. J.*, 1997, 153,71-74.
51. CLARK P., HOOPER C., MACDONALD M. Haemophilia A in litter Siberian huskies. *N. Z. Vet. J.*, 2000, 48,60-62.
52. COLGAN S.P., HULL THRALL M.A., GASPER P.W. Platelet aggregation and ATP secretion in whole blood of normal cats and cats homozygous and heterozygous for

## Bibliographie

---

- Chédiak-Higashi syndrome. *Blood Cells*, 1989, 15(3),585-595.
53. CONNELLYS., MOUNTJ., MAUSERA., GARDNERJ.M., KALEKOM., MCCLELLAN D *et al.* Complete short-term correction of canine hemophilia A by in vivo gene therapy. *Blood*, 1996, 88(10),3846-3853.
54. COOK A.K., WERNER L.L., O'NEILL S.L., BROOKS M., FELDMAN B.F. Factor X deficiency in a Jack Russell terrier. *Vet. Clin. Pathol.*, 1993, 22(3),68-71.
55. COTTER S.M., BRENNER R.M., DODDS W.J. Hemophilia A in three unrelated cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1978, 172(2),166-169.
56. COWLES B.E., MEYERS K.M., WARDROP K.J., MENARD M., SYLVESTER D. Prolonged bleeding time of Chédiak-higashi cats corrected by platelet transfusion. *Thromb. Haemost.*, 1992, 67(6),708-712.
57. DALE D.C., RODGER E., CEBON J., RAMESH N., HAMMOND W.P., ZSEBO K.M. Long- term treatment of canine cyclic hematopoiesis with recombinant canine stem cell. *Blood*, 1995, 85, 74-79.
58. DALY M.L., GIGER U. A rodenticide exposed and bleeding beagle dog with hereditary factor VII deficiency. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, 2007, 17(2),170-174.
59. DARGHOUTH D., HALLGREN K.W., SHTOFMAN R.L., MRAD A., GHARBI Y., MAHERZI A. *et al.* Compound heterozygosity of novel missense mutations in the gamma- glutamyl-carboxylase gene causes hereditary combined vitamin K-dependent coagulation factor deficiency. *Blood*, 2006, 108,1925-1931.
60. DE MEYER S.F., VANHOORELBEKE K., CHUAH M.K., PAREYN I., GILLIJNS V., HEBBELR.P. *etal.* Phenotypic correction of von Willebrand disease type 3 blood-derived endothelial cells with lentiviral vectors expressing von Willebrand factor. *Blood*, 2006, 107, 4728-4736.
61. DI GIACOMO R.F., HAMMOND W.P., KUNZ L.L., COX P.A. Clinical and pathological features of cyclic hematopoiesis in Grey Collie dogs. *Am. J. Pathol.*, 1983, 111(2),224-233.
62. DILLON A.R., BOUDREAUX M.K. Combined factors IX and XII deficiencies in a family of cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1988, 193(7),833-834.
63. DODDS W.J. Canine factor X (Stuart-Prower factor) deficiency. *J. Lab. Clin. Med.*, 1973,

## Bibliographie

---

82(4), 560-566.

64.DODDS W.J. Further studies of canine von Willebrand's disease. *Blood*, 1975, 45,221-230.

65.DODDS W.J., BROOKS M.B., CATALFAMO J., ERB H., STOKOL T. Responses to von Willebrand factor study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996, 209(11),1238-1240.

66.DUGA S., ASSELTA R., SANTAGOSTINO E., ZEINALI S., SIMONIC T., MALCOVATI M. *et al.* Missense mutations in the human  $\beta$  fibrinogen gene cause congenital afibrinogenemia by impairing fibrinogen secretion. *Blood*, 2000, 95(4),1336-1341.

67.DUNN K.J., NICHOLLS P.K., DUNN J.K., HERRTAGE M.E. Intracranial haemorrhage in a Doberman puppy with von Willebrand disease. *Vet. Rec.*, 1995, 136(25),635-636.

68.EHRHARDT A., XU H., DILLOW A.M., BELLINGER D.A., NICHOLS T.C., KAY M.A. A gene-deleted adenoviral vector results in phenotypic correction of canine hemophilia B without liver toxicity or thrombocytopenia. *Blood*, 2003, 102(7),2403-2411.

69.EVANS J.P., BRINKHOUS K.M., BRAYER G.D., REISNER H.M., HIGH K.A. Canine hemophilia B resulting from a point of mutation with unusual consequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86,10095-10099.

70.EVANS J.P., WATZKE H.H., WARE J.L., STAFFORD D.W., HIGH K.A. Molecular cloning of a cDNA encoding canine factor IX. *Blood*, 1989, 74,207-212.

71.FELDMAN D.G., BROOKS M.B., DODDS W.J. Hemophilia B (factor IX deficiency) in a family of German shepherd dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1995, 206(12),1901-1905.

72.FEWELL J.G., MACLAUGHLIN F., MEHTA V., GONDO M., NICOL F., WILSON E. *et al.* Gene therapy for the treatment of hemophilia B using PINC-formulated plasmid delivered to muscle with electroporation. *Mol. Ther.*, 2001, 3(4),574-583.

