



HAL
open science

Étude rétrospective sur l'intérêt de la vitamine k1 injectable dans le traitement des chiens et chats pris en charge pour intoxication aux rodenticides anticoagulants

Marine Poupon

► To cite this version:

Marine Poupon. Étude rétrospective sur l'intérêt de la vitamine k1 injectable dans le traitement des chiens et chats pris en charge pour intoxication aux rodenticides anticoagulants. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04163766

HAL Id: dumas-04163766

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04163766>

Submitted on 17 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 31

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR L'INTERET DE LA
VITAMINE K1 INJECTABLE DANS LE TRAITEMENT DES
CHIENS ET CHATS PRIS EN CHARGE POUR
INTOXICATION AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 6 juillet 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

POUPON Marine

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 31

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR L'INTERET DE LA
VITAMINE K1 INJECTABLE DANS LE TRAITEMENT DES
CHIENS ET CHATS PRIS EN CHARGE POUR
INTOXICATION AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 6 juillet 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

POUPON Marine

Liste des enseignants du campus vétérinaire de Lyon (20/03/2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Guillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIQUETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur

Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Monsieur le professeur Bernard ALLAOUCHICHE,

De l'université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury,

Hommages respectueux.

A Madame le docteur Alexandra NECTOUX,

De VetagroSup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail,

Pour votre bienveillance, votre aide ainsi que votre précieux travail apporté lors de l'élaboration de cette thèse,

Mes sincères remerciements.

A Madame le docteur Céline POUZOT-NEVORET,

De VetagroSup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse,

Pour votre aide et vos conseils,

Mes sincères remerciements.

A Monsieur le docteur Mark KIM,

De VetagroSup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse,

Mes sincères remerciements.

Table des matières

Liste des annexes	11
Liste des figures	13
Liste des tableaux	15
Liste des abréviations	17
Introduction.....	18
Partie 1 Synthèse bibliographique des données sur les intoxications aux rodenticides anticoagulants chez le chien et le chat	21
I. Les rodenticides anticoagulants	23
1. Classification	23
a. Molécules disponibles et classification	23
b. Présentations.....	25
c. Utilisation thérapeutique	25
2. Propriétés physico-chimiques.....	26
a. Absorption	26
b. Distribution.....	26
c. Métabolisme.....	26
d. Élimination.....	27
3. Mode d'action des AVK.....	27
a. Rappels sur la cascade de la coagulation.....	27
b. Propriétés et cycle de la vitamine K1	30
c. Mécanisme d'action des AVK	31
4. Intoxications aux rodenticides anticoagulants.....	32
a. Circonstances des intoxications.....	32
b. Doses toxiques.....	33
c. Épidémiologie	33
d. Résistances	34
II. Étude clinique des intoxications aux AVK.....	34
1. Anamnèse	34
2. Examen clinique.....	35
a. Chez le chien.....	35
b. Chez le chat	38
3. Examens complémentaires	38
a. Examens sanguins.....	38
Exploration de l'hémostase	38
Hémogramme	39
b. Imagerie médicale	40
Échographie A-POCUS et T-POCUS	40
Radiographie.....	42
c. Analyses toxicologiques.....	44
d. PIVKA test	44
e. Mesure de la forme vitamine K1 époxyde dans le sérum	45
III. Prise en charge thérapeutique	45
1. Traitement éliminatoire.....	45
2. Soutien des grandes fonctions.....	47
3. Antidote	47

4.	Traitement symptomatique	50
a.	Allo transfusion.....	50
	Produits sanguins disponibles.....	51
	Test de compatibilité entre donneur et receveur.....	52
	Groupage sanguin	53
	Risques transfusionnels	53
b.	Auto-Transfusion	54
IV.	Pronostic	54
V.	Autopsie et diagnostique nécropsique	55
Partie 2 Étude rétrospective sur l'intérêt de la vitamine K1 injectable dans le traitement des chiens et chats pris en charge pour intoxication aux rodenticides anticoagulants		
I.	Objectifs de l'étude	59
II.	Matériel et méthode	59
1.	Recueil des données	59
a.	Critères d'inclusion	60
b.	Critères d'exclusion	60
c.	Relevé des données.....	61
2.	Statistiques descriptives	61
3.	Description de la prise en charge thérapeutique.....	62
a.	Soutien des grandes fonctions	62
b.	Bilan d'hémostase	62
c.	Hémogramme.....	63
d.	Injection de vitamine K1	65
e.	Transfusion	65
III.	Résultats.....	66
1.	Description de la population.....	66
a.	Population de chiens	66
b.	Population de chats.....	68
2.	Prise en charge.....	69
a.	Injection de vitamine K1	71
b.	Transfusion	71
3.	Étude du taux de survie chez les chiens non anémiés pris en charge uniquement par la vitamine K1	
IV	73	
a.	Examen clinique.....	73
b.	Normalisation du TQ et du TCA	74
c.	Taux de survie.....	74
4.	Comparaison de résultats selon l'administration ou non de facteurs de coagulation d'origine exogène	74
a.	Chez les chiens.....	75
	Examen clinique	75
	Complications	77
	Normalisation du TQ et du TCA	78
	Durée d'hospitalisation.....	79
	Taux de survie	80
b.	Chez les chats	80
	Examen clinique.....	81
	Complications	82
	Normalisation du TQ et du TCA	83
	Durée d'hospitalisation.....	83

Taux de survie	83
IV. Discussion	84
1. Discussion autour de la population canine	84
a. Population d'étude et signes cliniques	84
b. Traitement mis en place lors de la prise en charge	87
Traitement Vitamine K1	89
Transfusion	93
c. Durée d'hospitalisation	97
d. Taux de survie	98
2. Discussion autour de la population féline	100
a. Population d'étude et signes cliniques	100
b. Prise en charge	100
Conclusion	103
Bibliographie	105
Annexes	115

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de suivi transfusionnel utilisée chez les chiens au SIAMU : Source : VetagroSup ...	115
Annexe 2 : Fiche de suivi transfusionnel utilisée chez les chats au SIAMU : Source : VetagroSup.....	117
Annexe 3: Population de chats incluse dans l'étude : Source : Poupon Marine.....	119
Annexe 4 : Population de chiens inclus dans l'étude : Source : Poupon Marine	120

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure moléculaire de la warfarine (1).....	23
Figure 2 : Cascade de la coagulation (17–19)	29
Figure 3 : Le cycle de la vitamine K1 (5, 20).....	31
Figure 4 : L'échographie A-POCUS (48).....	41
Figure 5 : L'échographie T-POCUS (49)	42
Figure 6 : Radiographie (vue latérale droite et ventro-dorsale) d'un chien intoxiqué aux AVK (28)..	43
Figure 7 : Réaction cutanée après administration de Vitamine K1 par voie sous-cutanée (63)	49
Figure 8 : Résultats de cross-match (66).....	53
Figure 9 : Photographies de la cavité thoracique (A) et du thymus (B) d'un chiot de 3 mois décédé d'une intoxication aux AVK (72)	55
Figure 10 : Vitamine K1 injectable TVM® utilisée au SIAMU	65
Figure 11 : Distribution des animaux dans la population de chiens en fonction du sexe et du statut reproducteur : Source : Poupon Marine.....	67
Figure 12 : Molécules responsables des intoxications aux AVK chez 13 chiens de l'étude : Source : Poupon Marine.....	68
Figure 13 : Distribution des animaux dans la population de chats en fonction du sexe et du statut reproducteur : Source : Poupon Marine.....	69
Figure 14 : Prise en charge et organisation de l'étude rétrospective présentée selon le traitement administré : Source : Poupon Marine.....	73
Figure 15 : Taux de survie de l'étude rétrospective présentée comparé aux données de la littérature(27–29, 33, 36, 40, 46, 79) : Source : Poupon Marine.....	99

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des raticides anticoagulants (1, 4, 5).....	24
Tableau 2 : Liste des facteurs de coagulation (18)	28
Tableau 3 : Temps de demi-vie plasmatique de différents facteurs de coagulation (1).....	32
Tableau 4 : DL 50 en mg/kg de différents anticoagulants chez le chien et le chat (1, 5, 23).....	33
Tableau 5 : Signes cliniques relevés dans le cadre d'études rétrospectives sur les intoxications aux AVK (27–29, 34)	36
Tableau 6 : Durée du traitement vitamine K1 en fonction de l'AVK ingéré (65)	50
Tableau 7 : Produits sanguins utilisables en médecine vétérinaire (66, 69).....	52
Tableau 8 : Valeurs usuelles des temps de coagulation mesurés par l'appareil Idexx Coag DX (73)....	63
Tableau 9 : Valeurs usuelles de l'hémogramme chez le chien et le chat (75)	64
Tableau 10 : Résultats d'hématocrite, d'hémoglobine et de comptage plaquettaire des chiens et des chats inclus dans l'étude : Source : Poupon Marine	71
Tableau 11 : Constantes vitales des chiens admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine	76
Tableau 12 : Résultats des examens complémentaires des chiens admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine	77
Tableau 13 : Résultats des temps de coagulation obtenus après traitement en fonction du groupe : Source : Poupon Marine	78
Tableau 14 : Résultats des contrôles des temps de coagulation après traitement vitamine K1 seule en fonction du temps : Source : Poupon Marine.....	79
Tableau 15 : Durée d'hospitalisation des chiens admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine	79
Tableau 16 : Taux de survie des chiens admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine.....	80
Tableau 17 : Constantes vitales des chats admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine.....	81
Tableau 18 : Résultats des examens complémentaires des chats admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine	82
Tableau 19 : Résultats des temps de coagulation obtenus après traitement en fonction du groupe : Source : Poupon Marine	83
Tableau 20 : Traitements instaurés lors d'intoxication aux raticides anticoagulants dans des études rétrospectives et cas cliniques disponibles dans la littérature (27, 29, 33, 36, 38–40, 46)	88

