

Approche diagnostique et thérapeutique des troubles de l'hémostase chez le cheval

Face à des signes cliniques de trouble de l'hémostase, il convient d'abord d'identifier les déficits fonctionnels présents avant d'en rechercher l'étiologie et d'instaurer des mesures thérapeutiques.

Les mécanismes de la fonction hémostatique et les causes de ses perturbations ont été décrits dans un premier article⁽¹⁾.

Dans cette seconde partie, les moyens du diagnostic fonctionnel et étiologique et les principes de traitement des troubles de l'hémostase chez les équidés vont être abordés.

Approche diagnostique

Des circonstances très variées peuvent conduire à suspecter une perturbation de l'hémostase chez un cheval :

- des saignements spontanés, même modérés, sans cause identifiable (épistaxis, hématurie, méléna, hyphéma, hémarthrose) ;
 - la formation d'hématomes sous-cutanés lors de traumatismes mineurs ou de ponctions veineuses correctement réalisées ;
 - des saignements capillaires de durée inhabituelle sur une plaie simple, exempte de lésion vasculaire étendue ou après un traumatisme bénin sur une muqueuse (**photo 1**) ;
 - la formation de thromboses vasculaires sans phlébite associée ;
- C'est souvent la répétition de ces incidents, *a priori* banals, qui peut laisser suspecter un déficit de la fonction hémostatique.

❖ Éléments à retenir

- > Le temps de saignement est le seul test fonctionnel de l'hémostase primaire accessible en pratique, mais sa réalisation et son interprétation restent délicates.
- > Le temps de Quick explore les voies extrinsèque et commune de la coagulation. Son augmentation est l'anomalie de l'hémostase dont la survenue est la plus précoce lors d'insuffisance hépatique, de déficience en vitamine K ou de traitement à l'héparine.
- > La chute du taux plasmatique d'antithrombine III et l'augmentation des produits de dégradation de la fibrine sont les marqueurs précoces de la coagulation intravasculaire disséminée.

> Les affections héréditaires de l'hémostase sont rares chez le cheval. Elles peuvent être suspectées lors d'augmentation du seul temps de céphaline activée, ou d'allongement du temps de saignement sans anomalie de la numération plaquettaire

❖ Auteurs

Valérie Deniau*,
Anne Couroucé-Malblanc**

* Clinique vétérinaire de Grosbois, domaine de Grosbois, 94470 Boissy-Saint-Léger

** Cisco, Oniris, École nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation de Nantes-Atlantique, Atlanpôle La Chantrerie BP 44607, 44307 Nantes Cedex 3

Article accepté le 30 mai 2013

La présence de pétéchies sur les muqueuses est généralement révélatrice d'un trouble de l'hémostase primaire ou d'une vasculite. Ces micro-hémorragies sous-conjonctivales résultent d'une fragilisation de l'intégrité vasculaire et/ou d'une incapacité de l'organisme à colmater les fuites capillaires qui surviennent en permanence de façon physiologique. Une thrombocytopénie peut être en cause lorsqu'elle est assez sévère (numération plaquettaire inférieure à $30 \times 10^9/l$) [22, 26]. Les zones privilégiées d'observation des pétéchies sont les muqueuses nasales et oculaires, et, secondairement, les muqueuses buccales et génitales. Les autres signes évocateurs de troubles de l'hémostase sont la présence d'hématomes sous-cutanés étendus, d'hémarthroses, d'un saignement anormalement prolongé sur une plaie

chirurgicale ou à la suite d'une ponction veineuse (**photo 2**). Cependant, ces symptômes ne sont pas spécifiques. Seuls les tests fonctionnels permettent d'identifier précisément laquelle des deux étapes de l'hémostase est déficiente, si ce n'est les deux.

L'apparition de thromboses vasculaires multiples et/ou étendues chez un cheval atteint d'une affection digestive ou septique majeure est fortement évocatrice d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Celle-ci peut également être suspectée lors d'apparition de signes de fourbure, de coliques (ischémie digestive) ou d'azotémie aiguë (thrombose rénale).

Dans ces situations, les examens complémentaires à mettre en œuvre ont deux objectifs successifs : en l'occurrence, confirmer la présence d'un trouble de l'hémostase et rechercher sa ou ses causes.

⁽¹⁾ Voir l'article "Rappel sur la fonction hémostatique, les causes et les mécanismes de ses perturbations" des mêmes auteurs. Prat. Vét. Équine. 2013;177(45):51-57.

Tests fonctionnels

Temps de saignement

Le temps de saignement évalue l'hémostase primaire. Il consiste à mesurer le



Photo 1.

Un saignement inhabituellement prolongé après un traumatisme bénin de la muqueuse nasale peut être l'un des premiers signes de troubles de l'hémostase.

Cliché : Clinique de Grosbois.



Photo 2.

Les hématomes, les suffusions sous-cutanées et les hémarthroses sont des signes évocateurs de troubles de l'hémostase.

