

TRAITEMENT DES CIVD COMPENSEES DU CHIEN : COMPARAISON DES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES LORS DE L'EMPLOI D'HEPARINE OU D'UN PLACEBO

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2001
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Carole, Michèle, MELE
Née, le 1er septembre 1973 à BORDEAUX (Gironde)

Directeur de thèse : M. le Professeur GUELFY

JURY

PRESIDENT :
M. PRIS

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :
M. GUELFY
Mlle DIQUELOU

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	5
<u>PARTIE I</u> : Rappels sur l'hémostase et la CIVD	6
I Rappels sur la physiologie de l'hémostase	7
I-1 L'hémostase primaire	7
I-1-1 Le temps vasculaire	7
I-1-2 Le temps plaquettaire	8
I-2 La coagulation plasmatique	8
I-2-1 La formation de thrombine	8
I-2-2 La formation de fibrine	12
I-3 La fibrinolyse	12
I-3-1 La formation de plasmine	12
I-3-2 Les PDF	12
I-4 Les inhibiteurs de la coagulation	13
I-4-1 L'antithrombine III	13
I-4-2 Le système protéine C/S	13
I-4-3 Autres systèmes inhibiteurs	13
I-5 Rappels sur les moyens d'exploration de la coagulation plasmatique	15
I-5-1 Les tests globaux	15
I-5-2 Les tests analytiques	17
II Rappels sur la CIVD	18
II-1 Physiopathologie de la CIVD	18
II-2 Etiologie de la CIVD	20
II-3 Symptomatologie de la CIVD	21
II-3-1 Les symptômes cliniques	21
II-3-2 Les symptômes biologiques	22
a) Signes biologiques de suspicion	22
b) Signes biologiques de confirmation	22
II-4 Diagnostic de la CIVD	23
II-4-1 Diagnostic clinique	23

II-4-2 Diagnostic biologique	23
II-4-3 Diagnostic différentiel	24
II-5 Traitement de la CIVD	25
II-5-1 Traitement de la cause	25
II-5-2 Traitement de la CIVD	25
a) La transfusion plasmatique ou sanguine	25
b) Les anti-coagulants	26
b-1) L'héparine	26
b-2) L'hirudine	28
c) Les inhibiteurs de la coagulation	28
c-1) L'antithrombine III	28
c-2) Le système PC/PS	29
c-3) Les inhibiteurs du facteur tissulaire	29
d) Traitements moins spécifiques	29
<u>Partie II</u> : Etude expérimentale	31
I Matériel et méthodes	32
II Présentation des résultats	34
II-1 Nombre de chiens inclus	34
II-2 Les animaux sélectionnés	35
II-3 Epidémiologie	36
II-3-1 Les races	36
II-3-2 L'âge	36
II-3-3 Le sexe	36
II-4 Etiologie	36
II-5 Présentation individuelle des cas	38
III Etude comparative entre l'héparine et le soluté physiologique de NaCl	53
III-1 Etude au cours du temps, des effets de l'héparine comparés à ceux du soluté isotonique de NaCl	53
III-1-1 Etude sur le TQ	53
III-1-2 Etude sur le TCA	55

III-1-3 Etude sur l'antithrombine III	57
III-1-4 Etude sur le fibrinogène	58
III-1-5 Etude sur les PDF	59
III-1-6 Etude sur la numération plaquettaire	60
III-1-7 Etude sur la biochimie sanguine	60
III-2 Devenir des animaux	60
<u>PARTIE III</u> : Discussion	62
I Discussion sur la physiopathologie des cas	63
I-1 CIVD post-chirurgicales	63
I-2 CIVD et tumeur	64
I-3 Autres cas de CIVD	65
II Discussion sur les modifications observées	65
II-1 Discussion sur les modifications des paramètres biologiques	65
65	
II-1-1 Le TQ	65
II-1-2 Le TCA et l'antithrombine III	66
II-1-3 Les PDF	67
II-2 Discussion sur le devenir des animaux	68
III Discussion sur le protocole	68
<u>CONCLUSION</u>	69
<u>ANNEXES</u>	72
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	75

INTRODUCTION :

La coagulation intravasculaire disséminée est un syndrome encore mal connu dans l'espèce canine et ce pour deux raisons. Tout d'abord parce qu'il passe souvent cliniquement inaperçu et surtout parce que sa physiopathologie est complexe. Les études publiées ne présentent que des aspects partiels du phénomène.

Il en est de même pour son traitement qui reste actuellement très controversé car la CIVD de part sa pathogénie, entraîne, à la fois des manifestations d'hypercoagulabilité et des manifestations hémorragiques. Le traitement spécifique est de ce fait, difficile ; l'utilisation d'héparine est néanmoins, couramment citée dans la littérature vétérinaire. Mais l'héparinothérapie, lors de CIVD est mal codifiée, voire controversée. C'est pourquoi, nous avons décidé de mettre au point un protocole thérapeutique destiné à apprécier le rôle et l'action de l'héparine comparés à ceux d'un placebo.

Avant de présenter cette étude, nous allons tout d'abord, effectuer quelques rappels sur l'hémostase et le syndrome de la CIVD. Puis nous aborderons l'étude expérimentale et nous terminerons par les discussions qui peuvent découler de cette étude.

PARTIE I

RAPPELS SUR L'HEMOSTASE ET LA CIVD

I RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui permettent d'assurer la fluidité sanguine à l'intérieur des vaisseaux et qui provoquent l'arrêt des hémorragies en cas de brèches vasculaires.

C'est un système en équilibre permanent. Il s'articule entre trois grandes composantes : les plaquettes, les facteurs de la coagulation et le système fibrinolytique.

Lors de la création d'une brèche vasculaire, ce sont tout d'abord les plaquettes qui interviennent en première urgence (surtout dans les capillaires où elles sont très présentes), en colmatant la brèche d'un thrombus blanc, fragile qui sera renforcé par la fibrine issue de l'activation de la coagulation plasmatique .

Afin de retrouver un état de circulation sanguine normale, le système fibrinolytique intervient en dégradant progressivement le thrombus formé.

La moindre perturbation de cet équilibre peut entraîner des conséquences dramatiques, c'est pourquoi il est essentiel de connaître ces trois étapes de l'hémostase.

I-1 L'hémostase primaire :

Elle régit l'interaction complexe entre les plaquettes, la surface de la paroi vasculaire et les protéines adhésives (surtout le facteur de Von Willebrand).

En effet, la paroi vasculaire est tapissée de cellules endothéliales chargées négativement ce qui empêche l'adhérence des plaquettes aux parois. Lors de brèche vasculaire, l'hémostase primaire est mise en jeu par deux mécanismes : le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

I-1-1 Le temps vasculaire :

Une lésion vasculaire entraîne la libération de médiateurs vasoactifs qui induisent une vasoconstriction. Celle-ci permet mécaniquement de limiter l'extravasation sanguine et lutte déjà contre l'hémorragie. De plus, au niveau de la brèche, les cellules endothéliales ont disparu, les plaquettes sont alors en contact avec le sous endothélium et ses protéines d'adhésion. C'est l'induction du temps plaquettaire.

I-1-2 Le temps plaquettaire :

Les plaquettes en contact avec le facteur de Von Willebrand et d'autres protéines du sous endothélium telles que le collagène et les fibronectines., s'activent. Elles changent de morphologie, des pseudopodes issus de la dévagination du système canaliculaire permettent d'augmenter la surface d'échange avec la milieu et donc d'augmenter l'adhérence des plaquettes.

De plus, elles libèrent dans l'environnement périplaquettaire, de nombreuses molécules qui entraînent l'activation des plaquettes circulantes. L'activation des plaquettes permet l'extériorisation de nouveaux récepteurs et l'agrégabilité plaquettaire, ce qui donne la formation du clou plaquettaire appelé thrombus blanc. Il est imperméable, fragile et ne permet pas à lui seul de stopper complètement l'hémorragie (sauf sur des petits capillaires). Il doit être renforcé, c'est l'étape de la coagulation plasmatique.

I-2 La coagulation plasmatique :

Elle est activée secondairement lorsque l'hémostase primaire n'a pas suffi à stopper le saignement, en particulier dans les veines et les artères.

Elle est définie par la mise en œuvre d'une cascade enzymatique faisant intervenir les facteurs de la coagulation, le facteur tissulaire, des ions calciques et des phospholipides.

Cette réaction enzymatique conduit à la formation d'une enzyme clé : la thrombine qui est capable de transformer le fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

La coagulation plasmatique fait participer 12 facteurs de nature biochimique protéique.

Nous ne donnerons ici que les grands principes de la coagulation plasmatique sans rentrer dans les détails.

I-2-1 La formation de thrombine :

La thrombine est le résultat de l'activation de la prothrombine (facteur II) par le complexe enzymatique de la prothrombinase. Ce complexe est le produit de deux voies distinctes : la voie exogène et la voie endogène qui finissent par se rejoindre en une voie commune (fig1).

La voie endogène (intrinsèque) est issue de l'activation du système contact composé des facteurs XI, XII, prékallitrène et le

Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHMP). L'origine de leur activation est l'apparition d'une surface non endothélialisée et donc électronégative.

La chaîne réactionnelle issue de ce complexe aboutit à la formation du complexe Tenase (facteurs IXa, VIIIa et ion Calcium) qui termine la voie endogène.

La voie exogène (extrinsèque, rapide) est appelée ainsi car elle fait appel à un facteur non plasmatique : la thromboplastine tissulaire contenue à la surface des cellules entourant les vaisseaux. La thromboplastine permet l'activation du facteur VII qui rejoint alors la voie commune (fig1).

Les voies exogène et endogène se rejoignent et aboutissent à l'activation du facteur X. Le facteur Xa, le facteur Va, ion Calcium et des phospholipides constituent le complexe de la prothrombinase permettant le clivage de la prothrombine II en thrombine IIa.

Il faut noter qu'il existe différents niveaux de rétroactivations tout au long de cette cascade enzymatique ce qui explique l'existence d'un phénomène auto-entretenu.

VOIE INTRINSEQUE
 (explorée *in vitro* avec la voie commune
 par le Temps de Céphaline + Activateur)

VOIE EXTRINSEQUE
 (explorée *in vitro* avec la voie commune
 par le Taux de Prothrombine)

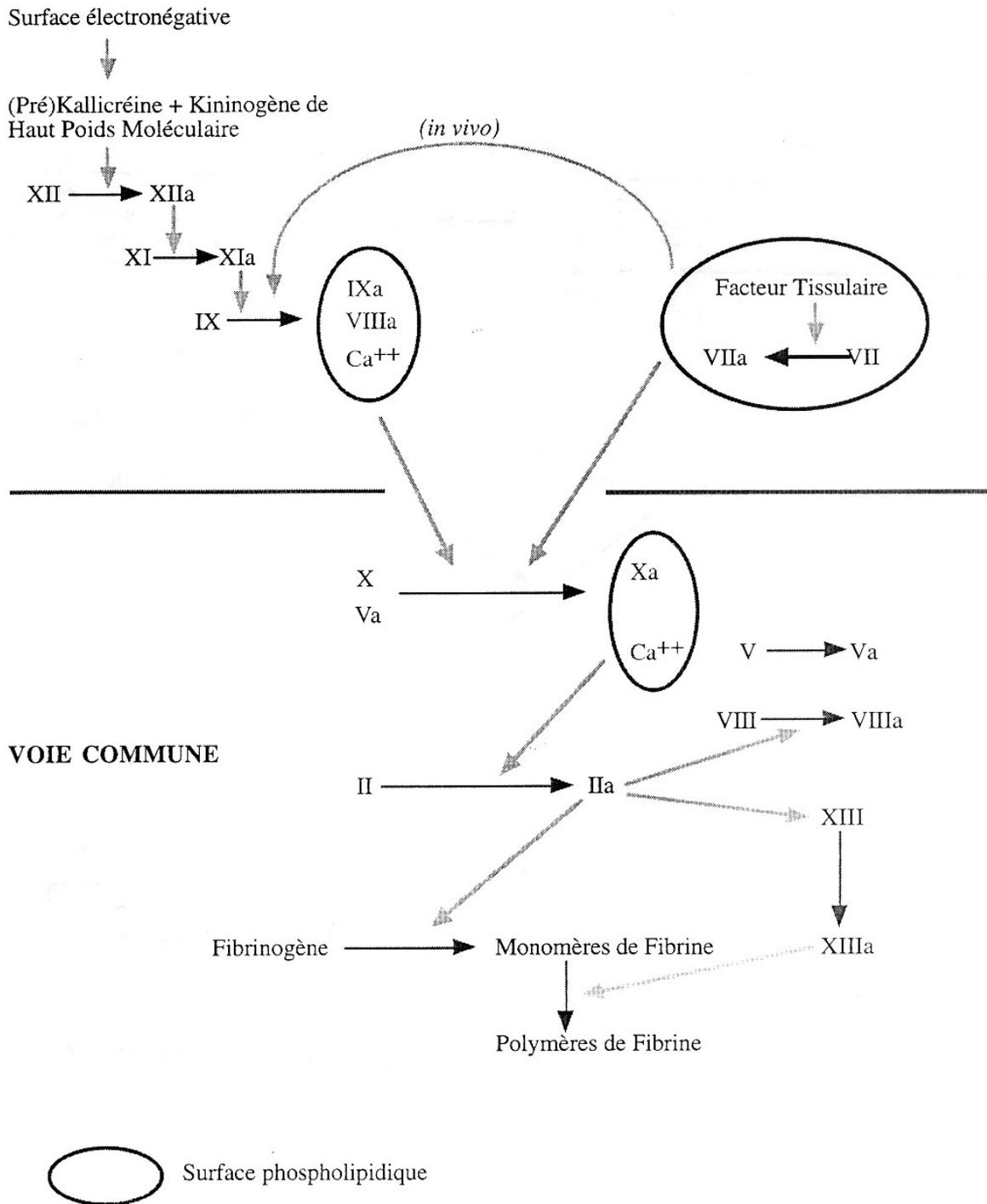
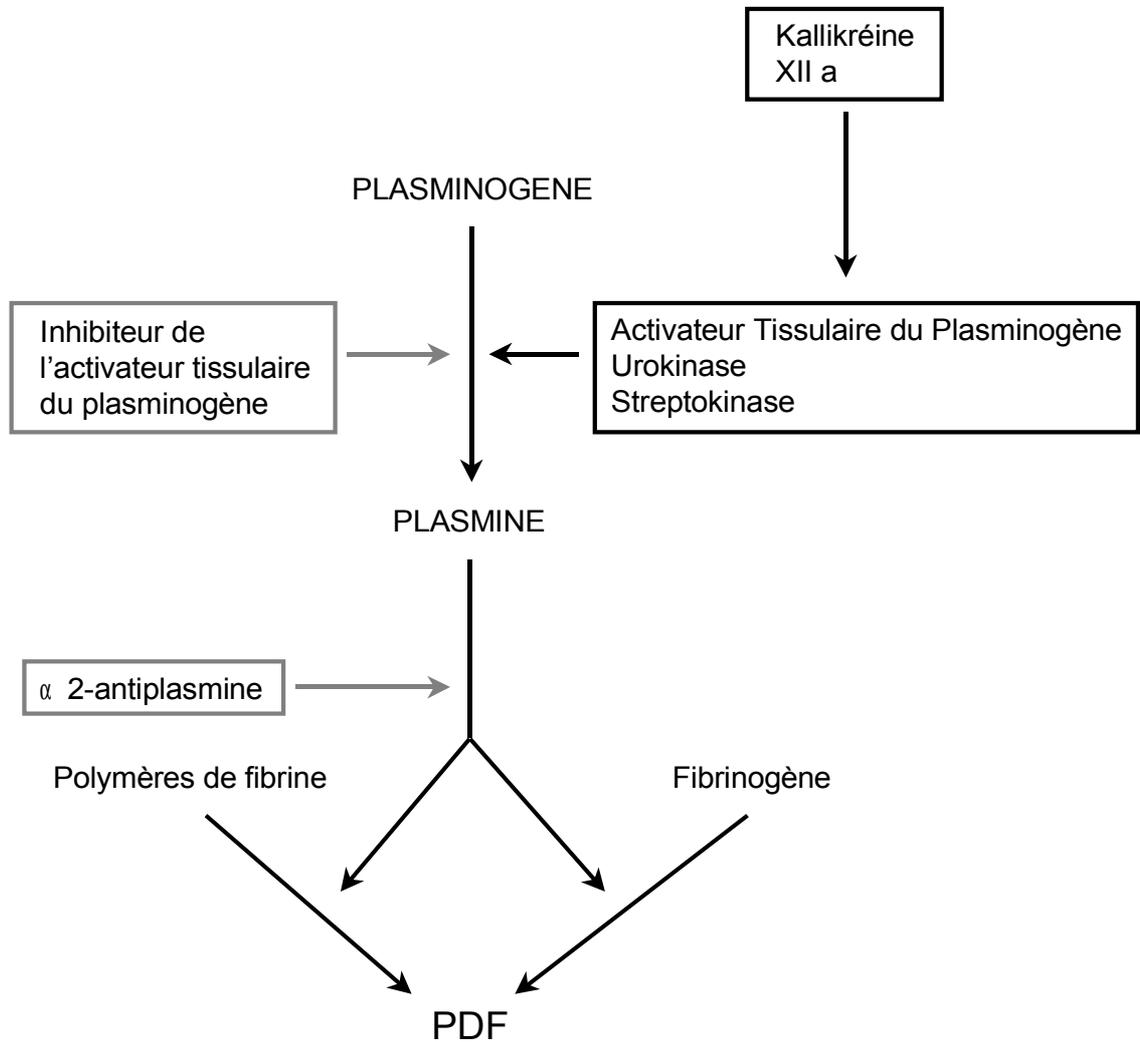


Figure 1 : Schéma simplifié de la coagulation d'après [14].
 Les facteurs de la coagulation sont représentés sous-forme de chiffres romains.