73.FITCH R., WARDROP J. Hemophilia A in a German shepherd dog. *Can. Pract.*, 1992, 17(6), 19-23.

74.FOGH J.M., FOGH I.T. Inherited coagulation disorders. *Vet. Clin. North Am. Small.*

## Bibliographie

---

- Anim. Pract.*, 1988, 18(1),231-242.
- 75.FRENCH T.W., FOX L.E., RANDOLPH J.F., DODDS W.J. A bleeding disorder (von Willebrand's disease) in a Himalayan cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, 190(4),437-439.
- 76.FUCHS R.J., LEVIN J., TADEL M., MERRITT W. Perioperative coagulation management in a patient with afibrinogenemia undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2007, 13, 752- 756.
- 77.FUJIKAWA K. Historical perspective of factor XI. *Thromb. Res.*, 2005, 115,441-450.
- 78.FURLANELLO T., CALDIN M., STOCCO A., TUDONE E., TRANQUILLO V., LUBAS G. *et al.* Stability of stored canine plasma for hemostasis testing. *Vet. Clin. Pathol.*, 2006, 35(2), 204-207.
- 79.GALLO-PENN A.M., SHIRLEY P.S., ANDREWS J.L., TINLIN S., WEBSTER S., CAMERON C. *et al.* Systemic delivery of an adenoviral vector encoding canine factor VIII results in short-term phenotypic correction, inhibitor development, and biphasic liver toxicity in hemophilia A dogs. *Blood*, 2001, 97, 107-113.
- 80.GAREWAL H.S., CORRIGAN J.J., DURIE B.G.M., JETER M.A., LOU DAMIANO M. Effect of danazol on coagulation parameters and bleeding in hemophilia. *J. Am. Med. Assoc.*, 1985, 253(8),1154-1156.
- 81.GEORGE J.N., CAEN J.P., NURDEN A.T. Glanzmann's thrombasthenia : the spectrum of clinical disease. *Blood*, 1990, 75(7),1383-1395.
- 82.GERBERB.,TABOADAJ.,LOTHROPJr.C.D.,BUSATO A.,HOSGOODG.,GOODMAN S.A. *et al.* Determination of normal values using an automated coagulation timer for activated coagulation time and its application in dogs with hemophilia. *J. Vet. Intern. Med.*, 1999, 13, 433-436.
- 83.GERMANOS-HADDAD M., NEERMAN-ARBEZ M., DE MOERLOOSE P. Le facteur XI : des déficits constitutionnels à un nouveau schéma de la coagulation. *In : Revue Médicale Suisse.* [En ligne] 07 décembre 2008, [<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=22661>]
- 84.GILES A.R., TINLIN S., BROSSEAU L., HOOGENDOORN H. In vivo studies of the

## Bibliographie

---

- role of factor VII in hemostasis. *Blood*, 1985, 65(5),1197-1200.
85. GOOKIN J.L., BROOKS M.B., CATALFAMO J.L., BUNCH S.E., MUÑANA K.R. Factor X deficiency in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1997, 211(5),576-579.
86. GOREE M., CATALFAMO J.L., ABER S., BOUDREAUX M.K. Characterization of the mutations causing hemophilia B in 2 domestic cats. *J. Vet. Inter. Med.*, 2005, 19,200-204.
87. GRALNICK H.R., RICK M.E. Danazol increases factor VIII and factor IX in classic hemophilia and Christmas disease. *N. Eng. J. Med.*, 1983, 308(23),1393-1395.
88. GREEN R.A., WHITE F. Feline factor XII (Hageman) deficiency. *Am. J. Vet. Res.*, 1977, 38(6), 893-895.
89. GU W., BROOKS M.B., CATALFAMO J.L., RAY J., RAY K. Two distinct mutations cause severe hemophilia B in two unrelated canine pedigrees. *Thromb. Haemost.*, 1999, 82(4), 1270- 1275.
90. GUELFY J.F., DIQUELOU A. L'exploration biologique de l'hémostase chez le chien. *Point Vét.*, 1994-1995, 26(164),755-759.
91. GUELFY J.F., DIQUELOU A. L'hémophilie A du chien. *Point Vét.*, 1996, 28,505-508.
92. GUYADER G. *Dosage des facteurs de la coagulation et de leurs inhibiteurs chez le chien*. Thèse Méd. Vét., Nantes, 1995, n°4, 42p.
93. HABERICHTER S.L., JACOBI P., MONTGOMERY R.R. Critical independent regions in the VWF propeptide and mature VWF that enable normal VWF storage. *Blood*, 2003, 101(4), 1384- 1391.
94. HADJKACEM B., ELLEUCH H., GARGOURI J. Bernard-Soulier syndrome : a novel missense mutation in GPIIb $\beta$  gene affecting GPIIb-IX complex expression. *Ann. Hematol.*, 2008 (en cours d'impression).
95. HALL D.E. The haemostatic mechanism and its components in the dog. *In : Blood coagulation and its disorders in the dog*. Baltimore : Williams and Wilkins, 1972,1-33.
96. HAMOSH A. Vitamin K epoxyde reductase complex, subunit 1 ; VKORC 1. *In : Online Mendelian Inheritance in Man*. [En ligne] 07 décembre 2008, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

## Bibliographie

---

/entrez/ dispomim.cgi?id=608547].