Cliché : Clinique de Grosbois.

délai de formation du clou plaquettaire, matérialisé par l'arrêt de l'écoulement du sang capillaire à travers une petite entaille cutanée (**tableaux 1 et 2**). Il peut être réalisé sur la muqueuse labiale, la peau de l'encolure ou sur celle de la partie proximale du canon, préalablement tondue et désinfectée [19, 26]. Une entaille est pratiquée avec une aiguille fine de 19 G ou de 21 G, ou avec un instrument SimPlate® pour faire perler une goutte de sang [19, 23]. Celle-ci est délicatement recueillie sur un papier absorbant, sans toucher la peau ou la muqueuse, pour ne pas abîmer le clou plaquettaire en formation. L'opération est répétée jusqu'à l'arrêt de la formation des gouttes de sang. La durée normale du temps de saignement chez un cheval adulte est de l'ordre de 4 à 7 minutes. La même procédure effectuée chez un cheval témoin peut aider à interpréter le résultat. Le temps de saignement est prolongé en général au-delà de 10 minutes lors de thrombocytopénie (taux plaquettaire inférieur à $40 \times 10^9/l$) [1, 22, 26]. Dans les cas décrits de thrombasthénie, il est très nettement allongé (supérieur à 60 minutes) [9, 16].

En pratique, ce test est délicat à interpréter et assez peu mis en œuvre. Le vétérinaire demande souvent directement une numération plaquettaire. Cependant, le temps de saignement constitue le seul examen fonctionnel de l'hémostase primaire réalisable en première intention et reste indiqué pour toute exploration approfondie de l'hémostase, avec ou sans anomalie de la numération thrombocytaire. Des tests de laboratoire évaluent les paramètres fonctionnels plaquettaires (agrégation, activation) sur des échantillons sanguins. Cependant, ils sont encore peu disponibles pour les vétérinaires.

Temps de coagulation

Les temps de coagulation évaluent de façon spécifique chaque voie de la cascade de coagulation. La fiabilité de leur mesure est dépendante des conditions de prélèvement et de traitement de l'échantillon, par exemple un tube citraté, centrifugé dans la demi-heure et analysé dans les 4 heures suivantes, ou congelé et envoyé par transport rapide sous couvert du froid [19]. Le prélèvement veineux ne doit pas contenir

de particules tissulaires susceptibles d'activer la coagulation. Il convient que la ponction veineuse soit franche. Idéalement, deux tubes Vacutainer® sont remplis successivement, mais seul le second est utilisé [19]. Certains laboratoires demandent également de coupler le prélèvement avec celui d'un cheval témoin prélevé et préparé dans les mêmes conditions. Un allongement du temps de coagulation du cheval de plus de 25 % par rapport au témoin est alors considéré comme significatif.

Temps de Quick

Le temps de Quick (temps de prothrombine) explore les voies extrinsèque et commune de la coagulation, c'est-à-dire les facteurs II, V, VII, X, le facteur tissulaire et le fibrinogène. Il consiste à mesurer le temps de coagulation à 37 °C d'un plasma citraté recalcifié en présence de thromboplastine tissulaire, qui déclenche l'activation du facteur VII. Un temps de Quick anormalement long, au-delà de 15 secondes en moyenne, est la première anomalie de l'hémostase observée lors d'intoxication aux anticoagulants coumariniques, de déficience en vitamine K, d'insuffisance hépatique ou de traitement à l'héparine [15, 19, 22, 23].

Temps de céphaline activée

Le temps de céphaline activée (TCA, *activated partial thromboplastin time*) évalue l'intégrité de la voie intrinsèque de la coagulation, à savoir les facteurs II, VIII, IX, X, XI, XII et le fibrinogène. Il est anormal au-delà d'environ 64 secondes [19]. L'allongement du TCA survient plus tardivement que celui du temps de Quick dans la plupart des déficiences acquises de la coagulation, en raison de la demi-vie plus longue des facteurs testés.

Un TCA anormalement long avec un temps de Quick normal évoque une déficience spécifique des facteurs VIII, IX ou de la kallikréine. Une affection héréditaire est alors à suspecter [19, 23].

Temps de thrombine

Le temps de thrombine qui évalue la dernière phase de la voie commune de la coagulation, c'est-à-dire la transformation du fibrinogène en fibrine, est moins souvent utilisé. Il est augmenté lors

d'hypofibrinogénémie, d'administration d'héparine ou de produits de dégradation de la fibrine (PDF) abondants qui inhibent l'action de la thrombine, comme c'est le cas lors de CIVD [26].

Dosages des principaux agents de l'hémostase

Lorsque les tests fonctionnels révèlent une anomalie de l'une ou de plusieurs

des étapes de l'hémostase, il est possible d'en rechercher la nature par des dosages des principaux composants sanguins impliqués dans cette fonction.

Numération plaquettaire

La numération plaquettaire est réalisée sur tube EDTA avec les mêmes précautions de prélèvement que pour les temps de coagulation. Le comptage

doit être réalisé le plus rapidement possible sur un sang conservé à température ambiante.

La formation d'agrégats plaquettaires fausse fréquemment la numération plaquettaire par les compteurs automatiques. La répétition de la mesure sur un prélèvement en tube citraté et/ou une lecture sur lame sont indispensables pour confirmer une thrombocytopénie.