PDF : Produits de Dégradation de la Fibrine et du Fibrinogène

Systèmes activateurs

Systèmes inhibiteurs

Figure 2 : Schéma simplifié de la fibrinolyse d'après [14].

I-2-2 La formation de fibrine :

Elle nécessite trois étapes.

Tout d'abord la protéolyse du fibrinogène par la thrombine, ce qui conduit à la formation de monomères de fibrine.

Puis, la polymérisation de ces monomères en un réseau de fibrine encore instable.

Enfin, la stabilisation de ce réseau par l'intermédiaire du facteur XIIIa (issu de l'activation du facteur XIII par la thrombine) et de l'ion calcium créant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine.

Le résultat de ces étapes est l'apparition du caillot de fibrine insoluble (fig1).

I-3 La fibrinolyse :

Elle a pour but de restaurer la perméabilité vasculaire en lysant progressivement le caillot de fibrine. Elle repose sur une enzyme clé : la plasmine.

I-3-1 La formation de la plasmine :

Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine. Il possède de nombreux activateurs dont le plus important est l'activateur tissulaire du plasminogène, mais également le facteur XIIa, l'urokinase, la kallikréine et des facteurs retrouvés dans les globules rouges, blancs, dans le lait, le sperme, l'urine et la salive ou encore produits par des bactéries.

Le plasminogène est généralement activé lors de la fixation de l'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA, au réseau de fibrine. Une fois activé, il conduit à la plasmine qui attaque progressivement la fibrine soluble et insoluble ainsi que le fibrinogène. Cette réaction donne alors les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène appelés les PDF (fig2).

I-3-2 Les PDF :

Les PDF possèdent des propriétés antithrombotiques telles que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, l'inhibition des facteurs II, V, VIII, et l'inhibition de la polymérisation de la fibrine grâce aux liaisons qu'ils créent avec les monomères de fibrine [6].

Mais les PDF vont particulièrement nous intéresser dans le diagnostic et le suivi des CIVD car une quantité plasmatique trop importante de PDF peut être un des premiers signes d'une hyperfibrinolyse.

De plus, il faut savoir qu'il existe des produits issus uniquement de la dégradation de fibrine (et non de fibrinogène) ; ils possèdent une structure particulière et donc reconnaissable, ils sont appelés les D-Dimères.

Nous en reparlerons dans les cas de CIVD.

I-4 Les inhibiteurs de la coagulation :

I-4-1 L'antithrombine III :

Elle est un des plus puissants inhibiteurs de la coagulation plasmatique en inhibant la thrombine et d'autres facteurs de la coagulation. Elle est synthétisée par le foie, les poumons, la rate et les cellules endothéliales des parois vasculaires.

L'héparine (endogène et exogène) est un cofacteur de l'antithrombine III ; elle potentialise ses effets.

I-4-2 Le système protéine C/ protéineS :

Le système protéine C/protéine S inhibe la formation des facteurs V et VIII. Ce sont toutes deux des protéines vitamine K dépendantes.

La protéine C est activée par la thrombine liée à la thrombomoduline [13].

I-4-3 Autres systèmes inhibiteurs :

- Il existe d'autres inhibiteurs physiologiques tels que l' α 2macroglobuline, l' α 2antitrypsine, le deuxième cofacteur de l'héparine.
- Le système réticulo-histiocytaire phagocyte les facteurs de la coagulation activés persistants dans la circulation sanguine, ainsi que les PDF.
- L'effet de dilution par la masse sanguine permet de diminuer les chances de rencontre des différents facteurs et enzymes et par là même permet de ne pas entretenir à outrance des réactions de coagulation[6].

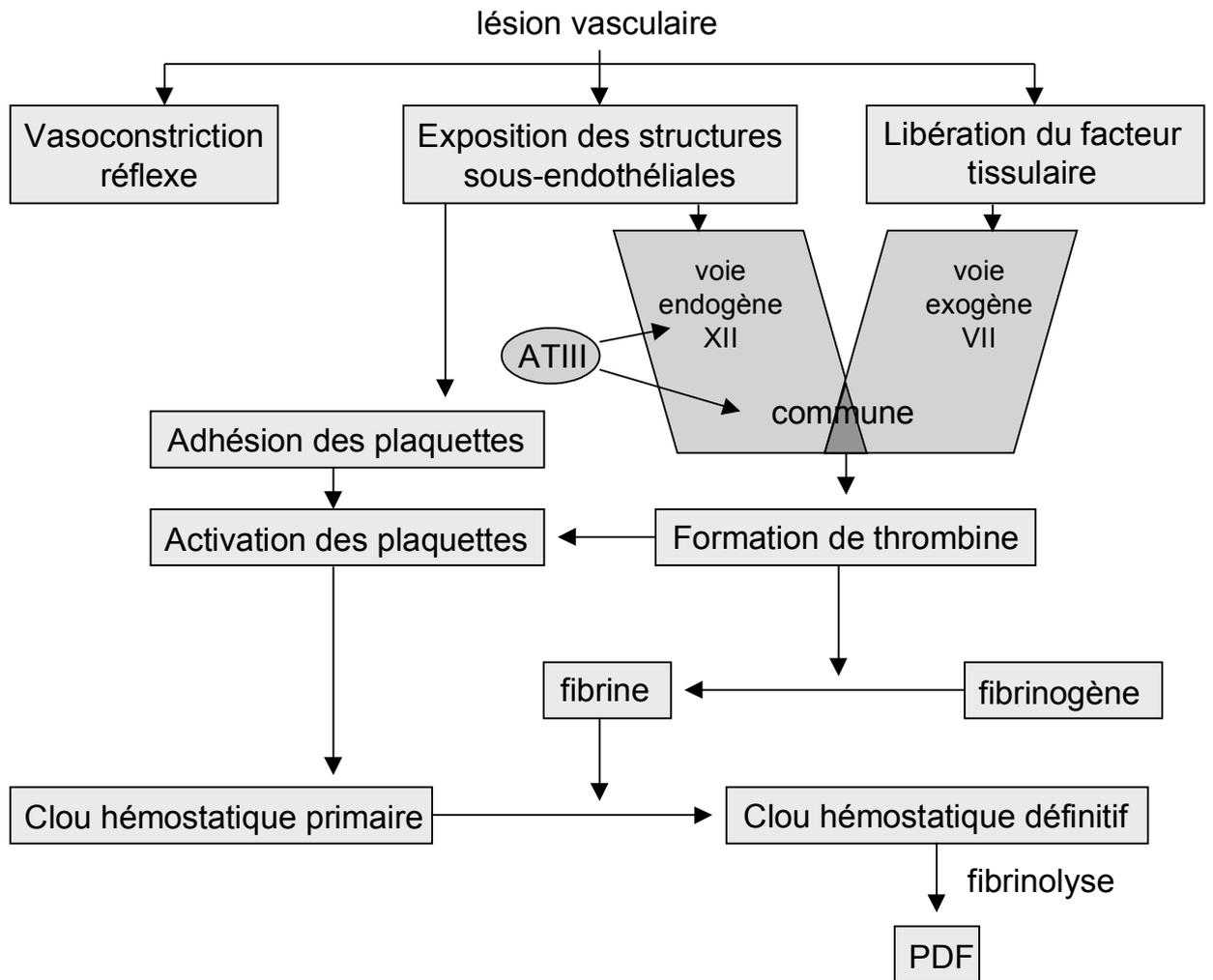


Figure 3 : Relations entre l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse d'après [7,19]

I-5 Rappels sur les moyens d'exploration de la coagulation plasmatique :[19]

Les tests sont presque tous réalisés à partir de plasma pauvre en plaquettes (PPP) obtenu par centrifugation rapide (4000 tours par minute, pendant 5 minutes) du sang prélevé sur citrate de soude. La comparaison avec un plasma de chien sain est indispensable.

La méthode chronométrique (temps d'apparition d'un caillot de fibrine) reste la plus utilisée.

Nous ne détaillerons que les tests présentant un intérêt pour notre étude expérimentale. Les valeurs énoncées sont celles effectuées sur du sang de chien.

I-5-1 Les tests globaux :

- **Le temps de céphaline avec activateur (TCA)** : c'est le temps de coagulation d'un PPP en présence d'une suspension phospho-lipidique d'un activateur et de calcium (l'activateur peut être le kaolin).
Le TCA permet d'explorer la voie intrinsèque et la voie commune.
Les valeurs obtenues au laboratoire de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse varient entre 10 et 14 secondes.
Le TCA est allongé si le rapport TCA malade/TCA témoin est supérieur à 1,3.
- **Le temps de Quick (TQ)** : c'est le temps de coagulation d'un PPP, en présence d'un excès de facteur tissulaire (thromboplastine) et de calcium.
Le TQ permet d'explorer la voie extrinsèque et la voie commune de la coagulation plasmatique.
Les valeurs obtenues au laboratoire de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, varient de 6 à 7 secondes.
Son expression donnée en pourcentage par rapport à un témoin est appelée le « taux de prothrombine ». Il est important de noter que le TQ est peu sensible à l'héparine.

- Le temps de thrombine (TT) :** c'est le temps de coagulation d'un PPP en présence de thrombine. Le TT dépend de la concentration et de la qualité du fibrinogène et de la présence éventuelle d'un inhibiteur (antithrombine III, augmentation importante des PDF). Les valeurs obtenues au laboratoire de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse varient entre 18 et 30 secondes, en utilisant une thrombine d'origine bovine diluée au 1/20^e.

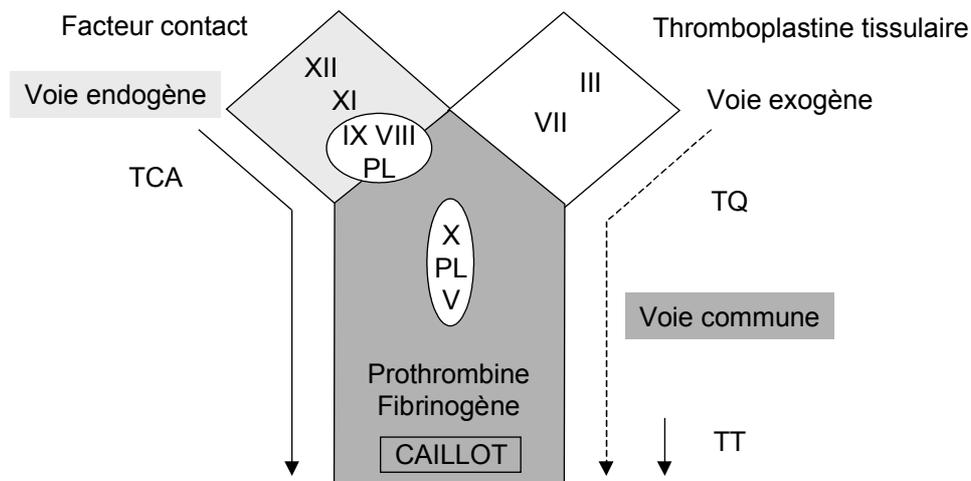


Fig 4 : Schéma simplifié de la coagulation plasmatique et ses temps d'exploration d'après [8,9]

I-5-2 Les tests analytiques :

Ces tests n'apprécient qu'un seul facteur ou paramètre de la coagulation.

- **Dosage du fibrinogène (facteur I)** : Il existe plusieurs méthodes pour le doser. La méthode chromométrique apprécie le fibrinogène physiologiquement actif. Les valeurs usuelles sont, chez le chien, de 2 à 4 g/l.
- **Dosage des produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine** : ce dosage est effectué de façon semi-quantitative par la technique au latex fondée sur l'agglutination, induite par les PDF, de particules de latex sensibilisées par un sérum anti-PDF. Normalement, la concentration plasmatique en PDF est inférieure ou égale à 5 µg/ml.
- **Dosage de l'antithrombine III** : chez le chien, le dosage est réalisé en ajoutant, au plasma, de l'héparine et de la thrombine, et en mesurant l'activité de la thrombine résiduelle par son action sur un substrat synthétique. Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à un plasma témoin. Les valeurs normales vont de 80 à 120 %.
- La numération des plaquettes (sang prélevé sur EDTA) ne fait pas partie au sens strict du terme de l'exploration de la coagulation plasmatique mais lors d'activation de l'hémostase, les plaquettes sont consommées et leur nombre diminue dans le sang circulant. Ce paramètre est donc intéressant dans le suivi de certaines affections telle que la CIVD.

II Rappels sur la coagulation intravasculaire disséminée :

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un désordre hémostatique acquis, également appelé coagulopathie par consommation. C'est un trouble assez fréquemment rencontré dans l'espèce canine.

La CIVD est un syndrome qui résulte de l'activation anormale de l'hémostase primaire, de la coagulation plasmatique et de la fibrinolyse.

Ce syndrome n'est pas isolé et doit toujours être rattaché à une affection primaire.

II-1 Physiopathologie de la CIVD :

Nous avons vu que l'hémostase possède un système d'équilibre biologique assez complexe et interdépendant entre les différentes étapes de la coagulation. A l'état normal, le système régulateur permet de limiter dans l'espace et dans le temps le phénomène de coagulation mis en jeu lors de brèche vasculaire.

Lors de CIVD, l'activation de l'hémostase survient avec une intensité sans proportion avec la nature de la lésion vasculaire ou la libération de facteur tissulaire. L'activation est totalement excessive, l'équilibre est sévèrement perturbé, les mécanismes compensateurs sont débordés, et l'hémostase devient incontrôlable [30].

Trois mécanismes de base ont été décrits pour expliquer le déclenchement d'une CIVD : [7, 14, 21]

- Une activation anormale de la voie exogène de la coagulation plasmatique par le relargage de facteur tissulaire par des cellules endommagées ou nécrosées.
- Une activation de l'hémostase primaire et de la voie endogène suite à une lésion endothéliale et à l'exposition du sous-endothélium (par exemple lors d'hémangiosarcome).
- Une activation directe des facteurs de la coagulation par des enzymes anormalement présentes dans la circulation sanguine (certains venins de serpent, des enzymes pancréatiques...).

Quelque soit l'origine du déclenchement de la coagulation, lors de CIVD, il survient un déséquilibre total entre l'activation de la coagulation et les mécanismes antithrombotiques et on observe une auto-activation de la coagulation qui entretient le phénomène.

Cette hyperstimulation entraîne une phase d'hypercoagulabilité à l'origine de la formation de microthrombi disséminés, de la consommation de plaquettes, de facteurs de la coagulation et d'antithrombine III.

La fibrinolyse est activée (hyperfibrinolyse secondaire) de manière également excessive. Des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène sont ainsi formés en grande quantité.

Les conséquences cliniques de la CIVD découlent de ces phénomènes et donnent en résumé ceci :

- l'hypercoagulabilité initiale entraîne l'obstruction de certains vaisseaux par des thrombi et par la même des dysfonctionnements organiques.
- Le déficit en facteurs consommés lors de l'étape précédente, aboutit à un état d'hypocoagulabilité qui peut engendrer des hémorragies.
- L'hyperfibrinolyse secondaire et l'apparition des PDF (avec leurs propriétés anticoagulantes) renforcent la tendance hémorragique.

Il est important, également, de connaître l'existence des différentes formes de la CIVD [3] :

- La CIVD décompensée, encore appelée « aiguë » : la réponse du système hémostatique au stimulus pathologique est très importante ; elle finit par s'emballer et cette réponse massive submerge les possibilités de l'organisme qui est alors incapable de produire assez de facteurs de la coagulation pour compenser la consommation.
- La CIVD compensée, encore appelée « chronique » : la nature de l'activation du système hémostatique est insidieuse et les mécanismes homéostatiques ont le temps de contrebalancer les effets néfastes du stimulus pathologique.

Alors que la forme aiguë est la plus difficile à contrôler et reste souvent fatale, la forme chronique peut décompenser rapidement et doit donc, être reconnue et traitée afin de prévenir les séquelles sévères de la forme décompensée.

II-2 Etiologie de la CIVD :

De nombreuses affections peuvent initier une CIVD. En fait, cela peut être toutes les affections qui possèdent des facteurs capables d'agresser les endothéliums et les tissus tels que les endotoxines libérées par les germes Gram négatif, des complexes Antigène-Anticorps, des produits libérés par des lésions tissulaires ou l'hyperhémolyse, les substances pro-coagulantes et les cytokines sécrétées par les macrophage lors d'inflammation ou de tumeur...

Les principales causes des CIVD sont résumées dans le tableau n°1 [7,12,14,15, 21].

NEOPLASMES	Hémangiosarcome Carcinome Lymphome
MALADIES INFECTIEUSES	Sepsis bactérien Suppurations profondes : pyomètre, bronchopneumonie, pleurésie Leptospirose
MALADIE VIRALE	Maladie de Carré Hépatite de Rubarth
MALADIES PARASITAIRES	Babésiose Angiostrongylose Dirofilariose
INTERVENTIONS CHIRURGICALES	Laparotomie Thoracotomie Interventions lourdes
CHOC HYPOVOLEMIQUE	Anesthésie Dilatation-torsion gastrique
AFFECTIONS HEPATIQUES	Cirrhose Hépatite chronique active
AUTRES	Coup de chaleur Envenimation ophidienne Hémolyse intra-vasculaire Pancréatite aiguë Complication obstétricale Maladie post-transfusionnelle Brûlures Hernie diaphragmatique Amyloïdose rénale

Tableau n°1 : Causes primaires de CIVD chez le chien.