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A-POCUS : Abdominal Point-Of-Care Ultrasound

APPLE score : Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation Score

AFS : Abdominal Fluid Score

AVK : Anticoagulants anti-vitamine K

Bpm : Battements par minute

CHUVAC : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire pour Animaux de Compagnie

CMR : Composé Mutagène et Reprotoxique

DL50 : Dose létale pour 50 % de la population

FWS : Fetal Warfarin Syndrome

GGCX : Gamma-Glutamyl Carboxylase

Ht : Hématocrite

IgE : Immunoglobulines de type E

IM : Intra-musculaire

IV : Intra-veineux

Mpm : Mouvements par minute

NFS : Numération formule sanguine

PIVKA : Protein Induce by Vitamin K Antagonism

PO : Per-os

Ppm : Parties par million

PPSB : facteurs de coagulation vitamine K dépendants Prothrombine, Proconvertine, facteur de Stuart, facteur anti-hémophilique B

SC : Sous-cutanée

SIAMU : Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

T-POCUS : Thoracic Point-Of-Care Ultrasound

TCA : Temps de Céphaline Activée

TQ : Temps de Quick

TRC : Temps de remplissage capillaire

VKOR : Vitamine K1 2,3-époxyde réductase

INTRODUCTION

Les rodenticides anticoagulants ont vu le jour au début du XXe siècle. Leur découverte est secondaire au report d'intoxications de bovins à la suite de l'ingestion de mélilot moisi. Les signes cliniques décrits étaient des saignements internes et se poursuivaient par la mort de l'animal. Les investigations ont permis de montrer le lien entre la coumarine, naturellement présente dans le mélilot (*Melilotus*), et sa transformation en dicoumarol par les champignons responsables de moisissures. Cette découverte a mené de nombreuses équipes à se pencher sur la synthèse de molécules anticoagulantes dont la plus répandue tient son nom de ses créateurs. Les scientifiques de la Wisconsin Alumni Research Foundation ont en effet donné leur nom à la warfarine, l'une des premières molécules du groupe des hydroxycoumarines utilisée dès les années 1940. Le mécanisme d'action de tous les raticides anticoagulants repose sur l'interruption du recyclage de la vitamine K1 conduisant à l'arrêt de l'activation des facteurs de coagulation II, VII, IX et X. Le traitement repose alors sur l'administration de vitamine K1 exogène. La warfarine sera la première molécule commercialisée au grand public et connaîtra son apogée dès la fin de la première guerre mondiale, donnant naissance à l'ère des raticides anticoagulants. L'utilisation de ces molécules s'est très vite répandue avec comme objectif premier de préserver les ressources alimentaires et de protéger les cultures afin de procurer une certaine sécurité alimentaire au sortir de la guerre. Cet engouement se poursuivit avec la découverte dans les années 1950 du féruléol issu de la fêrule commune (*Ferula communis*), molécule appartenant également au groupe des hydroxycoumarines. L'exposition continue et l'usage répandu de ces raticides dits « de première génération » a cependant conduit à l'acquisition de résistances dans les populations de rongeurs et par conséquent mené au développement de molécules dites « de seconde génération », aussi appelées Superwarfarines. Plus toxiques que la warfarine, ces composés possèdent également des doses létales plus faibles ainsi qu'une persistance plus longue dans l'organisme, conduisant à une efficacité supérieure chez les espèces souhaitées mais également une recrudescence des cas d'intoxication chez les espèces non-cibles. Ainsi, aux USA, les causes les plus fréquentes d'intoxications rapportées chez les carnivores domestiques sont les intoxications aux raticides anticoagulants, à la brométhaline, au cholécalférol et à la strychnine. Face à cette recrudescence, l'usage des rodenticides anticoagulants de seconde génération est interdit pour le grand public depuis 2018 en France, réservant leur usage aux professionnels du secteur.

Cependant, malgré les mesures mises en œuvre pour éviter les intoxications aux rodenticides anticoagulants, ces dernières restent largement répandues. Il est dès lors nécessaire de diagnostiquer et de mettre en place une prise en charge adaptée dans les plus brefs délais afin d'assurer le meilleur pronostic au patient intoxiqué. Les études concernant l'utilisation de la vitamine K1, et plus particulièrement sa voie d'administration, étant contradictoires, nous avons décidé de répertorier les circonstances d'utilisation et la posologie employée lors de l'admission d'animaux victimes d'intoxication aux rodenticides anticoagulants au SIAMU (Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence) Vetagro Sup, Campus vétérinaire de Lyon entre 2010 et 2022. Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue bibliographique des intoxications aux rodenticides anticoagulants chez le chien et le chat. Dans un second temps, nous avons réalisé une étude rétrospective et avons comparé les résultats obtenus avec ceux décrits dans la littérature.

PARTIE 1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES DONNEES SUR LES INTOXICATIONS AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

I. Les rodenticides anticoagulants

1. Classification

a. Molécules disponibles et classification

Les premiers rodenticides anticoagulants ont vu le jour dans les années 1940 avec la mise sur le marché de la première molécule, la warfarine, aussi appelée coumafène en français. De nombreux autres composés aux propriétés similaires ont suivi son développement. L'ensemble forme ce que l'on appelle désormais les raticides anticoagulants « de première génération »(1).

La warfarine {3-(*a*-acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin} dont la structure chimique est présentée en figure 1, est une molécule possédant une toxicité faible avec des doses létales 50 (DL50) comprises entre 10 et 180 mg/kg en cas d'ingestion unique chez les espèces cibles, notamment chez le rat brun *Ratus norvegicus*. En cas d'expositions répétées, la DL50 diminue drastiquement et varie entre 0,07 mg/kg et 0,75 mg/kg selon le nombre de prises et les sources (1–3). Ainsi, la warfarine est référencée comme raticide dont l'efficacité repose sur l'ingestion de doses répétées.

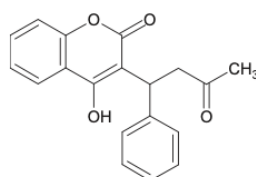


Figure 1 : Structure moléculaire de la warfarine (1)

Suite à l'apparition dans la population cible de résistances à la warfarine, de nouveaux composés ont vu le jour et appartiennent à la catégorie des raticides anticoagulants dits « de seconde génération ». Ces molécules possèdent une toxicité supérieure à celle de la warfarine avec des DL50 comprises entre 0,2 et 3,9 mg/kg en cas d'ingestion unique chez le rat (1). La forte toxicité de ces raticides anticoagulants anti-vitamine K (AVK) de seconde génération s'explique par une demi-vie biologique très longue, les rendant efficaces dès la première ingestion (3). Le tableau 1 synthétise les molécules de première et de seconde générations.

Tableau 1 : Classification des raticides anticoagulants (1, 4, 5)

Raticides anticoagulants de première génération	chlorophacinone, warfarine, diphacinone, coumatétralyl
Raticides anticoagulants de seconde génération	difénacoum, brodifacoum, flocoumafène, bromadiolone, diféthialone

Une autre classification basée sur la structure chimique des composés est disponible et distingue (1, 4) :

- les Hydroxycoumarines : molécules comportant un cycle 4 hydroxycoumarine constant avec diverses chaînes latérales en position 3. On compte parmi cette classe la bromadiolone, le brodifacoum, le coumafuryl, le coumatétralyl, le difénacoum et la warfarine.
- les Indanediones : molécules comportant une structure 1,3-indanedione constante avec une chaîne latérale variable en position 2. Les principales molécules commercialisées sont la chlorophacinone et la diphacinone.

