



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>
Eprints ID : 17366

To cite this version :

Guillaudin, Audrey. *Intérêt de l'acide tranéxamique dans la maîtrise des saignements peropératoires chez le chien*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2016, 89 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

INTERET DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE DANS LA MAITRISE DES SAIGNEMENTS PERIOPERATOIRES CHEZ LE CHIEN

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

GUILLAUDIN, Audrey
Née, le 08/02/1990 à Agen (47)

Directeur de thèse : M. Patrick VERWAERDE

JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Patrick VERWAERDE
Mme Sylvie CHASTANT-MAILLARD

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

Répartition des Enseignants-Chercheurs par Département.

Mise à jour : 06/09/2016

DIRECTRICE : ISABELLE CHMITELIN

ELEVAGE ET PRODUITS/SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRINAIRE	SCIENCES BIOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES	SCIENCES CLINIQUES DES ANIMAUX DE COMPAGNIE, DE SPORT ET DE LOISIRS
<p>Responsable : M. SANS</p> <p><u>ALIMENTATION ANIMALE :</u> M. ENJALBERT Francis, PR Mme PRIYMENKO Nathalie, MC Mme MEYNADIER Annabelle, MC</p> <p><u>EPIDEMIOLOGIE :</u> Mme Mathilde PAUL, MC</p> <p><u>MALADIES REGLEMENTEES-ZOONOSES- MEDECINE PREVENTIVE DES CARNIVORES DOMESTIQUES-DROIT VETERINAIRE :</u> M. PICAUVET Dominique, PR</p> <p><u>PARASITOLOGIE-ZOOLOGIE :</u> M. FRANC Michel, PR M. JACQUIET Philippe, PR M. LIENARD Emmanuel, MC Mme BOUHSIRA Emilie, MC</p> <p><u>HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS :</u> M. BRUGERE Hubert, PR M. BAILLY Jean-Denis, PR Mme BIBBAL Delphine, MC Mme COSTES Laura, AERC Mme DAVID Laure, MCC</p> <p><u>PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION :</u> M. BERTHELOT Xavier, PR M. BERGONIER Dominique, MC Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, PR Mme HAGEN-PICARD Nicole, PR M. NOUVEL Laurent-Xavier, MC Mme MILA Hanna, MC</p> <p><u>PATHOLOGIE DES RUMINANTS :</u> M. SCHELCHER François, PR M. FOUCRAS Gilles, PR M. CORBIERE Fabien, MC M. MAILLARD Renaud, MC M. MEYER Gilles, PR</p> <p><u>PRODUCTION ET PATHOLOGIE AVIAIRE ET PORCINE :</u> Mme WARET-SZKUTA Agnès, MC M. JOUGLAR Jean-Yves, MC M. GUERIN Jean-Luc, PR M. LE LOC'H Guillaume, MC</p> <p><u>PRODUCTIONS ANIMALES AMELIORATION GENETIQUE ECONOMIE :</u> M. DUCOS Alain, PR M. SANS Pierre, PR M. RABOISSON Didier, MC</p>	<p>Responsable : Mme GAYRARD</p> <p><u>ANATOMIE :</u> M. MOGICATO Giovanni, MC M. LIGNEREUX Yves, PR Mme DEVIERS Alexandra, MC</p> <p><u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE - HISTOLOGIE :</u> M. DELVERDIER Maxence, PR Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, MC Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, PR Mme LACROUX Caroline, PR</p> <p><u>BIOLOGIE MOLECULAIRE :</u> Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, MC</p> <p><u>MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - MALADIES INFECTIEUSES :</u> M. MILON Alain, PR M. BERTAGNOLI Stéphane, PR M. VOLMER Romain, MC Mme BOULLIER Séverine, MC Mme DANIELS Hélène, MC</p> <p><u>BIostatISTIQUES :</u> M. CONCORDET Didier, PR M. LYAZRHI Faouzi, MC</p> <p><u>PHARMACIE-TOXICOLOGIE :</u> M. PETIT Claude, PR Mme CLAUW Martine, PR M. GUERRE Philippe, PR M. JAEG Philippe, MC</p> <p><u>PHYSIOLOGIE –PHARMACOLOGIE THERAPEUTIQUE :</u> M. BOUSQUET-MELOU Alain, PR Mme GAYRARD-TROY Véronique, PR Mme FERRAN Aude, MC M. LEFEBVRE Hervé, PR</p> <p><u>BIOCHIMIE :</u> Mme BENNIS-BRET Lydie, MC</p> <p><u>ANGLAIS :</u> M. SEVERAC Benoît, PLPA Mme MICHAUD Françoise, PCEA</p>	<p>Responsable : Mme CADIERGUES</p> <p><u>ANESTHESIOLOGIE</u> M. VERWAERDE Patrick, MC</p> <p><u>CHIRURGIE :</u> M. AUTEFAGE André, PR M. ASIMUS Erik, MC M. MATHON Didier, MC Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, MC Mme PALIERNE Sophie, MC</p> <p><u>MEDECINE INTERNE :</u> Mme DIQUELOU Armelle, MC M. DOSSIN Olivier, MC Mme LAVOUE Rachel, MC Mme GAILLARD-THOMAS Elodie, MCC</p> <p><u>OPHTALMOLOGIE :</u> M. DOUET Jean-Yves, MC</p> <p><u>DERMATOLOGIE :</u> Mme CADIERGUES Marie-Christine, PR</p> <p><u>IMAGERIE MEDICALE</u> M. CONCHOU Fabrice, MC</p> <p><u>BIOLOGIE MOLECULAIRE :</u> Mme TRUMEL Catherine, PR</p> <p><u>PATHOLOGIE DES EQUIDES :</u> M. CUEVAS RAMOS Gabriel, MC Mme PRADIER Sophie, MC Mme LALLEMAND Elodie, AERC</p>

REMERCIEMENTS

A notre président de jury de thèse,

A Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Anesthésiologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A notre jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Patrick VERWAERDE

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Anesthésie, Réanimation

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse et de guider la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A Madame le Professeur Sylvie CHASTANT-MAILLARD

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Reproduction

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse. En témoignage de notre reconnaissance.

Sincères remerciements.

Sommaire

LISTE DES TABLEAUX.....	13
LISTE DES FIGURES.....	15
Introduction.....	17
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	19
I. Les étapes de l'hémostase et de la coagulation	21
1. L'hémostase primaire.....	21
a. Les acteurs mis en jeu	21
b. La structure des parois vasculaires [2].....	21
c. Les plaquettes : les architectes du caillot sanguin [3]	22
d. Le facteur de Von Willebrand : l'intermédiaire entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée [5].....	24
e. Les mécanismes de l'hémostase primaire.....	25
2. l'hémostase secondaire	25
a. Les acteurs mis en jeu	25
i. Les cofacteurs.....	25
ii. La protrombine ou facteur II.....	26
iii. Le fibrinogène [27].....	26
b. Les mécanismes de l'hémostase secondaire.....	26
3. l'hémostase tertiaire	28
a. L'acteur mis en jeu : le plasminogène.....	28
b. La fibrinolyse intra vasculaire	28
c. La fibrinolyse extra vasculaire.....	29
d. La fibrinolyse intra tissulaire	29
II. Le mode d'action de l'acide tranéxamique [6]	30
1. Pharmacodynamie de l'acide tranéxamique [7]	30
2. Pharmacologie de l'acide tranéxamique [7].....	31
3. Efficacité de l'acide tranéxamique	32
a. Influence de l'acide tranéxamique sur les paramètres sanguins du patient	34
b. Influence de l'acide tranéxamique sur les saignements peropératoires	34
4. Les indications et contre-indications de l'acide tranéxamique (Exacyl®).....	34

MATERIELS ET METHODES	37
III. Le protocole d'étude	39
1. Patients inclus dans l'étude (Annexe 1)	39
2. Technique chirurgicale [18]	40
3. Traitements	41
4. Mesures et suivi effectués (Annexe 3)	41
a. <i>Exploration de l'hémostase primaire</i> [19]	43
b. <i>Temps de coagulation</i> [21]	45
c. <i>Justification de la dose choisie</i>	47
d. <i>Analyses statistiques</i>	47
RESULTATS	49
IV. Résultats	51
1. Description des populations et du contexte clinique	51
a. <i>Population du groupe A (acide tranéxamique)</i>	51
b. <i>Population du groupe B (placebo)</i>	51
c. <i>Analyses histologiques des masses mammaires</i>	52
2. Aspect des plaies	52
a. <i>Groupe A (acide tranéxamique)</i>	53
b. <i>Groupe B (placebo)</i>	55
c. <i>Conclusion : aspect des plaies</i>	56
d. <i>Suivi des plaies en post opératoire</i>	57
3. Saignements peropératoires	57
a. <i>En fonction du poids vif de l'animal</i>	57
b. <i>En fonction du poids de la pièce d'exérèse</i>	58
c. <i>En fonction du temps de chirurgie</i>	59
d. <i>Temps de chirurgie</i>	60
4. Evolution des données sanguines entre le préopératoire et le postopératoire	60
a. <i>L'hématocrite</i>	60
b. <i>La protéinémie totale</i>	61
c. <i>Les temps de coagulation</i>	62
d. <i>La numération plaquettaire</i>	64
e. <i>Les temps de saignement</i>	64
DISCUSSION	67

V. Conclusion	73
Bibliographie.....	75
Annexes.....	79
Annexe 1 : Le formulaire de consentement éclairé signé par les propriétaires de chien répondant aux critères d'inclusion de cette étude	81
Annexe 2: Présentation des feuilles de mesures utilisées pendant les chirurgies	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: <i>Les valeurs usuelles de la numération plaquettaire chez le chien et le chat [23]</i>	23
Tableau 2: <i>Synthèse bibliographique de quelques articles scientifiques de médecine humaine démontrant l'efficacité de l'acide tranéxamique</i>	33
Tableau 3: <i>Protocole de l'essai clinique sur 24 heures</i>	42
Tableau 4: <i>Les différentes étiogénies responsables d'un allongement du temps de saignement [20]</i> ...	44
Tableau 5: <i>Les différentes étiogénies responsables d'une variation de la numération plaquettaire</i>	45
Tableau 6: <i>Valeurs de référence de l'analyseur portable de coagulation</i>	46
Tableau 7: <i>Synthèse bibliographique de quelques doses d'acide tranéxamique citées dans des articles scientifiques</i>	47
Tableau 8: <i>Caractéristiques d'âge et de poids des populations à l'inclusion</i>	51
Tableau 9: <i>Photographies des mammectomies du groupe A</i>	53
Tableau 10: <i>Photographies des mammectomies du groupe B</i>	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1: <i>Structure histologique des plaquettes [31]</i>	24
Figure 2: <i>Les différentes étapes de l'hémostase secondaire</i>	27
Figure 3: <i>La fibrinolyse ou hémostase tertiaire</i>	29
Figure 4: <i>Le mode d'action de l'acide tranéxamique</i>	30
Figure 5: <i>La formule topologique de l'acide tranéxamique</i>	31
Figure 6: <i>Concentrations dans le sérum en acide tranéxamique après administration de différentes doses par voie intraveineuse ou orale [28]</i>	32
Figure 7: <i>Les paramètres pharmacocinétiques de l'acide tranéxamique chez différentes espèces [7]</i> .	32
Figure 8: <i>Dispositif utilisé pour déterminer les temps de saignement</i>	44
Figure 9: <i>Photographie de l'analyseur portable de coagulation</i>	46
Figure 10: <i>Analyses histologiques des masses mammaires analysées</i>	52
Figure 11: <i>Photographie d'hématomes au niveau de la suture cutanée (chienne du groupe B)</i>	56
Figure 12: <i>Photographie d'un hématome au niveau de la zone de dissection entre le tissu mammaire et les plans musculaires abdominaux</i>	57
Figure 13: <i>Saignements peropératoires en fonction du poids vif de l'animal</i>	58
Figure 14: <i>Saignements peropératoires en fonction du poids de la pièce d'exérèse dans les deux groupes étudiés</i>	58
Figure 15: <i>Saignements peropératoires en fonction du temps de chirurgie dans les deux groupes étudiés</i>	59
Figure 16: <i>Temps de chirurgie dans les deux groupes étudiés</i>	60
Figure 17: <i>Variation de l'hématocrite avant et après la chirurgie</i>	61
Figure 18: <i>Variation de la protéinémie totale avant et après la chirurgie</i>	62
Figure 19: <i>Variation du TQ dans les deux groupes étudiés</i>	63
Figure 20: <i>Variation du TCA dans les deux groupes étudiés</i>	63
Figure 21: <i>Variation de la numération plaquettaire avant et après la chirurgie</i>	64
Figure 22: <i>Variation des temps de saignement dans les deux groupes étudiés</i>	65

Introduction

Dans un bloc opératoire, une équipe médico-chirurgicale travaille en coordination afin d'assurer les conditions nécessaires et suffisantes à la survie per et postopératoire du patient. Les anesthésistes y tiennent une place privilégiée en établissant pour chaque patient un protocole anesthésique adapté notamment au statut physiologique de l'animal. Par ailleurs, ils surveillent et mettent en œuvre les moyens nécessaires à une éventuelle réanimation cardiovasculaire. Les saignements peropératoires constituent un enjeu morbide, à la fois pour les chirurgiens et pour les anesthésistes. En effet, ils peuvent dans les cas extrêmes mettre en péril le pronostic vital de l'animal et justifier une transfusion peropératoire car, à court terme, ils induisent une chute brutale de la pression artérielle et, à long terme, peuvent favoriser un défaut de cicatrisation, des déhiscences de plaie et des douleurs postopératoires plus importantes. Ces saignements peuvent être néanmoins limités par des techniques chirurgicales conservatrices et précises (ligature vasculaire, hémostase au bistouri électrique, dissection tissulaire minutieuse...) mais également à l'aide de molécules agissant sur les différentes étapes de la coagulation. Cette approche médicamenteuse reste dans les mains de l'anesthésiste. Au moment de l'écriture de ce travail, aucune molécule ayant une AMM vétérinaire pour les carnivores domestiques ne remplit cette indication avec une efficacité avérée. En pratique, la gestion des pertes sanguines demeure délicate et associée à une potentielle morbidité : administration de boli répétés de fluides voire de molécules vasopressives. En réanimation, il est souvent préférable d'envisager une prévention plus qu'un traitement curatif dans l'urgence. Ainsi, dans le cadre de la prise en charge des saignements peropératoires, il serait intéressant de disposer de moyens thérapeutiques médicamenteux susceptibles de prévenir et réduire les saignements plutôt que de devoir en combattre les aboutissants morbides.

En médecine humaine, une molécule ancienne a fait depuis quelques années l'objet d'un regain d'intérêt en raison de sa pertinence pour prévenir les saignements peropératoires : l'acide tranéxamique (Exacyl®). Ce médicament inhibe la fibrinolyse et maintient donc stable le caillot sanguin formé à l'issue de la cascade de coagulation. De nombreuses études réalisées chez l'homme attestent de son efficacité et son aptitude à réduire le besoin de recours aux transfusions peropératoires. Globalement, avec l'acide tranéxamique les saignements opératoires sont diminués de 25% en moyenne (Tableau 2).