Tableau 1 : Principaux tests diagnostiques de la fonction hémostatique

	Fonction explorée	Prélèvement	Valeurs normales	Réalisation
Test fonctionnels				
Temps de saignement	Hémostase primaire		◁ 7 min	Vétérinaire (attention à la technique)
Temps de formation du caillot	Hémostase II	Tube sec	◁ 15 min	Vétérinaire (valeurs aléatoires)
Temps de Quick (temps de prothrombine)	Hémostase II (voie extrinsèque)	Plasma citraté ^(a)	◁ 15 s	• Laboratoire non spécialisé • Parfois, tube témoin nécessaire
Temps de céphaline activée (temps de thromboplastine partielle activée)	Hémostase II (voie intrinsèque)	Plasma citraté ^(a)	◁ 90 s	
Dosages complémentaires				
Numération plaquettaire	Hémostase I	EDTA/citrate	100 à 300 10 ⁹ /l	Possible sur automate, mais parfois valeurs basses par artefact
Antithrombine III	Hémostase II	Plasma citraté ^(a)	26 à 75 %	Laboratoire spécialisé en biochimie vétérinaire
Produits de dégradation de la fibrine	Fibrinolyse	Plasma citraté ^(a)	0 à 16 µg/ml	
Facteur anti-hémophilique B	Hémostase II	Plasma citraté ^(a)		

(1) Sang prélevé sur citrate, centrifugé, et plasma recueilli sur tube sec et congelé avant envoi.

Tableau 2 : Anomalies retrouvées dans les principales affections perturbant l'hémostase

Paramètres biochimiques	Coagulation intra-vasculaire disséminée	Thrombocytopénie à médiation immune	Intoxication aux rodenticides et insuffisance hépatique	Hémo-philie A	Maladie de von Willebrand	Thromb-asthénie
Thrombocytes	N puis ↓	↓	N	N	N	N
Temps de Quick	N puis ↑	N	↑			
Temps de céphaline activée	N puis ↑	N	N puis ↑	↑	N ou ↑	N
Temps de saignement	N puis ↑	↑ si sévère	N	N	↑	↑
PDF	↑	N	N	N	N	N
Antithrombine III	↓					

N : normal ; ↑ : augmentation ; ↓ : diminution ; PDF : produits de dégradation de la fibrine.



Photo 3.

Un prélèvement de moelle osseuse au sternum permet d'évaluer la population mégacaryocytaire lors de thrombopénie persistante.

Cliché : Clinique de Grosbois.

Une thrombocytopénie modérée (de $40 \times 10^9/l$ à $90 \times 10^9/l$) n'a pas toujours de répercussion fonctionnelle sur l'hémostase primaire et est parfois observée en l'absence de signes cliniques ou d'allongement du temps de saignement [1, 22, 26].

Un temps de saignement prolongé qui s'accompagne d'une numération plaquettaire normale s'explique soit par une erreur technique, soit, plus rarement, par une affection altérant les capacités d'agrégation ou d'activation plaquettaire, comme la thrombasthénie de Glanzmann ou la maladie de von Willebrand [2, 14, 16]. Cette dernière peut être confirmée par le dosage spécifique du facteur de von Willebrand [26].

Dosage du fibrinogène plasmatique

La mesure du fibrinogène plasmatique fait également partie du bilan classique de l'hémostase.

L'intervalle de référence dépend de la technique utilisée.

Le fibrinogène plasmatique est bas lors de syndrome fibrinolytique dominant comme en phase évoluée de CIVD. La synthèse hépatique du fibrinogène est aussi stimulée par tout processus inflammatoire chronique, qu'il soit d'origine septique, néoplasique ou immunitaire.

La fibrinogénémie est donc la résultante de très nombreux mécanismes, ce qui rend son interprétation assez délicate dans le cadre de l'exploration de l'hémostase *stricto sensu*.

Produits de dégradation de la fibrine

La concentration plasmatique des PDF s'élève en situation de fibrinolyse anormalement intense. Une concentration de 20 à 40 $\mu g/ml$ n'est pas pathogénomique, et peut être observée lors de thrombose vasculaire, d'une insuffisance hépatique avec une réduction de l'activité phagocytaire ou de fibrinolyse primaire, tandis qu'une concentration supérieure à 40 $\mu g/ml$ est fortement évocatrice de CIVD [19]. La concentration sanguine en PDF englobe les produits de dégradation de la fibrine par la plasmin et ceux du fibrinogène par la thrombine. Les D-dimères sont des résidus plus spécifiques de la lyse de la fibrine. Des tests semi-quantitatifs et quantitatifs des D-dimères ont été validés, mais ne sont pas encore utilisables en routine en médecine équine.

Activité de l'antithrombine III

L'activité sanguine de l'antithrombine III est un paramètre très intéressant à suivre, surtout dans les situations prédisposantes à l'apparition d'une CIVD. La baisse marquée de l'antithrombine III en dessous de 80 % de sa valeur normale est un signal précoce d'évolution vers un état d'hypercoagulabilité, à un stade où l'administration d'héparine seule ne va plus être suffisante pour prévenir les thromboses sans apport simultané de facteurs plasmatiques (encadré) [3, 4, 21].

Le dosage de l'antithrombine III et des PDF est réalisé par des laboratoires d'analyses vétérinaires spécialisés, sur plasma citraté séparé après centrifugation et envoyé congelé par transport rapide.