En raison de leur forte toxicité, les raticides de seconde génération peuvent être responsables d'intoxications chez des espèces non cibles (chiens, chats, faune sauvage, homme) à la suite d'une exposition unique accidentelle (1, 3). De plus, depuis le 1^{er} mars 2018, les AVK sont classés cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR). Ainsi, des restrictions d'emploi ont été établies. Les composés contenant plus de 30 parties par million (ppm) de raticide sont réservés à l'usage professionnel et leur emploi doit se faire dans un cadre légal stricte relatif à l'utilisation de produits biocides (voir Arrêté du 20 avril 2017 pris en application de l'article R. 522-16 du code de l'environnement et relatif aux conditions d'utilisation de certaines catégories de produits biocides) (6).

b. Présentations

Différentes formulations commerciales sont disponibles à la vente avec parmi elles des poudres ou des liquides destinés à la préparation d'appâts et à usage professionnel dans lesquels les concentrations d'anticoagulants atteignent 0,25 à 1 % de la préparation (7). Il est également possible de trouver des appâts prêts à l'emploi commercialisés au grand public sous forme de blocs de paraffine, de granulés ou de céréales enrobées. Au sein de ceux-ci, les concentrations en rodenticides atteignent 100 µg à 2,5 mg/g de préparation (4) soit 0,0025 à 0,0375 % selon les spécialités (7). Enfin, des poudres de piste répandues sur les passages fréquentés par les rongeurs qui se collent aux pattes ainsi qu'aux poils de l'animal lors de leur circulation et qui sont consommées par léchage sont disponibles. Elles sont dosées à des concentrations de 0,2 à 1 % (7).

c. Utilisation thérapeutique

La warfarine et les autres anticoagulants de première génération sont largement utilisés en médecine humaine en tant que principe actif pour lutter contre les risques de thrombose suite à la mise en place de cathéters (8). Ils possèdent également des propriétés anti-métastatiques démontrées chez le rat et qui sont à relier à la dissémination des cellules cancéreuses via les thrombus (9). Le Dicoumarol est une hydroxycoumarine naturelle et est la première molécule anticoagulante découverte fortuitement lors de la mort de bovins ayant ingéré du mélilot moisi (1). Cette molécule est très répandue en milieu hospitalier pour prévenir et traiter les thromboses veineuses et possède également d'autres caractéristiques : antimicrobienne, antivirale et anticancérogène (10). Il s'agit cependant lors de l'utilisation de ces molécules de respecter avec précaution les posologies prescrites afin de ne pas risquer les complications hémorragiques.

2. Propriétés physico-chimiques

a. Absorption

La majorité des intoxications aux raticides anticoagulants survient à la suite d'une ingestion par voie orale. En revanche, d'autres situations anecdotiques sont décrites telles qu'une intoxication à la warfarine après application transdermique ou encore une intoxication au brodifacoum après une transplantation d'organes (1, 11). L'absorption a lieu principalement dans la partie proximale du tube digestif par un mécanisme de diffusion passive. La biodisponibilité est variable selon les molécules et peut atteindre plus de 90 % pour certaines. Le pic plasmatique est atteint une heure après l'ingestion (12).

b. Distribution

Les anticoagulants diffusent ensuite dans le sang par absorption puis sont transportés jusqu'au foie soit par la veine porte soit par des chylomicrons (5). Le foie est le lieu de stockage majoritaire des AVK, accompagné des reins. Au contraire, on relève des concentrations tissulaires moindres dans le cerveau, les muscles et la graisse. Dans le sang, les AVK sont majoritairement présents sous forme liée aux protéines plasmatiques. On estime la fraction liée (à l'albumine majoritairement) à près de 99 %. La fraction libre, et donc la forme active, n'est que d'environ 1 %. C'est cette dernière qui est responsable de la toxicité des AVK. On note dès lors l'importance de la présence ou non d'autres molécules se liant aux mêmes protéines plasmatiques lors d'intoxications (sulfamides, fluoroquinolones, anti-inflammatoires non stéroïdiens, métronidazole...), capables de faire varier de manière significative la fraction libre et ainsi d'accroître la toxicité (13).

c. Métabolisme

Le métabolisme des AVK a lieu majoritairement dans le foie. Il est assuré par la famille d'enzyme des cytochromes P450. La warfarine subit des hydroxylations la transformant en métabolites inactifs. (12–14). Les raticides de seconde génération persistent plus longtemps dans le foie que ceux de première génération du fait de leur plus grande liposolubilité. De plus, ces molécules sont peu métabolisées (7).

d. Élimination

La majeure partie des raticides anticoagulants est éliminée sous forme de conjugués inactivés via la bile dans les fèces. A l'inverse, une minorité est éliminée par voie urinaire. Les métabolites présents dans la bile peuvent subir un recyclage entéro-hépatique prolongeant ainsi leur activité toxique (5). Huit jours après administration orale de diphacinone, 70 % de la quantité administrée est éliminée par voie fécale et 10 % par voie urinaire chez les souris et les rats (15). Concernant la vitesse d'élimination, on note de grandes disparités entre les molécules de première et de seconde générations. Du fait de leur stockage hépatique ainsi que du recyclage entéro-hépatique, les raticides anticoagulants de seconde génération possèdent une demi-vie biologique plus longue que ceux de première génération (16).

3. Mode d'action des AVK

a. Rappels sur la cascade de la coagulation

Tout dommage vasculaire entraînant un saignement plus ou moins abondant se traduit par l'activation d'un mécanisme physiologique bien organisé : l'hémostase. Ce processus permet à la fois de limiter les pertes sanguines et de conserver une bonne perfusion tissulaire tout en assurant la réparation de la brèche vasculaire sans endommager la fluidité sanguine.

L'hémostase se découpe en plusieurs étapes :

- L'hémostase primaire dont le but premier est de limiter les pertes sanguines. Elle se décompose elle-même en une phase vasculaire suivie d'une phase plaquettaire. Au cours de la phase vasculaire se produit une contraction des muscles lisses des vaisseaux conduisant à une diminution du débit sanguin. La phase plaquettaire correspond quant à elle à une adhésion des plaquettes puis une agrégation aboutissant à la formation du « clou plaquettaire » également appelé « thrombus blanc ». Physiologiquement, les plaquettes ne possèdent pas cette capacité à se lier entre-elles. C'est l'exposition à des protéines spécifiques de la matrice extracellulaire ainsi que des conditions hydrodynamiques particulières qui permettent leur adhésion (17, 18). Cette phase n'est pas dépendante de la vitamine K1.

- L'hémostase secondaire également appelée coagulation. Elle aboutit à la transformation du fibrinogène, protéine sanguine soluble, en fibrine, protéine sanguine insoluble. Le phénomène conduit à la formation du caillot sanguin permettant de consolider le clou plaquettaire. Le mécanisme repose sur l'activation en cascade de différents facteurs de coagulation produits majoritairement par le foie. L'ensemble des facteurs de la cascade est résumé dans le tableau 2 (18).

Tableau 2 : Liste des facteurs de coagulation (18)

I	Fibrinogène
II	Prothrombine
III	Thromboplastine
IV	Calcium
V	Proaccélerine
VII	Proconvertine
VIII	Facteur antihémophilique A
IX	Facteur antihémophilique B
X	Facteur de Stuart
XI	Plasma thromboplastin antecédent
XII	Facteur Hageman
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine

Les facteurs de coagulation peuvent être activés selon deux voies différentes : la voie extrinsèque ou la voie intrinsèque. Toutes deux mènent à l'activation du facteur X et convergent ensuite vers la voie finale commune (17, 19). L'ensemble de la cascade de la coagulation est résumé dans la figure 2.

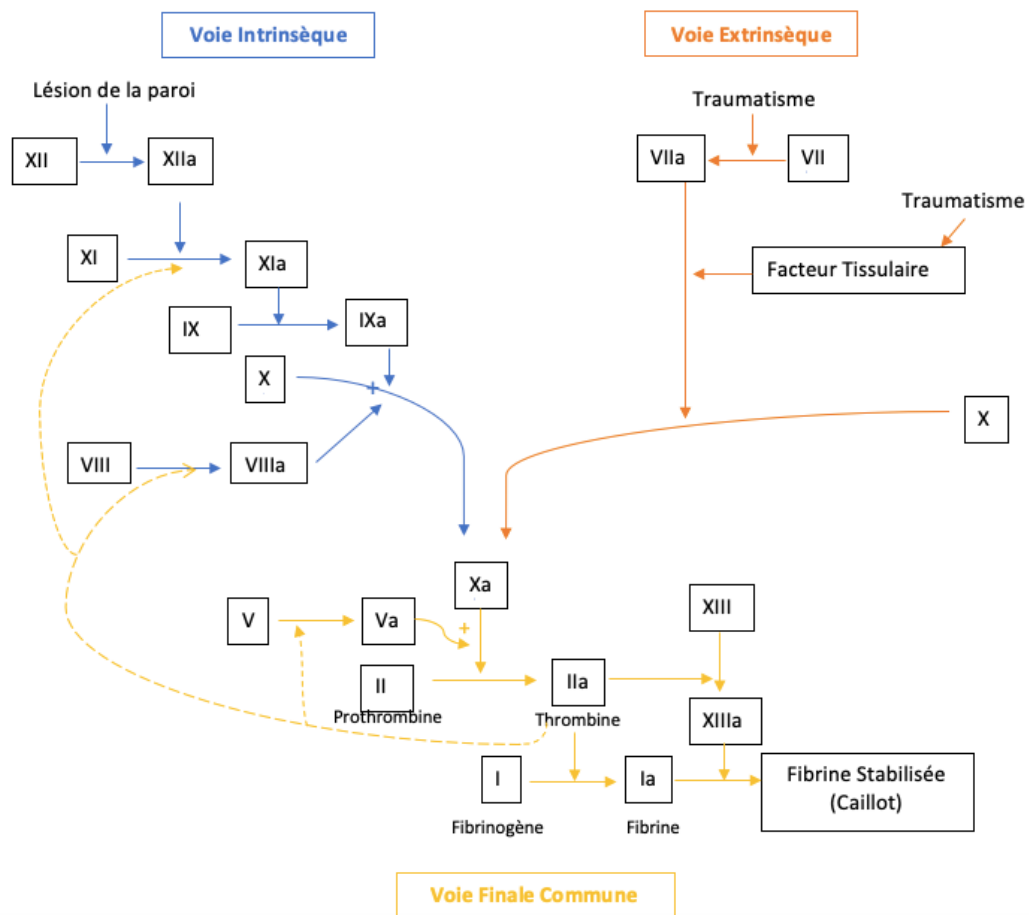


Figure 2 : Cascade de la coagulation (17–19)

X fait référence à un facteur de coagulation, Xa représente un facteur de coagulation activé. Les facteurs de coagulation sont activés par la voie intrinsèque ou la voie extrinsèque menant à l'activation du facteur X et convergeant vers la voie finale commune.