Face à ce double constat, l'acide tranéxamique pourrait constituer en médecine vétérinaire un médicament pertinent pour la maîtrise des saignements peropératoires. Ce travail de thèse tente d'établir l'efficacité d'une prémédication à l'acide tranéxamique sur la gestion des saignements peropératoires lors de mammectomie chez la chienne.

Ainsi, dans ce mémoire de recherche clinique, après des rappels bibliographiques sur l'hémostase et la pharmacologie de l'acide tranéxamique, nous détaillerons la méthodologie et les résultats obtenus dans cette étude prospective, randomisée en double aveugle. Dans une dernière partie, nous discuterons des enseignements et limites de ces mêmes résultats.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Les étapes de l'hémostase et de la coagulation

L'hémostase est un état d'équilibre entre des mécanismes physiologiques permettant d'interrompre un saignement et d'autres permettant de maintenir fluide le sang. Le phénomène de coagulation se décompose généralement en trois temps successifs : [1], [25]

- L'hémostase primaire qui repose essentiellement sur l'activation des plaquettes sanguines, aboutit à la formation du caillot blanc ;
- L'hémostase secondaire qui correspond à la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'effet de la thrombine activée par une cascade enzymatique complexe, stabilise le caillot formé plus tôt. Elle contribue à la formation du caillot rouge ;
- La fibrinolyse initiée par la transformation du plasminogène en plasmine permet la dégradation enzymatique du caillot sanguin. Elle permet de rétablir la perméabilité vasculaire.

1. L'hémostase primaire

Lorsqu'elles ne sont pas sollicitées, les cellules impliquées dans l'hémostase sont au repos et les facteurs de coagulation inactifs. Ces derniers circulent librement dans le sang prêts à intervenir en cas de brèche vasculaire ou plus largement en cas d'activation.

L'hémostase primaire débute dès lors qu'une brèche vasculaire entraîne la mise à nu d'éléments extracellulaires de la matrice (facteur d'activation). Elle aboutit à l'arrêt du saignement, surtout au niveau des petits vaisseaux, par la formation d'un thrombus blanc constitué uniquement de plaquettes.

a. Les acteurs mis en jeu

L'hémostase primaire met en jeu l'interaction entre les plaquettes, les parois vasculaires, les protéines adhésives et une protéine particulière appelée facteur de Von Willebrand.

b. La structure des parois vasculaires [2]

Les vaisseaux sanguins sont composés de trois tuniques morphologiquement distinctes concentriques, qui de la lumière vers la périphérie, sont:

- L'*intima*, couche la plus interne, est en contact direct avec le plasma et les éléments figurés du sang. Elle est constituée d'une couche continue monocellulaire de cellules épithéliales aplaties formant l'endothélium, séparée du sous-endothélium par la membrane basale. L'endothélium est doué de propriétés anti plaquettaires, anti thrombotiques et pro fibrinolytiques qui participent au maintien de l'homéostasie de l'hémostasie. La dénudation endothéliale expose le sous-endothélium qui est pro-thrombogène ;
- La *média* ou couche moyenne, est constituée de cellules musculaires et de fibres élastiques. Elle est séparée de l'adventice, la couche la plus profonde, par une membrane élastique externe. Des échanges sont possibles entre le plasma et les parties profondes de la *média* ;
- L'*adventice* est constituée essentiellement de tissu conjonctif. Dans cette couche, se trouvent les *vasa vasorum* (très petits vaisseaux sanguins irriguant la paroi des vaisseaux de plus gros calibre) et les terminaisons des ramifications nerveuses responsables de la vasomotricité.

c. Les plaquettes : les architectes du caillot sanguin [3]

Les plaquettes sont des cellules anucléées formées dans la moelle osseuse à partir de la fragmentation du cytoplasme de cellules précurseurs, les mégacaryocytes. La thrombocyto-génèse est de l'ordre de 2 000 à 8 000 toutes les douze heures par mégacaryocyte. Cette synthèse se fait sous l'influence de la thrombopoïétine mais aussi de nombreuses cytokines et facteurs de croissance [1].

Les plaquettes ont un temps de demi-vie d'environ 5 jours. 30 à 40% de la masse plaquettaire est séquestrée dans la rate.

Les plaquettes ou thrombocytes sont des petites structures discoïdes anucléées. Leur diamètre est compris entre 1,5 et 4,5 μm . Chez le chien et le chat, ces structures peuvent être « géantes », de même taille qu'un globule rouge. Chez le chat, les plaquettes peuvent former des agrégats pouvant engendrer une fausse thrombopénie. Elles sont entre 200 et $800 \cdot 10^9/\text{L}$ chez le chien et le chat.

Tableau 1: Les valeurs usuelles de la numération plaquettaire chez le chien et le chat [23]

	Chien	Chat
$\times 10^9 / \text{L}$	300 [200-500]	450 [300-800]

Leur cytoplasme est basophile et contient de nombreux grains plus ou moins denses aux électrons et des vésicules de calcium. La membrane cytoplasmique présente la particularité de posséder des invaginations vers l'intérieur de la cellule lui permettant d'augmenter significativement sa surface d'échange. Dans une plaquette, on distingue deux zones: une zone centrale appelée *granulomère* contenant des mitochondries, le réticulum endoplasmique granuleux, l'appareil de Golgi et des granulations et une zone périphérique, le *hyalomère*, dépourvue de granulation [4].

Les plaquettes contiennent deux types de granulations:

- Les granules α ou claires contiennent des protéines soit d'origine mégacaryocytaire, soit d'origine plasmatisque absorbées par endocytose. Certaines de ces protéines sont spécifiques des plaquettes (facteur IV, β thromboglobuline) alors que d'autres comme le fibrinogène, le facteur de Von Willebrand ou encore des immunoglobulines ne le sont pas ;
- Les granules denses contiennent de l'ADP, du calcium et de la sérotonine issue du plasma.

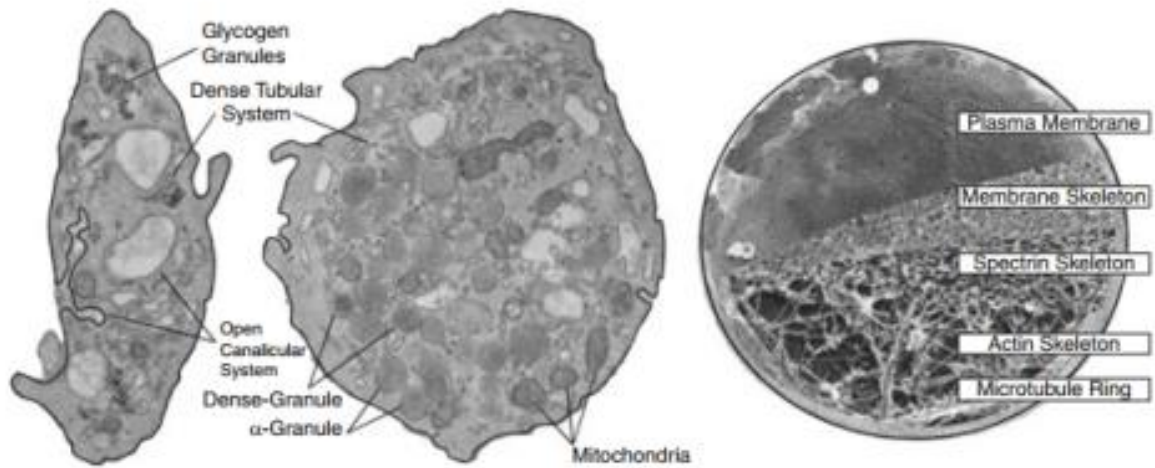


Figure 1: *Structure histologique des plaquettes [31]*

Lorsque les plaquettes sont activées notamment par l'interaction entre le collagène du sous-endothélium, une glycoprotéine membranaire plaquettaire et le facteur de Von Willebrand [26], le hyalomère émet des expansions. Les plaquettes prennent alors la forme d'une étoile et libèrent des granulations. Ce changement de forme favorise un étalement des plaquettes au niveau de la lésion vasculaire et participe à l'interruption rapide du saignement.

d. Le facteur de Von Willebrand : l'intermédiaire entre les plaquettes et la paroi vasculaire lésée [5]

Le facteur de Von Willebrand est un élément clé de la cascade de la coagulation primaire. Une simple modification dans la structure de cette molécule entraîne un dysfonctionnement majeur de l'hémostase à l'origine d'hémorragies sévères.

Le facteur de Von Willebrand est synthétisé par les cellules sous-endothéliales et les mégacaryocytes. Il s'agit d'une glycoprotéine multimérique plasmatique.

Le facteur de Von Willebrand possède deux rôles essentiels dans la coagulation. Il permet l'adhésion et l'agrégation plaquettaire au niveau des brèches endothéliales. Dans un premier temps, la création de liaisons protéiques entre la glycoprotéine GPIb des plaquettes et le collagène des parois des vaisseaux mise à nu par une brèche ne peut avoir lieu qu'en présence du facteur de Von Willebrand. Ces liaisons permettent l'adhésion des plaquettes sur les

pourtours de la brèche. Dans un deuxième temps, le facteur de Von Willebrand participe à la liaison entre les plaquettes, la glycoprotéine plaquettaire GPIb et l'intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$. Le deuxième rôle de ce facteur est le transport dans le sang du facteur VIII qui permet la formation de fibrine. L'agrégat plaquettaire associé à la fibrine forme alors un caillot sanguin solide.

e. Les mécanismes de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire est classiquement initiée par une brèche vasculaire ou des lésions endothéliales. Elle repose sur une succession d'événements :

- La première étape est une vasoconstriction locale qui permet d'arrêter l'hémorragie ou, au moins, d'en réduire l'intensité à l'endroit même de la brèche vasculaire ;
- La seconde étape repose sur l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium mis à nu. Cette adhésion plaquettaire est initiée par le facteur de Von Willebrand et ses liaisons protéiques. Cette interaction conduit à l'activation des plaquettes et au recrutement de plaquettes circulantes ;
- La dernière étape est l'agrégation plaquettaire par le fibrinogène ou par le facteur de Von Willebrand. Des ponts sont alors établis entre les plaquettes via les glycoprotéines plaquettaires $\alpha_{IIb}\beta_3$. Cette étape conduit à la formation d'un thrombus initial fragile. Par la suite, des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes sont libérés, le tout aboutissant à la solidification du premier caillot. L'agrégation est dorénavant irréversible. Le thrombus blanc est formé.

2. l'hémostase secondaire

L'hémostase secondaire est une cascade d'activation enzymatique conduisant à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble sous l'effet de la thrombine. Ces différentes étapes impliquent une enzyme, un substrat (tel que le fibrinogène ou la fibrine) et un cofacteur. Cette phase hémostatique aboutit à la consolidation et à la stabilisation du thrombus plaquettaire.

a. Les acteurs mis en jeu

i. Les cofacteurs

Les cofacteurs sont des molécules au nombre de 12 représentées par des chiffres romains allant de I à XII. La nomenclature utilise généralement un « a » en minuscule lorsque ces

molécules sont activées. Ils sont synthétisés par le foie et la succession des protéolyses de ces cofacteurs permet la transformation de la prothrombine en thrombine (IIa).

ii. La protrombine ou facteur II

Cette protéine est synthétisée par le foie. Elle est activée en thrombine par le complexe prothrombinase (facteur Xa, Va en présence de phospholipides et de calcium).

iii. Le fibrinogène [27]

Le fibrinogène est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités comportant chacune trois chaînes polypeptidiques. Elle est synthétisée par le foie. Par coupure protéolytique de deux de ses fibrinopeptides par la thrombine, le fibrinogène est le précurseur de la fibrine. Il joue également un rôle dans l'agrégation plaquettaire en se liant à des récepteurs spécifiques des plaquettes GPIIb/IIIa.

b. Les mécanismes de l'hémostase secondaire

L'hémostase secondaire aboutit au clivage de la prothrombine en thrombine et à la formation de fibrine [16].

- la voie endogène se déroule en premier lieu dans les vaisseaux. Les fibres de collagène mises à nu par la lésion vasculaire ou endothéliale, active le facteur de coagulation XII qui, en cascade, active le facteur XIII. Le XIIIa va à son tour activer le facteur de coagulation X ;
- la voie exogène est aussi responsable de l'activation du facteur X mais est initiée par des facteurs tissulaires notamment libérés par la lésion vasculaire. Cette voie est dépendante du calcium et de facteurs vitamine K-dépendants ;
- la voie commune débute dès lors que le facteur X est activé. Cette voie active la prothrombine plasmatique en thrombine.

La thrombine a, à ce niveau-là de la coagulation, différents rôles :

- activer le fibrinogène en fibrine,
- activer les thrombocytes,
- activer un facteur plasmatique XIII de stabilisation de la fibrine.