II-3 Symptomatologie des CIVD :

II-3-1 Les signes cliniques :

La CIVD ayant pour origine possible de nombreuses entités, son tableau clinique est par conséquent très variable. De plus, la symptomatologie sera fonction du stimulus pathologique mais aussi des capacités de réponse de l'organisme.

Les signes cliniques associés à une CIVD peuvent être difficiles à observer en phase chronique et n'être découverts qu'à la faveur d'examens complémentaires effectués lors d'un bilan d'exploration biologique. En outre, les symptômes liés à la maladie primaire peuvent complètement masquer les signes de l'évolution insidieuse d'une CIVD.

Dans les formes aiguës ou suraiguës, il existe deux constantes dans la symptomatologie : l'état de choc et les saignements [6, 7, 15, 16] . Ils sont souvent associés à des signes de thrombose.

Les symptômes hémorragiques sont variables, on observe : des pétéchies, des ecchymoses, des suffusions, des hématomes, des saignements provenant des muqueuses, du méléna et de l'hématurie. Mais aussi, des saignements anormalement prolongés et des hématomes suite à des ponctions veineuses ou sur le pourtour des cathéters intraveineux et des plaies chirurgicales.

Les symptômes de thrombo-embolies sont liés à l'insuffisance fonctionnelle de l'organe atteint. Les organes les plus communément atteints sont le cœur, les poumons, les reins et le système nerveux central [3].

Dans les formes chroniques, l'activation du système de régulation se fait de manière continue et non « explosive » et permet ainsi à l'organisme de s'adapter en augmentant sa production de plaquettes et de facteurs de la coagulation. Les signes cliniques sont alors discrets, voir inexistant.

Le tableau clinique n'étant pas d'une grande aide, vu sa diversité, il est indispensable de recourir aux examens complémentaires lors de suspicion de CIVD.

II-3-2 Les symptômes biologiques :

Les examens complémentaires permettent de confirmer ou d'infirmier toute suspicion clinique de CIVD. Ils sont donc d'une importance capitale.

Nous avons vu que la CIVD est caractérisée par une anomalie de l'hémostase primaire et secondaire, une augmentation de la fibrinolyse et une diminution des régulateurs de l'hémostase, en particulier de l'antithrombine III. Nous allons étudier les signes biologiques qui en découlent.

II-3-2-1 Les examens biologiques de suspicion :

- L'hémogramme : les signes d'orientation vers une CIVD à rechercher sont la présence d'une **thrombopénie** (observée dans 50 à 80% des cas de CIVD chez le chien [7,21]) et la présence de **schizocytes** (jusqu'à 70% des cas [21]).
- Le temps de céphaline avec activateur (**TCA**), le temps de Quick (**TQ**), le temps de thrombine (**TT**) sont généralement **allongés** (lors de CIVD décompensée), ce qui reflète la consommation des facteurs de la coagulation. Le TCA est un paramètre plus sensible que le TQ, lors de CIVD.

II-3-2-2 : Les signes biologiques de confirmation:

- **L'augmentation des PDF** (supérieure à 10 μ g/ml) : les PDF sont les produits finaux de la fibrinolyse, leur présence en grande quantité caractérise un processus d'hyperfibrinolyse (due soit à une CIVD soit à une hyperfibrinolyse primaire mais cette dernière semble rare en médecine vétérinaire). Pour confirmer que la présence des PDF est le résultat d'une CIVD et non d'une hyperfibrinolyse primaire, il faudrait doser les D-dimères et/ou les complexes solubles mais pour l'instant, ces tests ne sont pas validés chez le chien.
- **La diminution de l'antithrombine III** : est présente dans 85% des cas [15] mais n'est pas spécifique d'une CIVD puisque toute fuite protéique importante peut s'accompagner d'une diminution de l'ATIII. Le dosage de l'antithrombine III est en revanche, assez sensible lors de CIVD.

- **Le fibrinogène** : il est consommé lors de CIVD, la fibrinogénémie a tendance à diminuer. Malgré tout, on constate une concentration normale voire élevée dans beaucoup de cas [15,21]. Cela peut s'expliquer par sa durée de vie plasmatique qui est longue (2-3 jours, s'il n'est pas consommé) sa rapidité de synthèse par le foie, les méthodes de dosages qui peuvent surestimer le fibrinogène en prenant en compte les PDF[7,15]. Mais il est important de noter que l'on retrouve en général une hypofibrinogénémie lors de CIVD décompensée.
- **La diminution de certains facteurs de la coagulation** : lors de CIVD, la consommation des différents facteurs se traduit par une diminution de leur activité plasmatique. Les deux facteurs les plus sensibles sont le V et le VIII. Seul le dosage du facteur V est utilisé en routine.

II-4 Diagnostic de la CIVD :

II-4-1 Diagnostic clinique :

Il est impossible. La clinique permet d'apporter des éléments d'orientation d'une suspicion de CIVD mais devra toujours être renforcée par des examens complémentaires.

Le recueil des commémoratifs et un examen clinique approfondi afin de rechercher d'éventuels dysfonctionnements organiques peuvent orienter le clinicien vers une CIVD chaque fois qu'une maladie ou une chirurgie sont compliquées de thrombose, de saignements, d'un état de choc inexplicables ou d'un état inflammatoire marqué (infection, tumeur...). Une recherche systématique de CIVD sera alors, obligatoirement mise en place.

II-4-2 Diagnostic biologique :

Il repose sur 5 points lors de CIVD aiguë :

- Une thrombopénie
- Une augmentation du TQ, du TCA et du TT, reflet de la coagulopathie de consommation
- Une diminution des facteurs de la coagulation
- Une augmentation des PDF
- Une diminution de l'antithrombine III

NB : l'élévation du TCA et la diminution de la concentration en fibrinogène plasmatique seront d'autant plus nets que la CIVD est décompensée.

C. Guillermo Couto a fait une étude rétrospective sur 50 chiens hospitalisés pour CIVD à l'Université Colombus, Etat de l'Ohio, en 1998 [12]. Il décrit pour ses cas les modifications biologiques les plus fréquentes. Elles sont rassemblées dans le tableau n°2.

MODIFICATIONS BIOLOGIQUES	CHIENS EN %
Thrombocytopénie	90
TCA augmenté	88
Présence de schizocytes	76
PDF positifs	64
TQ augmenté	42
hypofibrinogénémie	14

Tableau n°2 : Modifications hémostatiques chez des chiens présentant une CIVD d'après l'étude de C.G. Couto

Cette description résume assez bien les modifications biologiques les plus intéressantes pour l'orientation diagnostic du clinicien face à une suspicion de CIVD.

II-4-3 Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel des troubles de la coagulation n'est pas aisé ; il est résumé par la figure 5:

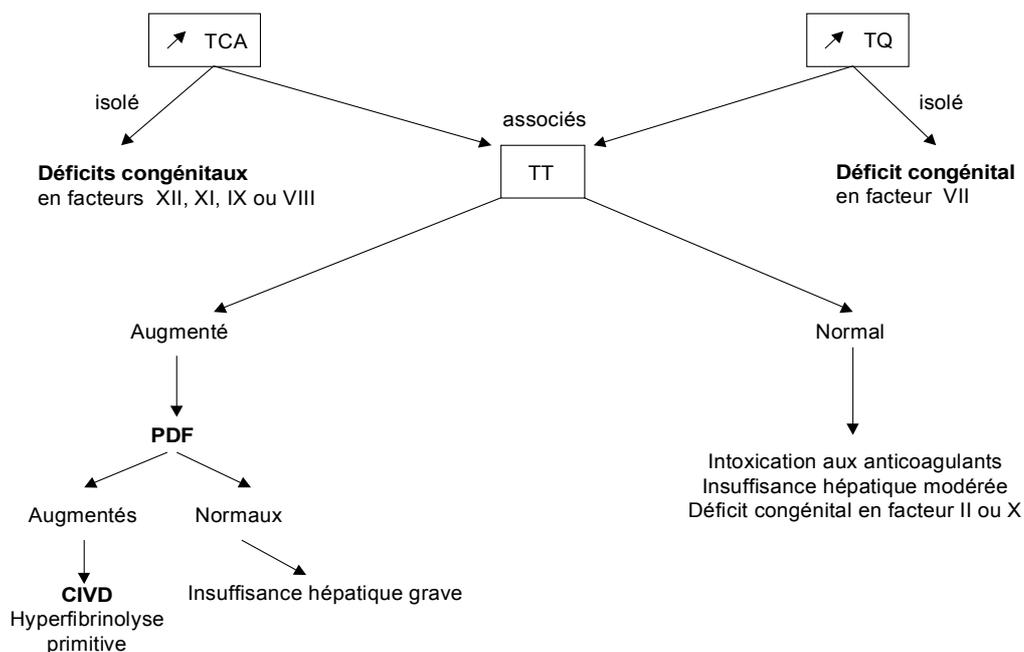


Fig 5 : Diagnostic différentiel des troubles de la coagulation d'après [6]

II-5 Traitement de la CIVD :

Le traitement de la CIVD reste actuellement très controversé car la CIVD de part sa pathogénie, entraîne, à la fois un phénomène d'hypercoagulabilité et un phénomène de risque hémorragique. Le choix d'une thérapie spécifique n'est donc pas aisé.

Nous allons développer ici, ce que l'on retrouve dans la littérature au sujet des traitements possibles de la CIVD.

II-5-1 Traitement de la cause :

Tous les auteurs s'accordent à dire qu'en premier lieu, il est indispensable de traiter la cause de la CIVD, lorsque elle est identifiée : excrèse de tumeur, emploi d'antibiotiques, de piroplasmicides, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticoïdes...

Il est important également d'effectuer une réanimation médicale. Pour cela une fluidothérapie est mise en place. Elle permet de lutter contre l'hypovolémie, la stase veineuse et permet de diluer les facteurs procoagulants responsables des thrombi.

Le choix du fluide se fera en fonction des résultats du bilan électrolytique et acido-basique du patient.

II-5-2 Traitement de la CIVD :

_____ a) La transfusion plasmatique ou sanguine :

Lors de la CIVD décompensée, il existe une consommation importante des facteurs de la coagulation et des plaquettes, ce qui entraîne un risque majeur d'hémorragie.

Le but d'une transfusion plasmatique est d'apporter les facteurs de la coagulation afin de lutter contre l'hémorragie mais aussi d'apporter un facteur anticoagulant majeur qui est l'anti-thrombine III afin de lutter contre la CIVD.

La décision de transfuser ou non, ne doit pas se faire uniquement sur les valeurs hématologiques de l'animal mais également sur son état clinique. Ce qui veut dire que l'on ne transfuse qu'un animal présentant une hémorragie ou un risque de complication hémorragique. La transfusion peut, en effet, stimuler le système de coagulation et ainsi réactiver la CIVD.

Il est d'ailleurs conseiller d'ajouter de l'héparine afin d'éviter cette complication.

Exemple de protocole de transfusion sanguine d'après [28] :

- 1- prélever du sang frais sur un donneur
- 2- mettre à incuber le sang avec de l'héparine (5-10 UI/kg du receveur) pendant 30 minutes à température ambiante.
- 3- transfuser le sang 20ml/kg toutes les 3 heures selon besoin.

NB :A la place d'une transfusion sanguine, on peut choisir d'effectuer une transfusion plasmatique (afin d'apporter essentiellement des facteurs de la coagulation et l'ATIII alors que la transfusion sanguine permet également d'apporter des globules rouges, intéressant lors d'hypovolémie et d'anémie sévère). Le sang prélevé sur un donneur doit être rapidement apporté dans un centre spécialisé afin que le plasma en soit extrait par centrifugation. Le plasma est ensuite transfusé à la posologie de 10ml/kg. Le plasma peut également être conservé à une température de -20°C .

b) Les anticoagulants :

b-1) L'héparine :

L'héparine est utilisée pour le traitement de la CIVD depuis 1959 en médecine humaine.

Son utilisation en médecine vétérinaire n'est basée que sur l'extrapolation des résultats obtenus en humaine.

Les posologies sont empiriques. Il n'existe pas dans la littérature d'essai effectué sur le chien montrant l'efficacité ou non de l'héparinothérapie ; il n'existe pas non plus d'informations précises sur la durée de traitement à conseiller.

Comme le précise Dana Kellerman [24], de l'Université de Pittsburgh, il serait important de :

- déterminer une dose efficace d'héparine pour le traitement des CIVD chez le chien
- de trouver la meilleure façon de monitorer la thérapie
- de définir les cas pouvant bénéficier de ce traitement.

Le protocole mis en place dans le cadre de cette thèse permet d'étudier un peu plus tous ces points assez obscurs, pour l'instant, dans notre littérature vétérinaire.

L'héparine est un cofacteur de l'anti-thrombine III (puissant anti-coagulant). Son efficacité est donc étroitement liée au taux plasmatique de l'ATIII qui doit être au moins supérieur à 50% [6,7, 21, 30]. Elle n'a pas d'activité anti-coagulante propre ; son efficacité est à relier à sa capacité de potentialiser l'antithrombine III.

Il existe de nombreux protocoles d'héparinothérapie sans qu'aucun n'ait été validé scientifiquement. Ces protocoles sont basés sur l'expérience personnelle des auteurs ou sur des données empiriques.

« Traditionnellement » , l'héparine peut être utilisée à 4 posologies:

- mini dose d'héparine : 5-10 UI/kg en sous-cutané 3 fois par jour
- faible dose d'héparine : 100-200 UI/kg en SC 3 fois/j
- dose intermédiaire : 300-500 UI/kg SC ou IV 3 fois/j
- forte dose : 750-1000 UI/kg SC ou IV 3 fois/j

Les doses inférieures à 100 UI/kg n'allongent pas le TCA, chez un chien sain, contrairement aux doses faibles, intermédiaires ou fortes. Le TCA est allongé, chez le chien sain, à partir de 150 à 250 UI/kg d'héparine [12].

- C.G. Couto [12] recommande les mini-doses (5-10 UI/kg 3 fois/j SC). Il n'utilise les doses moyennes ou fortes qu'en cas de troubles organiques importants (insuffisance rénale ou hépatique...) dus à la présence de nombreux microthrombi.
- A l' ENVT : - en cas de CIVD compensée, nous administrons : 200 UI/kg d'héparine sodique en sous-cutanée toutes les 8 heures pendant 24 à 48 heures.
 - en cas de CIVD décompensée, nous transfusons du sang ou du plasma et injectons l'héparine par la voie sous cutanée à la même posologie.

- Certains auteurs [6,7,12,14,30] citent des contre-indications à l'héparinothérapie, telles que :
 - une acidose sévère qui inactive l'héparine,
 - une hypofibrinogénémie importante,
 - une insuffisance hépatique grave où le foie est incapable de synthétiser des facteurs de la coagulation,
 - un taux d'antithrombine III très diminué (inférieur à 40%),
 - une mauvaise perfusion tissulaire,
 - en période pré-opératoire.
- Ceci nous montre l'importance que peu avoir l'apport préalable à l'héparinothérapie, de sang ou de plasma.

NB : Il existe 2 sortes d'héparine : l'héparine non fractionnée (utilisée à l'ENVT) et l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM ou héparine fractionnée). Aucune étude, chez le chien, n'a pu démontrer la supériorité d'efficacité de l'une par rapport à l'autre. Chez l'homme non plus, il n'a pas été montré une différence d'efficacité, mais il y aurait un risque hémorragique moins important et une demi-vie plus longue pour HBPM [1,2].

b-2) L'hirudine :

C'est un inhibiteur direct de la thrombine. Contrairement à l'héparine son action est indépendante de l'ATIII.

L'hirudine recombinée paraît être efficace dans le traitement des CIVD ; des études sur animaux sont en cours mais pour l'instant ces études ne permettent aucune conclusion réellement exploitable [30] .

De plus, des essais cliniques ont montré qu'il existait un risque hémorragique élevé lors de traitement à l'hirudine, ce qui induit de limiter sérieusement son emploi lors de CIVD [13].

c) Les inhibiteurs de la coagulation:

c-1) L'antithrombine III :

L'antithrombine III est un des plus importants inhibiteurs physiologiques de la coagulation plasmatique.

Une baisse importante de son taux plasmatique est corrélée avec une augmentation de la mortalité.

Beaucoup d'essais sur l'emploi d'antithrombine III dans le cas de CIVD, sont en cours chez l'homme. Pour l'instant, ces essais n'ont pas réussi à définir une posologie sans risque dans l'emploi de transfusion riche en antithrombine III car le risque est d'augmenter la formation de thrombus. [13]

Certains auteurs conseillent d'ajouter à la transfusion de l'héparine afin d'éviter ou de limiter ce risque [28].

c-2) Le système protéine C/ protéine S :

Le système protéine C/ protéine S inhibe l'activité du facteur V et VIII.

Il a été observé qu'une chute du taux de la protéine C était en relation avec une issue fatale plus importante, lors de CIVD septique, clinique ou expérimentale [13].

Sur cette observation, des études sont en cours pour vérifier si une supplémentation en protéine C pourrait aider à lutter contre la CIVD.

c-3) Les inhibiteurs du facteur tissulaire :

Le facteur tissulaire joue un rôle important dans l'initiation de la coagulation ; de ce fait son inhibition pourrait diminuer la coagulation et ainsi diminuer la consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes.

Moins de thrombi pourraient se former.

Des études sont à l'essai chez l'homme et le rat.

d) Traitements moins spécifiques :

d-1) Les anti-inflammatoires :

L'administration d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) a été proposée chez certaines espèces. Les AINS diminuent l'agrégation plaquettaire et la production des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines) et permettent d'obtenir une analgésie.