Parmi ces facteurs, quatre sont dépendants de la vitamine K1 et sont regroupés sous l'acronyme PPBS : Facteur II (**P**rothrombine), facteur VII (**P**roconvertine), facteur IX (facteur antihémophilique **B**), facteur X (facteur de **S**tuart).

- L'hémostase tertiaire ou fibrinolyse. Le but de cette dernière étape de l'hémostase est de dissoudre le caillot sanguin en dégradant la fibrine afin d'éviter l'obstruction du vaisseau. Ceci entraîne la production de produits de dégradation de la fibrine (PDF). Cette étape n'est pas dépendante de la vitamine K1 et ne sera donc pas impactée en cas d'intoxication aux AVK (18, 19).

b. Propriétés et cycle de la vitamine K1

Le terme « vitamine K » regroupe un ensemble de dérivés naphthoquinones auquel appartiennent notamment les vitamines K1, K2 et K3. Tous ces composés sont synthétisés par des plantes ou des eubactéries et ont pour rôle le transport d'électrons (20). La vitamine K1 (phylloquinone) a été isolée de la luzerne et se retrouve principalement dans les légumes verts tels que les épinards ou les brocolis tandis que la vitamine K2 (menaquinone) est produite par la flore intestinale. Les besoins quotidiens en vitamine K sont donc assurés à la fois par l'alimentation et par la biosynthèse microbienne intestinale (21).

Physiologiquement, un ensemble de protéines dites vitamine K-dépendantes sont présentes dans l'organisme avec, parmi elles, les facteurs de coagulation II, VII, IX, X, la protéine Z, la protéine S, et la protéine C. Toutes ces protéines requièrent une carboxylation afin de devenir actives. La vitamine K est un cofacteur de la réaction de carboxylation. La vitamine K1 et la vitamine K2 sont actives en tant que cofacteur et participent toutes deux à la coagulation (21).

Au sein de la cascade de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X se lient aux ions calcium afin d'être plus efficaces lors de la formation du caillot sanguin. Cependant, pour permettre la fixation des ions Ca^{2+} , les facteurs de coagulation doivent subir une carboxylation transformant leurs résidus glutamyl en résidus gamma-carboxyl glutamyl grâce à une enzyme : la vitamine K gamma glutamyl carboxylase (GGCX). Cette réaction de carboxylation nécessite la présence d'un cofacteur : la vitamine K1 activée ou vitamine K1 hydroquinone. Ce cofacteur subit alors une époxydation en vitamine K1 2,3-époxyde (inactive). Par la suite elle peut être recyclée en vitamine K1 hydroquinone grâce à l'action successive d'une enzyme appelée vitamine K1 2,3-époxyde réductase (VKOR) puis d'une vitamine K réductase (DT diaphorase). Il y a donc transformation de la vitamine K1 2,3-époxyde en vitamine K1 quinone puis en vitamine K1 hydroquinone. Ainsi, par le biais de ce cycle présenté en figure 3, on assiste au recyclage de la vitamine K1 afin que ce cofacteur reste disponible et ne perturbe pas la cascade de la coagulation (1, 5, 18, 20, 22, 23).

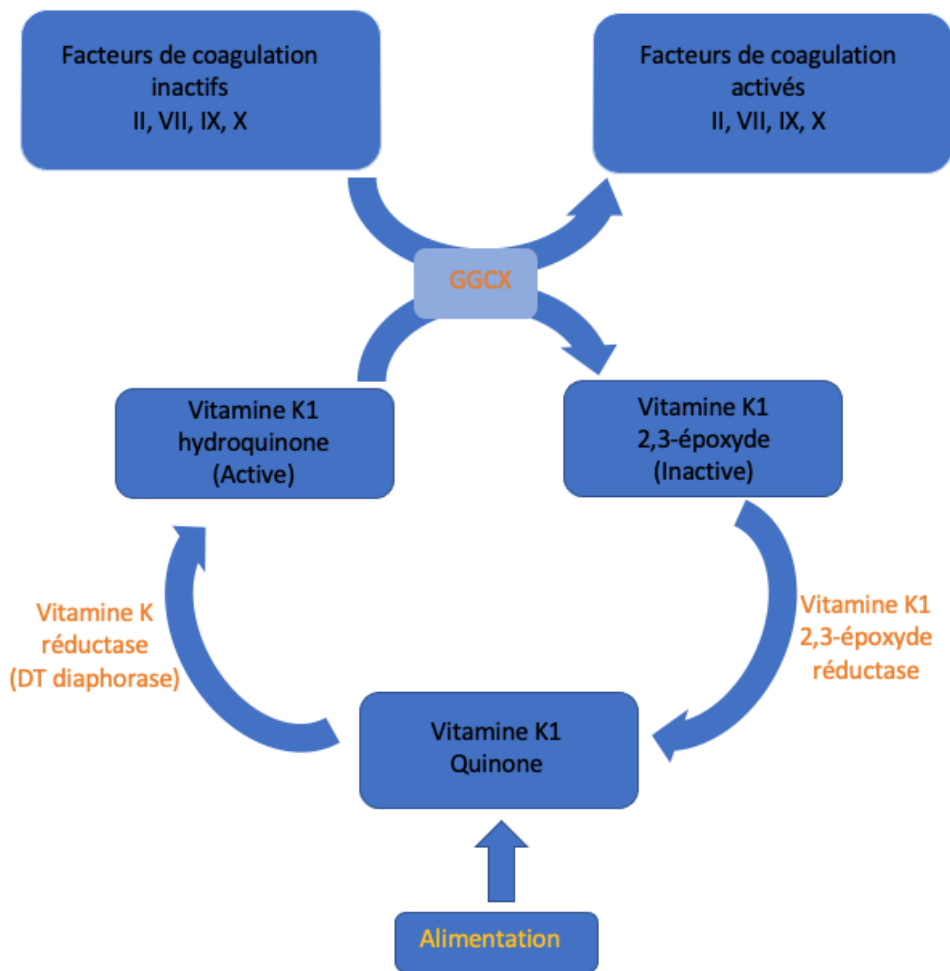


Figure 3 : Le cycle de la vitamine K1 (5, 20)

Carboxylation des facteurs de coagulation inactifs par l'enzyme GGCX les rendant actifs. Cette réaction nécessite la présence de vitamine K1 hydroquinone agissant comme cofacteur, recyclée par la suite par l'enzyme VKOR puis l'enzyme vitamine K réductase

c. Mécanisme d'action des AVK

Quelle que soit la molécule considérée, le mécanisme d'action des AVK reste le même. Ils agissent en inactivant l'enzyme vitamine K1 2,3-époxyde réductase. La plus grande efficacité et rapidité d'action des molécules de seconde génération s'explique par une affinité plus grande pour l'enzyme vitamine K1 2,3-époxyde réductase ainsi que leur capacité à agir sur d'autres points du cycle de recyclage de la vitamine K1 telle que l'enzyme vitamine K réductase. Ce dernier point reste cependant anecdotique.

On assiste donc à une élévation des concentrations plasmatiques en vitamine K1 2,3-époxyde et à une diminution des concentrations plasmatiques en vitamine K1 quinone et hydroquinone. Par conséquent, en l'absence de vitamine K1 hydroquinone, la réaction de carboxylation des facteurs de coagulation devient irréalisable. Les facteurs de coagulation II, VII, IX et X relargués dans la circulation sanguine sont alors inactifs. En fonction de leurs temps de demi-vie respectifs présentés dans le tableau 3, les facteurs de coagulation actifs s'épuisent progressivement. Leur disparition prolonge les différentes voies de la cascade de la coagulation conduisant à une coagulopathie (1, 4, 5).

Tableau 3 : Temps de demi-vie plasmatique de différents facteurs de coagulation (1)

Facteur de coagulation	Temps de demi-vie plasmatique (heure)
II	41
VII	6.2
IX	13.9
X	16.5

4. Intoxications aux rodenticides anticoagulants

a. Circonstances des intoxications

La fréquence élevée des intoxications aux raticides anticoagulants s'explique premièrement par leur disponibilité et leur vente en libre-service au grand public.