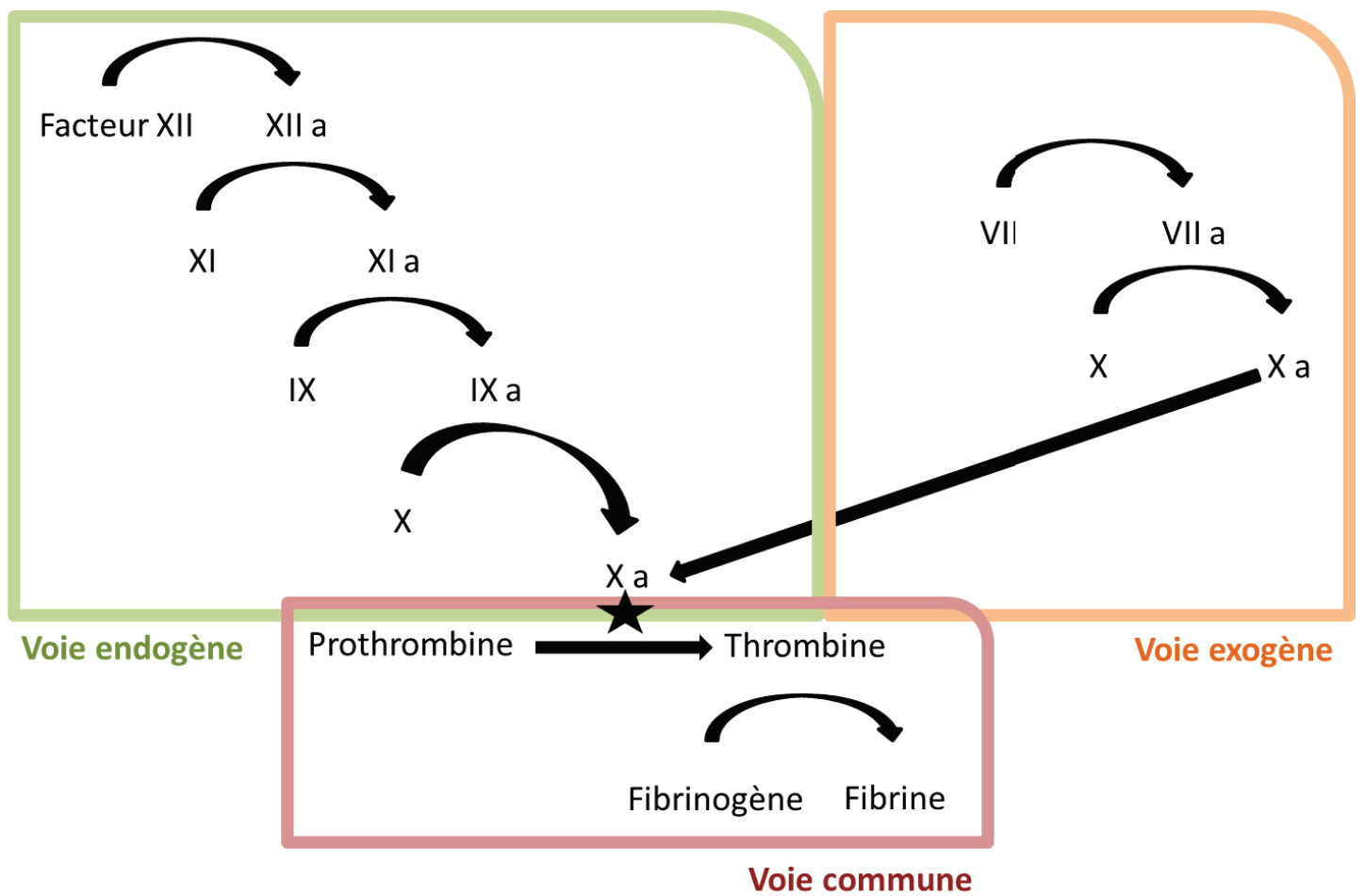


Figure 2: Les différentes étapes de l'hémostase secondaire

La formation de la thrombine entraîne alors la formation de filaments de fibrine qui forment un réseau stabilisant les thrombocytes. L'ensemble constitue le thrombus définitif.

3. l'hémostase tertiaire

L'hémostase tertiaire est l'étape de fibrinolyse. Elle permet d'arrêter le phénomène de coagulation et de restaurer l'architecture normale du vaisseau sanguin [17]. Elle aboutit à la lyse du caillot de fibrine.

a. L'acteur mis en jeu : le plasminogène

Le plasminogène est une glycoprotéine synthétisée par le foie. Le plasminogène n'est pas directement actif. Il doit être préalablement activé en plasmine par des enzymes comme le tPA (tissue Plasminogen Activator), l'urokinase (synthétisée par les cellules endothéliales, les monocytes et les macrophages), la kallikréine, et le facteur XII. La plasmine formée permet de cliver la fibrine en produits de dégradation de la fibrine, solubles dans le plasma. Comme dans sa phase procoagulante, la fibrinolyse repose sur un équilibre entre pro et anti-fibrinolyse. Ainsi, certains facteurs plasmatiques bloquent le plasminogène, comme l'antiplasmine qui neutralise la plasmine circulante et les PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) qui neutralisent le tPA ainsi que l'urokinase.

Il existe trois types de fibrinolyse différents :

- La fibrinolyse intra vasculaire ;
- La fibrinolyse extra vasculaire ;
- La fibrinolyse intra tissulaire.

b. La fibrinolyse intra vasculaire

Différents stimuli peuvent initier la fibrinolyse. Ainsi, les cytokines, la thrombine ou des situations morbides telles que la stase veineuse, l'anoxie ou l'acidose provoquée par une occlusion vasculaire sont autant de facteurs activant la fibrinolyse. Un exercice physique ainsi qu'un épisode de stress intense peuvent aussi occasionner la sécrétion de tPA favorable à l'activation de plasminogène en plasmine. Si une partie du tPA est neutralisée par l'inhibiteur PAI, le reste se fixe au récepteur spécifique de la fibrine. Le tPA n'active donc que le plasminogène préalablement fixé à la fibrine. De la plasmine est en fait synthétisée

localement au niveau du thrombus. Grâce à cette localisation particulière, la plasmine peut débiter son activité protéolytique directement sur la fibrine. Les produits de dégradation de la fibrine issus de la protéolyse passent dans le sang et sont ensuite acheminés vers le foie.

c. La fibrinolyse extra vasculaire

Une autre voie de fibrinolyse peut rentrer en jeu dans le compartiment extra vasculaire. Elle débute par la formation d'urokinase fixée au plasminogène à partir de pro urokinase. La formation de plasmine s'effectue alors de la même façon que lors de la fibrinolyse intra vasculaire.

d. La fibrinolyse intra tissulaire

La liaison de l'urokinase à son récepteur U-PAR induit la formation de plasmine à la surface des cellules. Cette fibrinolyse s'observe notamment dans les processus de migration cellulaire, de réponse aux stimuli chimiotactiques, de cicatrisation, dans l'embryogenèse, l'angiogenèse ainsi que dans la dissémination métastatique.

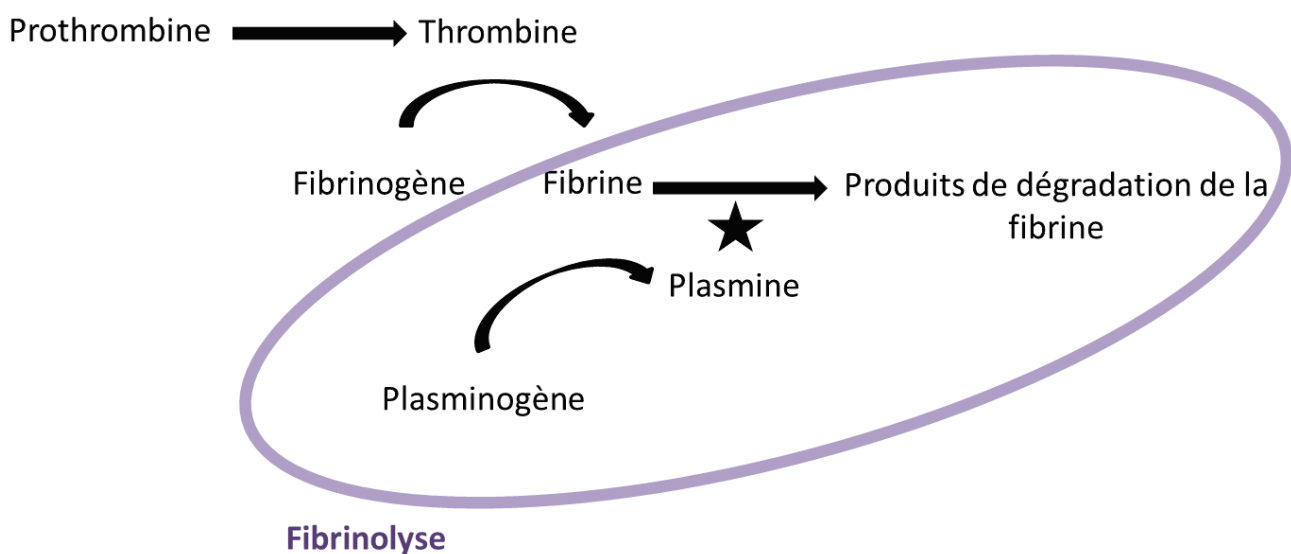


Figure 3: *La fibrinolyse ou hémostase tertiaire*

L'hémostase primaire et secondaire est un équilibre sensible permettant l'interruption d'une hémorragie par la formation d'un caillot. Elle s'achève avec la fibrinolyse qui permet un rétablissement du flux sanguin.

Dans le cadre de la maîtrise des saignements, diverses options médicamenteuses existent. L'une d'elles repose sur l'inhibition médicamenteuse de la fibrinolyse qui, en principe, devrait augmenter la durée de stabilité des caillots formés. Dans cet objectif, l'acide tranexamique peut donc représenter une option pharmacologiquement satisfaisante.

II. Le mode d'action de l'acide tranexamique [6]

1. Pharmacodynamie de l'acide tranexamique [7]

L'acide tranexamique est un inhibiteur complexe de la fibrinolyse. Il inhibe de façon compétitive le plasminogène et de façon non compétitive la plasmine. L'acide tranexamique se fixe au plasminogène auquel il reste lié même après la formation de plasmine. Cette liaison diminuerait son activité vis-à-vis de la fibrine comparée à celle de la plasmine libre. Le caillot de sang formé durant les étapes successives de la coagulation reste par conséquent maintenu plus longtemps.

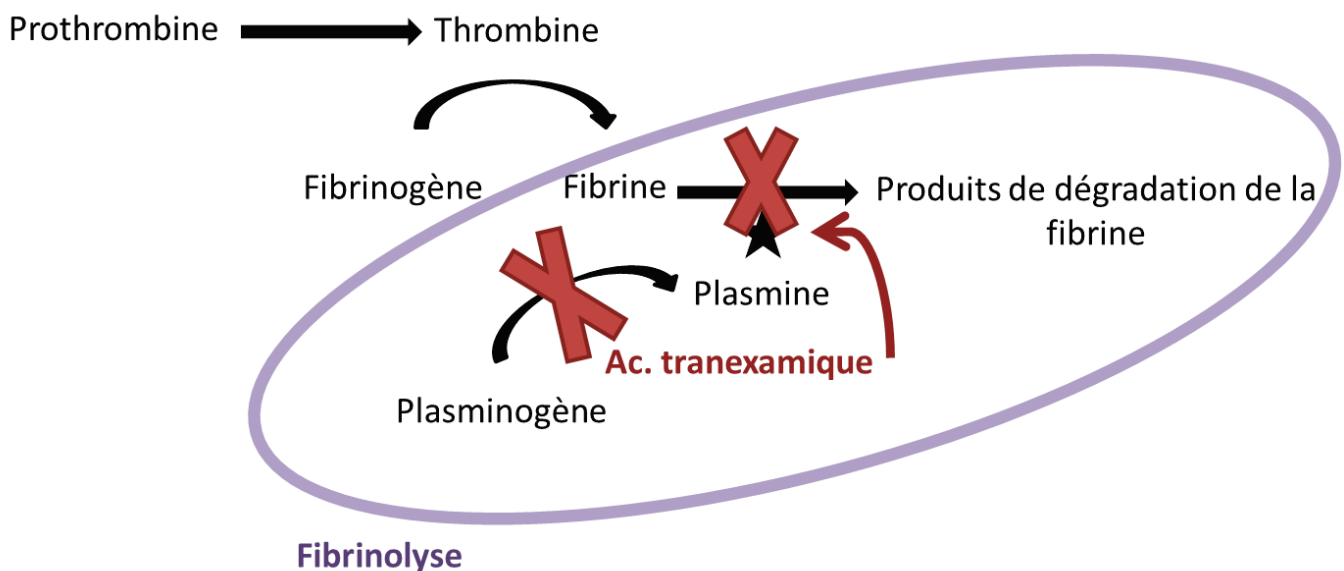


Figure 4: Le mode d'action de l'acide tranexamique

2. Pharmacologie de l'acide tranéxamique [7]

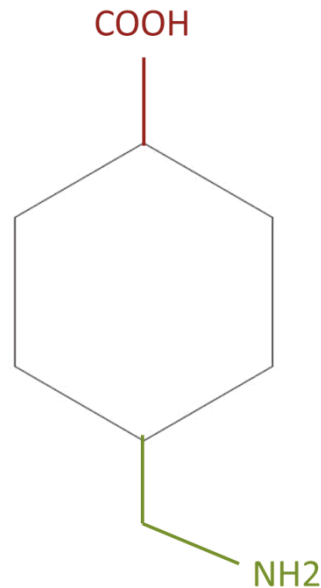


Figure 5: *La formule topologique de l'acide tranéxamique*

L'acide tranéxamique est un acide trans-4-aminométhylcyclohexane-carboxylique.

- Absorption: Après une administration intraveineuse, la concentration sanguine en acide tranéxamique atteint immédiatement sa valeur maximale. Une concentration nulle est observée six heures après son administration par voie veineuse. Le temps de vie de l'acide tranéxamique est court : deux voire trois heures. Par voie orale, l'absorption est rapide avec un pic de concentration deux heures après la prise. Une concentration sanguine nulle est également observée après la sixième heure.
- Distribution: L'acide tranéxamique se distribue rapidement dans le compartiment vasculaire mais de façon retardée dans le liquide céphalorachidien. Le volume de distribution de l'acide tranexamique est de 33% de la masse corporelle.
- Elimination: Par voie orale, la demi-vie d'élimination est d'environ une heure. 90% de la dose administrée est excrétée par voie urinaire dans les douze premières heures (excrétion glomérulaire sans réabsorption tubulaire). L'acide tranéxamique est éliminé dans les urines sous forme inchangée.

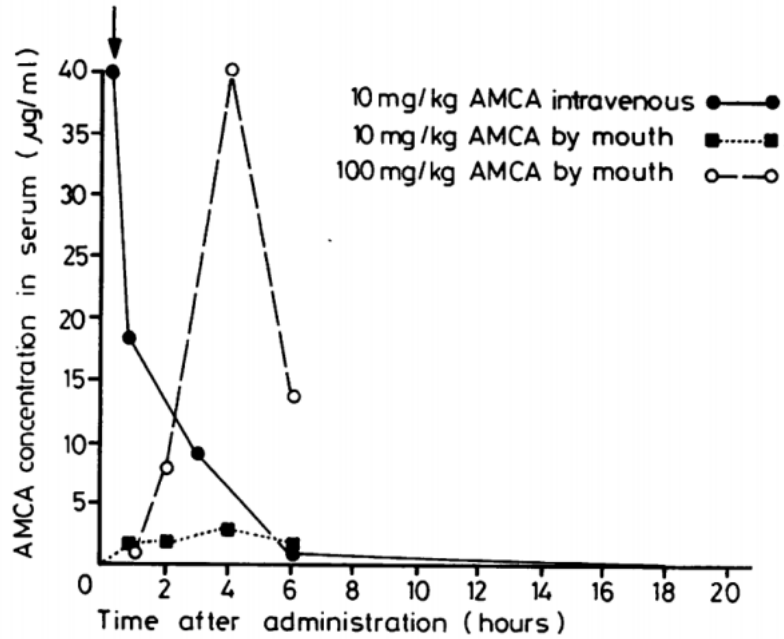


Figure 6: Concentrations dans le sérum en acide tranéxamique après administration de différentes doses par voie intraveineuse ou orale [28]

Species	$T_{1/2}$ (h)	V_d (L/kg)	Clearance (mL/k h)	GFR (mL/kg h)	% oral bioavailability
Rat (Sherman-Wykoff)	2	2	670	510	15
Rabbit (NZW white)	2.9	0.5	-	-	-
Dog	2	1	230	190	68
Man	2	0.2	96	107	53

GFR=glomerular filtration rate; $t_{1/2}$ =half-life; V_d =volume of distribution.