97. HARDING T.C., KOPRIVNIKAR K.E., TU G.H., ZAYEK N., LEW S., SUBRAMANIAN A. *et al.* Intravenous administration of an AAV-2 vector for the expression of factor IX in mice and a dog model of hemophilia B. *Gene Ther.*, 2004, 11,204-213.
98. HARRISSON P., CRAMER E.M. Platelet alpha-granules. *Blood Rev.*, 1993, 7(1),52-62.
99. HAURIE C., PERSON R., DALE D.C., MACKAY M.C. Hematopoietic dynamics in grey collie. *Exp. Hematol.*, 1999, 27,1139-1148.
100. HECQUET D. *Troubles de l'hémostase chez le chat : étude bibliographique.* Thèse Méd. Vét., Toulouse, 2006, n°50, 180p.
101. HESELTINE J.C., PANCIERA D.L., TROYG C., MONROE W.E., BROOKS M.B., FELDMAN B.F. Effect of levothyroxine administration on hemostatic analytes in Doberman Pinschers with von Willebrand disease. *J. Vet. Intern. Med.*, 2005, 19, 523-527.
102. HIGHK A. The leak stop here: platelets as delivery vehicles for coagulation factors. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116(7), 1840-1842.
103. HILL B.L., ZENOBLE R.D., DODDS W.J. Prothrombin deficiency in a Cocker spaniel. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1982, 181(3), 262-263.
104. HOLMES N.G., SHAW S.C., DICKENS H.F., COOMBES L.M, RYDER E.J., LITTLEWOOD J.D. *et al.* Von Willebrand's disease in UK Dobermans : possible correlation of a polymorphic DNA marker with disease status. *J. Small. Anim. Pract.*, 1996, 37(7), 307-308.
105. HORWITZ M., BENSON K.F., PERSON R.E., APRIKYANA G., DALE D.C. Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat. Genet.*, 1999, 23(4), 433-436.
106. HOUGH C., KAMISUE S., CAMERON C., NOTLEY C., TINLIN S., GILES A. *etal.* Aberrant splicing and premature termination of transcription of the FVIII gene as a cause of severe canine hemophilia A : similarities with the intron 22 inversion mutation in human hemophilia. *Thromb. Haemost.*, 2002, 87(4), 659-665.

## Bibliographie

---

107. JACQUEMIN N. Conduite pratique d'une transfusion chez le chien. *Point Vét.*, 1999, 30(202), 539-544.
108. JAYANDHARAN G., VISWABANDYA A., BAIDYA S., NAIR S.C., SHAJIR.V., CHANDY M. *et al.* Molecular genetics of hereditary prothrombin deficiency in Indian patients: identification of a novel Ala362 → Thr (Prothrombin Vellore 1) mutation. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 3(7), 1446-1453.
109. JEDLITSCHKY G., TIRSCHMANN K., LUBENOW L.E., NIEUWENHUIS H.K., AKKERMAN J.W., GREINACHER A. *et al.* The nucleotide transporter MRP4 (ABCC4) is highly expressed in human platelets and present in dense granules, indicating a role in mediator storage. *Blood*, 2004, 104(12), 3603-3610.
110. JERGENS A.E., TURRENTINE M.A., KRAUS K.H., JOHNSON G.S. Buccal mucosa bleeding times of healthy dogs and dogs in various pathologic states, including thrombocytopenia, uremia and von Willebrand's disease. *Am. J. Vet. Res.*, 1987, 48(9), 1337-1342.
111. JIANG H., LILLICRAP D., PATARROYO-WHITE S., LIU T., QIAN X., SCALLAN C.D. *et al.* Multiyear therapeutic benefit of AAV serotypes 2, 6, and 8 delivering factor VIII hemophilia A mice and dogs. *Blood*, 2007, 108, 107-115.
112. JOHNSTONE I.B. Multimeric analysis of von Willebrand factor in animal plasmas using sodium dodecyl sulfate agarose gel electrophoresis, semidry electrotransfer, and immunoperoxidase detection. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1997, 9, 314-317.
113. JOHNSTONE I.B., CRANE S. The effects of desmopressin on plasma factor VII / von Willebrand factor activity in dogs with von Willebrand's disease. *Can. J. Vet. Res.*, 1987, 51, 189-193.
114. JOHNSTONE I.B., CRANE S. Von Willebrand's disease in two families of Doberman pinschers. *Can. Vet. J.*, 1981, 22, 239-243.
115. JOHNSTONE I.B., LOTZF. An inherited platelet function defect in Basset hounds. *Can. Vet. J.*, 1979, 20, 211-215.
116. JOHNSTONE I.B., MORTON J.C., ALLEN D.G. Factor VIII deficiency in a cat. *Can. Vet. J.*, 1987, 28(10), 671-673.