Comme il n'est pas réalisable au chevet du cheval, le suivi de ces paramètres est difficilement envisageable au quotidien lors de soins intensifs. Cependant, il peut être utile chez des chevaux atteints d'une affection septique subaiguë ou chronique, et susceptibles de développer progressivement un état d'hypercoagulabilité subclinique.

Autres facteurs de l'hémostase

Le dosage spécifique de certains facteurs de la voie intrinsèque de la coagulation est indiqué lorsqu'une déficience congénitale de l'hémostase est suspectée chez un animal qui présente un

temps de céphaline activée très élevé et un temps de Quick normal. L'activité du facteur VIII peut être réduite de l'ordre de 10 à 30 % de la valeur normale chez les jeunes mâles atteints d'une hémophilie A (gène récessif lié au chromosome X) [26]. Une déficience en prékallicréine peut également être en cause [10].

Une étude récente a mis en évidence des valeurs différentes des paramètres de l'hémostase chez les ânes qui présentent en moyenne des temps de coagulation plus courts et des concentrations plus élevées de PDF et de D-dimères que les chevaux [20].

Recherches étiologiques

Affections médullaires

Une thrombopénie persistante, sans historique de perte sanguine massive, justifie la réalisation d'une aspiration de moelle osseuse pour évaluer la population mégacaryocytaire (photo 3). Une destruction immunitaire des précurseurs plaquettaires, une maladie aplasique ou myéloproliférative, ou encore une néoplasie médullaire peuvent ainsi être mises en évidence [24, 27]. Les conditions de prélèvement (aspiration sur seringue citratée, écoulement sur lame et étalement immédiat des granules médullaires) sont essentielles pour garantir la représentativité de l'échantillon. La dilution sanguine et la fragilité des cellules hématopoïétiques ne permettent pas une conservation en nature, même sur anticoagulant. L'analyse cytologique de moelle osseuse reste d'interprétation assez délicate chez le cheval, et il convient de se mettre en relation au préalable avec le laboratoire de destination pour vérifier les modalités d'envoi et sa compétence en ce domaine.

Purpura hémorragique

Un purpura hémorragique est diagnostiqué cliniquement devant un tableau clinique d'œdèmes étendus et de pétéchies, et confirmé par la mise en évidence d'une vasculite sur des biopsies cutanées (photo 4). Dans les cas de purpura consécutifs à une infection à *Streptococcus equi*, le titre sérologique est très élevé et généralement de bonne valeur diagnostique. Plus rarement, une

infection virale (influenza ou artérite virale) est en cause.

Autres thrombocytopénies à médiation immunitaire

Les autres thrombocytopénies à médiation immunitaire sont souvent diagnostiquées par exclusion et par une réponse au traitement immunosuppresseur. Le statut sérologique du cheval vis-à-vis de l'anémie infectieuse, de l'ehrlichiose, de l'artérite virale, de la babésiose et de la theilériose est à vé-

fier. En cas d'affection aiguë avec un syndrome fébrile dans les 10 jours précédents, des analyses par PCR (*polymerase chain reaction*) sur sang total (ehrlichiose, babésiose ou theilériose) ou écouvillon nasal (artérite virale) peuvent être plus sensibles que les sérologies.

Un diagnostic spécifique de thrombocytopénie à médiation immunitaire peut être établi par la mise en évidence des anticorps fixés à la surface des plaquettes en technique de cytométrie de

flux, mais ce test n'est pas disponible en pratique courante [20].

Étant donné le possible lien entre une thrombocytopénie à médiation immunitaire et le développement d'une affection tumorale, principalement un lymphosarcome, une exploration plus extensive de l'abdomen et du thorax peut être envisagée, surtout si le cheval présente aussi des signes évocateurs de syndrome paranéoplasique, tels qu'un amaigrissement inexpliqué, une fièvre récurrente même modérée, une hypercalcémie.

Encadré : L'héparine : propriétés, intérêts et limites

L'héparine est un polysaccharide de formule et de poids moléculaire variables, synthétisé par les mastocytes hépatiques, pulmonaires et intestinaux [6, 21].

Sa partie active, constante, se lie à l'antithrombine III et induit une modification morphologique de l'enzyme qui accroît sa rapidité d'action d'environ 2 000 fois. Cependant, seules les molécules d'héparine les plus complexes (héparine non fragmentée) peuvent se lier à la fois à l'antithrombine III et à la thrombine, et catalyser l'inhibition de cette dernière [6, 21]. Les molécules plus simples (héparine de faible poids moléculaire) n'amplifient que l'inhibition du facteur Xa par l'antithrombine III [21].

L'héparine induit d'autres effets spécifiques sur l'hémostase, comme la libération d'antagonistes tissulaires du facteur VII, l'augmentation de l'activité du l'activateur du plasminogène tissulaire (*tissue plasminogen activator*), un agent profibrinolyse, et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par interférence avec certains activateurs tel le thromboxane [6, 21].

Elle a aussi démontré un effet limitant sur les perturbations qui suivent la correction chirurgicale d'une lésion intestinale étranglée. L'héparine augmente la perfusion intestinale, limite l'hypotension systémique, réduit les concentrations sanguines de thromboxane et accélère l'élimination des endotoxines [21].

Enfin, l'héparine induit la libération de lipoprotéine lipase par les cellules endothéliales, les adipocytes et les hépatocytes, favorisant l'hydrolyse des triglycérides circulants et la transformation des lipoprotéines de haut poids moléculaire en lipoprotéines de densité intermédiaire capturées par le foie [6, 21].