Figure 7: Les paramètres pharmacocinétiques de l'acide tranéxamique chez différentes espèces [7]

3. Efficacité de l'acide tranéxamique

Il a été montré dans de nombreuses études de médecine humaine que l'acide tranéxamique diminue de façon significative les saignements peropératoires lors d'une administration par voie intraveineuse au moment de la prémédication anesthésique.

Le tableau ci-dessous fait un état des lieux de quelques études menées à ce sujet.

Tableau 2: Synthèse bibliographique de quelques articles scientifiques de médecine humaine démontrant l'efficacité de l'acide tranéxamique

Etude	Patients Méthodologie	Traitement	Objectifs Résultats
[8]	N = 70 Patients ayant subi une chirurgie entre septembre 2009 et septembre 2010	<u>Dose</u> : 1 g <u>Voie</u> : intraveineuse <u>Moment d'administration</u> : incision et 3 heures, 7 heures et 12 heures après la chirurgie	Absence de différence significative de saignement pendant la chirurgie mais présence d'une différence significative de saignement après la chirurgie (440.5 mL pour les patients du groupe « acide tranéxamique » et 641,8 mL pour ceux du groupe « placebo »)
[9]	Chiens ayant des saignements entre janvier 2006 et décembre 2010 à l'hôpital vétérinaire de Jérusalem	<u>Dose</u> : 8.6 +/- 2.3 mg/kg <u>Voie</u> : intraveineuse <u>Moment d'administration</u> : diagnostic d'hémorragie	Allongement des temps de coagulation chez les chiens du groupe « placebo » par rapport à ceux du groupe « acide tranéxamique » Vomissements chez 3% des chiens du groupe « acide tranéxamique » Diminution de l'utilisation de dérivés du sang chez les animaux du groupe « acide tranéxamique »
[10]	Etude en double aveugle effectuée entre novembre 2013 et novembre 2014 sur des femmes devant subir une césarienne au Centre Hospitalier Universitaire du Caire	<u>Dose</u> : 1 g dilué dans 20 ml de glucose 5% <u>Voie</u> : intraveineuse <u>Moment d'administration</u> : 15 minutes avant la première incision.	Pertes sanguines significativement plus importantes chez les femmes du groupe « placebo » par rapport à celle du groupe « acide tranéxamique »
[11]	90 patients ayant une	<u>Dose</u> : 15 mg/kg	Absence de différence significative

	fracture fermée du calcaneus entre janvier 2010 et décembre 2012 au Shenyang Military Region General Hospital	<p><u>Voie</u> : intraveineuse</p> <p><u>Moment d'administration</u> : 15 minutes avant la première incision.</p>	de saignement pendant la chirurgie Diminution significative du saignement peropératoire chez les patients du groupe « acide tranéxamique »
--	---	---	---

a. Influence de l'acide tranéxamique sur les paramètres sanguins du patient

L'acide tranéxamique, comme nous l'avons vu, ralentit l'étape de fibrinolyse et, pharmacologiquement, n'influencerait que cette étape de la coagulation. On s'attend donc à ce que les temps classiques de coagulation ne soient pas modifiés par l'administration d'une telle molécule. Bien que toutes les études ne s'accordent pas sur ce fait, les études les plus récentes tendent à confirmer ce constat [24]. Ainsi, même si un léger allongement de ces temps est observé, les auteurs considèrent qu'il est lié aux pertes sanguines et à la dilution des facteurs plasmatiques durant la chirurgie et non à une action propre de l'acide tranéxamique.

b. Influence de l'acide tranéxamique sur les saignements peropératoires

Au moment de la rédaction de ce travail, aucune étude publiée ne démontrait l'efficacité de l'acide tranéxamique sur les saignements per-chirurgicaux chez les animaux de compagnie (chien et chat). Cependant, comme évoqué dans le tableau précédent, de nombreuses études réalisées chez l'homme tendent à démontrer la pertinence de ce médicament dans la maîtrise des saignements peropératoires.

4. Les indications et contre-indications de l'acide tranéxamique (Exacyl®)

L'acide tranéxamique est disponible sous une forme buvable, injectable ou de comprimés pelliculés.

Les indications de ce médicament en médecine humaine sont : [12]

- Accidents hémorragiques dus à un état fibrinolytique primitif généralisé ;
- Accidents hémorragiques au cours d'un traitement à effet fibrinolytique ;
- Accidents hémorragiques entretenus par une fibrinolyse locale comme lors de ménorragies ou de métrorragies, d'hémorragies digestives, d'hématuries basses ou d'hémorragies opératoires oto-rhino-laryngologiques.

Les contre-indications définies dans l'AMM sont : [12]

- Antécédent d'accident thromboembolique veineux et artériel ;
- Etats fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation ;
- Insuffisance rénale grave ;
- Antécédent de convulsions.

De très rares effets secondaires chez l'homme ont été rapportés : [12]

- Troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées ;
- Troubles cardiovasculaires tels que des hypotensions et quelques rares observations de manifestations trombo-emboliques ;
- Système nerveux central : convulsions ;
- Réactions allergiques : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques et des éruptions cutanées diverses.

Issues de la médecine humaine, ces différentes données et observations n'ont pas toutes été à ce jour confirmées en médecine vétérinaire. Néanmoins, il a été montré [7] qu'une dose forte d'acide tranéxamique (0,9 – 1,5 g/kg) administrée pendant une période relativement longue (4 jours à 1 mois) est à l'origine d'une toxicité oculaire chez le chien (atrophie rétinienne). De même, administrée par voie veineuse sous forme de bolus rapide, l'acide tranéxamique à des doses de l'ordre de 50 mg/kg induit des vomissements chez le chien. Il n'existe à ce jour aucune donnée pertinente documentée chez le chat.

L'acide tranéxamique est fréquemment utilisé en médecine humaine pour prévenir les saignements lors de certaines chirurgies à risque hémorragique élevé. Elle permet ainsi de sécuriser la phase postopératoire en réduisant les risques de complications relatives à un saignement opératoire ou postopératoire important.

Actuellement, la pharmacopée vétérinaire n'est pas dotée de telles spécialités ayant fait leurs preuves de bénéfices thérapeutiques réels chez les carnivores domestiques. Face à notre volonté de réaliser un tel essai clinique, plusieurs questions se posent néanmoins : Est-ce sans danger pour l'animal ? Peut-on utiliser cette molécule lors de chirurgie sur les animaux domestiques ? Est-ce efficace ?

Si chez l'homme, l'ensemble des méta-analyses réalisées ne témoignent d'aucun effet indésirable grave, qu'en est-il chez le chien ? L'acide tranéxamique est d'ores et déjà utilisé au Japon chez le chien comme substance émétisante au même titre que l'apomorphine [13]. Cependant, cette molécule n'a, pour l'instant, jamais été utilisée pour prévenir les saignements peropératoires. Ainsi, son efficacité dans cette indication reste à établir. Cette étude randomisée, double aveugle contre placebo tente donc d'évaluer l'efficacité d'une prémédication par l'acide tranéxamique sur les saignements peropératoires chez les chiens.

MATERIELS ET METHODES

III. Le protocole d'étude

Il a été montré, dans de nombreuses publications scientifiques de médecine humaine, que l'acide tranéxamique, un inhibiteur de la fibrinolyse, diminue significativement les saignements peropératoires. Il s'agira alors de déterminer, dans cette étude, si l'utilisation d'une telle molécule dans le protocole d'anesthésie d'un animal de compagnie (chien) diminue significativement les saignements peropératoires lors de mammectomie. Le choix de la mammectomie est basé sur une double argumentation. Ces chirurgies délabrantes sont, non seulement, couramment pratiquées dans les cliniques vétérinaires françaises mais sont aussi associées à un risque hémorragique élevé.

1. Patients inclus dans l'étude (Annexe 1)

Cette étude est établie selon un principe d'essai randomisé en double aveugle contre placebo. L'opérateur qui effectue les mesures et relevés cliniques est dans l'ignorance du traitement reçu (acide tranéxamique vs placebo). La période d'inclusion s'est étendue de septembre 2015 à juin 2016.

Les animaux inclus sont des chiennes de propriétaires, clients de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, sans restriction de gabarit, race ou âge. Ne sont incluses que les chiennes devant subir une mammectomie totale dont le propriétaire a accepté la participation à l'étude. Tous les patients inclus ont eu quelques jours avant la chirurgie une consultation pré anesthésique autorisant leur anesthésie générale et confirmant leur inclusion dans l'étude. Diverses mesures morphométriques (poids, hauteur au garrot) ont été prises lors de cet examen clinique. L'anesthésie a été adaptée pour chacun des sujets en tenant compte de leurs possibles affections intercurrentes. Les débits de perfusion pendant la chirurgie sont les mêmes pour tous les animaux inclus (10 mL/kg/h). En cas d'hypotension peropératoire notamment, l'administration de boli de fluides ou une augmentation du débit de perfusion ne constituent pas une cause d'exclusion de l'étude.

Ont été exclus ou non inclus dans cette étude, les animaux présentant une insuffisance rénale objectivée ainsi que ceux ayant des problèmes connus de coagulation ou une lactation de pseudo-gestation.

2. Technique chirurgicale [18]

La chirurgie débute par une incision cutanée sur la ligne médiane combinée à une incision elliptique autour des mamelles en prenant une marge de deux centimètres autour de la tumeur. L'incision cutanée est débutée en position caudale pour remonter au fur et à mesure en position plus crâniale. Il faut prêter une attention particulière à la dissection des mamelles abdominales et inguinales car les vaisseaux épigastriques superficiels caudaux et crâniaux s'y trouvent, ceci ayant pour but de minimiser les saignements pendant la chirurgie en effectuant la ligature de ces vaisseaux. Une précaution particulière est apportée aux artères thoraciques internes qui irriguent les mamelles thoraciques.

La chirurgie se poursuit par une dissection aux ciseaux du tissu conjonctif. L'hémostase, si elle est nécessaire, est effectuée avec un bistouri électrique. Un plan de dissection entre le tissu conjonctif et le fascia des muscles abdominaux est recherché. A cet endroit se trouve le pédicule, comprenant artères et veines de la région péri-vulvaire, qui est ligaturé. Enfin l'exérèse du tissu mammaire et de la peau est réalisée.

Une exérèse des nœuds lymphatique inguinaux est également effectuée. Une ligature du pédicule épigastrique superficiel caudal est réalisée avant l'exérèse complète de la pièce.

Durant la totalité de la chirurgie, une attention particulière est portée à l'irrigation des tissus sous-jacents mis à nus par l'incision. L'irrigation est assurée avec un soluté isotonique salé stérile tiédi, qui évite le dessèchement de cette zone.

Lorsque l'exérèse du tissu mammaire caudale a été effectuée, il faut désormais procéder à celle du tissu mammaire crânial. On fait une incision cutanée, comme celle indiquée précédemment, jusqu'au plan de dissection qui est entre le tissu conjonctif et le muscle pectoral. Ensuite, l'exérèse de la chaîne mammaire « partie crâniale » se déroule de la même manière que celle de la chaîne mammaire « partie caudale ».

Une fois les deux parties de la chaîne mammaire enlevées, la suture de la plaie est réalisée par des points en U isolés ou par un surjet simple avec un fil tressé résorbable sur le plan sous-cutané, puis par des points séparés ou des surjets avec des fils monobris non résorbables sur le plan cutané.

3. Traitements

Les animaux inclus ont, selon un tableau de randomisation préalablement défini, reçu un placebo (soluté isotonique salé NaCl 0.9%) ou une dose d'acide tranéxamique à 10 mg/kg. Le traitement est réalisé dans la période préanesthésique en respectant un principe d'aveugle pour les responsables de la phase animale (seringues pré-remplies données à l'expérimentateur par une tierce personne, ajustement du volume en rapport avec le poids).

- Groupe A : dose de 10 mg/kg d'acide tranéxamique par voie intraveineuse lente lors de la prémédication de l'anesthésie ;
- Groupe B : placebo (soluté isotonique salé NaCl 0.9%) par voie intraveineuse lente de même volume que la dose d'acide tranéxamique prévue pour leur poids lors de la prémédication de l'anesthésie.

4. Mesures et suivi effectués (Annexe 3)

A l'admission de l'animal, une pesée précise est réalisée afin d'ajuster les traitements et de rapporter la sévérité des saignements au poids de l'animal.

Un suivi de l'ensemble des fonctions vitales de l'animal opéré est effectué conformément aux bonnes pratiques en vigueur au sein de l'Hôpital Universitaire Vétérinaire de Toulouse. Ce monitoring comprend, outre un suivi clinique de la narcose, des mesures itératives de pression artérielle par méthode non invasive, un ECG, une oxymétrie pulsée et une surveillance capnographique/capnométrique.

Pour évaluer l'efficacité de l'acide tranéxamique, les paramètres et informations suivants ont été documentés :

- hématocrite pré et post-opératoire mesurés par microcentrifugation ;
- protéinémie totale pré et post-opératoire déterminée par réfractométrie ;
- numération plaquettaire pré et post-opératoire déterminée par comptage instrumental confirmé par méthode manuelle ;
- temps de coagulation (PT, aPTT) pré et post-opératoire mesurés par méthode rapide sur bandelette ;
- temps de saignement pré et post-opératoire par mesure après incision standardisée ;

- les pertes sanguines sont évaluées par pesée des compresses utilisées pendant la chirurgie. Cette pesée tient compte de l'irrigation du site opératoire réalisée pendant la chirurgie ;
- des photographies de la plaie de chirurgie ont été également effectuées pour documenter les complications (hématomes, saignements, pétéchies, déhiscence de la plaie) pouvant être rencontrées à la suite d'une mammectomie.

Le protocole d'essai clinique est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3: *Protocole de l'essai clinique sur 24 heures*

TEMPS	A l'admission	Peropératoire	Postopératoire immédiat
Mesures morphométriques (poids, hauteur au garrot)	X		
Mesure non invasive de la pression artérielle	X	X	
Dosage des paramètres sanguins	X		X
Mesures des temps de coagulation PT et aPTT	X		X

Quantification des solutés d'irrigation, du poids de la pièce d'exérèse, de la durée de la chirurgie, des débits de perfusion		X	
Photographie de la tumeur et de la plaie	X		X
Examen clinique général	X	X	X

a. Exploration de l'hémostase primaire [19]

La mesure du temps de saignement est un test qui explore l'hémostase primaire. Il peut être réalisé sur la face interne de l'oreille ou sur la gencive. Dans cette étude, une incision cutanée franche et calibrée (dispositif « Surgicutt[®] ») a été réalisée au niveau de la gencive sur animal anesthésié. Les perles de sang sont absorbées à l'aide d'un papier buvard toutes les trente secondes environ, sans toucher les bords de l'incision. Le temps de saignement est alors le temps écoulé entre l'incision et l'arrêt spontané des saignements.

Ce test reste cependant spécifique et mais peu sensible



Figure 8: Dispositif utilisé pour déterminer les temps de saignement

On s'attend à observer un temps de saignement de 2 à 5 minutes chez un chien.