Chez le chien, certains auteurs suggèrent l'utilisation de l'aspirine (5 à 10 mg/kg matin et soir) [7].

L'utilisation des AINS dans le traitement de la CIVD n'a toutefois fait l'objet d'aucune étude spécifique qui permettrait de déterminer leur intérêt chez les animaux de compagnie. Ils restent donc

utilisés de manière empirique et prudente à cause de leurs potentiels effets secondaires (ulcérations gastro-intestinales et insuffisance rénale).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ne sont pas recommandés dans le traitement de la CIVD car ils diminuent l'activité des phagocytes mononucléés et potentialisent l'effet vasoconstricteur des catécholamines. Leur usage doit être réservé aux cas pour lesquels ils constituent le traitement étiologique de la maladie primaire.

d-2) Les antibiotiques :

La mise en place d'une antibiothérapie à large spectre (céphalosporine par exemple) est vivement recommandée car la moindre complication infectieuse pourrait aggraver considérablement l'évolution de la CIVD.

Comme nous avons pu le voir dans cette partie « rappels », la littérature vétérinaire est pauvre en informations ou essais cliniques sur le traitement des CIVD et leur suivi.

L'héparine, bien que peu documentée en médecine vétérinaire, semble être un traitement intéressant lors de CIVD. Beaucoup d'auteurs invitent d'ailleurs à développer cette recherche sur l'espèce canine.

C'est en se basant sur cette réalité que le protocole d'essai clinique d'héparinothérapie a été décidé. Nous allons le présenter dans la deuxième partie de cette étude.

PARTIE II

ETUDE EXPERIMENTALE

L'objectif scientifique de cette étude était de mieux connaître les effets cliniques et surtout biologiques de l'héparinothérapie chez le chien, lors de CIVD « compensée » ou « chronique ».

I MATERIEL ET METHODES :

L'étude a été réalisée sur une période de 32 semaines, au cours de l'année universitaire 1999-2000, à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT).

Cette étude a été menée sur des chiens hospitalisés à l'école et ayant présentés un trouble de l'hémostase au cours de leur hospitalisation ou en tant que motif de consultation.

Le but de l'étude : est de comparer les effets cliniques et surtout biologiques de l'héparine au soluté physiologique de chlorure de sodium(NaCl).

La détection des cas de CIVD a été faite par les moyens classiques (cliniques et biologiques). Des recherches des temps d'hémostase ont été effectuées lors de suspicion étiologique et/ou lors de suspicion clinique. Dès qu'un animal présentait des signes d'inflammation sévère, des signes hémorragiques, un état de choc inexpliqué ou d'éventuels dysfonctionnements organiques, un hémogramme et un bilan d'hémostase étaient réalisés.

La nature de l'essai : c'est un essai de nature comparative (héparine/ soluté physiologique de NaCl), à l'aveugle. Un tirage au sort a été effectué pour attribuer à chaque animal entrant dans l'essai, l'un des produits à injecter. Les manipulateurs ainsi que les personnes réalisant les examens de laboratoire, étaient en aveugle sur la nature du produit injecté.

Les critères d'inclusion : les chiens inclus dans l'essai ont été des chiens développant une CIVD sans hypocoagulabilité majeure, sans hémorragie (c'est à dire présentant une CIVD compensée ou chronique). Ils devaient présenter au moins l'une des perturbations suivantes :

- allongement du TCA (≥ 14 sec)
- allongement du TQ (>7 sec)
- allongement du TT
- hypofibrinogénémie (<2 g/l)
- thrombopénie
- présence de schizocytes

Les chiens devaient présenter obligatoirement des PDF positifs ($> 5\mu\text{g/ml}$).

Le diagnostic de CIVD compensée partiellement était alors posé en fonction des paramètres cliniques et biologiques (sans hypocoagulabilité majeure et des PDF $>5\mu\text{g/ml}$).

Les critères d'exclusion : ont été exclus les animaux présentant des saignements et/ou un TCA très allongé (>20 sec) ; ce que l'on considère être une CIVD « décompensée ». Ces animaux ont toujours reçu de l'héparine et si nécessaire une transfusion de plasma ou de sang.

Le protocole thérapeutique : les chiens ont reçu :

- soit de l'héparine sodique non fractionnée Choay, par la voie sous-cutanée, à la dose de 200 UI/kg toutes les 8 heures pendant 48 heures (6 injections). Ces doses ont été choisies car elles n'entraînent chez le chien sain, qu'un allongement modéré du TCA.
- soit du soluté isotonique de NaCl (conditionné de façon identique à l'héparine).

Un traitement étiologique et une réanimation adaptée ont été effectués chez les malades le nécessitant.

La surveillance du traitement : elle a été réalisée sur 48 heures. Elle correspondait, tout d'abord, à une surveillance clinique de l'animal (saignement, muqueuses, dyspnée, ...), puis à la surveillance de paramètres biologiques.

Pour cela, des prises de sang sur EDTA et citrate ont été réalisées à t0 si le diagnostic avait été fait depuis plus de 6 heures ou si l'animal venait d'être opéré. Un tube sanguin citraté était également

prélevé à t2h puis t8h (si possible) afin d'explorer la cinétique de l'action de l'héparine sur les temps d'hémostase.

Des prises de sang pour l'hémogramme et l'exploration de l'hémostase ont été également réalisées à t 24h et t 48h.

Une prise de sang sur héparine était effectuée à t 48h afin de réaliser un bilan hépatique et rénal (urémie, créatininémie, phosphatase alcaline, Alanine aminotransférase).

Une analyse d'urine était faite, si possible, à t 24h et t48h (bilan rénal).

Le tableau 3 résume le protocole sur 48 heures.

TEMPS	T0	T2h	T8h	T24h	T48h
Injection heparine/soluté NaCl	X		X+ t16h	X+ t32h+ t40h	
Exam clinique	X	X	X	X	X
Hémostase	X	X	X si possible	X	X
hémogramme	X			X	X
Biochimie	X				X
Analyse urine				X	X

Tableau n°3 : Protocole de l'essai clinique sur 48 heures

Les analyses : les hémogrammes, les temps d'hémostase, les estimations des PDF, les paramètres biochimiques et les analyses d'urine ont tous été réalisés au laboratoire du service de médecine de l'ENVT. Les dosages de l'antithrombine III ont été réalisés également à l'ENVT.

L'évolution clinique : l'évolution clinique de chaque animal a été suivie sur une période de 4 semaines après l'entrée dans le protocole.

II PRESENTATION DES RESULTATS :

II-1 Nombre de chiens inclus :

Les animaux pouvant être inclus dans le protocole ont été activement recherchés. Tout chien présentant une suspicion clinique et/ou étiologique de CIVD nécessitait de ce fait, la recherche des paramètres biologiques que nous avons cités précédemment (I matériel et méthodes).

Ainsi, durant l'année 99-2000, 168 demandes d'hémostase ont été réalisées et 69% d'entre-elles concernaient une suspicion de CIVD (cf tableau n°4).

Motif de la demande	Nombre de chiens	Pourcentage
CIVD	116	69%
Intoxication aux anticoagulants	28	17%
Insuffisance hépatique	7	4%
Bilan pré-op avant chirurgie lourde	3	2%
Autres	14	8%
Totaux	168	100%

Tableau n°4 :Répartition des motifs de demande d'hémostase au cours de l'année 99-2000, à l'ENVV.

Sur les 116 cas de suspicion de CIVD, ont été dénombrés :

- 31 cas de CIVD compensées (27%)
- 7 cas de CIVD décompensées (6%)
- 78 cas où la suspicion n'a pas été confirmée (67%)

Donc 1/3 des recherches de CIVD ont confirmé la suspicion.

II-2 Les animaux sélectionnés:

Compte tenu des critères biologiques nécessaires pour participer au protocole, sur les 31 cas de CIVD compensées seuls 21 cas ont pu rentrer dans l'étude.

- **Nombre de cas** pour l'étude : **21**
- 11 chiens ont reçu de **l'héparine Choay** ;ils représentent le **groupe 1**.
- 10 chiens ont reçu du **soluté physiologique de NaCl**; ils représentent le **groupe 2**.

II-3 Epidémiologie :

II-3-1 Les races :

Elles sont assez diversifiées (cf tableau n°5) mais nous retrouvons 2 races en plus grande importance : le **Berger Allemand** ou croisé (4 cas) et le **Caniche** (4 cas).

II-3-2 L'âge :

L'âge des chiens retenus pour l'essai s'étend entre 6 et 14 ans, avec une moyenne de **9.9 ans** (cf tableau n°5). L'âge moyen des chiens du groupe 1 est de 10.4 ans, celui du groupe 2 est de 9.3 ans.

II-3-3 Le sexe :

Il y a **12 mâles pour 9 femelles** dont 7 mâles et 4 femelles dans le groupe 1 et 5 mâles et 5 femelles dans le groupe 2.

II-4 Etiologie :

Maladie causale	Groupe 1	Groupe 2
Post-op	5	6
lymphome	1	1
Tumeur non hémato.	2	3
septicémie	1	0
Syndrome néphrotique	1	0
Dilatation estomac	1	0

Tableau n°6 : Etiologie des CIVD des 21 cas du protocole.

Comme nous pouvons le constater sur le tableau, la majorité des CIVD a été induite par un acte chirurgical : 11 cas sur 21.

Ensuite, nous retrouvons en plus grand nombre des tumeurs : 7 cas sur 21.

Tableau n°5 : Tableau récapitulatif des cas cliniques

Cas n°	race	sexe	âge	héparine	diagnostic	devenir
1	Cocker	M	10 ans	oui	Syndrome néphrotique	Vivant
2	B.allemand	M	11 ans	oui	Post-op sertolinome	Décédé
3	Crsé ratier	F	13 ans	oui	septicémie	Euthanasié
4	Crsé B.Ald	F	10 ans	non	Post mammectomie	Décédé
5	Caniche	M	10 ans	non	Tumeur rate	Vivant
6	Schnauzer	M	8 ans	oui	Lymphome	Vivant
7	Labrador	M	8 ans	non	Lymphome	Euthanasié
8	Caniche	M	7 ans	non	Tumeur splénique	Vivant
9	Berger Pyrénées	F	12 ans	non	Post lobectomie hépatique	Vivant
10	Tervuren	F	14 ans	oui	Post ovario-hysterec	Vivant
11	Griffon	M	10 ans	Oui	Post -op péritonite	Vivant
12	Shi-tzu	F	8 ans	oui	Post-chimio	Vivant
13	Scottish terrier	M	12 ans	non	Post biopsie prostate+foie	Vivant
14	Setter Anglais	F	6 ans	non	Post-op curetage abcès	Vivant
15	Labrador	M	7 ans	oui	Post entérotomie	Vivant
16	Caniche	F	9 ans	non	Post op pyomètre	Vivant
17	Beagle	M	8 ans	oui	Masse abdominale	Décédé
18	Montagne	F	6 ans	non	Post-op pyomètre	Vivant
19	Crsé B.alld	M	13 ans	non	rabdhomyosarcome	Euthanasié
20	B.allemand	M	12 ans	oui	Syndrome dilatation estomac	Vivant
21	Caniche	F	13 ans	oui	Post-op péritonite infectieuse	Euthanasié

Le devenir des animaux a été suivi sur une période de 4 semaines après leur CIVD.

III-5 Présentation individuelle des cas :

Le numéro de chaque cas a été attribué en fonction de la chronologie de l'entrée du cas dans le protocole.

NB : en caractères gras, les paramètres ayant permis d'intégrer le chien dans le protocole.

Pour connaître les unités de chaque paramètre biologique se reporter à l'annexe 1.

Cas n°1 : Cocker, mâle de 10 ans., groupe1

Examen général : anorexie, amaigrissement, diarrhée, œdème au niveau du cou

Cause de la CIVD : syndrome nephrotique

Bilan d'hémostase initial (avant héparinothérapie) :

TCA= 16s TQ=6s PDF= **5-20**, plaquettes=345

ATIII 45%

Biochimie : Protéines totales 40g/l, Albumine 12g/l

Analyse d'urine : densité : 1.020 Heller ++++ protéines

Traitement : **Héparine**

Evolution au cours des 48 heures : animal stable

	TQ	TCA	fibrinogène	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat à t1mois
T0	6''	16''	6.5	5-20	45	345	vivant
T2	6''9	17''	6.3	5-20			
T8	6''5	15''	5	5-20			
T24	7''	11''9	4.8	5-20			
T48	6''9	14''	5.8	5-20	20		

Biochimie à t 48h : urée 15, créat 113, ALAT 21, PAL 29

Bilan de l'évolution après 48h: diminution du TCA, PDF encore positifs, chute importante de l'antithrombine III.

Cas n°2 : Berger allemand, mâle de 11 ans, groupe1

Examen initial : bilan pré-opératoire (hémogramme+biochimie normaux sauf une légère thrombopénie (181)).

Post-opératoire : abattement intense, hypothermie (37.2°), muqueuses pâles

Analyse d'urine : densité 1.007, protéine ++, leucocytes+++

Cause de la CIVD : exérèse chirurgicale d'un sertolinome d'un testicule ectopique.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14s**, TQ 7s, **PDF 20**, **plq 79**.

Traitement : **Héparine**

Evolution au cours des 48 heures :

Aggravation des signes cliniques : douleur abdominale importante, toux sèche, tachypnée à t8h.

T 24h, animal transfusé car l'état général se dégradait et les temps d'hémostase augmentaient de façon trop importante.

T48h, abattement toujours important, plaie chirurgicale légèrement suintante+ hématome sur une cuisse

Bilan biochimique à t48h : Urée 27; créat 187, PAL 141, ALAT 1911

Hémogramme à t48h : GR 4, Ht 23%, plqt 73.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	7''	14''	1.8	>20	52	79	Décédé à t4j
T2	6''2	18''	1.7	>20			
T8	6''1	18.5''	1.6	5-20			
T24	6''1	18''8	1.9	5-20			
T48	7''5	18''5	1.8	5-20	33	73	

Bilan de l'évolution de la CIVD après 48h : augmentation importante du TCA, PDF positifs, chute des plaquettes et de l'antithrombine III, hypofibrinogénémie.

Evolution après 48h : bruits respiratoires très augmentés, à la radiographie thoracique, nous observons un comblement alvéolaire pouvant être le signe d'un épanchement hémorragique. A l'échographie abdominale nous n'observons pas d'image d'épanchement intra-cavitaire, mais il existe une image d'un hématome sous-cutané.

Biochimie : Créat 142, PAL 305, ALAT 3290

Décès à t 4 jours.

Autopsie : lésions compatibles avec une CIVD.

Cas n°3 : Ratier, femelle de 13 ans, groupe1

Examen initial : endocardite bactérienne, abattement, vomissement, accompagné d'un diabète sucré ancien.

Cause de la CIVD : septicémie

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14 s**, TQ 6.5s, **PDF 5-20**

Hémogramme : anémie : Hémoglobininémie 6.4, Ht 20

Plqt 212, GB 48.5 (75% neutrophiles).

Traitement : **Héparine**

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	6"5	14"	3.5	5-20	95	220	euthanasié
T2	5"1	14"	3.2	5-20			
T8	6"	12"2	4.2	>20			
T24	5"	11"9	3.3	5-20		212	
T48	6"3	11"8	2	5-20	95	254	

Biochimie à t 48h : urée 16, créat 98, ALAT 183, PAL 1572 .

Bilan de l'évolution de la CIVD après 48h :

Diminution TCA, ATIII stable, plaquettes stables, PDF positifs.

Evolution après 48h : état général dégradé du à la maladie causale , animal euthanasié.

Cas n°4 : croisé Berger allemand, femelle de 10ans, groupe2

Examen initial : abattement important, douleur abdominale marquée, crépitements + bruits respiratoires renforcés à l'auscultation, purpura près de la plaie, leucocytose GB 28.6.

Cause de la CIVD : exérèse chirurgicale de tumeurs mammaires

Bilan d'hémostase initial : **TCA 16.6 s**, TQ 7s, **PDF \geq 20, plaquettes 94..**

Traitement : **soluté physiologique de NaCl** + transfusion de sang à t 1heure.

Evolution au cours des 48h :

animal toujours très abattu, douleur abdominale persistante, bruits respiratoires toujours renforcés, apparition d'hématomes sur la plaie chirurgicale.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	7''	16''6	2.5	>20	65	94	Décédé à t40h
T2							
T8	6''2	15''4	2	>20			
T24	7''2	16''	1.8	>20		76	
T38	10''2	18''	2	>20	65		

Bilan de l'évolution de la CIVD : Augmentation du TCA, chute des plaquettes, PDF positifs, antithrombine III stable.

Evolution : animal décédé à t 40 heures.

Cas n°5 : Caniche, mâle de 10 ans, groupe 2

Examen initial : douleur abdominale, masse abdominale (hémangiome de la rate), présence de sang dans les selles,

Cause de la CIVD : hémangiome de la rate

Bilan d'hémostase initial : **TCA 15.2 s, TQ 9s, PDF 5-20 Plaquettes 54.**

Traitement : **Soluté de NaCl**

Evolution au cours des 48h : A t24h : anémie importante (Hb 5.4g/dl ; Ht 14%)

A t26h : transfusion sanguine +splenectomie

A t48h : animal vigile, absence de douleur à la palpation abdominale.

Hémogramme à t 48h : Hb 8.4 ; Ht 23% ; plqt 88.

Biochimie à t48h : Urée 2 , créat 53 , ALAT 42 , PAL 87.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	9''	15''2		5-20	62	54	Vivant
T2	7''	14''9	1.5	5-20			
T8	8''	15''1	1.7	5-20			
T24							
T48	6''	14''	1.7	5-20	78	88	

Bilan de l'évolution de la CIVD après 48h :TCA stable, plaquettes stables, PDF positifs.