> Indications thérapeutiques

Par ses propriétés, l'administration d'héparine est intéressante dans de nombreuses situations où une inhibition ou une régulation de l'hémostase secondaire est souhaitable :

- lors d'affection pouvant se compliquer d'endotoxémie et de CIVD : affections gastro-intestinales évoluées, métrite, pleuropneumonie ;
- en phase postopératoire de chirurgie digestive, pour limiter les risques d'adhérences intestinales ;
- lors de fourbure ;
- lors de thrombophlébite.

Son utilisation dans le traitement de l'hyperlipémie fait débat. En effet, l'héparine permet d'hydrolyser les triglycérides circulants et de "clarifier" le plasma, mais elle n'augmente pas directement la capture cellulaire des acides gras. Celle-ci est sous l'influence de l'insuline. Or la plupart des individus en hyperlipémie se trouvent aussi dans une situation d'insulinorésistance. L'administration d'héparine dans ce cas serait non seulement peu efficace, mais susceptible de majorer les troubles de coagulation initiés par une insuffisance hépatique associée [21].

Le choix d'un traitement à l'héparine lors d'hyperlipémie reste donc à déterminer en fonction des circonstances : insuffisance hépatique installée, endotoxémie, insulinothérapie associée.

> Principes d'utilisation

L'héparine est faiblement résorbée par la voie orale et son administration intramusculaire entraîne des réactions locales douloureuses [21]. L'injection sous-cutanée est plus appropriée. En effet, si elle peut aussi provoquer une réaction locale, celle-ci est beaucoup plus bénigne [5, 11].

L'héparine se fixe largement aux protéines circulantes, dont le taux affecte sa disponibilité. Elle ne traverse pas la barrière placentaire et n'est pas sécrétée par voie mammaire [21].

La saturation des mécanismes d'élimination physiologique de l'héparine conduit à une accumulation : après 72 heures, la durée d'élimination est multipliée par 4 [21]. Une réduction progressive des doses est donc nécessaire.

Le principal effet secondaire observé lors de traitement à l'héparine est une anémie normocytaire normochrome parfois assez marquée, mais le plus souvent bien tolérée cliniquement, et dont les mécanismes d'apparition ne sont pas encore complètement connus. Une agglutination *in vivo* des globules rouges a été objectivée chez les chevaux traités à l'héparine. Elle favoriserait une séquestration des hématies dans la microcirculation et la rate [5, 11]. Cette agglutination réversible pourrait expliquer la rapidité de résolution de l'anémie après l'arrêt du traitement à l'héparine (96 heures), comparée au délai nécessaire pour une correction par augmentation de l'érythropoïèse [5, 11]. Mais la séquestration splénique n'expliquerait que partiellement la réduction des globules rouges circulants et une augmentation de la phagocytose des hématies par le système réticulo-endothélial serait également en cause [5].

Les héparines de faible poids moléculaire ont montré une efficacité équivalente et des effets secondaires nettement plus réduits que l'héparine non fragmentée [6, 21]. Cependant, leur coût limite fortement leur utilisation dans l'espèce équine. Dans tous les cas, l'augmentation des temps de coagulation et la baisse de l'hématocrite restent à surveiller pendant tout traitement prolongé.



Photo 4.

Les œdèmes, les exsudats et la vasculite cutanée sont caractéristiques de purpura hémorragique. Cliché : Clinique de Grosbois.

Déficience en vitamine K

Lors de troubles de la coagulation en relation avec une déficience en vitamine K, qu'elle soit toxique ou consécutive à une affection hépatique, les facteurs II, VII, IX et X synthétisés par le foie sont inactifs et leurs réserves plasmatiques s'épuisent. Le facteur VII présentant la demi-vie plasmatique la plus brève, la voie extrinsèque de la coagulation est affectée en premier lieu et l'élévation du temps de Quick est l'altération de l'hémostase qui survient le plus précocement. Lorsque le déficit en vitamine K est consécutif à une cholestase, une élévation nette des acides biliaires sériques ($> 20 \mu\text{mol/l}$) est généralement observée.

Moyens thérapeutiques

Apport de plaquettes

Lors de thrombocytopénie aiguë ou chronique, hormis le traitement étiologique spécifique, un apport de plaquettes représente un soutien

physiologique transitoire quand la numération thrombocytaire a tellement diminué que des saignements spontanés sont à craindre ($< 20 \times 10^9/\text{l}$) ou que l'augmentation du temps de saignement favorise la formation d'hématomes ($< 40 \times 10^9/\text{l}$) [1]. La transfusion de sang frais est le moyen le plus simple de suppléer la réserve thrombocytaire, sous réserve d'être réalisée dans les 24 heures après la collecte, sans réfrigération [1, 19].

La fabrication d'un plasma enrichi en plaquettes, collecté par centrifugation du sang 5 minutes à 1 500 G, permet d'apporter une quantité plus importante de thrombocytes en un temps donné et avec des risques réduits [1, 22]. Cependant, cette technique est rarement disponible en routine pour les cliniques vétérinaires.