Tableau 4: Les différentes étiologies responsables d'un allongement du temps de saignement [20]

Etiologies d'un allongement du temps de saignement
Prise d'un médicament antiagrégant plaquettaire
Thrombopénie sévère
Thrombopathies (anomalies qualitatives fonctionnelles)
Maladie de Willebrand
Anomalie de la paroi vasculaire
Anémie sévère (hémoglobine < 8 g/dl)

On peut également explorer l'hémostase primaire en faisant une numération plaquettaire sur tube EDTA. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, les plaquettes sont les principaux acteurs figurés de l'hémostase primaire.

Tableau 5: Les différentes étiologies responsables d'une variation de la numération plaquettaire

Etiologies d'une thrombocytose	Etiologies d'une thrombopénie
<p>A. <u>Causes physiologiques</u> : excitation, exercice, gestation, croissance</p> <p>B. <u>Causes pharmacologiques</u> : corticoïdes, adrénaline, vincristine, oestrogènes</p> <p>C. <u>Causes pathologiques</u> : état post-hémorragique, suite d'un traumatisme, suite d'une splénectomie, inflammation aiguë ou chronique, déficit ferreux, leucémie mégacaryocytaire, néoplasie maligne, hypercorticisme</p>	<p>A. <u>Thrombopénies périphériques</u> : augmentation de la destruction des plaquettes (origine médicamenteuse, infections virales, infections bactériennes, infections parasitaires, néoplasies, origine immunitaire), augmentation de la consommation (infections, inflammation, CIVD), séquestration des plaquettes lors de splénomégalie, pertes excessives (hémorragie, intoxication aux rodenticides)</p> <p>B. <u>Thrombopénies centrales</u> : origine toxique (oestrogènes, chimiothérapie), causes infectieuses (rétroviroses, ehrlichiose, parvovirose), cause immunitaire, néoplasie</p>

b. Temps de coagulation [21]

Le Temps de Quick (TQ ou PT) explore les voies exogènes et communes de la coagulation tandis que le Temps de Céphaline Activée (TCA ou aPTT) explore les voies endogènes et communes de la coagulation.

Un allongement isolé du TQ traduit généralement un déficit en facteur VII qui peut être acquis lors d'hypovitaminose K ou constitutionnel. Une insuffisance hépatocellulaire peut également se manifester par un allongement du TQ.

Un allongement du TCA traduit l'existence d'un déficit en facteur VIII (hémophilie A), IX (hémophilie B) ou XI ou de la voie commune.

Cependant, différentes étiologies peuvent être responsables d'un allongement à la fois du TQ et du TCA :

- Hypovitaminose K
- Insuffisance hépatocellulaire
- Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD)
- Hémophilie A
- Hémophilie B
- Maladie de Willebrand

Dans cette étude, un analyseur portable de coagulation (Coagpoc[®]) a été utilisé pour déterminer les temps de coagulation. Les valeurs de référence de cet automate sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6: Valeurs de référence de l'analyseur portable de coagulation

Espèce	TQ (secondes)	TCA (secondes)
Canine	[11 -23]	[96 – 123]



Figure 9: Photographie de l'analyseur portable de coagulation

c. Justification de la dose choisie

La dose d'acide tranéxamique testée dans cette étude est de 10 mg/kg par voie intraveineuse. Le choix de cette dose repose sur une analyse de la littérature ainsi que de divers essais pilotes réalisés au cours de notre expérience clinique.

Tableau 7: Synthèse bibliographique de quelques doses d'acide tranéxamique citées dans des articles scientifiques

Articles scientifiques	Doses utilisées
[8]	1 g IV
[10]	1 g IV
[11]	15 mg/kg IV
[13]	10, 20, 30 mg/kg IV
[15]	1 g IV
[24]	10 mg/kg IV

d. Analyses statistiques

Les comparaisons entre les deux groupes étudiés ont été réalisées au moyen d'un test *t* de student unilatéral après vérification de l'homogénéité des variances des deux groupes. Une correction par l'approche d'Aspin-welch a été utilisée en cas d'absence d'homosédasticité. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme illustrant une différence significative.

RESULTATS

IV. Résultats

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type standard à la moyenne.

Tous les animaux inclus ont été pris en considération. Une chienne du groupe A a été exclue rétrospectivement en raison d'un état de lactation de pseudo gestation à l'origine de pertes sanguines accrues pendant la procédure chirurgicale.

1. Description des populations et du contexte clinique

a. *Population du groupe A (acide tranéxamique)*

Le groupe A comporte 6 animaux (n=6) uniquement composé de femelles d'âge moyen de $9,5 \pm 2,7$ ans et de poids moyen est de $25,7 \pm 13,7$ kg.

b. *Population du groupe B (placebo)*

Le groupe B comporte 6 animaux (n=6) uniquement composé de femelles d'âge moyen de $10 \pm 1,7$ ans et de poids moyen de $15,5 \pm 7,9$ kg.

Les caractéristiques d'âge et de poids des populations à l'inclusion sont résumées dans le tableau suivant et ne témoignent d'aucune différence significative entre les 2 groupes.

Tableau 8: *Caractéristiques d'âge et de poids des populations à l'inclusion*

Description	« groupe A »	« groupe B »
Effectif (n)	6	6
Femelles (n/%)	100	100
Intervalle de poids (kg)	[4.5-28.4]	[6.3-26]
Poids moyen (m \pm sd)	25.7 \pm 13.7	15.5 \pm 7.9
Intervalle d'âge (ans)	[6-14]	[8-12]
Age moyen (m \pm sd)	9.5 \pm 2.7	10 \pm 1.7

c. Analyses histologiques des masses mammaires

Concernant les masses mammaires ayant été analysées, des adénomatoses mammaires et des carcinomes mammaires ont été mis en évidence. 2/4 des masses mammaires analysées chez les animaux du groupe B sont en faveur d'une adénomatose mammaire et 2/4 en faveur d'un carcinome mammaire. 2/3 des masses mammaires analysées chez les animaux du groupe A sont revenues en faveur d'une adénomatose mammaire et 1/3 en faveur d'un carcinome mammaire.

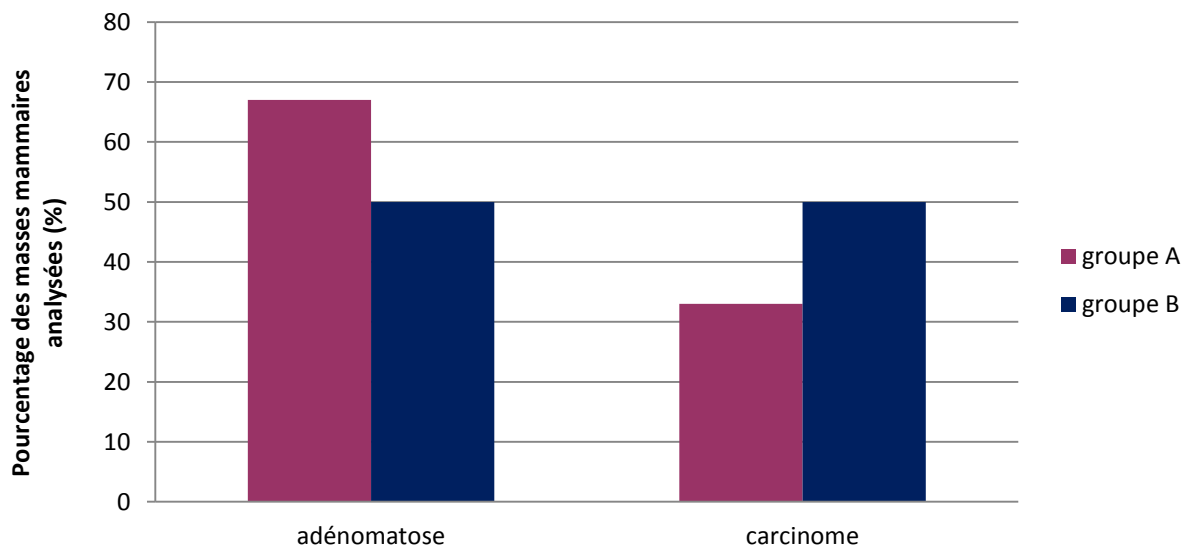


Figure 10: Analyses histologiques des masses mammaires analysées

En raison de l'effectif de la population d'étude, aucune approche statistique n'a été entreprise sur la répartition des types néoplasiques observés.









2. Aspect des plaies

Des photographies avant et après la chirurgie ont été prises afin d'étudier l'aspect des plaies entre les deux groupes étudiés. Différents critères macroscopiques sont évalués de façon semi-quantitative :

- Présence d'hématomes ou de pétéchies autour de la plaie ;
- Présence d'hématomes au niveau de la suture ;
- Présence d'écoulements séro hémorragiques au niveau de la suture.

a. Groupe A (acide tranéxamique)









Tableau 9: Photographies des mammectomies du groupe A

En pré opératoire	En post opératoire
	
	
	
	



b. Groupe B (placebo)

Tableau 10: Photographies des mammectomies du groupe B

En pré opératoire	En post opératoire
	
	
	
	

c. Conclusion : aspect des plaies

Macroscopiquement, aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes étudiés. Dans les deux groupes, des hématomes ont été observés au niveau de la plaie (1/6 du groupe B contre 2/6 du groupe A). Ces hématomes résultent le plus souvent de traumatismes locaux occasionnés par les pinces à dissection lors des sutures cutanées.



Figure 11: Photographie d'hématomes au niveau de la suture cutanée (chienne du groupe B)

Un hématome important au niveau du plan de dissection entre le tissu mammaire et les muscles abdominaux a été observé dans le groupe A (acide tranéxamique). Cette observation a été reliée à la chirurgie plus qu'à un effet indésirable du traitement.

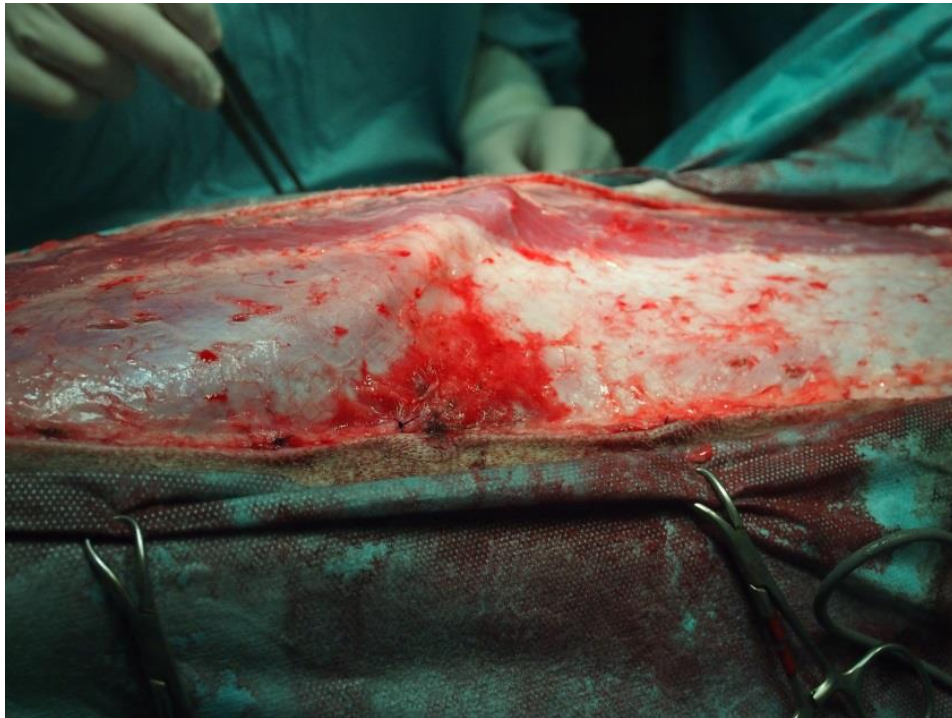


Figure 12: Photographie d'un hématome au niveau de la zone de dissection entre le tissu mammaire et les plans musculaires abdominaux

d. Suivi des plaies en post opératoire

Des déhiscences de plaies ont été observées dans les mêmes proportions dans les deux groupes. En effet, 1/6 des animaux des deux groupes ont dû recevoir des soins de plaie en post opératoire comprenant la mise en place de pansements pendant plusieurs semaines.

3. Saignements peropératoires

a. En fonction du poids vif de l'animal

Les saignements peropératoires sont significativement moins importants chez les animaux appartenant au groupe A (acide tranéxamique) par rapport à ceux du groupe B (placebo). En effet, le saignement est de $1,96 \pm 1,50$ g/kg de poids vif chez les animaux du groupe A contre $5,97 \pm 4,80$ g/kg de poids vif pour ceux du groupe B ($p=0,049$).

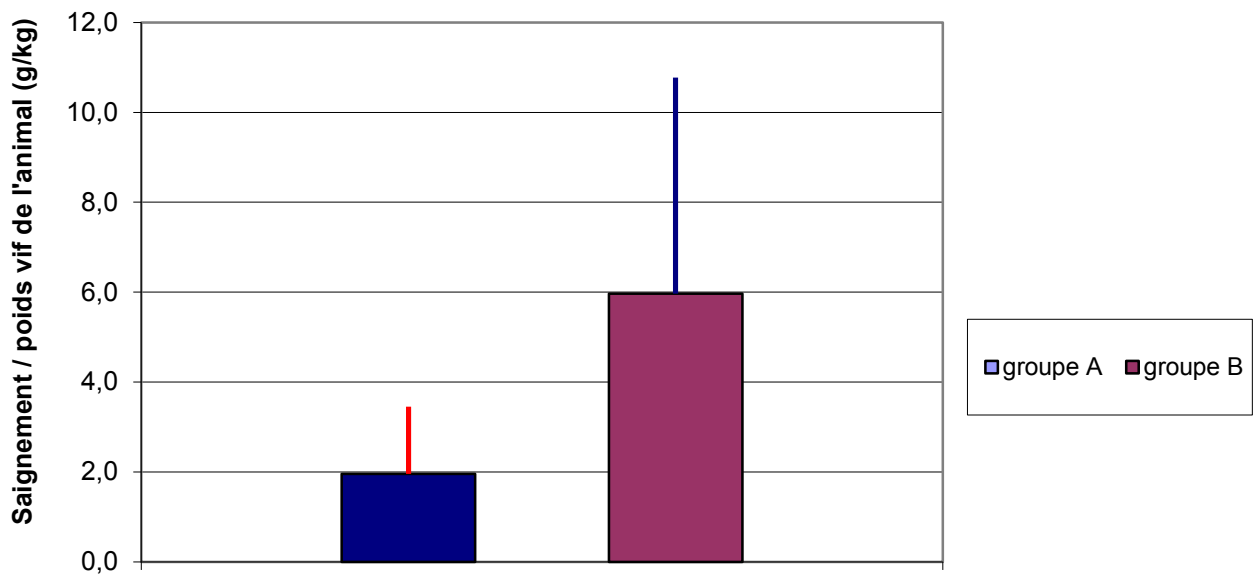


Figure 13: Saignements peropératoires en fonction du poids vif de l'animal

b. En fonction du poids de la pièce d'exérèse

Il n'existe pas de différence significative pour les saignements peropératoires rapportés au poids de la pièce d'exérèse entre les deux groupes de l'étude. Le saignement est de $0,30 \pm 0,24$ g/g chez les animaux du groupe A contre $0,72 \pm 0,65$ g/g pour ceux du groupe B ($p=0,091$).