NB : histologie de la rate révèle la nature d'un hémangiome , c'est une tumeur compatible avec une coagulopathie de consommation.

Cas n°6 : Schnauzer, mâle de 8 ans, groupe 1

Examen initial : abattement, anorexie, hyperthermie (41.2°C), déshydratation 5%, protéinurie urinaire_

Cause de la CIVD : lymphome multicentrique et digestif

Bilan d'hémostase initial : TCA 12 s, TQ 7.5s, **PDF >20**

Plaquettes 138 .

Traitement : **héparine**

Evolution au cours des 48heures :

normothermie (après injection de Tolfédine 0.5mg/kg, Rilexine 20mg/kg), T24h état général mieux ; Heller : +++ protéines

Hémogramme à t48h : GB 8, Ht : 31%, Hb : 11.3 .

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	7''5	12''	3.5	>20	72	138	Vivant
T2	6''	22''	3.3	>20			
T8	6''	15''	4	5-20			
T24	5''8	11''5	3.2	<5		111	
T48	5''2	12''	3.5	<5	60	106	

Bilan de l'évolution de la CIVD après 48h :TCA stable, PDF négatifs, plaquettes stables, antithrombine III >50%.

Cas n°7 : Labrador, mâle de 8ans, groupe 2

Examen initial : abattement, anorexie, amaigrissement, polyadénomégalie, vomissement, méléna avec diarrhée.

Hémogramme : RAS, Biochimie : PAL 110, ALAT 413 .

Cause de la CIVD : Lymphome

Bilan d'hémostase initial : **TCA 15''5**, TQ 6''5, **PDF 5-20**

Plaquettes 348.

Traitement : **soluté de NaCl**

Evolution au cours des 48heures :

Etat stationnaire, méléna, déshydratation

Biochimie à t48h : urée 10, créat 58, PAL 109

ALAT 234 .

Hémogramme : RAS

	TQ	TCA	fibrinogène	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes $10^9/l$	Etat
T0	6''5	15''5	3.5	>20	77	348	Euthanasié
T2	5''	14''	3.7	5-20			
T8	5''	13''2	3.5	5-20			
T24	5''2	14''	3.4	5-20		472	
T48	5''4	13''	2	5-20	90	393	

Bilan de l'évolution de la CIVD au bout des 48h : diminution du TCA, diminution des PDF, plaquettes stables, diminution du fibrinogène.

Evolution après 48h : aggravation de l'état général, selles très noires, euthanasié à t 72h.

Cas n°8 : Caniche, mâle de 8 ans, groupe 2

Examen initial : état général bon, diarrhée avec sang, vomissements, abdomen très tendu.

Hémogramme : anémie : Hb 8.5g/dl, Ht 26%, leucocytose GB 68 $10^9/l$.

Cause de la CIVD : tumeur abdominale (probablement hépatique).

Bilan d'hémostase initial : **TCA 15''**, **TQ 9''** **PDF>20 μ g/ml**

Plaquettes 460.

Traitement : **soluté de NaCl**+ transfusion de sang à t10 minutes

Evolution au cours des 48h : état général bon

Hémogramme à t48h : GB 55 $10^9/l$, Ht 26% , Hb 8.4g/dl

Biochimie à t 48h : urée 4, créat 51 , ALAT 240

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes $10^9/l$	Etat
T0	9''	15''	4	>20	70	460	Vivant
T2							
T8							
T24	6''2	13''	4.5	>20		260	
T48	6''	13''5	4	5-20	80	242	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : diminution du TCA et des PDF, augmentation antithrombine III, fibrinogène stable.

Evolution après 48h : animal non opéré.

Cas n°9 : Berger des Pyrénées, femelle de 12 ans, groupe2

Examen initial : abattement, tachypnée.

Cause de la CIVD : lobectomie hépatique (lobe tumoral)

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14''**, TQ 5'', **PDF 5-20**

Plaquettes 164.

Traitement : **soluté de NaCl**

Evolution au cours des 48h : état stationnaire

Hémogramme à t48h : légère leucocytose

Biochimie à t 48h : urée 5, créat 76, ALAT 854, PAL 852.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	5''	14''	3.2	5-20	95	164	Vivant
T2	4''8	12''5	3.1	<5			
T8							
T24	5''	13''4	2.7	<5		128	
T48	4''7	13''	2	5-20	80	142	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : TCA stable, PDF positifs, hypofibrinogénémie, antithrombine III stable.

Résultats d'anatomie-pathologie : adénome hépatocellulaire montrant au sein de la masse néoformée des figures de progression vers un hépatocarcinome débutant.

Cas n°10 : Tervuren, femelle de 14 ans, groupe 1

Examen initial : abattement, légère parésie des postérieurs, hyperthermie (40°C).

Hémogramme : leucocytose , biochimie : urée 4, créat 102, PAL 150, ALAT 8.

Cause de la CIVD : ovario-hystérectomie sur pyomètre

Bilan d'hémostase initial : **TCA 18''5** , TQ 6''5, **PDF 5-20**

Plaquettes : 459.

Traitement : **héparine**

Evolution au cours des 48heures : amélioration de l'état général, diminution de la leucocytose, normothermie

Biochimie à t48h : urée 3, créat 64, PAL 253, ALAT 22

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	6''5	18''5	3.5	5-20	90	459	Vivant
T2	5''	15''	3.5	5-20			
T8	5''2	14''9	3.3	5-20			
T24	5''3	20''	3.3	>20		359	
T48	5''8	15''5	4	<5	55	340	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : diminution du TCA, PDF négatifs, diminution de l'antithrombine III, plaquettes et fibrinogène sont stables.

Cas n°11 : Griffon, mâle de 10 ans, **groupe 1**

Examen initial : abattement, douleur abdominale et hématurie
Présence d'un caillot dans la vessie, vessie nécrotique.

Hémogramme : leucocytose (GB 20.2)

Cause de la CIVD : post-opératoire de péritonite septique

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14''** , TQ 6'' , **PDF 5-20**

Plaquettes 152.

Traitement : **héparine**

Evolution au cours des 48heures : sonde urinaire en place 24h, ecchymose sur la région inguinale, hémogramme : GB 17.5

Biochimie à t 48h : urée 22, créat 279, ALAT 82, PAL 103

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	6''	14''	4.5	5-20	65	152	Vivant
T2	4''8	14''2	4.6	5-20			
T8	5''2	14''	3.2	<5			
T24	5''1	14''6	2	<5		183	
T48	5''3	13''	2	<5	55	148	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : diminution du TCA, PDF négatifs, diminution du fibrinogène et de l'antithrombine III.

Cas n°12 : Shi-tzu, femelle de 8 ans, groupe 1

Examen initial : état général bon, anorexie,

Hémogramme : neutropénie GB 1

Biochimie : créat 55, ALAT 24, PAL 111

Cause de la CIVD : chimiothérapie à l'adriblastine pour lutter contre un adénocarcinome mammaire.

Bilan d'hémostase initial : TCA 12''5, TQ 6'', **PDF>20**

Plaquettes 44.

Traitement : **héparine**

Evolution au cours des 48heures : amélioration nette de l'état clinique.

Hémogramme à t24h : Ht 30%, Hb11, GB 7, GR 5, VGM 58, Plq 43 ; urine :RAS.

Hémogramme à t48h : Ht 24%, GB 10, GR 4, VGM 60

Biochimie à t48h : créat 68, ALAT 25, PAL 114

	TQ	TCA	fibrinogène	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	6''	12''5	5.7	>20		44	Vivant
T2	5''4	15''	6	<5	50		
T8	5''4	15''		<5			
T24	5''	16''		5-20		43	
T48	6''	17''	4.2	<5	25	34	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : augmentation du TCA, chute des plaquettes, de l'antithrombine III, diminution du fibrinogène, les PDF sont négatifs.

Cas n°13 : Scottish Terrier, mâle de 12 ans, groupe2

Examen initial : abattement, déshydratation à 5%.

Hémogramme : Hb 10.3, VGM 63, GB 7.8.

Biochimie : urée 3, créat 57, PAL 724, ALAT240.

Cause de la CIVD : chirurgicale : biopsies de la prostate et du foie + castration.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14 s, TQ 8''8, PDF >20** , Plq 244

Traitement : **soluté de NaCl** + transfusion de sang frais à t1h.

Evolution au cours des 48heures : examen clinique normal

Hémogramme à t24 et t48h : légère anémie.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes $10^9/l$	Etat
T0	8''8	14''		>20	75	244	Vivant
T2	5''5	12''4	2.8	>20			
T8							
T24	5''1	13''		5-20		251	
T48	5''2	14''2	4.5	5-20	80	310	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : TCA augmenté, PDF diminués, plaquettes et antithrombine III stables.

Cas n° 14 : Setter anglais, femelle de 6 ans, groupe 2

Examen initial : abattement, muqueuses sub-ictériques, pétéchies.

Biochimie t0 : urée 6, créat 56, PAL 121, ALAT 22.

Cause de la CIVD : chirurgicale : curetage d'un abcès abdominal profond.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14''**, TQ 4''8, **PDF >20**, **Plq 121**

Traitement : **soluté de NaCl** + transfusion à t0.

Evolution au cours des 48heures :

T 24h : abdomen tendu, muqueuses pâles.

Hémogramme t24h : leucocytose majeure GB 48.5, anémie Hb 9.3, Ht 29, VGM 60.8.

T 48h : pas de douleur abdominale

Hémogramme : GB 36.3, HB 10.7, HT 32.

Biochimie t48h : urée 6, créat 51, PAL 143, ALAT 25.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes $10^9/l$	Etat
T0	4''8	14''	2.5	>20	60	121	Vivant
T2	5''2	13''2	2.5	<5			
T8							
T24	5''4	13''6		<5		200	
T48	5''3	13''	5	<5	75	295	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : diminution du TCA et des PDF, augmentation du fibrinogène, de l'antithrombine III et des plaquettes (penser à la transfusion à t0).

Cas n°15 : Labrador, mâle de 7 ans, groupe 1

Examen initial : douleur importante à la palpation abdominale, abattement intense, diarrhée avec méléna.

Hémogramme : leucocytose GB 21.5

Biochimie : urée 7, créat 142, PAL 454, ALAT 105.

Cause de la CIVD : chirurgicale : entérotomie pour extraire un corps étranger.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 16''5**, TQ 6'', **PDF 5-20**, plq 255

Traitement : **héparine**

Evolution au cours des 48heures :

T48h : aggravation de l'état général , péritonite , animal réopéré.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	6''	16''5	5.3	5-20	65	255	Vivant
T2	5''6	20''		<5			
T8	5''6	15''		<5			
T24	5''1	15''2		<5		277	
T48	6''	13''8		<5	40	337	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : diminution du TCA, PDF négatifs, chute de l'antithrombine III, plaquettes stables.

Evolution après 48h : amélioration après la deuxième intervention, germes retrouvés dans la cavité abdominale : *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, traités à l'ampicilline.

Cas n° 16 : Caniche, femelle de 9 ans, groupe 2

Examen initial : abattement

Hémogramme : leucocytose GB 32.4 avec neutrophilie

Biochimie : urée 7, créat 91, PAL 403, ALAT 42.

Cause de la CIVD : chirurgicale : ovario-hystérectomie sur un pyomètre.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 16''**, TQ 8''7, **PDF >20**, plq 143

Traitement : **soluté de NaCl**

Evolution au cours des 48heures : état général bon.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes $10^9/l$	Etat
T0	8''7	16''	5.5	>20	60	143	Vivant
T2	7''2	14''		>20			
T8							
T24	5''1	13''6		5-20		148	
T48	5''1	14''	5	<5	70	177	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : TCA augmenté, PDF négatifs, fibrinogène et plaquettes stables.

Cas n°17 : Beagle, mâle de 8 ans, groupe 1

Examen initial : abattement intense, ascite, sang en nature dans les selles, bruits respiratoires renforcés.

Hémogramme : leucocytose GB 54.2, anémie Hb 9.5, VGM 68

Biochimie : créat 55, PAL 4035, ALAT 1576, CA++ 2.2, PT 60

Cause de la CIVD : masse dans l'abdomen antérieur

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14''1**, TQ 6''8, **PDF 5-20**, plq 210

Traitement : **héparine**

Evolution au cours des 48heures : aggravation de la diarrhée, animal décédé à t11h.

	TQ	TCA	fibrinogène	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes $10^9/l$
T0	6''8	14''1	2	5-20		210
T2	8''	14''5		>20		
T8	9''5	18''	1.5	>20		

Bilan de l'évolution au bout des 8h : augmentation du TCA, PDF positifs, diminution de fibrinogène. Décès à t 11h.

Cas n°18 : Montagne des Pyrénées, femelle de 6 ans, **groupe2**

Examen initial : abattement, muqueuses pâles, légère hyperthermie (39.4°C), pansement souillé de sang.

Hémogramme : Hb 10.9, VGM 60, GB 19.7

Biochimie : urée 2, créat 75, PAL 155, ALAT 3880.

Cause de la CIVD : chirurgicale, ovario-hystérectomie sur un pyomètre.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 16''**, TQ 6''7, **PDF 5-20**, **plq 151**

Traitement : **soluté de NaCl**

Evolution au cours des 48heures :

T 24h : aggravation des signes biologiques de CIVD(cf tableau), anorexie et abattement, enzymes hépatiques très élevées : ALAT 2582, PAL 176.

T 28h : décision d'injecter de l'héparine Choay, **l'animal sort du protocole thérapeutique à t28h.**

T48h : correspond à t 20h avec de l'héparine « vraie » : amélioration de l'état général mais encore anorexie.

Biochimie t48h : urée 2, créat 82, ALAT 1857, PAL 145

	TQ	TCA	fibrinogène	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	6''7	16''	2.3	5-20	70	151	Vivant
T2	7''5	17''		5-20			
T8							
T24	6''	18''	2.5	<5		115	
T48	6''9	17''9	2	5-20	70	209	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : augmentation du TCA, PDF positifs, fibrinogène bas, plaquettes stables.

Evolution après 48h : amélioration des signes biologiques et de la clinique au bout de t 5 – 6 jours.

Cas n°19 : Croisé B.allemand, mâle de 13ans, **groupe 2**

Examen initial : abattement important, boiterie, œdème, hématome et douleur importants au niveau de la tumeur.

Hémogramme : Hb 7.6, VGM 71, Ht 22, GB 25.3

Biochimie : urée 7, créat 100, PAL 49, ALAT 34

Urine : bilirubine +++, activité péroxydasique +++

Cause de la CIVD : rhabdomyosarcome sur le membre postérieur gauche.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14''8**, TQ 6''4, **PDF 5-20**, plq **122**.

Traitement : **soluté de NaCl**

Evolution au cours des 48heures : dégradation de l'état général, anémie de plus en plus marquée, pas de modifications des paramètres biochimiques.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Etat
T0	6''4	14''8	2.2	5-20		122	Euthanasié
T2	7''	15''2		5-20			
T8							
T24	6''4	13''2				100	
T48	6''2	13''5	1.5	5-20		119	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : diminution du TCA, PDF positifs, diminution du fibrinogène.

Evolution après 48h : animal euthanasié à t 4jours.

Cas n° 20 : Berger Allemand, mâle de 12 ans, **groupe 1**

Examen initial : abattement, dyspnée, ptyalisme, tympanisme

Hémogramme : Hb 8.9, VGM 67, Ht 26, GB 35.1

Biochimie : urée 2.3, créat 52, PAL 495, ALAT 132

Cause de la CIVD : syndrome de dilatation de l'estomac sans torsion.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 14''**, TQ 5''4, **PDF 5-20**, plq 341

Traitement : **héparine**

Evolution au cours des 48heures : amélioration de l'état général

Hémogramme : toujours leucocytose et anémie

Biochimie t 48h : urée 4, créat 49, PAL 766, ALAT 131.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes $10^9/l$	Etat
T0	5''4	14''	1.8	5-20	65	341	Vivant
T2	6''	17''5	1.8	>20			
T8							
T24	5''9	15''2	2.2	<5		332	
T48	6''	14''8	3	<5	55	788	

Bilan de l'évolution au bout des 48h : augmentation du TCA et du fibrinogène, PDF négatifs.

Evolution après 48h : radio du thorax : suspicion de bronchopneumonie peut être due à une fausse déglutition, pas de signe de complication de CIVD.

Cas n° 21 : Caniche , femelle de 13 ans, **groupe 1**

Examen initial : abattement, muqueuses pâles, hématurie, méléna et douleur abdominale intense.

Hémogramme : GB 32.9, Hb 11.5, VGM 64, Ht 35

Biochimie : urée 11, créat 51.

Cause de la CIVD : chirurgicale : ovario-hystérectomie sur pyomètre avec péritonite.

Bilan d'hémostase initial : **TCA 15''**, TQ 6'', **PDF 5-20**, plq 371.

Traitement : **héparine**

Evolution au cours des 48heures : aggravation de la péritonite, deuxième intervention chirurgicale à t18h, toujours pas d'amélioration, état général très critique.

Animal euthanasié à t 40 h.

	TQ	TCA	fibrinogène g/l	PDF μ g/ml	ATIII %	Plaquettes $10^9/l$	Etat
T0	6''	15''		5-20		371	Euthanasié
T2	6''5	17''	4	5-20			
T8							
T24	7''	16''1	4	5-20		215	
T48							

Bilan de l'évolution au bout des 24h: augmentation du TCA, PDF positifs.