## Bibliographie

---

117. JONES J.B., LANGE R.D., JONES E.S. Cyclic hematopoiesis in a colony of dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1975, 166(4), 365-367.
118. JOSEPHS.A., BROOKS M.B., COCCARIP.J., RIBACKS.C. Hemophilia A in a German shorthaired pointer : clinical presentations and diagnosis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1996, 32, 25-28.
119. KAAE J.A., CALLAN M.B., BROOKS M.B. Hereditary factor VII deficiency in the Alaskan Klee Kai dog. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007, 21, 976-981.
120. KAY M.A., LANDEN C.N., ROTHENBERG S.R., TAYLOR L.A., LELAND F., WIEHLES. *et al.* *In vivo* hepatic gene therapy : complete albeit transient correction of factor IX deficiency in hemophilia B dogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, 91, 2353-2357.
121. KEMBALL-COOK G., TUDDENHAM E.G.D., WACEY A.I. The factor VIII structure and mutation resource site : HAMSTeRS Version 4. *Nucleic Acids Res.*, 1998, 26(1), 216-219.
122. KIER A.B., BRESNAHAN J.F., WHITE F.J., WAGNER J.E. The inheritance pattern of factor XII (Hageman) deficiency in domestic cats. *Can. J. Comp. Med.*, 1980, 44, 309-314.
123. KIER A.B., MCDONNELL J.J., STERN A. The Arthus reaction in cats deficient in Hageman factor (factor XII). *J. Comp. Path.*, 1990, 102, 33-47.
124. KNOWLER C., GIGER U., DODDS W.J., BROOKS M.B. Factor XI deficiency in Kerry Blue Terriers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994, 205(11), 1557-1561.
125. KOS., TANAKAI., KANEHIROH., KANOKOGIH., ORIJ., SHIMAM. *etal.* Preclinical experiment of auxiliary partial orthotopic liver transplantation as a curative treatment for hemophilia. *Liver Transpl.*, 2005, 11(5), 579-584.
126. KO S., TANAKA I., KANOKOGI H., KANEHIRO H., OKAYAMA J., ORI J. *etal.* Efficacy of auxiliary partial orthopedic liver transplantation for cure of hemophilia in a canine hemophilia A model. *Transplant. Proc.*, 2005, 37, 1131-1133.
127. KRAMER J.W., DAVIS W.C., PRIEUR D.J. The Chédiak-Higashi syndrome of cats. *Lab. Invest.*, 1977, 36(5), 554-562.

## Bibliographie

---

128. KRAMER J.W., VENTAP.J., KLEINS.R., CAOY., SCHALLW.D., YUZBASIYAN-GURKAN V. A von Willebrand's factor genomic nucleotide variant and polymerase chain reaction diagnostic test associated with inheritable type-2 von Willebrand's disease in a line of German shorthaired pointer dogs. *Vet. Pathol.*, 2004, 41, 221-228.
129. KRISTENSEN A.T., EDWARDS M.L., DEVEY J. Potential uses of recombinant human factor VIIa in veterinary medicine. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2003, 33(6), 1437-1451.
130. KUPKER H.G., HANNA B.L., KINNE D.R. Congenital factor VII deficiency with normal Stuart activity : clinical, genetic and experimental observations. *Blood*, 1960, 15, 146-163.
131. LACOSTES. *L'hémophilie A et B chez le chien et le chat. Etude bibliographique*. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 2000, n°59, 210 p.
132. LANGDELL R.D., WAGNER R.H., BRINKHOUS K.M. Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting test : presumption test for hemophilic and simple one-stage antihemophilic factor assay procedure. *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, 41, 637-647.
133. LANZA F. Bernard-Soulier syndrome (Hemorrhagic parous thrombocytic dystrophy). *Orphanet J. Rare Dis.*, 2006, 1, 46.
134. LEONC., ALEXM., KLOCKEA., MORGENSTERNE., MOOSBAUER C., ECKLYA. *et al.* Platelet ADP receptors contribute to the initiation of intravascular coagulation. *Blood*, 2003, 103(2), 594-600.
135. LIPSCOMB D.L., BOURNE C., BOUDREAUX M.K. Two genetic defects in  $\alpha$ IIb are associated with type I Glanzmann's thrombasthenia in a Great Pyrenees dog : a 14-base insertion in exon 13 and a splicing defect of intron 13. *Vet. Pathol.*, 2000, 37, 581-588.
136. LITTLEWOOD J.D. Haemophilia A (factor VIII deficiency) in German shepherd dogs. *J. Small Anim. Pract.*, 1988, 29, 117-128.
137. LITTLEWOOD J.D. Haemophilia A (Factor VIII deficiency) in the cat. *J. Small Anim. Pract.*, 1986, 27, 541-546.
138. LITTLEWOOD J.D., EVANS R.J. A combined deficiency of factor VIII and contact activation defect in a family of cats. *Br. Vet. J.*, 1990, 146, 30-35.
139. LITTLEWOOD J.D., MATIC S.E., SMITH N. Factor IX deficiency (haemophilia B,