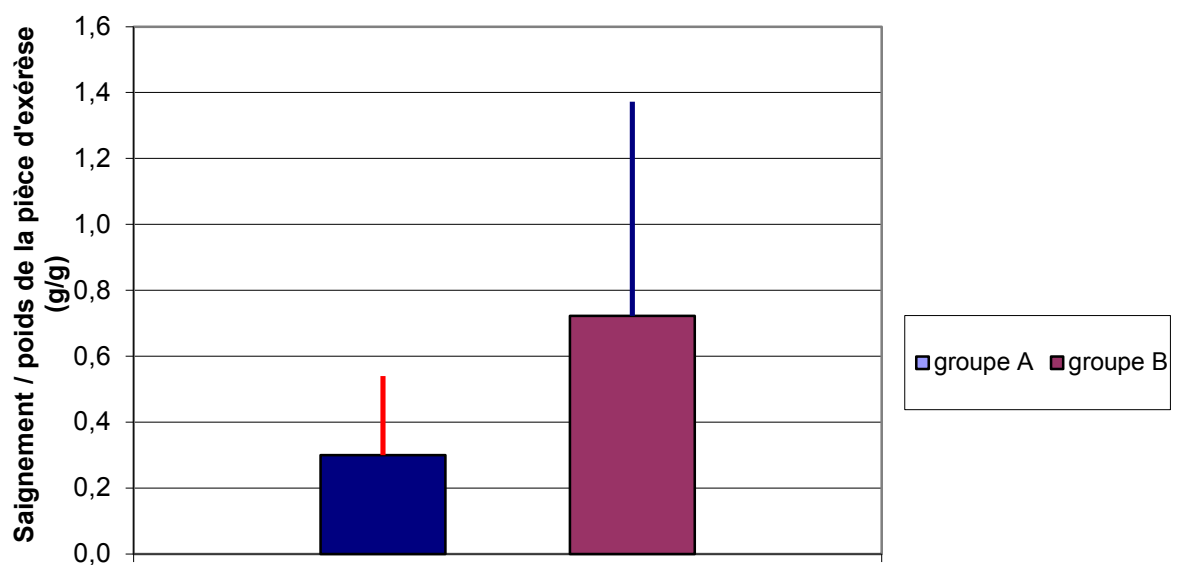


Figure 14: Saignements peropératoires en fonction du poids de la pièce d'exérèse dans les deux groupes étudiés

c. En fonction du temps de chirurgie

Les saignements peropératoires par heure de chirurgie sont significativement moins importants chez les animaux du groupe A (acide tranéxamique) par rapport à ceux du groupe B (placebo). En effet, le saignement est de $0,86 \pm 0,47$ g/h pour ceux du groupe A et $1,90 \pm 1,13$ g/h pour ceux du groupe B ($p=0,04$).

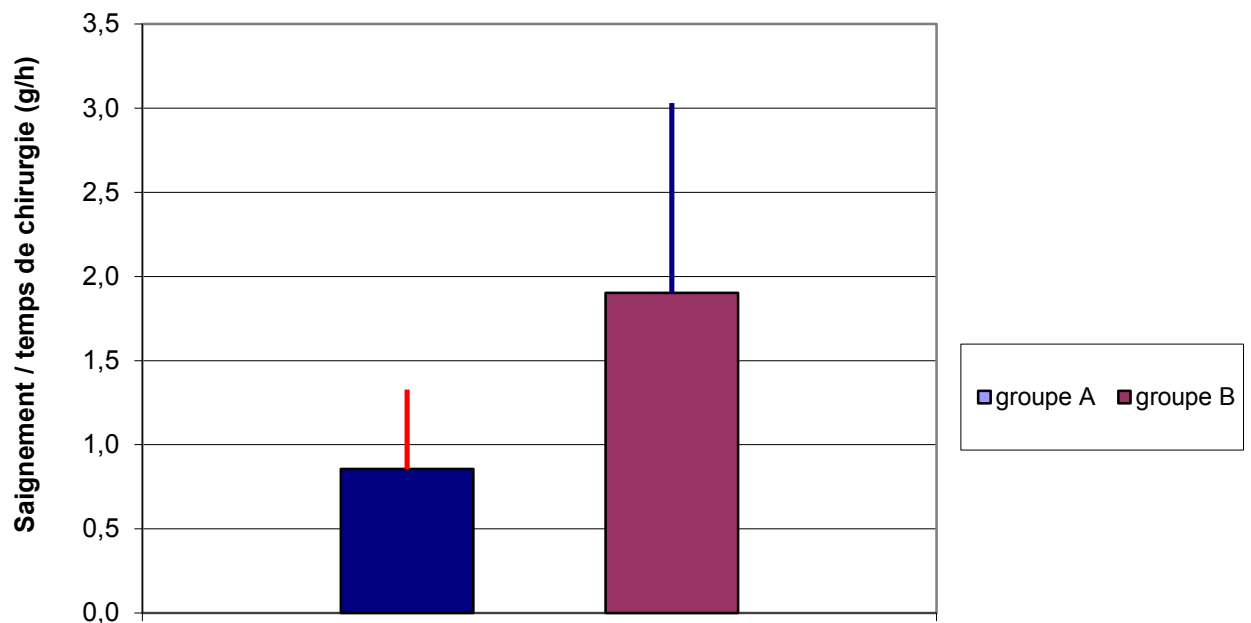


Figure 15: Saignements peropératoires en fonction du temps de chirurgie dans les deux groupes étudiés

d. Temps de chirurgie

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes étudiés concernant le temps de chirurgie. Le temps de chirurgie est de $2,26 \pm 1,15$ h pour ceux du groupe A et $2,99 \pm 1,19$ h pour ceux du groupe B ($p=0,15$).

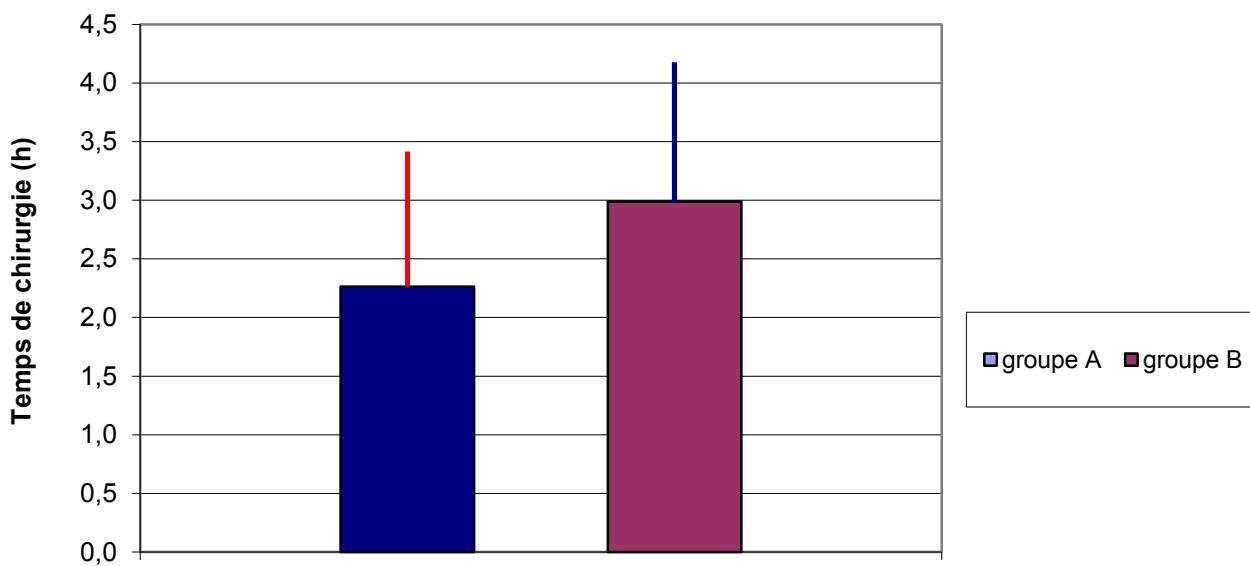


Figure 16: Temps de chirurgie dans les deux groupes étudiés

4. Evolution des données sanguines entre le préopératoire et le postopératoire

a. L'hématocrite

Il n'y a pas de différence significative dans les variations d'hématocrite avant et après la chirurgie des deux groupes. La variation d'hématocrite est de $-4 \pm 3,81$ % pour ceux du groupe A et $-9,2 \pm 13,05$ % pour ceux du groupe B ($p=0,06$). Néanmoins, il apparaît que la diminution de l'hématocrite au cours de l'intervention tend à être moins intense dans le groupe A (acide tranéxamique) que dans le groupe B (placebo).

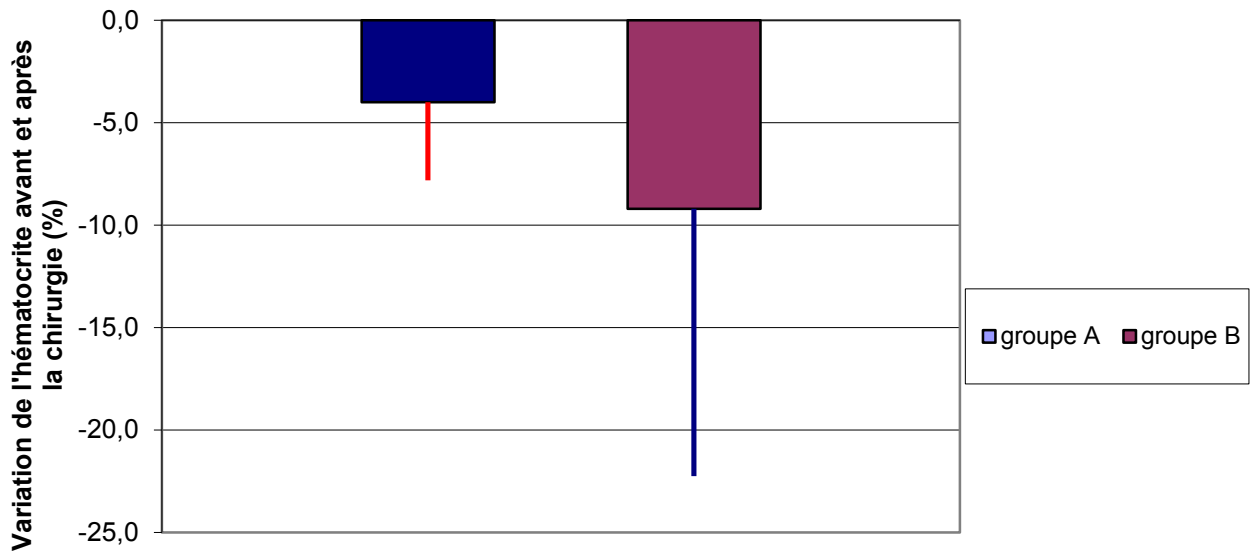


Figure 17: *Variation de l'hématocrite avant et après la chirurgie*

b. La protéinémie totale

Il n'y a pas de différence significative dans les variations de protéinémie totale avant et après la chirurgie des deux groupes. La variation de protéinémie est de $-6,75 \pm 5,74$ g/L pour ceux du groupe A et $-15,10 \pm 9,53$ g/L pour ceux du groupe B ($p=0,06$). Il apparaît, de nouveau, que la diminution de la protéinémie totale au cours de l'intervention tend à être moins intense dans le groupe A (acide tranxamique) que dans le groupe B (placebo).

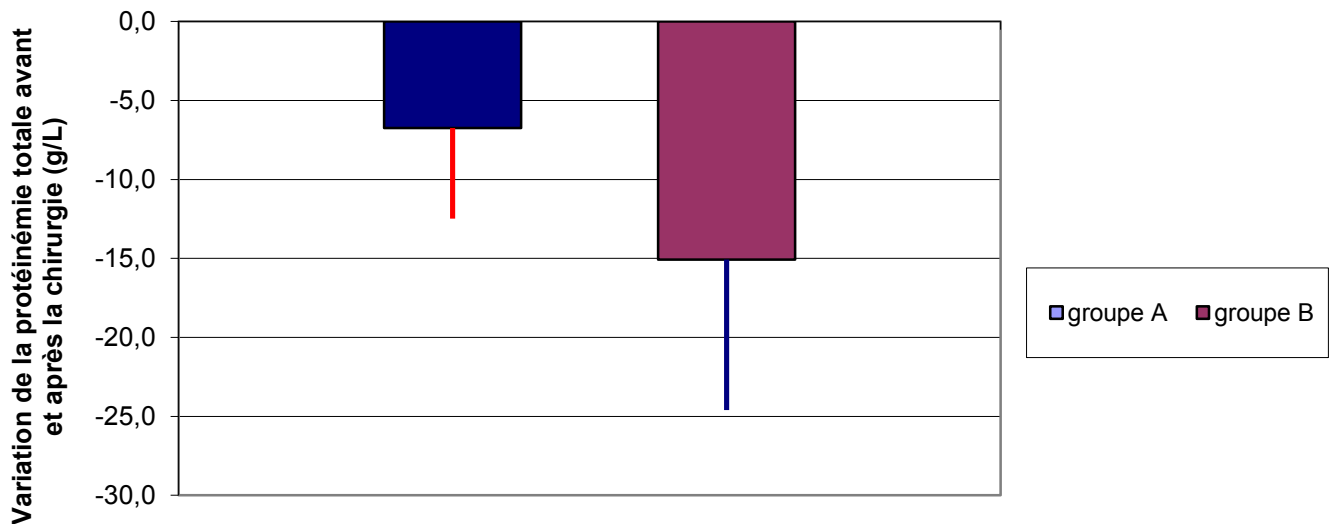


Figure 18: *Variation de la protéinémie totale avant et après la chirurgie*

c. Les temps de coagulation

Il n'existe pas de variations significative des valeurs avant et après la chirurgie des temps de coagulation ($p=0,23$ pour les valeurs du PT et $p= 0,25$ pour les valeurs du aPTT). La variation du PT est de $- 0,86 \pm 2,88$ s pour ceux du groupe A et $0,2 \pm 0,87$ s pour ceux du groupe B. La variation du aPTT est de $- 1,82 \pm 5,16$ s pour ceux du groupe A et $0,26 \pm 4$ s pour ceux du groupe B.