III ETUDE COMPARATIVE ENTRE L'HEPARINE ET LE SOLUTE PHYSIOLOGIQUE SALE SUR LES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES:

III-1 Etude au cours du temps, des effets de l'héparine comparés à ceux du soluté isotonique de NaCl :

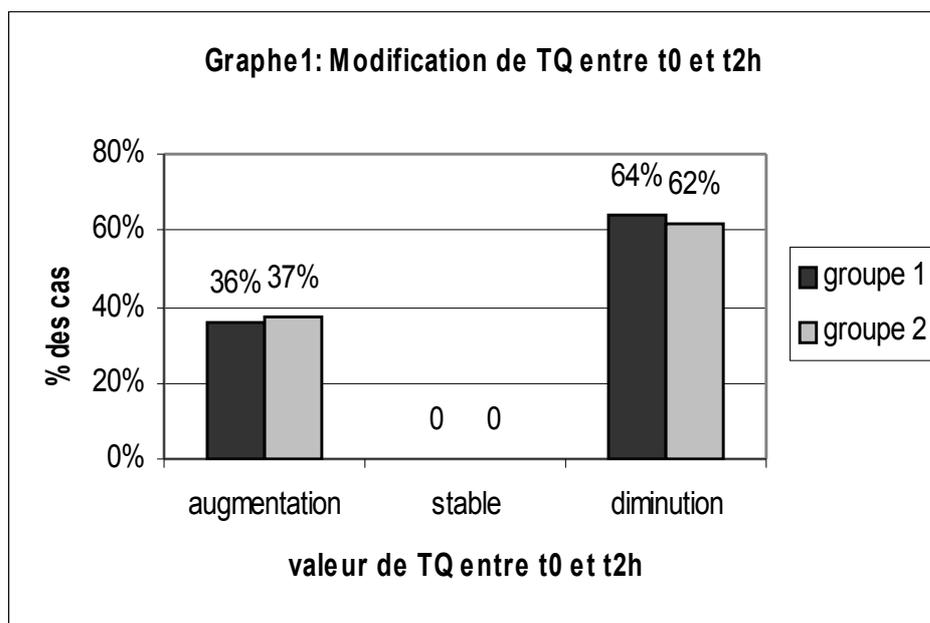
Nous allons détailler pour chaque paramètre biologique, la comparaison des effets entraînés par les injections d'héparine pour le groupe 1 et par les injections de soluté physiologique pour le groupe 2.

NB : Etant donné le nombre de cas inclus dans l'essai (n=21), aucune étude statistique n'a pu être réalisée. De plus, le nombre de cas inclus au cours du temps est variable puisque certains animaux sont décédés lors du protocole. C'est pourquoi les valeurs données sont exprimées en pourcentage du nombre de cas pour chaque groupe.

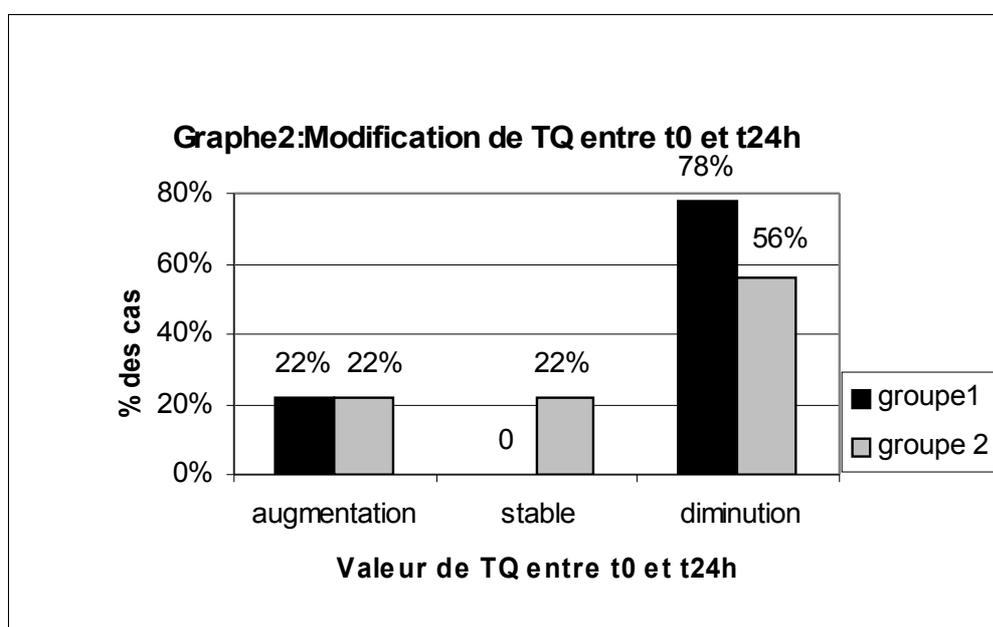
Le groupe 1 a reçu de l'héparine
Le groupe 2 a reçu du soluté de NaCl

III-1-1 Etude sur le temps de Quick :

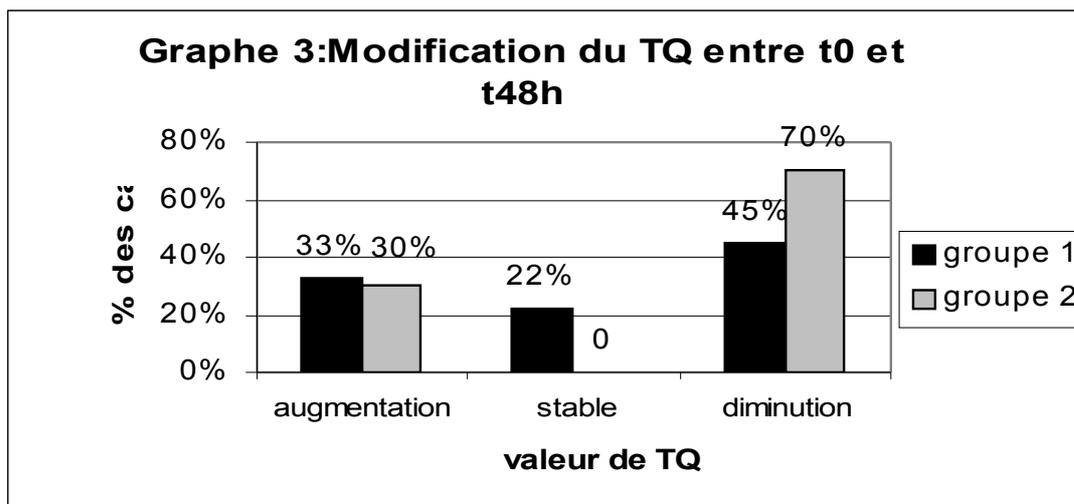
- A t0, 67% des chiens ont un TQ normal (<7sec).
- L'injection d'héparine ne modifie pas la valeur du TQ à t 2h. Nous remarquons que les modifications du TQ sont les mêmes entre les 2 groupes (graphe 1).



- A t24h, nous observons une diminution du TQ dans 78% des cas du groupe1 (graphe 2).



- A t48h, il est difficile d'établir une cause à effet entre l'injection d'héparine et les modifications du TQ car les cas du groupe 1 ont réagi très différemment les uns des autres (graphe 3).



CONCLUSION : Nos essais n'ont pas montré un allongement ou un raccourcissement du TQ avec l'héparine. Le temps de Quick ne semble pas être un paramètre intéressant pour le suivi de l'héparinothérapie lors des 48 premières heures.

Les chiens qui avaient un TQ allongé à t0, ont un TQ dans les valeurs normales avec l'injection d'héparine ou du placebo (sauf le cas n°18): l'héparine ne semble pas modifier le TQ.

De plus, le TQ ne semble pas être un paramètre sensible pour la détection des CIVD, puisque dans 67 % des cas, ses valeurs sont normales à t0.

III-1-2 Etude sur le temps de céphaline avec activateur :

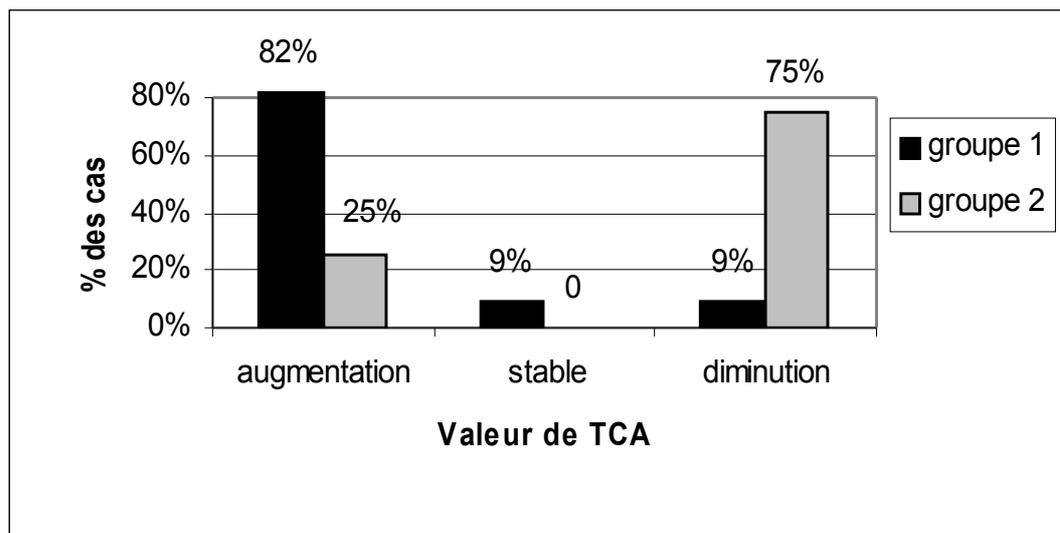
➤ A t0, 90% des chiens avaient un TCA augmenté (≥ 14 sec). Le TCA est un paramètre important pour le diagnostic de la CIVD.

➤ Entre t0 et t2h, 82% des chiens du groupe 1 ont un TCA augmenté alors que dans le groupe 2, seulement 25% des cas voient une augmentation de ce temps (graphe 4).

L'allongement constaté chez les chiens ayant reçu de l'héparine est net (au moins 2 secondes chez 67% d'entre eux), le TCA étant alors compris entre 15 et 22 secondes.

L'allongement observé dans le groupe « placebo » est non seulement peu fréquent mais également modéré (au maximum 1 seconde).

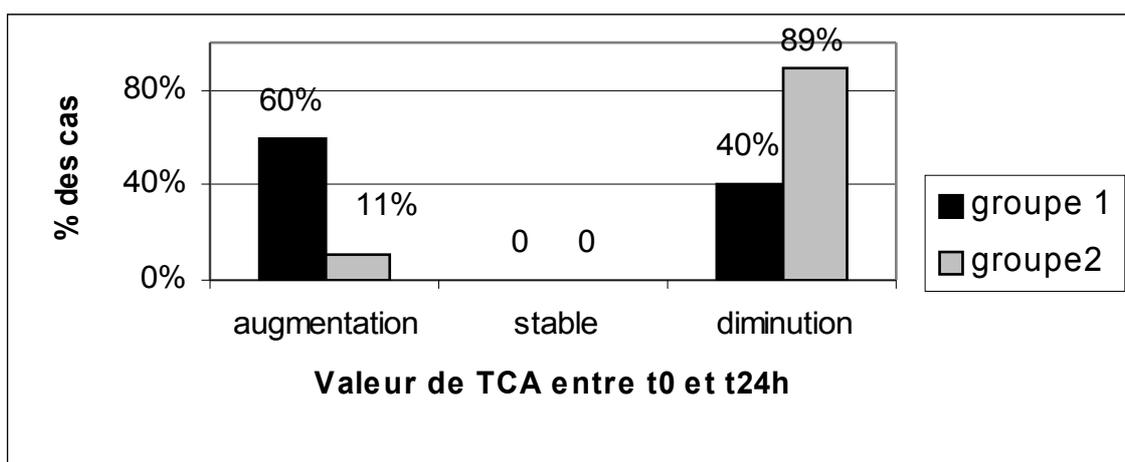
Graphe 4 : Modification du TCA entre t0 et t2h.



- A t24h, 60% des chiens recevant de l'héparine continuent d'avoir un TCA allongé alors que 89% de ceux recevant le placebo, ont un TCA dans les valeurs normales (graphe 5).

Ceci nous montre la sensibilité du TCA à l'héparinémie et montre également que l'héparine a un effet « biologiquement démontrable ».

Graphe 5 : Modification du TCA entre t0 et t 24h.

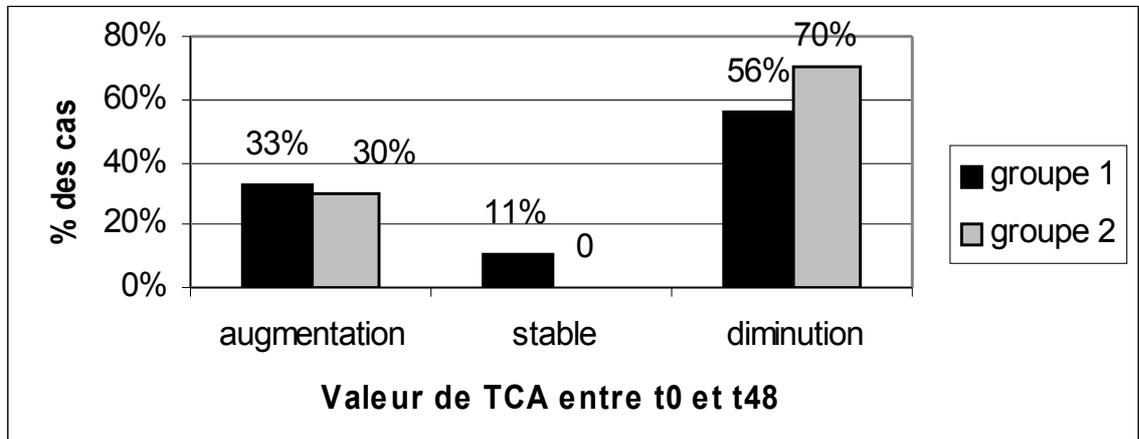


- A t48h, l'héparine semble ne plus être efficace puisque 67% des chiens du groupe 1 et 70% du groupe 2, ont le TCA dans les valeurs normales (cf graphe 6 : TCA stable ou diminué correspond au retour dans les valeurs normales). Une autre

explication pourrait être que les CIVD compensées rentrent dans l'ordre « toutes seules » après 24h.

On peut donc se poser la question de savoir si l' héparine ne devrait pas être faite moins longtemps.

Graph 6 : Modification du TCA entre t0 et t 48h



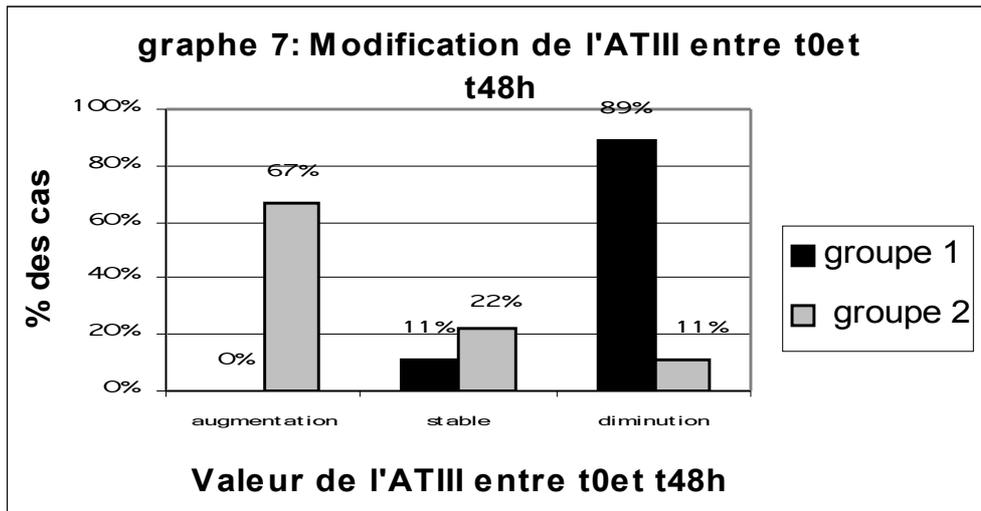
CONCLUSION : Le TCA est augmenté dans 90 % des cas à t0. Il semble donc être un paramètre important à demander dans le diagnostic des CIVD.

Nos résultats nous permettent de constater que l'héparine, aux doses utilisées, induit rapidement une élévation du TCA (TCA augmenté à t2h et t 24h dans le groupe 1) pendant au moins 24 heures.

III-1-3 Etude sur l'antithrombine III :

Il est important de rappeler que pour que l'héparine soit efficace, il est nécessaire que le taux plasmatique en antithrombine III soit supérieur à 50%. Or, à t0, un seul animal présentait un taux d'antithrombine III inférieur à 50% ; il s'agissait du cas présentant un syndrome néphrotique.

Nous avons comparé le taux d'antithrombine III entre t0 et t48h.



Nous remarquons sur le graphe 7 que 89% des animaux ayant reçu de l'héparine ont une chute de leur taux plasmatique en antithrombine III (diminution de 20% en moyenne, le pourcentage étant inférieure à 50% chez 45% des chiens) Cette diminution pourrait s'expliquer par la consommation importante d'antithrombine III induite par les injections répétées d'héparine.

La diminution d'antithrombine III n'est apparue que sur un seul cas du groupe 2, ce qui pourrait renforcer l'hypothèse précédente.

Cependant, 5 des 6 chiens transfusés faisaient partie du groupe 2 (placebo), ce qui nuance nos observations. Néanmoins l' ATIII des animaux du groupe 2 n'ayant pas été transfusés, n'a pas varié notablement entre t0 et t48h.