Affections à médiation immunitaire

Lorsqu'une thrombocytopénie d'origine immunitaire est suspectée, souvent par exclusion d'autres causes, une première mesure consiste à suspendre toute éventuelle médication en cours ou à la remplacer par un autre principe actif, quand cela est possible.

Tant qu'une diathèse hémorragique n'est pas à craindre (numération plaquettaire supérieure à $40 \times 10^9/\text{l}$, temps de saignement peu ou pas prolongé, temps de coagulation normaux), il est possible de temporiser pour évaluer le résultat de cette éviction médicamenteuse, dans un délai d'environ 14 jours [22]. En revanche, lorsque des saignements sont répétés, en raison du risque de survenue d'une hémorragie incoercible, une corticothérapie de première intention est recommandée, même si la cause exacte de la destruction plaquettaire n'est pas établie [1, 22]. La dexaméthasone est le principe actif le plus souvent utilisé. Une dose initiale de 0,1 à 0,2 mg/kg est recommandée pendant le temps nécessaire pour rétablir une numération plaquettaire supérieure à $100 \times 10^9/\text{l}$. Ensuite, la dose quotidienne peut être réduite de 0,01 mg/kg chaque jour jusqu'à 0,04 mg/kg, puis une administration à jours alternés est instaurée, en surveillant l'absence de rechute [1, 22, 26]. La prednisolone par voie orale (1 mg/kg une ou deux fois par

jour) peut être utilisée en relais de la dexaméthasone ou dans les cas réfractaires [1, 22, 23]. L'usage des anti-inflammatoires stéroïdiens à des doses immunosuppressives et sur une période prolongée est risqué et discutable chez les animaux prédisposés à la fourbure (poneys, chevaux lourds, ânes), chez les individus âgés ou en mauvais état général.

En cas d'hyperthermie ou de thrombocytopénie récurrente à chaque réduction des doses, une maladie infectieuse chronique ou tumorale doit être recherchée.

L'utilisation d'azathioprine a été décrite comme une solution alternative efficace à la corticothérapie dans quelques cas de thrombocytopénie à médiation immunitaire [12, 13]. Malgré sa biodisponibilité limitée par voie orale, cet immunosuppresseur semble apporter un bénéfice dans les cas réfractaires aux fortes doses de corticoïdes ou lorsque le risque d'effets secondaires de ces derniers apparaît trop important. La posologie décrite est de 3 mg/kg/j *per os* pendant environ 12 jours après la normalisation de la numération plaquettaire. Ensuite, le rythme d'administration diminue progressivement : tous les deux jours, puis tous les trois jours sur des périodes respectives de 15 jours [12].

L'administration de vincristine (0,01 à 0,25 mg/kg/j par voie intraveineuse), une molécule cytotoxique utilisée, entre autres, dans les maladies myéloprolifératives, a été décrite dans quelques cas de thrombocytopénie à médiation immunitaire, en solution alternative ou en adjonction à la corticothérapie [1, 8]. Chez l'homme et les petits animaux, la splénectomie est envisagée lors de thrombocytopénie idiopathique réfractaire aux traitements médicamenteux [1, 22, 26]. Les bénéfices de cette intervention restent mal connus chez le cheval.

Il n'existe pas actuellement de médication susceptible de corriger une thrombasthénie. L'étamsylate (Hemoced®, Dicynone®) est un principe actif largement utilisé en médecine humaine et vétérinaire pour limiter les pertes sanguines survenant lors d'irritation muqueuse (lithiases urinaires, métrorragies, colites hémorragiques) ou en préparation d'un acte chirurgical. Son mode d'action repose sur la stimulation

de l'agrégation plaquettaire, mais son efficacité est reconnue seulement lors d'intégrité fonctionnelle de l'hémostase primaire, qu'il ne fait qu'accélérer, sans pouvoir en corriger les déficiences.

Coagulation intravasculaire disséminée

Pour être un temps soit peu efficace, la lutte contre la CIVD dans les situations à risque doit s'envisager surtout en termes de prévention ou de traitement précoce, c'est-à-dire au stade subclinique, avant l'apparition de thromboses vasculaires.

L'un des marqueurs les plus précoces de CIVD débutante est la baisse de l'activité antithrombine III circulante, mais le dosage de cette dernière n'est généralement pas accessible en urgence.

Le suivi de la numération plaquettaire est plus facile à réaliser. Cependant, il convient de tenir compte de possibles artefacts et de ne pas hésiter à réitérer les dosages ou à effectuer une lecture sur lame pour contrôler l'absence d'agrégats.

Bien que controversée, l'administration d'héparine peut être justifiée en termes de prévention, en raison de ses propriétés anticoagulantes variées. Cependant, ces dernières dépendent étroitement de la présence d'une activité anti-thrombine III circulante, et l'utilisation d'héparine sur le long terme reste limitée par l'apparition potentielle d'effets secondaires [5, 11, 21].

La transfusion de plasma frais récolté par sédimentation apporte des facteurs de coagulation, de l'antithrombine III, des facteurs antiendotoxémiques et des protéines oncotiques (photo 5).

Malgré son coût relatif et les contraintes de temps associées à la collecte et à la préparation du plasma, cette complémentarité représente sans doute l'acte thérapeutique le plus déterminant dans le traitement de l'endotoxémie et de ses conséquences hémostatiques, à condition d'être décidée précocement. Les indications les plus fréquentes de l'emploi de plasma sont les entérotoxémies et les suites opératoires de torsion de côlon.