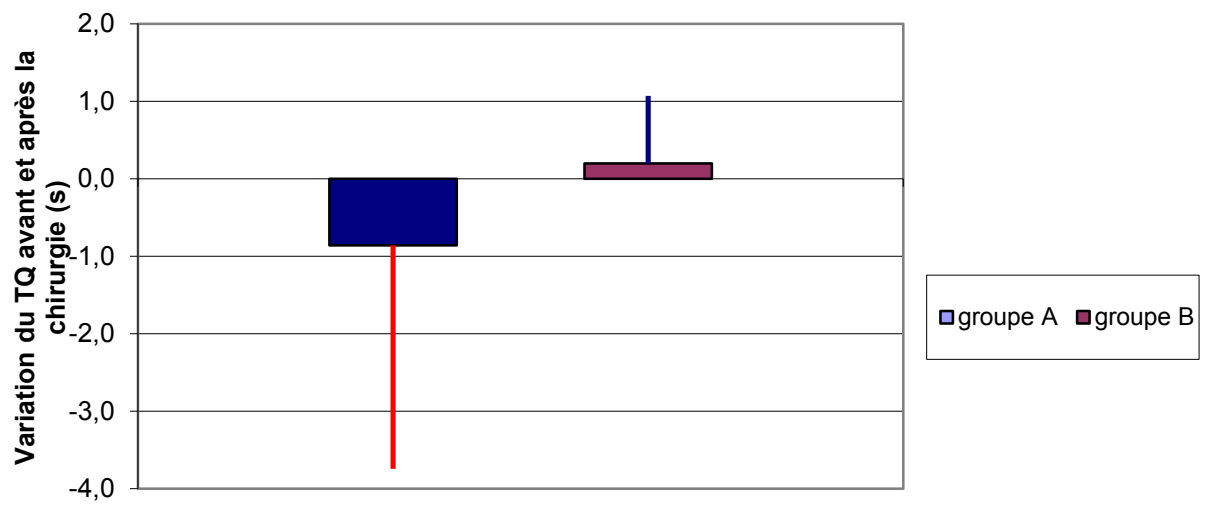


Figure 19: *Variation du TQ dans les deux groupes étudiés*

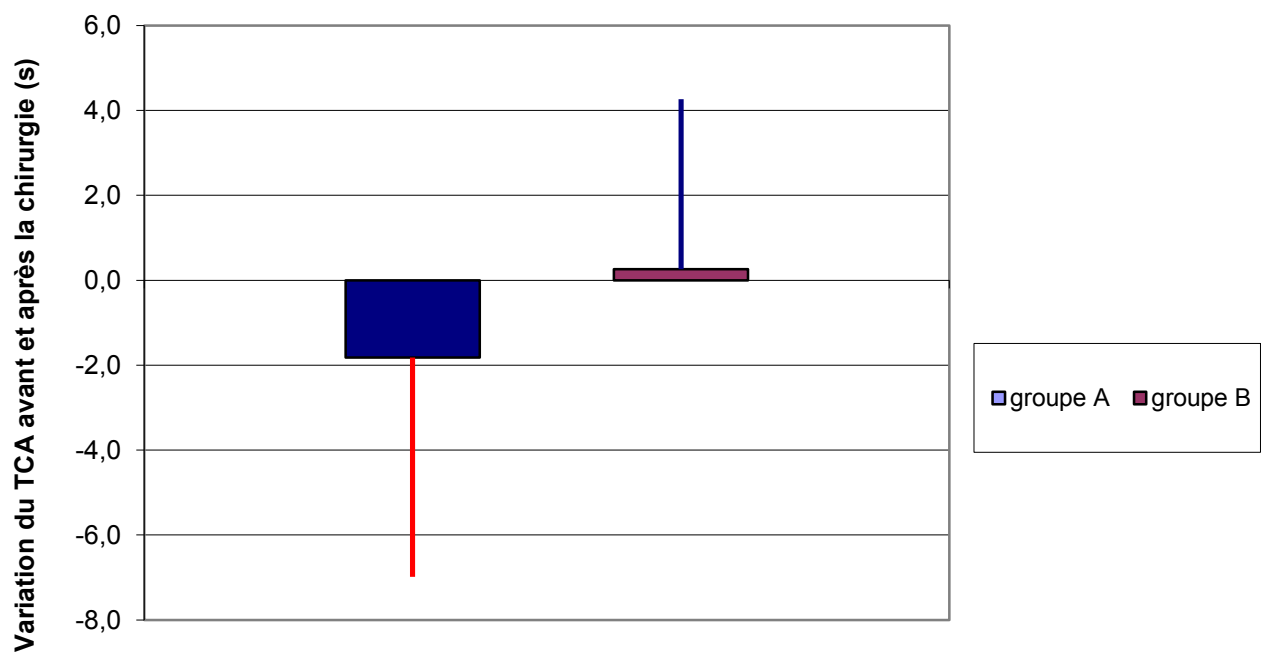


Figure 20: *Variation du TCA dans les deux groupes étudiés*

d. La numération plaquettaire

Bien que les variations de numération thrombocytaire tendent à montrer une moindre baisse chez les chiennes ayant reçu de l'acide tranéxamique, il n'existe pas de différence significative des valeurs avant et après la chirurgie de la numération plaquettaire entre les deux groupes de l'étude ($p=0,18$). La variation de numération plaquettaire est de $-35\,600 \pm 35\,402$ U/L pour ceux du groupe A et $-91\,875 \pm 102\,309$ U/L pour ceux du groupe B.

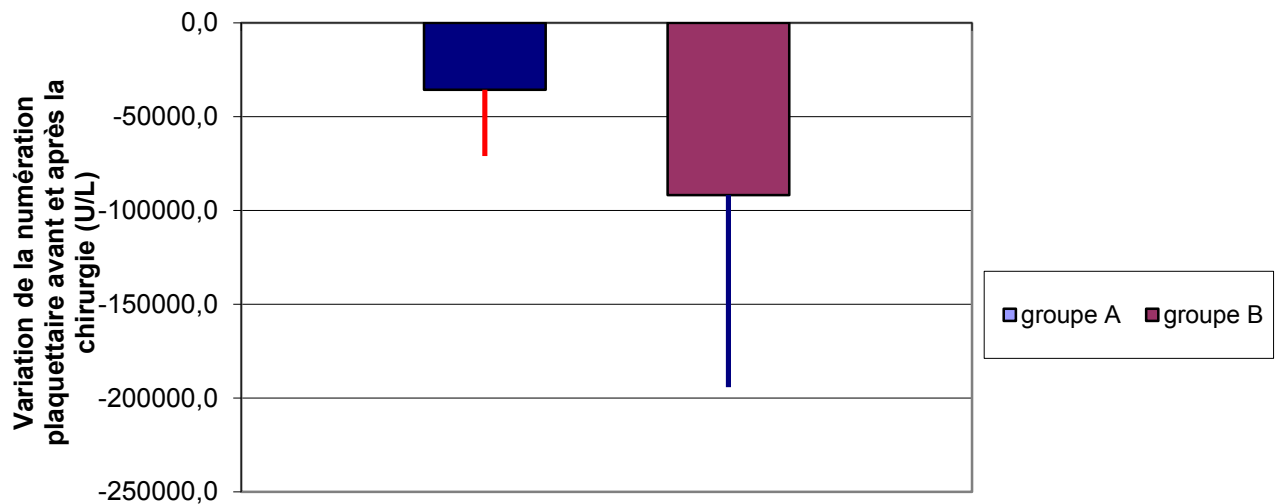


Figure 21: *Variation de la numération plaquettaire avant et après la chirurgie*

e. Les temps de saignement

Il n'existe pas de différence significative concernant la variation entre les valeurs avant et après la chirurgie des temps de saignement ($p=0,19$). La variation du temps de saignement est de $1 \pm 0,48$ min pour ceux du groupe A et $1,3 \pm 0,53$ min pour ceux du groupe B.

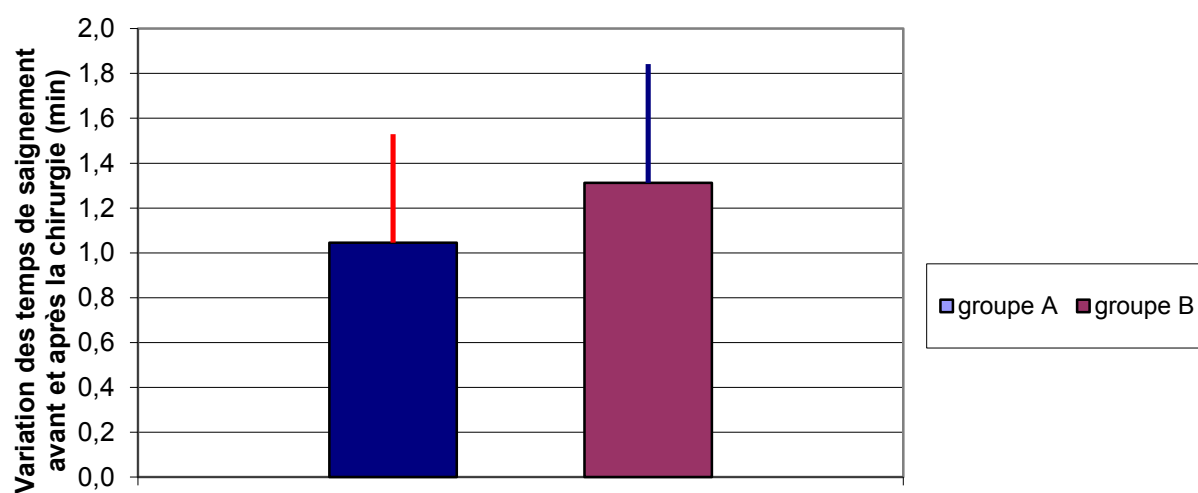


Figure 22: *Variation des temps de saignement dans les deux groupes étudiés*

DISCUSSION

Cette étude clinique a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'acide tranéxamique sur la réduction des saignements peropératoires lors de mammectomie chez la chienne. Cet essai clinique réalisé sur deux groupes de 6 animaux selon un plan d'étude randomisée double aveugle contre placebo permet de valider pour la première fois, l'efficacité de l'acide tranéxamique dans la maîtrise des saignements peropératoires chez le chien.

Par ailleurs, cette étude bien que réalisée sur un petit effectif montre que l'administration à 10 mg/kg par voie intraveineuse d'acide tranéxamique chez un chien ne s'accompagne d'aucun effet indésirable grave. Cette observation apparait en accord avec les premières études conduites chez le chien [9] [13] [24]. L'acide tranéxamique apparait donc comme un médicament sûr et n'ayant comme effet secondaire rapporté que des vomissements lors d'administration intraveineuse sous forme de bolus rapide. Aucun vomissement n'a cependant été observé au cours de cette étude, seules quelques nausées ont été constatées mais peuvent aussi résulter de l'administration conjointe de morphine, connue émétisante chez le chien et plus particulièrement chez la chienne.

Ainsi, l'acide tranéxamique à la dose de 10 mg/kg administré par voie intraveineuse lente ne comporte pas d'effet indésirable majeur, hormis de possibles nausées passagères lors de son injection conjointe à la morphine. En raison du facteur confondant possible lié à notre plan expérimental, cet aspect devra à terme faire l'objet d'une confirmation dans le cadre d'une étude plus large.

L'observation de la sévérité des saignements rapportés au poids de chaque animal, de même que l'intensité des saignements rapportés au temps chirurgical témoigne sans détour de l'efficacité de l'acide tranéxamique à réduire les saignements peropératoires chez le chien. Ainsi, l'administration de 10 mg/kg par voie intraveineuse d'acide tranéxamique diminue significativement les saignements peropératoires lors de mammectomie chez la chienne. Dans cette étude, l'acide tranéxamique diminue de 33% l'intensité des saignements peropératoires. Ces données apparaissent conformes aux observations faites chez l'homme (Tableau 2), et confirment pour la première fois en médecine vétérinaire la pertinence thérapeutique claire de cette prémédication chez le chien. Il n'existe cependant pas de différence significative si les saignements sont rapportés au poids de la pièce d'exérèse. Bien que cette observation puisse apparaître comme surprenante, il convient de rapprocher cette constatation avec les moments

clef de la chirurgie. En effet, nous avons observé durant cette étude que les saignements résultent surtout des vaisseaux épigastriques superficiels caudaux et crâniens et non pas des néovaisseaux tumoraux ou des petits vaisseaux cutanés. Or, la taille de ces vaisseaux est plus à rapprocher de la taille de l'animal qu'à celle de la tumeur. Loin de nuancer nos résultats sur l'efficacité de l'acide tranéxamique, cette observation permet de mieux comprendre l'origine des saignements observés et suggèrent une possible pertinence de cette prémédication dans un contexte de chirurgie non carcinologique.

Ainsi, l'acide tranéxamique diminue significativement les saignements peropératoires. En outre, cette réduction des saignements est à rapprocher de la moindre diminution d'hématocrite et de la moindre diminution thrombocytaire constatées dans le groupe ayant reçu l'acide tranéxamique. Bien que le faible effectif d'animaux inclus dans cette étude ne permette pas de l'affirmer avec force, il apparaît néanmoins que la maîtrise des saignements par l'acide tranéxamique puisse chez le chien comme chez l'homme être à l'origine d'une épargne de la masse sanguine pouvant se traduire par un moindre recours à la transfusion périopératoire [8].

Par ailleurs notre étude montre que l'acide tranéxamique n'influence pas de façon significative les phénomènes de coagulation approchés de manière conventionnelle.

Si un allongement des temps de coagulation est observé dans les deux groupes d'étude, l'acide tranéxamique ne semble pas influencer cette observation. Les variations des temps de coagulation peuvent être largement expliquées par l'hémodilution induite par les perfusions peropératoires. Dans notre étude à la différence d'une étude vétérinaire récente [24], l'acide tranéxamique ne présente pas d'effet sur la coagulation évaluée de façon traditionnelle. Ce fait est à mettre en relation avec la pharmacologie de l'acide tranéxamique dont les effets connus sur la fibrinolyse ne peuvent théoriquement se mettre en évidence que par une approche de thromboélastométrie/graphie [29].

Les complications postopératoires telles que les hématomes, les déhiscences de plaie et les écoulements séro hémorragiques apparaissent dans la même proportion dans les deux groupes et ne semblent donc pas mettre en évidence une influence de l'acide tranéxamique. Ces complications ne résultent en fait pas uniquement des saignements mais sont aussi liées à

la chirurgie. La survenue de ces complications est souvent multifactorielle. Ainsi, les déhiscences de plaie s'avèrent largement dépendante de la dextérité du chirurgien, de la qualité des sutures sous-cutanées et cutanées, de l'absence de respect des consignes postopératoires par les propriétaires, des infections de la plaie et donc dans une moindre mesure des saignements postopératoires.