Trois cas de figure majeurs sont à discerner (24):

- Intoxication dans le cadre d'une ingestion accidentelle d'appâts destinés à éradiquer la faune sauvage indésirable, à la suite de mauvaises conditions de stockage ou d'un mauvais usage. Il s'agit du cas le plus fréquent.
- Acte de malveillance avec dissémination d'appâts carnés contenant des AVK. Ce sont des circonstances assez rares et se poursuivant très régulièrement par une analyse toxicologique en vue d'une poursuite judiciaire.

- Intoxication secondaire à l'ingestion de rongeurs morts intoxiqués par des AVK. Il s'agit d'un cas anecdotique chez les carnivores domestiques mais rapporté en France lors d'intoxications de rapaces (25, 26).

L'anticoagulant le plus fréquemment retrouvé lors d'analyses toxicologiques est le brodifacoum : 60 cas sur 75 (80 %) dans l'étude de Waddell et al. (27), 5 cas sur 10 (50 %) dans l'étude de Berry et al. (28) et 8 cas sur 12 (67 %) dans l'étude de Sheafor et al. (29).

b. Doses toxiques

En fonction de la génération d'AVK considérée, les DL50 varient très largement. De manière générale, plus la génération est avancée, moins la DL50 est élevée. De plus, pour les molécules de première génération, une exposition répétée est souvent nécessaire compte tenu des concentrations atteintes dans les appâts (1).

Le tableau 4 présente un aperçu des DL50 de différentes molécules chez le chat et le chien.

Tableau 4 : DL 50 en mg/kg de différents anticoagulants chez le chien et le chat (1, 5, 23)

	AVK de première génération		AVK de seconde génération	
	Diphacinone	Warfarine	Brodifacoum	Bromadiolone
Chiens	0,9-8	20-300	0,2-4	11-15
Chats	15	5-30	<25	25

c. Épidémiologie

En 2003, les intoxications aux raticides atteignaient la deuxième place des intoxications les plus fréquentes en France (24,3 %), derrière les intoxications aux herbicides (46,9 %)(30). Les molécules les plus retrouvées lors d'analyse toxicologique étaient : le difénacoum, la diféthialone, la bromadiolone ainsi que la chlorophacinone. Dans une autre étude (31), il a été démontré que les chiens étaient impliqués à plus de 60 % dans les cas d'intoxications aux AVK de la faune domestique, loin devant les cas d'intoxications de chats. D'après une étude rétrospective sur 123 chiens présentés pour intoxication aux AVK, aucune différence

significative entre la race, l'âge ou le sexe n'a été identifiée (27). Enfin, au sein de la faune sauvage, les lapins ainsi que les lièvres représentaient 50 % des cas recensés.

d. Résistances

Deux mécanismes de résistance aux AVK sont décrits chez le rat : le premier, principalement décrit au Japon, correspond à une surexpression du cytochrome P450, et le second, décrit est une variation du gène codant pour l'enzyme VKORc1. Cette variation correspond à un SNP (single nucleotide polymorphism) conduisant à une baisse de l'affinité des AVK pour l'enzyme VKORc1. Ainsi, 9 génotypes du gène VKORc1 ont été identifiés dont tous ne mènent pas à une résistance aux AVK. Cependant, l'usage prolongé des raticides a mené à une sélection des populations de rats résistants aux molécules de première génération principalement. Le génotype le plus souvent incriminé en cas de résistance en France est le génotype Y139F chez le rat brun (32).

II. Étude clinique des intoxications aux AVK

1. Anamnèse

Fréquemment, des propriétaires présentent leurs animaux en consultation d'urgence après les avoir vu ingérer des raticides anticoagulants. Dans ce cas, une prise en charge rapide incluant un traitement éliminatoire permet d'éloigner tout danger pour l'animal. Cependant, dans de nombreuses situations, nous ne disposons pas de ces informations. Il s'agit alors de questionner les propriétaires sur un récent achat d'AVK, leurs conditions de stockage, la dissémination dans un lieu accessible aux animaux ou encore une fugue, ou une sortie sans surveillance dans les jours ou les semaines précédant la consultation. Il est également utile de consulter les plans de dératisation mis en œuvre sur la commune de résidence afin de n'exclure aucune éventualité.

2. Examen clinique

L'apparition des signes cliniques chez l'animal est différée de quelques jours par rapport à l'ingestion de la molécule anticoagulante. En règle générale, les signes de coagulopathie surviennent deux à cinq jours après l'ingestion. Cette période de latence est à relier au temps de déplétion des facteurs de coagulation actifs à la suite de l'absence de recyclage de la vitamine K1. Le délai variable d'apparition des signes cliniques est à moduler selon l'animal (âge, antécédents médicaux...), le mode de contamination (directe ou indirecte) ainsi que la dose ingérée (1, 4, 5, 23).

a. Chez le chien

Les signes cliniques les plus souvent rapportés par les propriétaires et motivant une consultation sont : abattement, anorexie, dyspnée. Lors d'un examen clinique rapproché, d'autres signes sont également fréquemment présents : faiblesse, pâleur des muqueuses, hématomes en région déclive, toux... L'intensité et la gravité des signes cliniques rapportés est fonction du site de l'hémorragie (1, 4, 5, 14, 33).

Le tableau 5 synthétise les résultats de différentes études rétrospectives sur des cas d'intoxications aux AVK. Les signes cliniques décrits sont ceux des études rétrospectives présentées par Berry et al. (28) portant sur 14 chiens, Waddell et al. (27) portant sur 121 chiens ainsi que Sheafor et al. (29) concernant 21 chiens. Enfin, dans l'étude de Woody et al. (34), quatre chiens ont été expérimentalement intoxiqués avec du brodifacoum au cours de trois jours consécutifs atteignant une dose cumulative de 1,1 mg/kg.

Tableau 5 : Signes cliniques relevés dans le cadre d'études rétrospectives sur les intoxications aux AVK (27–29, 34)

	Berry et al. (n=14)	Waddell et al. (n=121)	Sheafor et al. (n=21)	Woody et al. (n=4)
Léthargie		60,3 %	52 %	
Dysorexie/Anorexie		40,5 %	5 %	75 %
Dyspnée	86 %	20,6 %	62 %	
Muqueuses pâles			29 %	25 %
Toux		18,2 %	33 %	
Hémoptysie	50 %			
Épistaxis	43 %		19 %	
Vomissements		25,6 %	19 %	50 %
Méléna			19 %	25 %
Diarrhée				25 %
Saignements gingivaux	21 %		9 %	
Saignements anus	29 %			
Ecchymose	21 %		14 %	
Boiterie	7 %		14 %	
Hématomes sous-cutanés			14 %	100 %
Saignements prolongés aux sites de ponctions veineuses				100 %
Hématochézie			14 %	

Hémarthrose	7 %
Douleurs abdominales	5 %
Hématurie	9 %

Afin de localiser plus précisément les sites d'hémorragie présents lors d'intoxication aux AVK, l'étude de Stoope et al. (33) menée sur 62 cas d'intoxication confirmée montre que 73 % des chiens présentent des hémorragies visibles (cutanées ou muqueuses) tandis que 53 % ont des preuves d'hémorragie cavitaire. Le site présentant le plus fréquemment une hémorragie est le thorax (37 % des cas) avec apparition possible d'un œdème pulmonaire, d'un épanchement pleural ou d'un épanchement péricardique.

D'autres situations plus anecdotiques ont également été décrites : hémorragie intratrachéale entraînant une obstruction trachéale aiguë (35, 36), hémorragie thymique (37), insuffisance rénale aiguë secondaire à une hémorragie de la muqueuse urétérale (38), hémorragie utérine (39), atteinte oculaire avec hémorragie sous-conjonctivale et exophtalmie (40) ou encore hydronéphrose (41).

Les études sur la reprotoxicité des AVK s'intéressent surtout aux cas humains en utilisant le modèle animal. En effet, 8 molécules d'AVK sont classées reprotoxiques de classe 1A ou 1B et en particulier la warfarine, responsable du FWS (Fetal Warfarine Syndrome). Ce syndrome se traduit par des anomalies squelettiques, des atrophies optiques ainsi que des déficiences mentales. La majorité des expérimentations sont menées sur des modèles animaux et notamment les rats chez qui le FWS est observé lors d'exposition à des doses de 100 mg/kg/j (dose toxique) mais également lors d'exposition à des doses thérapeutiques (0,07 mg/kg/j). En revanche, aucun effet tératogène de la bromadiolone n'est constaté dans ces conditions (42). Chez le chien, aucune démonstration de reprotoxicité des AVK n'a été effectuée à ce jour. En revanche, la preuve d'une transmission transplacentaire de la mère aux chiots avec possibilité d'apparition de signes d'intoxication a été faite (43).

b. Chez le chat

Chez le chat, la seule étude rétrospective disponible est celle de Kohn et al. (44) dans laquelle les signes cliniques prédominants observés chez sept chats intoxiqués aux AVK étaient : anorexie (7/7), saignements spontanés ou hématomes (6/7), muqueuses pâles (6/7), dyspnée ou tachypnée (4/6), perte de conscience (3/7), hypothermie (3/6), otite hémorragique (2/7), vomissements (1/7).