## Bibliographie

---

- Christmas disease) in a crossbred dog. *Vet. Rec.*, 1986, 118,400-401.
140. LITTLEWOOD J.D., SHAW S.C., COOMBES L.M. Vitamin K-dependent coagulopathy in a british devon rex cat. *J. Small. Anim. Pract.*, 1995, 36,115-118.
141. LÓPEZ J.A., ANDREWS R.K., AFSHAR-KHARGHAN V., BERNDT M.C. Bernard-Soulier syndrome. *Blood*, 1998, 91(12), 4397-4418.
142. LOTHROP C.D., CANDLER R.V., PRATT H.L., URSO I.M., JONES J.B., CARROLL R.C. Characterization of platelet function in cyclic hematopoietic dogs. *Exp. Hematol.*, 1991, 19(9), 916-922.
143. LOZIER J.N., DUTRA A., PAKE., ZHOU N., ZHENG Z., NICHOL S.T.C. *et al.* The Chapel Hill hemophilia A dog colony exhibits a factor VIII gene inversion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2002, 99(20), 12991-12996.
144. LUND J.E., PADGETT G.A., OTT R.L. Cyclic neutropenia in Grey Collie dogs. *Blood*, 1967, 29(4), 452-461.
145. MACPHERSON R., SCHERER J., ROSS M.L., GENTRY P.A. Factor VII deficiency in a mixed breed dog. *Can. Vet. J.*, 1999, 40, 503-505.
146. MADDISON J.E., WATSON A.D.J., EADE I.G., EXNER T. Vitamin K-dependent multifactor coagulopathy in devon rex cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, 197(11), 1495-1497.
147. MAGGIO-PRICE L., DODDS W.J. Factor IX deficiency (Hemophilia B) in a family of British shorthair cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1993, 203(12), 1702-1704.
148. MANSELL P.D., PARRY B.W. Carrier detection in human and canine haemophilia A. *Vet. Bull.*, 1992, 62(10), 999-1007.
149. MANSELL P.D., PARRY B.W., ANDERSON G.A. Detection of canine carriers of haemophilia A using factor VIII activity and von Willebrand factor antigen concentration. *Prev. Vet. Med.*, 1993, 16, 133-139.
150. MARCUS A.J., BROEKMAN M.J., DROSOPOULOS J.H.F., ISLAM N., ALYONYCHEVA T.N., SAFIER L.B. *et al.* The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99(6), 1351-1360.

## Bibliographie

---

151. MARRON B.M., ROBINSON J.L., GENTRY P.A., BEEVER J.E. Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holstein cattle. *Anim. Genet.*, 2004, 35(6),454-456.
152. MASON D.J., ABRAMS-OGG A., ALLEN D., GENTRY P.A., GADD K.R. VitaminK- dependent coagulopathy in a Black Labrador retriever. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, 16, 485-488.
153. MAUSERA.E., WHITLARK J., WHITNEY K.M., LOTHROP J.R.C.D. A deletion mutation causes hemophilia B in Lhasa Apso dogs. *Blood*, 1996, 88(9), 3451-3455.
154. MCCONNELL M.F. *Haemostatic diagnostic techniques*. In : DAY M., MACKIN A., LITTLEWOOD J. Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine. British Small Anim. Vet. Assoc. 2000, 173-181.
155. McKUSICK V.A. Gamma-glutamyl carboxylase ; GGCX. In : *Online Mendelian Inheritance in Man*. [En ligne] 07 décembre 2008, [[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=137167&a=137167\\_AllelicVariant0001](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=137167&a=137167_AllelicVariant0001)]
156. MEDHAFFARM., ELLOUMIM., GUERMAZIS., KALLELC., MSEDDESS., BELLAJH. et al. Déficit congénital en facteur XIII de la coagulation dans le sud tunisien. *Patho. Bio.*, S4, 2006, 349-352.
157. MEIJERS J.C.M., TEKELENBURG W.L.H., BOUMA B.N., BERTINA R.M., ROSENDAAL F.R. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N. Eng. J. Med.*, 2000, 342(10), 696-701.
158. MEYERS K.M., HOPKINS G., HOLMSEN H., BENSON K., PRIEUR D.J. Ultrastructure of resting and activated storage pool deficient platelets from animals with the Chédiak-Higashi syndrome. *Am. J. Physiol.*, 1982, 364-376.
159. MILLS J.M., LABUCR H., LAWLEY M.J. Factor VII deficiency in an Alaskan malamute. *Aus. Vet. J.*, 1997, 17(5), 320-322.
160. MISCHKE R. Activated partial thromboplastin time as a screening test of minor or moderate coagulation factor deficiencies for canine plasma : sensitivity of different commercial reagents. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 2000, 12, 433-437.
161. MONAHAN P.E., SAMULSKI R.J., TAZELAAR J., XIAO X., NICHOLS T.C., BELLINGER D.A. et al. Direct intramuscular injection with recombinant AAV