III-1-4 Etude sur le fibrinogène :

Nous avons vu dans notre étude bibliographique (partie I), que la fibrinogénémie était très variable lors de CIVD et c'est également ce que nous avons pu constater lors de notre essai clinique .

A t0, 12% des chiens présentaient une hypofibrinogénémie (<2g/l) et 88% avaient une concentration plasmatique en fibrinogène normale.

Pour les chiens présentant une fibrinogénémie normale à t0, 87% d'entre eux possédaient toujours à t48h des valeurs usuelles (entre 2–4 g/l) de leur concentration plasmatique en fibrinogène.

Seuls 2 cas sur 17 présentaient une hypofibrinogénémie à t0. A t48h, l'un deux était toujours en dessous de 2g/l et l'autre cas avait

retrouvé une concentration plasmatique en fibrinogène >2g/l. Ces 2 cas appartiennent au groupe traité avec l'héparine.

NB : La concentration en fibrinogène plasmatique a été mesurée sur 17 cas à t0.

CONCLUSION : Le fait qu'à t0, seul 12% des cas présentent une hypofibrinogénémie peut s'expliquer car seules les CIVD compensées ont été incluses dans notre protocole or l'hypofibrinogénémie est surtout présente dans les CIVD décompensées qui elles sont exclues de l'étude.

A t48h, quelque soit le groupe héparine ou placebo, la concentration plasmatique en fibrinogène s'est maintenue dans les valeurs usuelles.

III-1-5 Etude sur les PDF :

A t0, tous les PDF étaient positifs (critère obligatoire pour rentrer dans l'essai).

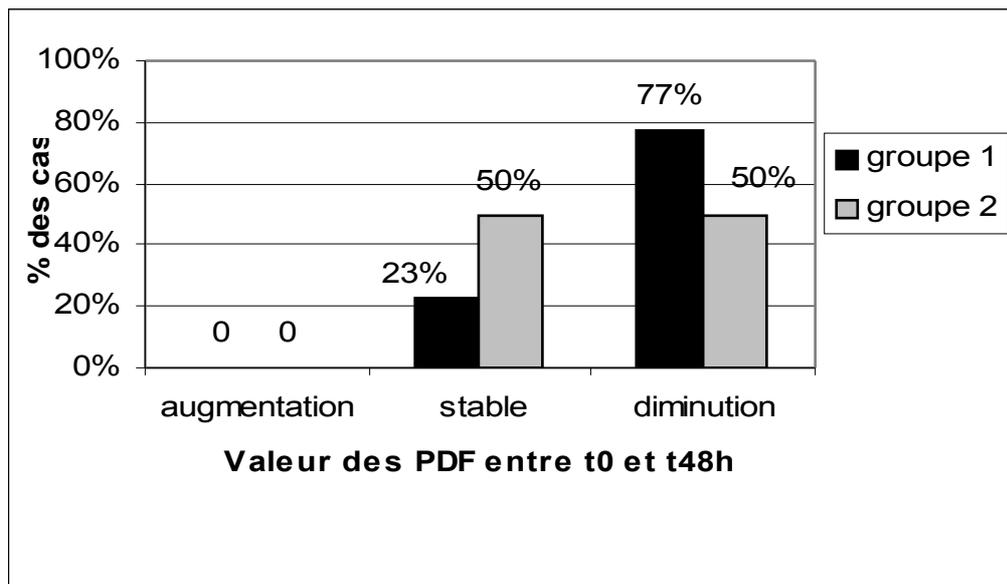
A t24h, il n'y a pas une différence nette de la diminution des PDF entre les 2 groupes (cf tableau 7).

tableau n°7 : valeur des PDF entre t0 et t24h

Valeur PDF entre t0 et t24h	Groupe 1	Groupe 2
Augmentation	10%	0
Stable	30%	40%
Diminution	60%	60%

A t 48h, l'héparine semble induire une diminution nette des PDF par rapport au groupe recevant le placebo (cf graphe 8) puisque 77% des chiens recevant l'héparine ont une diminution de leurs PDF.

Graphe 8 : Modification des PDF entre t0 et t48h



CONCLUSION : les PDF semblent intéressants pour le suivi de l'héparinothérapie, plus particulièrement pour un contrôle au bout de 48h. Les injections d'héparine semblent jouer un rôle important dans la diminution de la concentration plasmatique des PDF, comparées aux effets produits par les injections du soluté salé (graphe 8).

III-1-6 Etude sur la numération plaquettaire :

A t0, 45% des chiens avaient une numération plaquettaire normale ($>200 \cdot 10^9/l$), 40% présentaient une légère thrombopénie ($100-200 \cdot 10^9/l$) et 15% présentaient une thrombopénie marquée ($<100 \cdot 10^9/l$). Ce qui fait que 55% des chiens déclarant une CIVD compensée, présentaient une thrombopénie.

A t 24h et t48h, le nombre de plaquettes est resté stable par rapport à sa valeur initiale, dans les 2 groupes. Ce qui signifie qu'il n'y a pas eu une consommation supplémentaire des plaquettes par rapport à la consommation initiale.

CONCLUSION : la numération plaquettaire paraît intéressante dans la recherche du diagnostic de CIVD (55% des cas présentaient une thrombopénie), mais ne paraît pas très sensible pour effectuer le suivi du traitement, sur des CIVD compensées.

III-1-7 Etude sur la biochimie :

L'urémie, la créatinémie, l'activité plasmatique des phosphatases alcalines et de l'alanine aminotransférase n'ont été modifiées que chez un très petit nombre de cas. Ceci pouvant s'expliquer par le fait que n'ont été admis dans le protocole que des animaux présentant des CIVD compensées et donc présentant des désordres hémostatiques de faible intensité ne pouvant engendrer la dissémination importante de microthrombi.

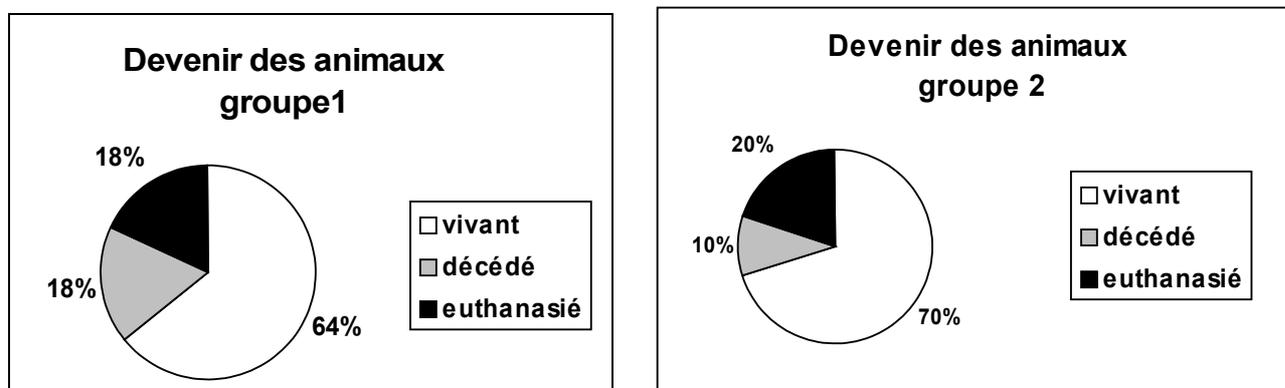
III-2 Devenir des animaux :

Le devenir des animaux a été apprécié sur une période de 4 semaines après leur CIVD.

Le nombre d'animaux encore vivants 1 mois après leur entrée dans notre protocole, est de 14 sur 21 cas.

Sur les 7 cas d'animaux morts, 4 ont dû être euthanasiés car la maladie responsable de la CIVD s'aggravait, sans pour autant donner une aggravation de la CIVD.

Graphe 9 : Devenir des animaux, un mois après le traitement



- Dans les 2 groupes, le nombre d'animaux vivants après un mois d'évolution, est pratiquement identique.
- Dans les 2 groupes, le décès ou l'euthanasie des animaux ont été dus à la maladie causale et non à l'aggravation de la CIVD. C'est pourquoi, il n'est de ce fait, pas étonnant, qu'il y ait autant de morts dans le groupe traité avec héparine que dans le groupe recevant le placebo.

PARTIE III

DISCUSSION

Après avoir décrit l'étude expérimentale et présenté ses résultats, nous allons maintenant aborder les différents aspects physiopathologiques des cas. Puis nous aborderons la discussion qui découle de notre protocole.

I DISCUSSION SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DES CAS :

I-1 CIVD post-chirurgicales :

Nous allons débuter par les CIVD post-chirurgicales car nous avons pu constater qu'elles étaient les plus nombreuses : 11 cas sur 21 (52,4%).

Les animaux concernés sont les cas n°2, 4, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 18, 21.

Ces CIVD ont été considérées consécutives à l'acte opératoire du fait que les bilans préopératoires (temps d'hémostase et hémogramme) étaient normaux. Les animaux avant leur chirurgie ne pouvaient pas être inclus dans le protocole établi.

La CIVD a pu être déclenchée par les traumatismes induits par la chirurgie elle même, mais a pu également découler du choc volémique induit par l'anesthésie (cf partie I).

Le cas n°2 est particulièrement parlant puisque les bilans préopératoires étaient normaux mis à part une légère thrombopénie ($181 \cdot 10^9/l$). Par contre, juste après la chirurgie, une thrombopénie très marquée apparaît ($79 \cdot 10^9/l$). Le taux d'antithrombine III est également particulièrement bas : 52%, ainsi que la fibrinogénémie.

Il est important de noter que tous les cas de CIVD post-opératoires possédant une numération plaquettaire et un taux d'antithrombine III plasmatique dans les valeurs usuelles, sont restés vivants, les autres sont morts.

C'est d'ailleurs ce qu'avait constaté C.G.COUTO [12] pour qui une CIVD était de mauvais pronostic si elle associait un TCA élevé de façon prolongée et une thrombopénie marquée.

I-2 CIVD et tumeur :

Les phénomènes tumoraux sont la deuxième cause de CIVD représentée dans notre étude (33%).

Nous avons observé deux tumeurs hématopoïétiques (lymphome, cas n°6 et 7) et quatre tumeurs non hématopoïétiques (splénome, tumeurs abdominales et rhabdomyosarcome, cas n°5, 8, 17, 19).

Nous avons également inclus dans la catégorie CIVD et tumeurs, une CIVD qui est apparue après une séance de chimiothérapie à l'Adriblastine dans le cadre d'un traitement contre un carcinome mammaire après son exérèse chirurgicale (cas n°12). Ce cas a été admis dans le protocole car les PDF étaient positifs et car il présentait une thrombopénie majeure, sans pour autant présenter des modifications des temps d'hémostase. Sa thrombopénie était probablement liée à l'injection d'Adriblastine quelques jours auparavant, qui avait également entraîné une neutropénie majeure. Ce qui est plus étonnant, c'est la présence des PDF. Ils étaient fortement positifs à t0 puis se sont négativés puis sont réapparus de façon intermédiaire pour à nouveau se négativer.

Enfin, il faut noter que malgré l'héparinothérapie, la CIVD du cas n°17 s'est aggravée et l'animal a dû être euthanasié.

I-3 Les autres cas de CIVD :

Ils sont au nombre de 3 : cas n°1 un syndrome néphrotique ; cas n°3 une septicémie et le cas n°20 un syndrome de dilatation de l'estomac.

Le cas du syndrome néphrotique nous a posé quelques problèmes sur la réalité ou non de sa CIVD. En effet, deux de ses paramètres (TCA et PDF) lui permettaient d'être inclus dans notre protocole. Le faible taux d'ATIII était sans doute dû à la forte protéinurie.

Le cas n°20 a développé une CIVD peu grave contrairement à ce que l'on aurait pu attendre dans le cas d'un tel syndrome. Il est vrai que les dilatation-torsions de l'estomac entraînent des CIVD les plus souvent mortelles. Dans notre cas, le sujet a pu être soigné à temps et surtout avant qu'il ne développe une torsion de l'estomac qui est responsable de fortes lésions de nécroses ischémiques entraînant des CIVD décompensées.

II DISCUSSION SUR LES MODIFICATIONS OBSERVEES :

II-1 Discussion sur les modifications des paramètres biologiques :

II-1-1 Le temps de Quick :

Dans la littérature, il est rapporté que ce temps est important dans la recherche du diagnostic d'une CIVD puisqu'il peut être augmenté. Or, dans notre étude, seulement 33% des cas ont une augmentation de leur TQ à t0, ce qui nous aide donc faiblement dans l'orientation diagnostique de la CIVD compensée.

Ce qui est plus remarquable, c'est que sur les 7 cas ayant un TQ élevé, 6 d'entre eux ont aussi le TCA élevé, ce qui fait que dans 86% des cas un TQ élevé est accompagné d'un TCA élevé.

Nous n'avons pas noté de modification particulière du TQ avec l'utilisation d'héparine versus sérum physiologique. En effet, dans les deux groupes, les animaux ayant un TQ élevé à t0, retrouvent un TQ dans les valeurs usuelles à t24h et t48h. C'est ce que nous avons retrouvé dans la littérature : **le TQ n'est pas sensible à l'héparine.**

Ce n'est donc pas un paramètre fiable pour le suivi de l'héparinothérapie.

II-1-2 Le temps de céphaline avec activateur et le dosage d'antithrombine III:

Nous retrouvons les mêmes valeurs de TCA à t0 que C.G.Couto [12] et S.Bateman [4]. Chacun d'eux trouve un TCA élevé dans 88% de leurs cas de CIVD. Dans notre étude, ce pourcentage est de 90%.

Les injections d'héparine semblent effectivement entraîner rapidement une élévation du TCA, dès t2h (cf graphe 4) et persistante à t24h (cf graphe 5). Les chiens du groupe 2, ne recevant pas d'héparine, ne présentent pas ce type de modifications.

Par contre, à t48h, le TCA des chiens ayant reçu de l'héparine est le plus souvent plus court qu'à t0.

Nous savons que l'héparine est le cofacteur de l'antithrombine III. Il est donc possible que la diminution de l'ATIII constatée à t 48h, chez la plupart des animaux ayant reçus de l'héparine explique au moins en partie cette « stabilisation » du TCA.

Deux animaux (cas n°2 et 12) ont par contre un TCA allongé à t48h malgré un pourcentage d'ATIII inférieur à 50%. Pour le cas n°2, il s'agit sans doute d'une aggravation de sa CIVD.

Le TCA est donc un test particulièrement sensible à l'héparinémie. Il nous permet de faire un suivi régulier de l'héparinothérapie sur 24h.

Au bout de 24h, nous pensons qu'un dosage de l'ATIII plasmatique devrait être réalisé avant d'envisager la poursuite des injections d'héparine. Si le dosage donne un taux plasmatique supérieur à 50%, les injection d'héparine pourraient être maintenues jusqu'à t 48h, sinon elles seraient arrêtées ou associées à une transfusion.

Le dosage de l'ATIII peut être réalisé dans tous les laboratoires d'analyse, d'autant plus facilement que les valeurs observées chez le chien sont comparables à celles de l'homme. Le seul problème est celui du coût supplémentaire que cet examen engendre.

II-1-3 Les PDF :

Des PDF positifs étaient un critère obligatoire pour rentrer dans le protocole. Nous savons que la présence de PDF élevés n'est malgré tout pas significative à 100% d'une CIVD puisque dans les cas d'hyperfibrinolyse primaire, les PDF seront également positifs (et sont dans ce cas le signe de la dégradation de fibrinogène et non de la fibrine).

Les D-Dimères seraient plus spécifiques d'une CIVD mais leur dosage n'est pas validé chez le chien.

Notre étude nous permet de constater que l'héparine semble effectivement limiter dans le temps la formation de PDF contrairement au soluté physiologique de NaCl puisque 67% des chiens du groupe 1 ont des PDF négatifs au bout de 48h contre seulement 20 % des cas du groupe 2.

II-2 Devenir des animaux :

Dans le cadre de notre protocole, nous avons eu une moyenne de 33% de chiens morts (soit décédé, soit euthanasié). C.G.Couto [12], à l'hôpital vétérinaire de l'Université de l'Ohio, a eu au cours de ses suivis, 54% de mortalité pour les animaux ayant des anomalies hémostatiques faibles alors que ceux présentant des troubles hémostatiques importants présentaient 74% de mortalité.

Nous expliquons la différence entre nos résultats et ceux de C.G.Couto par le choix des animaux admis dans notre protocole. En effet, rappelons que pour des mesures d'éthique, nous nous sommes refusés d'inclure dans notre protocole des animaux présentant des CIVD sévères, décompensées (ces animaux ont toujours reçu systématiquement de l'héparine d'emblée).

III Discussion sur le protocole :

➤ Le nombre de cas :

Nous espérons inclure dans notre protocole une quarantaine de cas, ce qui nous aurait permis de réaliser non seulement l'appréciation du suivi des modifications biologiques (avec comparaison héparine-placebo) mais également un essai « thérapeutique » avec appréciation de l'efficacité des traitements. Ce nombre de 40 (20 par groupe) aurait permis de mettre en évidence une différence d'efficacité de l'ordre de 20% entre les deux types de traitement, avec moins de 5 chances sur 100 de se tromper, en admettant que le pourcentage d'améliorations nettes de la CIVD avec le placebo soit de l'ordre de 50%.

Le nombre des 21 cas et l'hétérogénéité des causes de CIVD n'a permis qu'une comparaison d'effets biologiques.

➤ Les difficultés rencontrées :

Le protocole était assez lourd à gérer. Tout d'abord, dans le temps, puisque des prises de sang devaient être réalisées à heure fixe. Souvent les horaires de t2h et t8h se trouvaient dans le courant de la nuit, et les horaires de t 24 et t48h tombaient le week-end, ce qui a obligé à de nombreuses astreintes.