3. Examens complémentaires

a. Examens sanguins

Lors de la réalisation des prélèvements sanguins en vue de la réalisation d'examens complémentaires il est important de noter la présence d'un saignement prolongé au site de ponction veineuse, souvent indicateur d'une coagulopathie.

Exploration de l'hémostase

En cas de suspicion d'intoxication aux raticides anticoagulants à la suite de la réalisation de l'examen clinique de l'animal, le premier examen complémentaire à effectuer est l'exploration de l'hémostase. Une intoxication aux AVK affecte à la fois la voie extrinsèque et la voie intrinsèque de la cascade de la coagulation conduisant à une augmentation de la valeur de ces paramètres.

Le premier paramètre impacté lors d'une intoxication est le temps de quick (TQ), également appelé temps de prothrombine (PT). Ce paramètre évalue l'efficacité du facteur VII de la voie extrinsèque de la coagulation ainsi que des facteurs X, V, II et I de la voie finale commune. Le facteur VII est celui ayant la plus petite demi-vie plasmatique (6,2 h) parmi tous les facteurs vitamine K-dépendants. Ainsi le TQ sera le premier paramètre affecté lors d'une intoxication aux AVK (45). Les valeurs usuelles dépendent des analyseurs utilisés mais on peut retenir que le TQ est, dans les conditions physiologiques, inférieur à huit secondes chez le chien et dix secondes chez le chat. Une valeur supérieure à dix et 12 secondes, respectivement chez le chien et le chat, est significative d'une atteinte de la voie extrinsèque de la coagulation (5). Dans l'étude de Sheafor et al. (29) la médiane des TQ chez les chiens intoxiqués aux AVK

était de 40 secondes (19,7-81,7), et était de 52,3 (7,1- >100) secondes dans celle de Waddell et al. (27).

Le second paramètre évaluable est le temps de céphaline activée (TCA) également appelé Temps Partiel de Thromboplastine ou aPTT (activated Partial Thromboplastin Time). Il mesure l'activité des facteurs XII, XI, IX, VIII de la voie intrinsèque ainsi que de la voie finale commune. Sa valeur augmente plus tardivement que celle du TQ car elle n'intervient qu'après consommation des autres facteurs anticoagulants vitamine K-dépendants (II, X, IX) (1, 5, 45). Les valeurs usuelles sont inférieures à 18 secondes chez le chien et 17 secondes chez le chat. Dans l'étude de Sheafor et al. (29), la médiane des TCA chez les chiens intoxiqués aux AVK était de 53,6 secondes (22,8-250), et était de 34,3 (12,8 - >100) secondes dans celle de Waddell et al. (27).

L'augmentation des temps de coagulation est détectable 18 à 24h après l'exposition aux anticoagulants, soit bien avant l'apparition des signes cliniques qui, rappelons-le, ne sont observables que deux à cinq jours post exposition (5). Il est très important de réaliser ces dosages avant l'injection de vitamine K1 car celle-ci normalise très rapidement le TQ après injection (46).

Hémogramme

Les conséquences visibles sur l'hémogramme d'une intoxication aux AVK découlent de l'atteinte de la cascade de la coagulation puis de l'apparition d'hémorragies chez l'animal. Cet examen n'est donc pas spécifique pour le diagnostic d'une intoxication aux AVK mais il s'avère utile dans la prise en charge de l'animal. Les principales modifications de la NFS sont une anémie (normalement régénérative) à laquelle s'ajoute une thrombopénie due à une consommation accrue de plaquettes (47).

Dans l'étude de Sheafor et al. (29), une thrombopénie est rapportée dans 61 % des cas avec une valeur médiane de 89 000 plaquettes/ μ L (62 000-149 000) accompagnée d'une anémie chez 83 % des chiens intoxiqués aux AVK (hématocrite médian de 25 % [7 ; 35]). Dans l'étude de Waddell et al. (27), l'hématocrite du groupe de chiens intoxiqués aux AVK s'élevait à 29,5 % [10 ; 64] et la valeur médiane du comptage plaquettaire était 112 000/ μ L [6 000 ; 432 000]. Cependant ces valeurs n'étaient pas significativement différentes de celles de chiens

présentant une autre pathologie (néoplasie, maladie auto-immune, saignement intestinal). Ceci confirme donc la non-spécificité de cet examen complémentaire dans le diagnostic des intoxications aux raticides anticoagulants.

Chez le chat, dans une étude rétrospective sur sept animaux, six présentaient une anémie modérée à sévère (86 %) et quatre présentaient une thrombocytopénie modérée (57 %) (44).

b. Imagerie médicale

Le principal objectif de l'imagerie médicale lors d'une suspicion d'intoxication aux raticides anticoagulants est de localiser les lieux où se produisent les saignements.

Échographie A-POCUS et T-POCUS

Dans le cadre de la consultation d'urgence, les échographies A-POCUS (pour Abdominal Point of care Ultrasound) et T-POCUS (pour Thoracic Point of care Ultrasound) sont des examens très informatifs, répétables et fiables, ne nécessitant pas une grande expérience du manipulateur. L'examen se déroule de préférence dans la position dans laquelle l'animal est le plus confortable. Les décubitus latéral ou sternal sont les plus souvent utilisés et le décubitus dorsal est à éviter. La tonte de l'animal n'est pas nécessaire, en revanche l'utilisation d'alcool ou de gel échographique est fortement recommandée afin d'obtenir un meilleur contact avec la sonde échographique.

Il s'agit d'un examen avec des fenêtres échographiques prédéterminées. Au sein de la région abdominale, les fenêtres échographiques sont les suivantes (voir figure 4) :

- DH pour diaphragmatico-hépatique
- SR pour spléno-rénale (droite et gauche)
- CC pour cysto-colique
- HR pour hépato-rénale
- Une fenêtre ombilicale peut être rajoutée aux fenêtres précédentes pour augmenter la sensibilité de l'examen

L'objectif premier de cet examen est de détecter les épanchements abdominaux. Il permet de mesurer de manière semi-quantitative la quantité de liquide dans la cavité abdominale au moment de l'admission de l'animal mais également de suivre son évolution au cours du temps grâce à des examens répétés. Un système de score de la quantité de fluide abdominal a ainsi été établi (AFS pour Abdominal Fluid Score). Ce score permet de prédire la sévérité de l'anémie et le besoin transfusionnel lors d'hémoabdomen, en différenciant les animaux « small bleeders » avec un faible score (AFS de 1 ou 2) des animaux « big bleeders » avec un score élevé (AFS de 3 ou 4) (48).

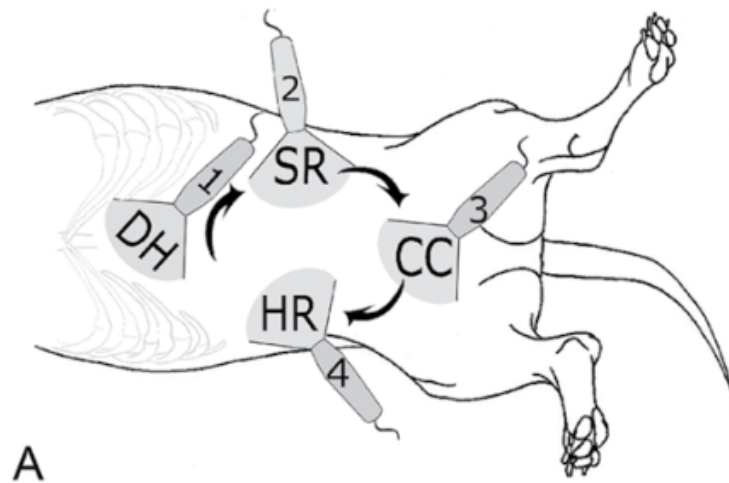


Figure 4 : L'échographie A-POCUS (48)

Les fenêtres diaphragmatico-hépatique (DH), spléno-rénale (SR), cysto-colique (CC) et hépato-rénale (HR) sont observées.

En ce qui concerne la région thoracique, les fenêtres échographiques (figure 5) sont les suivantes :

- Pulmonaires droites et gauche ou CTS pour « Chest Tube Site » en anglais
- Péricardiques droite et gauche ou PCS pour « Pericardial Site » en anglais
- Diaphragmatico-hépatique ou DH

Les objectifs de cet examen sont de détecter des épanchements péricardiques ou pleuraux et de mesurer leur évolution grâce à la répétition de l'examen. En cas d'hémorragies

pulmonaires comme dans le cas des intoxications aux AVK, l'examen mettra en évidence des « lignes B » qui correspondent à des lignes hyperéchogènes perpendiculaires à la surface pleurale. Cependant, comme lors de l'examen A-POCUS, la nature des fluides libres cavitaires ne peut pas être déterminée et devra faire l'objet d'une ponction (49). D'après l'étude de Lisciandro et al. (50) menée sur 24 animaux souffrant d'épanchement péricardique, 20/24 (83 %) étaient détectés grâce à l'examen de la fenêtre diaphragmatico-hépatique.