## Bibliographie

---

- vectors results in sustained expression in a dog model of hemophilia. *Gene Ther.*, 1998, 5, 40-49.
162. MORALES F., COUTO C.G., IAZBIK M.C. Effects of 2 concentrations of sodium citrate on coagulation test results, von Willebrand factor concentration, and platelet function in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2007, 21, 472-475.
163. MOSER J., MEYERS K.M., RUSON R.H. Inheritance of von Willebrand factor deficiency in Doberman pinschers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996, 209(6), 1103-1106.
164. MOUNTJ.D., HERZOG R.W., TILLSON D.M., GOODMAN S.A., ROBINSON N., MCCLELAND M.L. *et al.* Sustained phenotypic correction of haemophilia B dogs with a factor IX null mutation by liver-directed gene therapy. *Blood*, 2002, 99, 2670-2676.
165. MURTAUGH R.J., DODDS W.J. Hemophilia A in a female dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1988, 193(3), 351-352.
166. NAGLED L., KARIM A., WOOLFE A., HOLMGREN L., BORK P., MISUMI D. *et al.* Identification and mutation analysis of the complete gene for Chediak-Higashi syndrome. *Nat. Genet.*, 1996, 14(3), 307-311
- NAKATAM., SAKAI M., SAKAI T. Hemophilia B in crossbred malted dog. *J. Vet. Med. Sci.*, 2006, 68(11), 1223-1224.
167. NAKAZAWA F., KANNEMEIER C., TRUSHEIM H., KOYAMA T., PREISSNER K.T. An intracellular cofactor of Factor VII activating protease (FSAP) functions as an initiator of blood coagulation. *J. Thromb. Haemost.*, 2003, 1, supplement 1.
168. NICHOLSON C., BELLINGER D.A., REDDICK R.L., SMITHS V., KOCH G.G., DAVIS K. *et al.* The roles of von Willebrand factor and factor VIII in arterial thrombosis : studies in canine von Willebrand disease and hemophilia A. *Blood*, 1993, 81(10), 2644-2651.
169. NICOLAS M. In : *Hematoweb, l'hématologie en ligne !* [En ligne] Consultée le 07 décembre 2008, [<http://www.hematoweb.org/fiches.php>].
170. NINKOVIC I., WHITE J.G., RANGEL-FILHO A., DATTA Y.H. The role of Rab38 in platelet dense granule defects. *J. Thromb. Haemost.*, 2008, 6(12), 2143-2151.
171. NURDEN A.T. Glanzmann thrombasthenia. *Orph. J. Rare Dis.*, 2006, 1(10).
172. O'MARCAIGH A.S., NICHOLS W.L., HASSINGER N.L., MULLINS J.D., MALLOUH A.A., GILCHRIST G.S. *et al.* Genetic analysis and functional

## Bibliographie

---

- characterization of prothrombins Corpus Christi (Arg382-Cys), Dhahran (Arg271-His), and hypoprothrombinemia. *Blood*, 1996, 88(7), 2611-2618.
173. OMIA (Online Mendelian Inherited in Animals) [En ligne] Consultée le 07 décembre 2008, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omia/>].
174. OMIM (Online Mendelian Inherited in Man) [En ligne] Consultée le 07 décembre 2008, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>].
175. OLSEN E.H.N., MCCAIN A.S., MERRICKS E.P., FISCHER T.H., DILLON I.M., RAYMER R.A. *et al.* Comparative response of plasma VWF in dogs to up-regulation of VWF mRNA by interleukin-11 Weiber-Palade body release by desmopressin (DDAVP). *Blood*, 2003, 102(2), 436-441.
176. PARRY B.W., HOWARD M.A., MANSELL P.D., HOLLOWAY S.A. Haemophilia in German shepherd dog. *Aust. Vet. J.*, 1988, 65(9), 276-279.
177. PATHAK E. Type 3 von Willebrand's disease in a Shetland sheepdog. *Can. Vet. J.*, 2004, 45, 685-687.
178. PEROUC.M., MOOREK.J., NAGLED.L., MISUMID.J., WOOLFE.A., McGRAILS.H. *et al.* Identification of the murine beige gene by YAC complementation and positional cloning. *Nat. Genet.*, 1996, 13(3), 303-308.
179. PETERSONM.E., DODDSW.J. Factor IX deficiency in an Alaskan malamute. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1979, 174, 1326-1327.
180. POLLER L., THOMSON J.M., SEAR C.H., THOMAS W. Identification of a congenital defect of factor VII in a colony of beagle dogs : the clinical use of the plasma. *J. Clin. Path.*, 1971, 24, 626-632.
181. PONS P. *Exploration de la coagulation plasmatique chez le chien : essai du SCA 2000.* Thèse Méd. Vét., Toulouse, 2002, n°58, 41p.
182. PONTOIS M. Troubles héréditaires de l'hémostase chez le chien. *Encyclopédie Vétérinaire*, 1992, Biologie clinique 0400.
183. POON M.C., DEMERS C., JOBIN F., WU J.W.Y. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood*, 1999, 94(11), 3951- 3953.
184. PRIEUR D.J., COLLIER L.L. Chédiak-Higashi syndrome. *Am. J. Pathol.*, 1978, 90(2),