En phase d'hypercoagulabilité, la moindre effraction d'une paroi vasculaire et la formation d'un clou plaquettaire sur l'endothélium peuvent se

solder par une thrombose massive. Il est possible de réduire en partie ce risque en proscrivant les ponctions de gros tronc veineux (préférer les prises de sang sur le sinus veineux facial) et en administrant de l'aspirine qui inhibe l'agrégation plaquettaire et limite les risques de complications thrombotiques d'un cathétérisme prolongé. La fixation de l'aspirine sur les plaquettes étant irréversible, son rythme d'administration est lié à la durée moyenne de renouvellement de thrombocytes circulants, soit une dose (10 à 20 mg/kg *per os*) toutes les 24 à 48 heures [26].

Lors de CIVD à un stade avancé, avec hypocoagulabilité et apparition d'une diathèse hémorragique, le pronostic vital est le plus souvent défavorable. La poursuite des soins intensifs à ce stade apparaît discutable.

Déficiences en facteurs vitamine K-dépendants

Étant donné la latence nécessaire à la synthèse des facteurs vitamine K-dépendants, une intoxication aux anticoagulants coumariniques est traitée efficacement par l'administration précoce de vitamine K, dès les commémoratifs d'ingestion de toxiques, après les premiers soins éliminatoires (vidange gastrique, laxatifs ou charbon, diurétiques).

Si la quantité de toxique consommée est incertaine, par exemple en cas d'ingestion de fourrage contaminé par du mélilot, une surveillance du temps de Quick est requise dans l'intervalle de temps de l'apparition potentielle des signes de coagulopathie, à savoir pendant les 2 à 7 jours qui suivent la contamination, et la thérapie vitaminique est mise en place en cas d'élévation de ce dernier [23, 26]. Les traitements intercurrents avec des principes actifs fortement liés aux protéines sanguines, comme la phénylbutazone, sont déconseillés car ils augmentent la biodisponibilité des coumariniques. La supplémentation en vitamine K est également indiquée en cas de hausse du temps de Quick ou de déficience en facteurs de coagulation K-dépendants consécutive à une malabsorption digestive ou à une cholestase. La posologie recommandée en vitamine K1 (phylléquinone) est de 1 à 3 mg/kg/j



Photo 5.

La transfusion de plasma frais récolté par gravité après sédimentation apporte des facteurs de coagulation, de l'antithrombine III, des facteurs antiendotoxémiques et des protéines oncotiques.

Cliché : Clinique de Grosbois.

par voie sous-cutanée ou intramusculaire [6, 22, 26]. Le traitement est à poursuivre jusqu'à la normalisation du temps de Quick. L'utilisation d'une forme orale de vitamine K1 a également été décrite, mais son efficacité reste discutable [15]. L'administration parentérale de vitamine K3 (ménadione) est à proscrire en raison de ses toxicités digestive et rénale chez le cheval [26].

Conclusion

L'exploration d'un trouble de l'hémostase suspecté cliniquement implique à la fois d'en confirmer l'existence, de déterminer les fonctions déficientes et, si possible, d'identifier la maladie en cause.

L'une des principales difficultés dans l'établissement de ce diagnostic réside dans le fait que, la plupart du temps, la perturbation d'une des étapes de l'hémostase entraîne progressivement un épuisement de ses autres agents par surconsommation, ce qui rend délicate l'identification de la déficience d'origine.

Lorsque des troubles de l'hémostase apparaissent en complication d'une affection digestive ou septique sévère, leur évaluation précise ne semble pas toujours prioritaire, mais il est important de les prendre en compte à la fois

dans l'évaluation du pronostic vital et dans les décisions thérapeutiques. La connaissance des différents tests à la disposition du praticien permet d'améliorer la qualité et le suivi des soins intensifs, le diagnostic des autres affec-

tions plus rares de l'hémostase et l'utilisation judicieuse des anticoagulants. ▼

Conflit d'intérêts
Aucun.