Bien que témoignant de la pertinence de l'acide tranéxamique, cette étude présente néanmoins quelques limites dont la principale réside dans son manque de puissance. En effet, le nombre de cas sélectionnés apparaît relativement faible et n'a notamment pas permis de mettre en évidence une influence significative de l'acide tranéxamique sur l'épargne sanguine. Par ailleurs, les équipes chirurgicales ont aussi été différentes d'un cas à l'autre. Bien qu'ayant, le même niveau de qualification, cette hétérogénéité de dextérité entre chirurgiens a pu introduire un biais même si son influence a pu être, au moins en partie, gommée par la randomisation et l'aveugle. La méthode de pesée utilisée pour la quantification du saignement présente des limites évidentes de précision. Bien que tenant compte des irrigations réalisées et étant la seule applicable aux chirurgies vétérinaires, elle n'en reste pas moins imprécise. Cette pesée reste cependant la méthode la plus utilisée dans les différentes études réalisées en médecine humaine et s'intéressant aux pertes sanguines peropératoires. Les saignements observés pendant cette étude n'ont pas été suffisants pour que la quantification puisse être envisagée, comme chez l'homme, par des volumes collectés par dispositif aspiratif ou par le nombre de poches de sang (transfusion) administrées pendant la chirurgie. Ces deux méthodes d'évaluation indirecte du saignement bien que fréquemment utilisées dans les études menées en médecine humaine apparaissent mal adaptées aux réalités vétérinaires de ce type de chirurgies. Face à l'ensemble de ces constats et résultats, il apparaît que cette étude tende à démontrer l'intérêt thérapeutique d'une prémédication par l'acide tranéxamique dans le contexte chirurgical. Ces résultats encourageants devraient néanmoins faire à terme l'objet d'une confirmation sur une cohorte d'étude plus large avant d'envisager d'élargir les indications de l'acide tranéxamique aux saignements hors contexte chirurgical.

V. Conclusion

Notre étude est la première effectuée sur des animaux prouvant l'efficacité de l'acide tranexamique pour la gestion des saignements peropératoires chez le chien. L'acide tranexamique, découvert dans les années 1950, apparaît comme une molécule d'avenir pour les anesthésistes vétérinaires. Dénuée d'effets indésirables graves, facilement administrable par voie intraveineuse et peu coûteuse, l'acide tranexamique n'en reste pas moins un médicament efficace chez le chien et devrait à terme faire partie intégrante des protocoles utilisés en anesthésie vétérinaire.

Les saignements peropératoires ainsi diminués pourront améliorer de manière significative le pronostic à court et long terme des animaux opérés. Bien que cela reste à établir, l'acide tranexamique pourrait contribuer à une meilleure récupération postopératoire des animaux, et donc optimiser le service rendu par le vétérinaire.

Si nous avons montré la pertinence de l'utilisation de l'acide tranexamique lors de l'anesthésie d'un animal, il serait intéressant de poursuivre cette étude en étudiant l'efficacité des CRI (Constant Rate Infusion) d'acide tranexamique administrées tout le long des chirurgies. Ces perfusions garantiraient une concentration constante d'acide tranexamique optimisant son efficacité. Ces perfusions sont, en effet, la méthode d'administration la plus fréquemment utilisée lors de chirurgies orthopédiques humaines, chirurgies réputées pour engendrer des saignements importants. Il s'agira alors d'administrer un premier bolus d'acide tranexamique au moment de l'induction anesthésique de l'animal permettant d'atteindre rapidement le pic d'action de la molécule puis de commencer la CRI d'acide tranexamique pour stabiliser sa concentration sanguine tout au long de la chirurgie. Ces premiers résultats devraient à terme servir de base à diverses autres études visant tant chez le chien que chez le chat à évaluer l'intérêt de l'acide tranexamique dans la maîtrise des saignements dans et hors du contexte chirurgical.

Bibliographie

- 1 – **OUTTER G.** *Nouvelle approche physiologique de l'hémostase. Le point vétérinaire*, 2014, **348**

- 2 – **SCHVED J. F.** *Physiologie de l'hémostase. In : Faculté de médecine de Montpellier – Nîmes, France. Site disponible sur :*
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf (page consultée le 22/09/2015)

- 3 – **YOUNG B., LOWE J., STEVENS A., HEATH J. W.** *Atlas d'histologie fonctionnelle de Weather, 2ième edition*, Edition de Boeck, 2010

- 4 – **KIERSZENBAU A. L.** *Histologie et biologie cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique*, Edition de Boeck, 2006

- 5 – **STOCKHAM S. L., SCOTT M. A.** *Fundamentals of veterinary clinical pathology, second edition*, Blackwell Publishing, avril 2008

- 6 – *Austalian public assessment report for tranexamic acid*, Australian government, Department of health and ageing, Therapeutic goods administration, décembre 2010

- 7 – **AFSSAPS**, *Acide tranexamique en prévention des hémorragies en chirurgie cardiaque pédiatrique à haut risque hémorragique et nécessitant une circulation extracorporelle – Nourrisson de plus de 1 an et enfant*

- 8 – **CLAVE A.** *Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: a case-control study in 70 patients.* *Orthopaedics and traumatology: surgery and research*, 2012, **98**, p. 484 – 490

- 9 – **KELMER E.** *Retrospective evaluation of the safety and the efficacy of tranexamic acid (Hexakapron®) for the treatment of bleeding disorders in dogs.* Israel journal of veterinary medicine, 2013, **68 (2)**, p. 94 – 100
- 10 – **MAGED A. M.** *A randomized placebo-controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery.* International journal of gynecology and obstetrics, 2015
- 11 – **XIE B.** *Administration of tranexamic acid reduces postoperative blood loss in calcaneal fractures: a randomized controlled trial.* The journal of foot and ankle surgery, 2015
- 12 – Caractéristiques pharmacologiques de l'acide tranexamique (EXACYL®). Site disponible sur :
<http://www.vidal.fr/Medicament/exacyl-6510.htm> (page consultée le 22/09/2015)
- 13 – **KAKIUSHI H.** *Efficacy and safety of tranexamic acid as an emetic in dogs.* American journal of veterinary research, 2014, **12**, p. 1099 – 1103
- 14 – **FLETCHER D. J.** *Evaluation of tranexamic acid and ϵ -aminocaproic acid concentrations required to inhibit fibrinolysis in plasma of dogs and humans.* American journal of veterinary research, 2014, **8**, p. 731 – 738
- 15 – **KIM C.** *Tranexamic acid for the prevention and management of orthopedic surgical hemorrhage: current evidence.* Journal of blood medicine, 2015, **6**, p. 239 – 244
- 16 – **GILLES R.** *Physiologie animale*, édition de Boeck, 2007
- 17 – **ZANDECKI M.** *La fibrinolyse : physiologie, méthodes d'exploration.* In : Faculté de médecine d'Angers. Site disponible sur :
<http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A21-Angers%20Fibrinolyse%20physiologique.pdf> (page consultée le 23/09/2015)

- 18 – **SLATTER D.** *Textbook of small animal surgery*, Third edition, Saunders, 1993
- 19 – **ROCH M.** *Intoxications par les rodenticides anticoagulants chez les animaux: synthèse bibliographique et réalisation d'un guide vétérinaire sur la prise en charge des animaux intoxiqués par les anticoagulants, à l'usage des professions médicales*, Lieu de soutenance : Université Claude-Bernard-Lyon I (Médecine-pharmacie), 10 septembre 2008, 150 pages
- 20 – Laboratoire d'analyses médicales KETTERHILL. *Exploration d'une anomalie de l'hémostase*. Site disponible sur :
http://www.llam.lu/fileadmin/media/newsletter/HEMOSTASE_low.pdf (page consultée le 24/09/2015)
- 21 – **BEZEAUD A.** *Troubles de l'hémostase et de la coagulation*. La revue du praticien, 2007, **57**, p. 327 – 335
- 22 – **FOURRIER F.** *Traitement des coagulations intravasculaires disséminées par l'antithrombine III*. Sang Thrombose Vaisseaux, 1998, **8**, p. 497 – 505
- 23 – **MAUPAS H.** *Les plaquettes sanguines chez le chien : physiologie et perturbations au cours des affections tumorales. Etude bibliographique*, Lieu de soutenance : Faculté de médecine de Créteil, 2003, 182 pages
- 24 – **KELMER E.** *Effects of intravenous administration of tranexamic acid on hematological, hemostatic, and thromboelastographic analytes in healthy adult dogs*. Journal of veterinary emergency and critical care, 2015, **25 (4)**, p. 495 – 501
- 25 – **MALARD M.** *Comparaison des bilans biochimiques et d'hémostase chez le chat sur prélèvements sanguins réalisés sur héparine, citrate et CTAD*, Lieu de soutenance : Université Paul-Sabatier de Toulouse, 2015, 144 pages
- 26 – **GACHET C.** *Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire*. Bulletin de l'académie nationale de médecine, séance du 26 février 2013, **197**, n°2, p. 361 – 373

27 – **MARGUERIE G.** *Le fibrinogène, facteur multifonctionnel de l'hémostase.* Médecine/Sciences, 1986, **5**, p. 260 – 266

28 – **NILSSON I. M.** *Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids.* Journal of clinical pathology, 1980, **33**, 14, p. 41 – 47

29 – *Méthodologie et interprétation des résultats de la thromboélastométrie.* Site disponible sur :

<http://www.rottem.de/fr> (page consultée le 27/01/2016)

30 – **WILSON D. V.** *The effect of four anesthetic protocols on splenic size in dogs.* Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 2004, **31**, p. 102 – 108

31 – **THON J. N.** *Platelets: production, morphology and ultrastructure.* Handbook of experimental pharmacology, 2012, **210**

Annexes

Annexe 1: Le formulaire de consentement éclairé signé par les propriétaires de chien répondant aux critères d'inclusion de cette étude

Annexe 2: Présentation des feuilles de mesures utilisées pendant les chirurgies

Annexe 1 : Le formulaire de consentement éclairé signé par les propriétaires de chien répondant aux critères d'inclusion de cette étude



Unité d'Anesthésie - Réanimation

ENVT, 23 Chemin des Capelles, BP 87614

31076 Toulouse Cedex 3, France

☎ : +33 561 193 919; mail g.jourdan@envt.fr

CONSENTEMENT

ECLAIRE

Etude visant à évaluer l'efficacité de l'acide tranexamique (Exacyl®) sur les saignements peropératoires lors de mammectomie chez la chienne

Étude effectuée au sein de l'E.N.V.T. entre novembre 2015 et juillet 2016

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'administration intraveineuse d'acide tranexamique (Exacyl®) sur les saignements peropératoires lors de mammectomie chez la chienne.

C'est un médicament couramment utilisé chez l'homme qui a largement fait ses preuves pour diminuer les saignements pendant une chirurgie. Il n'est cependant pas encore utilisé chez l'animal mais de nombreuses études récentes traitant de ce sujet démontrent son innocuité et son efficacité.

Cette étude nécessite cependant la réalisation de 3 prélèvements sanguins avant, pendant et après la chirurgie.

Je, soussigné(e),

Propriétaire de l'animal :

.....

N° d'identification (éventuellement)

.....

Atteste avoir lu les paragraphes précédents, avoir été clairement informé du caractère facultatif de cette étude et avoir conscience de ma totale liberté de refuser que mon animal y participe.

Et accepte que mon (mes) animal (aux) soi(en)t inclus dans l'étude.

À

le

Signature :

Annexe 2: Présentation des feuilles de mesures utilisées pendant les chirurgies



Unité d'Anesthésie - Réanimation

ENVT, 23 Chemin des Capelles, BP 87614

31076 Toulouse Cedex 3, France

☎ : +33 561 193 919; mail g.jourdan@envt.fr

MESURES

Etude visant à évaluer l'efficacité de l'acide tranexamique (Exacyl®) sur les saignements peropératoires lors de mammectomie chez la chienne

1. Signalement du patient

Etiquette CLOVIS

Nom

Sexe

Stérilisé

OUI

NON

Date de naissance

ASA

2. Monitoring

Analyses et mesures	Préopératoires	Peropératoires	Postopératoires
Mesures sur l'animal :			
- Poids			
- Hauteur au garrot			
Pression artérielle :			
- PAS			
- PAD			
- PAM			
Paramètres sanguins :			
- Hématocrite			
- Protéines totales			

- numération des plaquettes			
Facteurs de coagulation :			
- TQ			
- TCA			
Temps de saignement			
Techniques chirurgicales :			
- Quantité de flush			
- Poids de la pièce d'excérèse			
- Durée de la chirurgie			
- Débit de perfusion			
Photo de la plaie (penser à mettre une échelle)			

Examen clinique général :

Paramètres	Préopératoire	Peropératoire	Postopératoire
Auscultation cardiaque			
FC			
Auscultation respiratoire			
FR			
TRC			
Couleur des muqueuses			
Nœuds lymphatiques			
Palpation abdominale			
Déshydratation			

Température			
-------------	--	--	--

Agrafer la feuille « Clovis » de numération formule sanguine

Photocopier et agrafer la feuille de suivi de l'anesthésie pour avoir les valeurs de pression artérielle

Légende



Mesures à ne pas faire

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, Patrick VERWAERDE, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **GUILLAUDIN Audrey** intitulée «**Intérêt de l'acide tranéxamique dans la maîtrise des saignements périopératoires chez le chien.**» et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.


P. VERWAERDE

Fait à Toulouse, le 22 novembre 2016
Docteur Patrick VERWAERDE
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Christian VIRENQUE



Mlle GUILLAUDIN Audrey
a été admis(e) sur concours en : 2011
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 25/06/2015
a validé son année d'approfondissement le : 03/11/2016
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier

Monsieur Jean-Pierre VINEL
Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU


Régine ANDRE-OBRECHT



Toulouse 2016

NOM : GUILLAUDIN

Prénom : Audrey

TITRE : INTERET DE L'ACIDE TRANEXAMIQUE DANS LA MAITRISE DES SAIGNEMENTS PERIOPERATOIRES CHEZ LE CHIEN

RESUME : Durant une chirurgie, les saignements mettent en péril le pronostic vital du patient. Il est donc nécessaire de les maîtriser. Cette étude menée en double aveugle chez des chiennes admises pour mammectomie au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de Toulouse a pour but de démontrer l'efficacité de l'acide tranexamique, un inhibiteur de la fibrinolyse, sur la gestion des saignements peropératoires. L'acide tranexamique diminue de manière significative les saignements pendant les chirurgies chez la chienne sans modifier les paramètres sanguins de l'animal. C'est alors une molécule d'avenir en anesthésie vétérinaire du fait de son efficacité, de l'absence d'effets secondaires notoires et de son faible coût.

MOTS CLES : ACIDE TRANEXAMIQUE, MAMMECTOMIE, COAGULATION, ANESTHESIE, SAIGNEMENT

TITLE : EFFICACY OF TRANEXAMIC ACID ON PEROPERATIVE BLEEDINGS IN DOG

ABSTRACT : The aim of this double-blind clinical study is to evaluate the efficacy of tranexamic acid on peroperative bleedings in bitches submitted to mastectomy. Tranexamic acid significantly reduces bleedings during surgery without changes in coagulation profiles. Tranexamic acid appears as safe and efficient to control operative bleedings in dogs.

KEY WORDS: TRANEXAMIC ACID, MAMMECTOMY, COAGULATION, ANESTHESIA, BLEEDING