## Bibliographie

---

- 533- 536.
185. RAYMONDS.L., JONES D.W., BROOKS M.B., DODDS W.J. Clinical and laboratory features of a severe form of von Willebrand disease in Shetland sheepdogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, 197(10), 1342-1346.
186. RIEGER M., SCHWARTZ H.P., TURECEK P.L., DORNER F., VANMOURIKJ.A., MANNHALTER C. Identification of mutations in the canine von Willebrand factor gene associated with type III von Willebrand disease. *Thromb. Haemost.*, 1998, 80(2), 332-337.
187. RIEHL J., OKURA M., MIGNOT E., NISHINO S. Inheritance of von Willebrand's disease in a colony of Doberman Pinschers. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, 61(2), 115-120.
188. RINGOT D. *La maladie de von Willebrand chez le chien. Etude bibliographique.* Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1998, n°104, 158 p.
189. RUIZ C., LIU C.Y., SUN Q.H., SIGAUD-FIKS M., FRESSINAUD E., MULLER J.Y. *et al.* A point mutation in the cysteine-rich domain of glycoprotein (GP) IIIa results in the expression of a GPIIb-IIIa ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3) integrin receptor locked in a high-affinity state and a Glanzmann thrombasthenia-like phenotype. *Blood*, 2001, 98(8), 2432-2441.
190. RUSSELL K.E., OLSEN E.H., RAYMER R.A., MERRICKS E.P., BELLINGER D.A., READ M.S. *et al.* Reduced bleeding events with subcutaneous administration of recombinant human factor IX in immune-tolerant hemophilia B dogs. *Blood*, 2003, 102, 4393-4398.
191. SARKAR., TETREAU L., GAOG., WANG L., BELL P., CHANDLER R. *et al.* Total correction of hemophilia A mice with canine FVIII using an AAV 8 serotype. *Blood*, 2004, 103, 1253-1260.
192. SCALLAN D., LILLICRA P., JIANG H., QIAN X., PATARROYO-WHITE S.L., PARKER A.E. *et al.* Sustained phenotypic correction of canine hemophilia A using an adeno-associated viral vector. *Blood*, 2003, 102(6), 2031-2037.
193. SCHALM O.W., JAIN N.C., CARROLL E.J. Blood coagulation and fibrinolysis. *In* : *Veterinary hematology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lea and Febiger, 1975, 284-300.
194. SHEN W.Z., DING Q.L., JIN P.P., WANG X.F., JIANG Y.Z., LI S.M. *et al.* A novel

## Bibliographie

---

- Pro126His  $\beta$  propeller mutation in integrin  $\alpha$ IIb causes Glanzmann thrombasthenia by impairing progression of pro- $\alpha$ IIb $\beta$ 3 form endoplasmic reticulum of Golgi. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2008, 7 pages (non publié).
195. SHERDING R.G., DI BARTOLA S.P. Hemophilia B (factor IX deficiency) in an old English sheepdog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1980, 176,141-142.
196. SHI Q., WILCOX D.A., FAHS S.A., WEILER H., WELLS C.W., COOLEY B.C. *et al.* Factor VIII ectopically targeted to platelets is therapeutic in hemophilia A with high-titer inhibitory antibodies. *J. Clin. Invest.*, 2006, 116(7), 1974-1982.
197. SOUTEB.A., ULRICH M.M., WATSON A.D., MADDISON J.E., EBBERINK R.H., VERMEER C. Congenital deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors due to a defective vitamin K-dependent carboxylase in Devon Rex cats. *Thromb. Haemost.*, 1992, 68(5), 521-525.
198. SPRONKH.M.H., FARAHR.A., BUCHANANG.R., VERMEER C., SOUTEB.A.M. Novel mutation in the  $\gamma$ -glutamyl carboxylase gene resulting in congenital combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors. *Blood*, 2000, 96(10), 3650-3652.
199. SPURLING N.W., BURTON L.K., PILLING T. Canine factor VII deficiency : experience with a modified thrombotest method in distinguishing between the genotypes. *Res. Vet. Sci.*, 1974, 16, 228-239.
200. SPURLING N.W., PEACOCK R., PILLING T. The clinical aspects of canine factor VII deficiency including some case histories. *J. Small Anim. Pract.*, 1974, 15,229-239.
201. STOKOL T., PARRY B.W., MANSELL P.D. Von Willebrand disease in Doberman dogs in Australia. *Austr. Vet. J.*, 1995, 72(7),257-262.
202. STOKOL T., PARRY B.W., MANSELL P.D., RICHARDSON J.L. Hemorrhachis associated with hemophilia A in three German shepherd dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1994, 30, 239- 243.
203. STORBR., MARCHIOROT.L., GRAHAM T.C., WILLEMING., HOUGIE C., THOMAS E.D. Canine hemophilia and hematopoietic grafting. *Blood*, 1972, 40, 234-238.
204. TABLINF., WALKERN.J., KLEINS.D., FIELD C.L., CROWE J.H. Animal models for studies on cold-induced platelet activation in human beings. *J. Lab. Clin. Med.*, 2000,