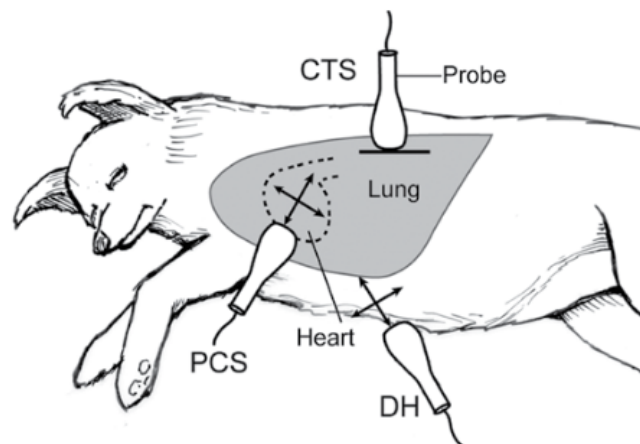


Figure 5 : L'échographie T-POCUS (49)

Observation des fenêtres pulmonaires droite et gauche (CTS), des fenêtres péricardiques droite et gauche (PCS) et de la fenêtre diaphragmatico-hépatique (DH)

Lors d'intoxication aux AVK, la réalisation des examens A et T-POCUS a pour objectif principal de confirmer ou non puis de localiser un saignement intra cavitaire (abdominal, pleural ou péricardique). L'hémothorax, l'hémopéricarde ou l'hémoabdomen est confirmé lors d'une ponction si l'hématocrite de l'épanchement est supérieur à 25 % de l'hématocrite du sang.

Radiographie

Dans le cadre des intoxications aux AVK, la réalisation d'une radiographie thoracique ou abdominale a pour objectif de détecter la présence ou non d'hémorragies. Cet examen oriente dès lors vers une suspicion d'intoxication aux raticides anticoagulants mais n'est en aucun cas une confirmation. L'étude de Berry et al. (28) s'attache à décrire les particularités de radiographies thoraciques réalisées en cas d'intoxication avérée aux AVK. Les hémorragies

pulmonaires se traduisent par une opacification mixte alvéolaire, péri bronchique et interstitielle chez huit animaux sur 14 (57 %). Des degrés variables d'épanchement pleural sont présents chez 13 animaux sur 14 (93 %) ainsi qu'une opacification médiastinale accrue accompagnée ou non d'élargissement médiastinal chez quatre animaux sur 14 (29 %). De plus, un rétrécissement trachéal intra et/ou extra thoracique était constaté chez quatre animaux sur 14 (29 %). Cette observation est confirmée dans le recueil de cas portant sur quatre chiens présenté par Thomer et al. (36). Il rapporte la présence de collapsus trachéal chez ces quatre animaux intoxiqués par des AVK. Une silhouette cardiaque accompagnée de vaisseaux sanguins de petite taille, évocateurs d'une hypovolémie, peuvent être remarqués.

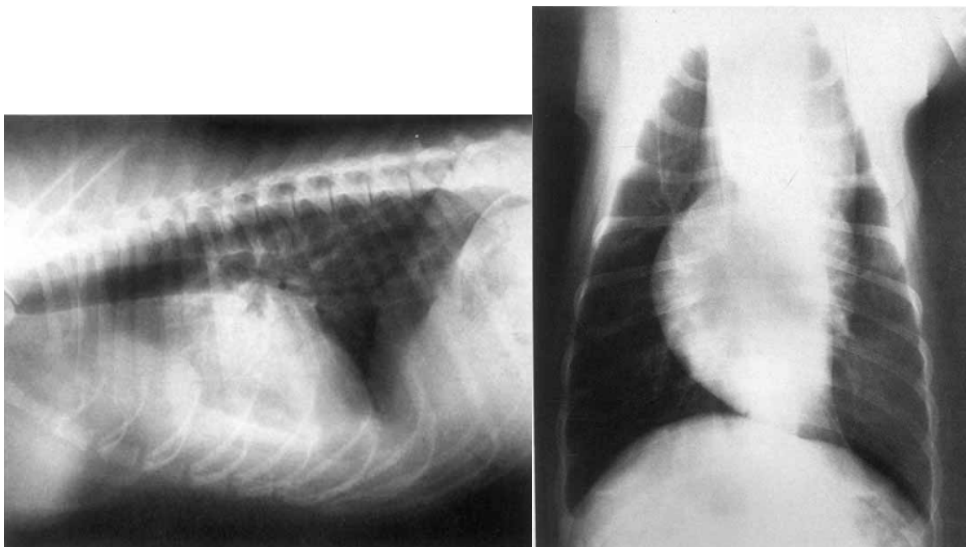


Figure 6 : Radiographie (vue latérale droite et ventro-dorsale) d'un chien intoxiqué aux AVK
(28)

Observation d'une opacification ventrale des tissus mous accompagnée d'un épanchement pleural et d'un élargissement modéré du médiastin crânial

Chez le chat, dans l'étude de Kohn et al. (44), les anomalies radiographiques étaient similaires : épanchement pleural (un chat sur quatre soit 25 %) et hémorragie médiastinale (deux chats sur quatre soit 50 %) se traduisant par une opacification de la région médiastinale et de la silhouette cardiaque.

c. Analyses toxicologiques

Les analyses toxicologiques sont effectuées lorsque la source de contamination reste inconnue par le propriétaire ou encore afin de le convaincre lorsqu'il reste persuadé qu'une intoxication n'est pas possible. Dans le cas de découverte d'appas piégés, il peut aussi être intéressant d'effectuer une recherche toxicologique. Dans tous les cas, la connaissance de la molécule anticoagulante permet d'adapter la durée du traitement par voie orale de vitamine K1.

Différentes méthodes d'analyse sont disponibles ayant comme matrice principale chez les animaux exposés le sang, le sérum, l'urine ou encore des tissus tels que le foie ou la rate. La méthode la plus couramment utilisée est la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrophotométrie de masse (1, 5). D'autres méthodes plus récentes permettant la détection de raticides anticoagulants dans les fèces telle que la méthode ultra-high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (UHPLC–MS/MS) sont utilisées (51). Des tests rapides permettant de détecter des anticoagulants au chevet du patient sur du sérum ont été développés. Cependant, à l'issue d'une étude au cours de laquelle 6 échantillons de sérum étaient volontairement contaminés avec six raticides différents, seule la warfarine était détectable parmi six raticides anticoagulants recherchés (52).

d. PIVKA test

Une autre méthode diagnostique des intoxications aux raticides anticoagulants consiste à mesurer les protéines PIVKA (pour Proteins Induced by Vitamin K Antagonism or Absence) dans le plasma. Ce terme PIVKA regroupe l'ensemble des facteurs de coagulation non fonctionnels sécrétés par le foie lors d'absence de vitamine K1. Sa valeur augmente fortement en cas d'intoxication aux AVK. Il a été démontré qu'une valeur supérieure à 150 secondes ou à trois fois la norme du test PIVKA, associée à des temps de coagulation augmentés (PT et aPTT), permet d'établir une forte suspicion d'intoxication aux AVK par rapport à une autre coagulopathie (53, 54). En revanche, le PIVKA peut être fortement élevé en cas d'autres pathologies telles qu'une atteinte hépatique ou un syndrome de malabsorption/maldigestion (55). Cette méthode n'est cependant pas très répandue.

e. Mesure de la forme vitamine K1 époxyde dans le sérum

La mesure de concentration en vitamine K1 époxyde dans le sérum est un autre examen complémentaire envisageable pour confirmer ou infirmer une intoxication aux raticides anticoagulants. En effet, ses concentrations augmentent fortement en l'absence de recyclage (5). Après une intoxication volontaire chez 6 chiens dans l'étude de Mount et Kass (56), les concentrations en vitamine K1 époxyde étaient significativement supérieures au lot témoin une à quatre heures après intoxication. Ce test, établi dans les années 1980, n'a pas été employé de manière courante par les cliniciens dans le diagnostic des intoxications aux raticides anticoagulants.

III. Prise en charge thérapeutique

Dès lors qu'une intoxication aux raticides anticoagulants est avérée, une prise en charge d'urgence de l'animal est requise. Deux situations sont cependant à distinguer. Lorsque le propriétaire a constaté l'ingestion, des mesures éliminatoires sont à mettre en place le plus rapidement possible. Lorsqu'il s'agit d'une découverte fortuite à la suite de l'apparition de signes cliniques, une autre démarche est à envisager avec en première ligne un soutien des fonctions vitales de l'animal.

1. Traitement éliminatoire

Dans de très nombreux cas, le propriétaire de l'animal constate l'ingestion d'AVK lorsque celui-ci ingère directement des raticides devant ses yeux ou lors de la découverte de sachets de pâte entamés ou de boîte déchiquetée. Dans tous les cas l'animal doit être présenté au maximum quatre à six heures suivant l'ingestion chez son vétérinaire traitant afin qu'il puisse procéder à la décontamination par induction de vomissements (1, 4, 14, 47, 55). Avant toute induction de vomissements, le vétérinaire doit s'assurer que l'animal ne présente pas de contre-indication telle qu'une altération de l'état mental.