De plus, les prises de sang répétées devenaient de plus en plus difficiles sur des animaux présentant des problèmes de coagulation ou se trouvant en post-opératoire et donc très abattus et difficiles à déplacer ; de même pour les analyses d'urine qui ont été très difficilement réalisables du fait que la récolte des urines était souvent très délicate.

Des difficultés se sont présentées également sur le choix de transfuser ou non tel ou tel animal étant donné que dans la littérature peu de données existent sur ce sujet et sont parfois assez contradictoires.

CONCLUSION :

La CIVD est un syndrome relativement fréquent en médecine vétérinaire mais qui passe trop souvent inaperçu auprès des cliniciens. Aucune étude précise n'a été réellement menée sur l'espèce canine. Beaucoup de vétérinaires se plaignent d'ailleurs du manque de données et des imprécisions retrouvées dans la littérature. C'est pour cela que notre protocole a été établi. Les 21 cas permettent de constater que l'héparine comparée au soluté physiologique salé, entraîne des modifications biologiques intéressantes. Les résultats ne nous permettent pas de conclure que l'héparine est plus bénéfique que le soluté de NaCl, mais révèlent une tendance favorable à l'utilisation de l'héparine dans le traitement des CIVD. Il serait donc souhaitable de reprendre le protocole en opérant quelques modifications. Nous allons d'ailleurs présenter en conclusion, les points les plus intéressants de cette étude et les modifications éventuelles à apporter au protocole.

- Dans le cadre de CIVD compensées, les signes cliniques liés aux perturbations de l'hémostase étant peu caractéristiques, le diagnostic repose sur les modifications de paramètres biologiques. Il paraît donc primordial lors de suspicion étiologique (cf partie I) de CIVD, de rechercher les modifications biologiques même si aucun symptôme n'est apparu.
- Le temps de céphaline avec activateur, le taux plasmatique en antithrombine III, la numération plaquettaire et le dosage des PDF ont été les paramètres les plus souvent modifiés nous permettant le diagnostic de CIVD.
- Le TCA montre une sensibilité importante aux injections d'héparine comparée aux injections de soluté physiologique de NaCl.
- Les injections d'héparine semblent induire une diminution de la concentration plasmatique en antithrombine III, contrairement aux injections de soluté de NaCl. Cette observation montre les interactions entre l'antithrombine III et son cofacteur, l'héparine.
- L'élévation du TCA lors des injections d'héparine semble s'instaurer assez rapidement (dès t2h) aux posologies choisies (200 UI/kg par la voie sous-cutanée, toutes les 8 heures), mais ne persiste pas jusqu'à 48h. Il serait donc souhaitable de refaire un protocole avec des injections d'héparine aux mêmes doses mais moins longtemps

(jusqu'à 36 heures par exemple) ou après un dosage en antithrombine III plasmatique.

- Le TCA, les dosages en antithrombine III et les PDF semblent être les paramètres les plus intéressants pour le suivi de l'héparinothérapie. L'antithrombine III mériterait d'être dosée à t24h.

- Le dosage du fibrinogène plasmatique s'est révélé être très variable dans notre étude comme dans celles de la littérature médicale. Mais c'est un critère important qui intervient dans le diagnostic différentiel des CIVD compensées ou décompensées. En effet, une hypofibrinogénémie marquée et persistante, se retrouve davantage dans les CIVD décompensées. Parmi les facteurs « consommés » au cours des CIVD figure aussi le facteur V qui n'a pas été dosé dans notre étude.

- Le suivi de la biochimie sanguine (urémie, créatinémie, activité plasmatique de la phosphatase alcaline et de l'alanine aminotransférase) n'a pas révélé de modifications importantes. Il semblerait donc que les CIVD compensées rencontrées dans notre protocole, n'aient pas induit de troubles organiques majeurs. Ce suivi reste néanmoins important, surtout pour apprécier l'efficacité d'un traitement.

ANNEXE 1

ABREVIATIONS ET UNITES UTILISEES

TQ : Temps de Quick en secondes

TCA : Temps de céphaline avec activateur en secondes

TT : Temps de thrombine en secondes

PDF : Produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène en $\mu\text{g/ml}$

ATIII : Antithrombine III en % du témoin

Plq : Numération plaquettaire en $10^9/\text{L}$

Hb : Hémoglobininémie en g/dl

Ht : Taux d'hématocrite en %

VGM : Volume globulaire moyen en fl

GB : Numération leucocytaire en $10^9/\text{L}$

GR : Numération des hématies en $10^{12}/\text{L}$

Urée : Urémie en mmol/L

Créat: Créatinémie en $\mu\text{mol/L}$

PAL : Activité plasmatique en Phosphatase alcaline en U/L

ALAT: Activité plasmatique en Alanine aminotransférase en U/L

ANNEXE 2

Tableau récapitulatif des données biologiques pour les cas du groupe1 :

Cas n°	Héparine	TQ	TCA	PDF µg/ml	ATIII %	Plaquettes 10 ⁹ /l	Fibrinogène g/l	Etat 1 mois	
1	oui	t0	6"	16"	5-20	45	345	6.5	Vivant
		t2	6"9	17"	5-20			6.3	
		t24	7"	11"9	5-20			4.8	
		t48	6"9	14"	5-20	20		5.8	
2	oui	t0	7"	14"	>20	52	79	1.8	Décédé
		t2	6"2	18"	>20			1.7	
		t24	6"1	18"8	5-20			1.9	
		t48	7"5	18"5	5-20	33	73	1.8	
3	oui	t0	6"5	14"	5-20	95		3.5	Euthanasié
		t2	5"1	14"	5-20			3.2	
		t24	5"	11"9	5-20		212	3.3	
		t48	6"3	11"8	5-20	95	254	2	
6	oui	t0	7"5	12"	>20	72	138	3.5	Vivant
		t2	6"	22"	>20			3.3	
		t24	5"8	11"5	<5		111	3.2	
		t48	5"2	12"	<5	60	106	3.5	
10	oui	t0	6"5	18"5	5-20	90	459	3.5	Vivant
		t2	5"2	14"9	5-20			3.5	
		t24	5"3	20"	>20		359	3.3	
		t48	5"8	15"5	<5		340	4	
11	oui	t0	6"	14"	5-20	65	152	4.5	Vivant
		t2	4"8	14"2	5-20			4.6	
		t24	5"1	14"6	<5		183	2	
		t48	5"3	13"	<5	55	148	2	
12	oui	t0	6"	12"5	>20	50	44	5.7	Euthanasié
		t2	5"4	15"	<5			6	
		t24	5"	16"	5-20		43		
		t48	6"	17"	<5	25	34	4.2	
15	oui	t0	6"	16"5	5-20	65	255	5.3	Vivant
		t2	5"6	20"	<5				
		t24	5"1	15"2	<5		277		
		t48	6"	13"8	<5	40	337		
17	oui	t0	6"8	14"1	5-20		210	2	Décédé
		t2	8"	14"5	>20				
		t8	9"5	18"	>20			1.5	
20	oui	t0	5"4	14"	5-20	65	341	1.8	Vivant
		t2	6"	17"5	>20			1.8	
		t24	5"9	15"2	<5		332	2.2	
		t48	6"	14"8	<5	55	788	3	
21	oui	t0	6"	15"	5-20		371		Eutanasié
		t2	6"5	17"	5-20			4	
		t24	7"	16"1	5-20		215	4	

ANNEXE 3

Tableau récapitulatif des données biologiques des cas du groupe2 :

Cas n°	Héparine	TQ	TCA	PDF µg/ml	ATIII%	Plaquettes 10 ⁹ /l	Fibrinogène g/l	Etat à 1 mois	
4	non	T0	7"	16"6	>20	65	94	2.5	Décédé
		T2							
		T24	7"2	16"	>20		76	1.8	
		T38	10"2	18"	>20	65		2	
5	non	T0	9"	15"2	5-20	62	54		Vivant
		T2	7"	14"9	5-20			1.5	
		T24					87		
		T48	6"	14"	5-20	78	88	1.7	
7	non	T0	6"5	15"5	>20	77	348	3.5	Euthanasié
		T2	5"	14"	5-20			3.7	
		T24	5"2	14"	5-20		472	3.4	
		T48	5"4	13"	5-20	90	393	2	
8	non	T0	9"	15"	>20	70	460	4	Vivant
		T2							
		T24	6"2	13"	>20		260	4.5	
		T48	6"	13"5	5-20	80	242	4	
9	non	T0	5"	14"	5-20	95	164	3.2	Vivant
		T2	4"8	12"5	<5			3.1	
		T24	5"	13"4	<5		128	2.7	
		T48	4"7	13"	5-20	80	142	2	
13	non	T0	8"8	14"	>20	75	244		Vivant
		T2	5"5	12"4	>20			2.8	
		T24	5"1	13"	5-20		251		
		T48	5"2	14"2	5-20	80	310	4.5	
14	non	T0	4"8	14"	>20	60	121	2.5	Vivant
		T2	5"2	13"2	<5			2.5	
		T24	5"4	13"6	<5		200		
		T48	5"3	13"	<5	75	295	5	
16	non	T0	8"7	16"	>20	60	143	5.5	Vivant
		T2	7"2	14"	>20				
		T24	5"1	13"6	5-20		148		
		T48	5"1	14"	<5	70	177	5	
18	non	T0	6"7	16"	5-20	70	151	2.3	Vivant
		T2	7"5	17"	5-20				
		T24	6"	18"	<5		115	2.5	
		T48	6"9	17"9	5-20	70	209	2	
19	non	T0	6"4	14"8	5-20		122	2.2	Eutnanasié
		T2	7"	15"2	5-20				
		T24	6"4	13"2	5-20		100		
		T48	6"2	13"5	5-20		119	1.5	

BIBLIOGRAPHIE

- 1- AIACH , M. et SIE, P. .- Surveillance biologique des traitements par les héparines de bas poids moléculaire.- Ann. Biol. Clin., 1988, **46**, 715-718.
- 2- BARBASTE, C. .- Contribution à l'étude expérimentale de la pharmacodynamie de l'héparine non fractionnée, chez le chien sain. Thèse : Méd.Vét. : Toulouse : 1997.
- 3- BATEMAN, S., MATHEWS, K., ABRAMS-OGG, A. .- Disseminated intravascular coagulation in dogs : Review of the literature.- The journal of veterinary emergency and critical care, 1988, **8**, 29-45.
- 4- BATEMAN, S., MATHEWS, K., ABRAMS-OGG, A., et al.- Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit.- J.of Am.Vet.Med.Assoc. , 1999, **215**, 798-804.
- 5- BATEMAN, S., MATHEWS, K., ABRAMS-OGG, A., et al.- Evaluation of point-of-care tests for diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit.- J.of Am.Vet.Med.Assoc., 1999, **215**, 805-810.
- 6- BEN-MOURA, B.- Contribution à l'étude du diagnostic des CIVD : Intérêts comparés de la recherche des complexes solubles et des PDF chez le chien.- 82 p. Thèse : Méd. Vét. : Toulouse : 1991 ; 91-TOU 3 – 4053.
- 7- CADORE, JL., KEROACK, S.- Diagnostic et traitement de la CIVD.- Point Vét, 1999, **30**, 202, 531-538.
- 8- CLOET-CHABRE, B. .- Physiologie de l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse.- Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1996, **31**, 279-289.
- 9- CLOET-CHABRE, B. .- L'hémostase et la fibrinolyse : leur exploration biologique.- Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1996, **31**, 375-384.
- 10- CLOET-CHABRE, B. .- L'hémostase et la fibrinolyse : les affections de la coagulation plasmatique et de la fibrinolyse.- Prat. Méd. Chir. Anim. Comp., 1998, **33**, 363-374.
- 11- COUTO, C.G. .- Clinical approach to the bleeding dog or cat.- Veterinary Medicine, 1999, 450-459.

- 12- COUTO, C.G. .- Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats.- *Veterinary Medicine*, 1999, 547-554.
- 13- DE JONGE, E., LEVI, M., STOUTENBEEK, C.P., VAN DEVENTER, S. .- Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation.- *Drugs*, 1998, **55**, 767-777.
- 14- DOSSIN, O. .- Reconnaître et traiter une coagulation intravasculaire disséminée chez le chien.- *Proceeding congrés CNVSPA*, 1995, 79-85.
- 15- FURIC, F. .- Contribution à l'étude de la CIVD chez le chien : à propos de 14 cas cliniques.- 138 p.
Thèse : Méd.Vét : Creteil : 1991 ; n°40
- 16- FURIC, F., HERIPRET, D., OLIVRY, T. .- Coagulation intravasculaire disséminée chez le chien : étude rétrospective de 20 cas cliniques.- *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1993, **28**, 53-62.
- 17- GREEN, R.A. .- Activated coagulation time in monitoring heparinized dogs.- *Am J Vet Res*, 1980, **41**, (11), 1793-1797.
- 18- GREENE, C.E., MERIWETHER, E. .- Activated partial thromboplastin time and activated coagulation time in monitoring heparinized cats.- *Am J Vet Res*, 1982, **43**, (8), 1473-1477.
- 19- GUELFY, JF., DIQUELOU, A. .- L'exploration biologique de l'hémostase chez le chien.- *Point Vét*, 1994, **26**, 755-759.
- 20- GUELFY, JF., VERWAERDE, P. .- Les urgences : conduite diagnostique et thérapeutique devant un saignement.- *Point Vét*, 1998, **29**, 485-489.
- 21- GUELFY, JF. .- Traitement des CIVD.- congrès journées Toulousaines, CNVSPA, Toulouse, 2000.
- 22- HUDELSON, S., HUDELSON, P. .- Pathophysiology of snake envenomization and evaluation of treatments : Part I.- *The compendium*, 1995,**17**,(7), 889-896.
- 23- HUDELSON, S., HUDELSON, P. .- Pathophysiology of snake envenomization and evaluation of treatments : Part II.- *The compendium*, 1995,**17**, (8), 1035-1040.

- 24- KELLERMAN, D.L. .- Heparin therapy : What we do and don't know.- Proc. 16 th ACVIM FORUM, San Diego, CA 1998, 438-439.
- 25- LEPILLEUR, B., GOUJA, F., BINEAU, P. .- A propos d'un cas de CIVD survenue lors de la chirurgie d'un adénocarcinome utérin.- Ann Biol Clin, 1999, **57**, (6), 720-722.
- 26- LITTLEWOOD, J.D. .- Coagulopathies canines.- Waltham Focus, 1995, **5**, (4), 2-9.
- 27- MOORE, D.J. .- DIC : A review of its pathogenesis, manifestations and treatment.- Journal of the South African Veterinary Association, 1979, **50**, 259-264.
- 28- RUEHL, W., MILLS, C., FELDMAN, B.F. .- Rational therapy in DIC.- J.of Am.Vet.Med.Assoc., 1982, **181**, 76-78.
- 29- SLAPPENDEL, R.J., VAN ARKEL, C., MIEOG, W.H.W., BOUMA, B.N. .- Response to heparin of spontaneous DIC in the dog.- Vet. Med. A, 1972, **19**, 502-513.
- 30- SLAPPENDEL, R.J. .- Disseminated intravascular coagulation.- Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice, 1988, **18**,169-184.
- 31- STOKOL, T., BROOKS, M.B., ERB, H.N., MAULDIN, G.E. .-D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with DIC.- AJVR, 2000, **61**, 393-398.
- 32- WOIMANT, X. .- La coagulation intravasculaire disséminée.- Rec. Méd. Vét ., 1981,**157**,547-552.

Toulouse, 2001

NOM : MELE

PRENOM : Carole

TITRE : TRAITEMENT DES CIVD COMPENSEES DU CHIEN : COMPARAISON DES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES ENTRAINEES PAR L'EMPLOI D'HEPARINE OU D'UN PLACEBO.

RESUME : La coagulation intravasculaire disséminée est un syndrome assez fréquemment rencontré en médecine canine. Son traitement à base d'héparine est largement pratiqué alors que la littérature reste assez controversée à son sujet. C'est en se basant sur cette réalité que nous avons décidé d'élaborer un protocole d'héparinothérapie chez les chiens présentant une CIVD « compensée ». Dans la première partie de ce travail, nous effectuons quelques rappels sur l'hémostase et la CIVD afin de permettre au lecteur une meilleure compréhension de l'étude clinique qui fait l'objet de notre deuxième partie. Le protocole établi permet de comparer les effets cliniques et biologiques des injections d'héparine par rapport aux injections d'un placebo, le soluté physiologique de chlorure de sodium. Cette étude nous permet d'envisager les points les plus importants pour le suivi de l'héparinothérapie lors de CIVD, chez le chien.

MOTS-CLES :

- COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE
 - TRAITEMENT
 - HEPARINE
 - CHIEN
-

ENGLISH TITLE : COMPENSATED DIC TREATMENT ON DOGS : COMPARISON OF BIOLOGIC MODIFICATIONS WHEN USING HEPARINE OR PLACEBO.

ABSTRACT : Disseminated intravascular coagulation is a quite frequent syndrome encountered in canine medicine. It's heparine based treatment is commonly used even though it remains much debated in litterature.

This fact led us to decide to elaborate an heparinotherapy protocol for dogs suffering from chronic DIC.

In the first part, we're giving some reminders about hemostasis and DIC in order to permit a better comprehension of the clinical study we are talking about in the second part. The established protocol enables to compare, the clinical and biological effects of heparine injections compare with the placebo injections, an isotonic saline solution.

This study enables us to study the most important points for the heparinotherapy control for dogs affected by DIC.

KEY WORDS :

- DISSIMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION
- TREATMENT
- HEPARINE
- DOG