## Bibliographie

---

- 135(4), 339-346.
205. TATSUMIK., OHASHIK., KATAOKAM., TATENOC., SHIBATAM., NAKAH. *etal.*  
Successful in vivo propagation of factor IX-producing hepatocytes in mice : potential for cell- based therapy in haemophilia B. *Thromb. Haemost.*, 2008, 99(5), 799-800.
206. TCHERNEVA E., HUFF A.M., GIGER U. Coagulation factor XI deficiency in Kerry blue terrier dogs is caused by an exonic sine insertion. *J. Vet. Intern. Med.*, 2006, 20(3), 767, abstract.
207. TOLMACHOVA T., ABRINK M., FUTTER C.E., AUTHI K.S., SEABRA M.C. Rab27b regulates number and secretion of platelet dense granules. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2007, 104(14), 5872-5877.
208. TROXEL M.T., BROOKS M.B., ESTERLINE M.L. Congenital factor XI deficiency in a domestic shorthair cat. *J. Am. Anim Hosp. Assoc.*, 2002, 38, 549-553.
209. TROY G.C. An overview of hemostasis. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.*, 1988, 18(1), 5-20.
210. TURECEK P.L., GRITSCH H., PICHLER L., AUER W., FISCHER B., MITTERER A. *etal.*  
*In vivo* characterization of recombinant von Willebrand factor in dogs with von Willebrand disease. *Blood*, 1997, 90, 3555-3567.
211. TURRENTINE M.A., HAHN A.W., JOHNSON G.S. Factor VIII complex in canine plasma after submaximal treadmill exercise. *Am. J. Vet. Res.*, 1986, 47, 39-42.
212. VANBOVEN H.H., OLDS R.J., THEINS L., REITSMAP H., LANED A., BRIETE. *etal.*  
Hereditary antithrombin deficiency : heterogeneity of the molecular basis and mortality in dutch families. *Blood*, 1994, 84(12), 4209-4213.
213. VANHYLCKAMA V.LIEGA., VANDERLINDEN I.K., BERTINAR M., ROSENDAAL F.R. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood*, 2000, 95(12), 3678- 3682.
214. VANOOSTB.A., VERSTEEGS.A., SLAPPENDEL R.J. DNA testing for type II von Willebrand disease in Dutch kookier dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2004, 18, 282-288.
215. VENTAP.J., LIJ., YUZBASIYAN-GURKAN V., BREWERG.J., SCHALL W.D. Mutations causing von Willebrand's disease in Scottish terriers. *J. Vet. Intern. Med.*, 2000, 14(1),

## Bibliographie

---

- 10-19.
216. VERLANDER J.W., GORMAN N.T., DODDS W.J. Factor IX deficiency (hemophilia B) in a litter of Labrador retrievers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1984, 185(1),83-84.
217. VERSTEEGS.A.,EVERTSR.E.,SHAPPENDEL R.J.,VANOOSTB.A.Genetic and physical ordering of polymorphic DNA markers in the region of the canine von Willebrand factor gene. *Anim. Gen.*, 2000, 31, 414-415.
218. VETTORE S., SCANDELLARI R., MORO S., LOMBARDI A.M., SCAPIN M., RANDIM.L. et al. Novel point mutation in a leucine-rich repeat of the GPIIb $\alpha$  chain of the platelet von Willebrand factor receptor, GPIIb/IX/V, resulting in an inherited dominant form of Bernard- Soulier syndrome affecting two unrelated families : the N41H variant. *Haematologica*, 2008, 93, 1743-1747..
219. WEI M.L. Hermansky-Pudlak syndrome : a disease of protein trafficking and organelle function. *Pigment Cell Res.*, 2005, 19,19-42.

## Résumé

Après un rappel des mécanismes de l'hémostase et de son exploration, cette étude bibliographique dresse un bilan des connaissances actuelles, des traitements et des futures orientations de la recherche pour les troubles héréditaires de l'hémostase chez les carnivores domestiques. Dans un premier temps, les thrombopathies constitutionnelles et la maladie de vonWillebrand, troubles de l'hémostase primaire.

Enfin, les troubles héréditaires de la coagulation notamment les hémophilies A et B sont décrits dans une dernière partie.

### ملخص:

بعد التذكير بآليات التخثر الدموي واستكشافها مخبرياً، أمدتنا هذه الدراسة معلومات حالية للعلاج ووضعت آفاق مستقبلية في مجال البحث في اختلالات التخثر الدموي الموروث عند آكلات اللحوم الأليفة من جهة، وأمراضها المتعددة من جهة أخرى.

في الأخير، قامت الدراسة بوصف الإيمونوفيليا (أ) و(ب) إضافة إلى حالات التخثر الدموي.