Références

- 1 - Adams J. Thrombocytopenia. In: Robinson NE. Current therapy in equine medicine. 4th ed. Ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 1997;284-286.
- 2 - Brooks M, Leith GS, Allen AK et coll. Bleeding disorders (von Willebrand disease) in a Quarter Horse. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1991;198(1):114-116.
- 3 - Collatos C. Hemostatic dysfunction. In: Robinson NE. Current therapy in equine medicine. 4th ed. Ed. WB Saunders Company, Philadelphia. 1997;286-289.
- 4 - Darien BJ. Heparin therapy: rationale and clinical indications. Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 1993;15:1273-1279.
- 5 - Duncan SG, Meyers KM, Reed SM. Reduction of the red blood cell mass of horses: toxic effects of heparin anticoagulant therapy. Am. J. Vet. Res. 1983;44(12):2271-2273.
- 6 - Feige K, Schwarzwald CC, Bombeli T. Comparison of unfractionated and low molecular weight heparin for prophylaxis of coagulopathies in 52 horses with colic: a randomised double-blind clinical trial. Equine Vet. J. 2003;35(5):506-513.
- 7 - Feige K, Kästner SB, Dempfle CE et coll. Changes in coagulation and markers of fibrinolysis in horses undergoing colic surgery. J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med. 2003;50:30-36.
- 8 - Fey K, Sasse HL. Relapsing immune-mediated thrombocytopenia of unknown origin in a stallion. Equine Vet. Educ. 1998;10(3):127-132.
- 9 - Fry MM, Wlaker NJ, Blevins GM et coll. Platelet function defect in a thoroughbred filly. J. Vet. Intern. Med. 2005;19:359-362.
- 10 - Geor RJ, Jackson ML, Lewis KD, Fretz PB. Prekallikrein deficiency in a family of Belgian Horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1990;197:741-745.
- 11 - Gerhards H. Low dose calcium heparin in horses: plasma heparin concentrations, effects on red blood cell mass and on anti-coagulant variables. Equine Vet J. 1991;23(1):37-43.
- 12 - Hardefeldt LY, Schambourg R, Peek SF. Successful treatment of a presumptive immune-mediated thrombocytopenia and dermatitis with azathioprine in a pregnant mare. Equine Vet. Educ. 2010;22(10):495-500.
- 13 - Humber CA, Beech J, Cudd TA et coll. Azathioprine for treatment of immune-mediated thrombocytopenia in two horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1991;199:591-594.
- 14 - Laan TT, Goehring LS, van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM. Von Willebrand's disease in an eight days old Quarter Horse foal. Vet. Rec. 2005;137(11):322-324.
- 15 - Le Gall A, Buronfosse F. Cas d'intoxication d'une jument de race percheron par la chlorophacinone. Prat. Vét. Équine. 1998;30(119):45-48.
- 16 - Livesey L, Christopherson P, Hammond A et coll. Platelet dysfunction (Glantzmann's thrombasthenia) in Horses. J. Vet. Intern. Med. 2005;19:917-919.
- 17 - Lohmann KL, Barton MH. Endotoxemia. In: Equine Internal Medicine. 3rd ed. Reed SM, Baily WM, Sellon DC, eds. Saunders Elsevier, Saint Louis. 2010:807-823.
- 18 - McGurrian MK, Arroyo LG, Bienzie D. Flow-cytometric detection of platelet-bound antibody in three horses with immune thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 2004;224:83-87.
- 19 - Malikides N, Hogdson DR, Rose RJ. Hemolympathic system. In: Manual of Equine Practice. 2nd ed. Rose RJ, Hogdson DR, eds. WB Saunders Company, Philadelphia. 2000:451-473.
- 20 - Mendoza FJ, Perez-Ecija RA, Monreal L, Estepa JC. Coagulation profiles of healthy Andalusian donkeys are different than those of Healthy Horses. J. Vet. Intern. Med. 2011;25(4):967-970.
- 21 - Moore BR, Hinchcliff KW. Heparin: a review of its pharmacology and therapeutic use in Horses. J. Vet. Intern. Med. 1994;8(1):26-35.
- 22 - Morris DD. Diseases associated with blood loss or haemostatic dysfunction. In: Large Animal Internal Medicine. Smith BP, ed. Mosby, Saint Louis. 2002:1039-1048.
- 23 - Morris DD. Alterations in the clotting profile. In: Large Animal Internal Medicine. Smith BP, ed. Mosby, Saint Louis. 2002:434-439.
- 24 - Ringer NC, Edens L, Bain P, Raskin RE, Larock R. Acute myelogenous leukaemia in a mare. Aust. Vet. J. 1997;75(5):329-331.
- 25 - Segura D, Monreal L. Poor reproducibility of template bleeding time in horses. J. Vet. Intern. Med. 2008;22(1):238-241.
- 26 - Sellon DC, Wise LN. Disorders of the hematopoietic system. In: Equine Internal Medicine. 3rd ed. Reed SM, Baily WM, Sellon DC, eds. Saunders Elsevier, Saint Louis. 2010:807-823.
- 27 - Spier SJ, Madewell BR, Zinkl JG, Ryan AM. Acute myelomonocytic leukaemia in a horse. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1986;188(8):861-863.

❖ Résumé

Le diagnostic d'un trouble de l'hémostase est d'abord fonctionnel puis étiologique. La numération plaquettaire, les temps de saignement et de coagulation et le dosage des produits de dégradation de la fibrine et de l'antithrombine permettent d'identifier les altérations fonctionnelles. Selon l'anamnèse et le tableau clinique, différentes investigations complémentaires d'imagerie ou de biologie sont à envisager pour en rechercher l'origine (infectieuse, toxique, métabolique ou tumorale) et mettre en place, autant que possible, un traitement approprié.

Mots clés : Hémostase, temps de coagulation, temps de saignement, coagulation intravasculaire disséminée, héparine.

❖ Summary

Diagnostic and therapeutic approach to bleeding disorders in horses

The diagnostic of a hemostatic disorder is primary functional, then etiologic. The platelet count, the template bleeding time, coagulation times, measure of fibrinogen degradation products and antithrombin allow to identify the functional abnormalities. Depending on history and clinical findings, various imaging or biological examinations can be required to look for the underlying disease, infectious, toxic, metabolic or tumoral, and choose an appropriate treatment.

Keywords: Hemostasis, coagulation time, bleeding time, disseminated intravascular coagulation, heparin.