Chez le chien, le traitement émétisant de choix est une injection d'apomorphine à la dose de 0,1 mg/kg par voie sous-cutanée (SC) ou 0,015-0,003 mg/kg par voie intra-veineuse (IV). L'injection peut être renouvelée dix minutes après la première administration en cas

d'inefficacité. En dernier recours, on peut envisager l'administration d'eau oxygénée par voie orale (peroxyde d'hydrogène, 1 à 2 ml/kg d'une solution à 3 %).

Chez le chat on préférera l'administration d'un α_2 -agoniste tel que la xylazine ou la dexmédétomidine. Pour la xylazine, la dose à utiliser est de 0,44 à 1,1 mg/kg par voie intramusculaire (IM) ou SC. Cette injection induit des vomissements chez 90 % des chats. Pour la dexmédétomidine le dose à employer est de 7 μ g/kg par voie IM également (5, 14, 55).

Pour donner suite à la décontamination, le clinicien cherche à réduire l'absorption intestinale des composés résiduels. L'administration d'un agent adsorbant tel que le charbon activé par voie orale (PO) à la dose de 1 à 2 g/kg toutes les six à huit heures pendant les premières 24 heures est une mesure complémentaire permettant d'adsorber les molécules de raticide anticoagulant persistant dans le tube digestif suite au recyclage entéro-hépatique. Certains patients peuvent recevoir uniquement du charbon activé par voie orale. Un contrôle des temps de coagulation 48 à 72h après la décontamination est nécessaire afin d'établir ou non la nécessité de mettre en place un traitement vitamine K1 par voie orale (4, 14, 23, 47).

Dans l'étude de Pachtinger et al. (57), aucune différence significative entre les chiens ayant reçu uniquement du charbon activé ou uniquement une injection d'apomorphine ou les deux n'a été relevée. Dans cette même étude (57), 151 chiens présentés dans les six heures suivant l'ingestion de raticides anticoagulants ont subi des mesures de décontamination suivies d'un contrôle des temps de coagulation dans les 48 à 72 heures afin de déterminer si les mesures étaient efficaces. Seuls 11 chiens sur 151 (8,3 %) ont présenté un allongement du temps de thrombine lors du contrôle, nécessitant la mise en place d'un traitement vitamine K1, preuve que le traitement éliminatoire est une prise en charge adaptée lors d'ingestion récente. Dans l'étude de Walton et Otto (58) portant sur 146 chats, une décontamination gastro-intestinale a été tentée sur 36 animaux. Parmi eux, seuls 21/36 (58 %) ont manifesté des vomissements après administration de molécules émétisantes et aucun des 21 chats n'a présenté de prolongation des temps de coagulation dans les 48h suivant l'exposition.

2. Soutien des grandes fonctions

Lorsque l'animal présenté en consultation manifeste des signes cliniques d'intoxication aux AVK se traduisant par des saignements, le traitement éliminatoire n'est plus envisageable. Dès lors, la stabilisation de l'animal devient une priorité et se base sur le principe de prise en charge ABCD (Airways, Breathing, Circulation, Disability). L'animal peut requérir une mise sous oxygène en cas de dyspnée ou encore une fluidothérapie afin de rétablir son volume circulant par l'administration de bolus de cristalloïde isotonique.

En cas d'épanchement péricardique ou pleural, une péricardiocentèse ou une thoracocentèse peut s'avérer nécessaire. Il est préférable de réaliser ce geste technique invasif après correction de la coagulopathie, cependant, dans certaines situations d'urgence cet ordre ne peut être respecté (55).

3. Antidote

L'antidote des rodenticides anticoagulants est la vitamine K1 active. Dans la littérature, particulièrement anglosaxonne, la prise en charge classique d'une intoxication aux AVK consiste dans un premier temps en l'apport de facteurs de coagulation grâce à une transfusion, puis l'administration de vitamine K1 (47, 55, 59). La vitamine K1 (phylloquinone) est la forme la plus efficace pour le traitement des intoxications aux raticides anticoagulants car, étant donné sa forme, la molécule est directement utilisable pour la synthèse de nouveaux facteurs de coagulation.

Le protocole est une injection de vitamine K1 par voie IV, IM, ou SC à la dose de 5 mg/kg deux fois à 12 heures d'intervalle. Si on constate une normalisation du TQ après la première injection, on obtient alors un diagnostic de certitude d'intoxication aux AVK.

De manière générale, les injections intra-musculaires doivent être évitées lors d'hypocoagulabilité afin de limiter la formation d'hématomes.

La voie intra-veineuse est sujette à de multiples controverses. De nombreuses références mentionnent la survenue de chocs anaphylactiques à la suite de l'administration intra-veineuse de vitamine K1 (1, 4, 14, 24, 47, 55, 60). Cependant, l'intérêt de cette voie d'administration a été mis en avant par l'étude de Mooney et al. (46). L'étude a été conduite

sur 4 animaux pour lesquels les propriétaires ont décliné la prise en charge conventionnelle, consistant en l'administration de plasma, pour des raisons de coût. Les animaux ont donc reçu uniquement une injection de vitamine K1 (vitamin K1 10 mg/mL Koagulon®, International Animal Health Products, Huntingwood, NSW, Aust) à la dose de 5 mg/Kg. Un contrôle du TQ une heure après injection de vitamine K1 IV permet de mettre en évidence une normalisation du paramètre sans autres mesures adjuvantes. Cette étude remet donc en cause le principe selon lequel l'administration de plasma permet de résoudre l'état d'hypocoagulabilité chez le patient victime d'intoxication aux AVK plus rapidement qu'une administration de vitamine K1. En revanche, deux animaux sur quatre ont présenté une réaction pouvant s'apparenter à une réaction anaphylactoïde à la suite de l'administration de vitamine K1 IV.

D'après l'étude de Mi et al. (61) menée expérimentalement sur des chiens de race Beagle, après une injection IV de vitamine K1, la réaction allergique décrite est due à une réaction anaphylactoïde non médiée par les immunoglobulines E (IgE). Elle ne nécessite donc pas d'exposition préalable. Dans le cadre de cette étude, l'auteur a également démontré que la cible de la réaction allergique est un agent solubilisant (nommé Tween-80) de la vitamine K1 injectée. Cliniquement, une réaction anaphylactique (médiée par les IgE) ne peut être distinguée d'une réaction anaphylactoïde (non médiée par les IgE) car toutes deux conduisent au relargage d'histamine, de β -hexosaminidase et de tryptase par les cellules basophiles et les mastocytes. Les manifestations cliniques relevées chez les chiens sont les suivantes : démangeaisons, éternuements, toux, érythème cutané, vomissements, diarrhée, troubles de l'équilibre et de la démarche, somnolence, difficultés respiratoires, hématomèse, hématochésie pouvant aller jusqu'à la mort de l'animal. Ces symptômes s'accompagnent d'une baisse significative de la pression artérielle (61).

D'autres agents solubilisant de la vitamine K1 ont été développés afin d'éviter les réactions décrites précédemment. La solution nommée vitamine K1-FE (pour Fat Emulsion) présente alors une pharmacocinétique plus intéressante que la vitamine K1 classique dans le cadre des intoxications aux AVK puisqu'elle a une concentration plus importante dans le foie (62).

Enfin, l'étude de Yoon et al. (63) décrit quant à elle la survenue de véritables réactions anaphylactiques (figure 7) après injections SC répétées de vitamine K1 pendant huit jours

consécutifs. Contrairement à l'étude de Mi et al. (61), les concentrations plasmatiques en IgE étaient significativement augmentées après les injections répétées.

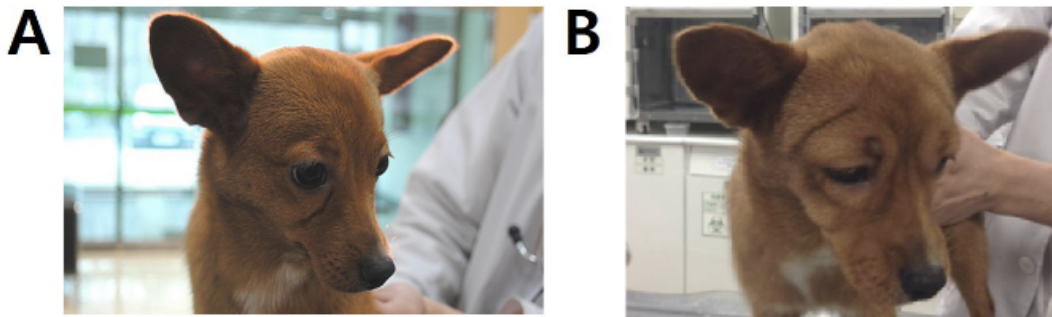


Figure 7 : Réaction cutanée après administration de Vitamine K1 par voie sous-cutanée (63)
A gauche photographie réalisée à l'admission et à droite œdème facial sévère après injection sous-cutanée de vitamine K1.

Actuellement, la vitamine K1 utilisée en France (VITAMINE K1 INJECTABLE TVM ®) est écartée de tous risques de réaction anaphylactique ou anaphylactoïde puisque l'agent solubilisant est sous forme de microémulsion (à base de lécithine) et non de Tween-80 (64). Après le protocole initial injectable, si la clinique de l'animal le permet, un relai oral de vitamine K1 est réalisé à la dose de 5 mg/Kg PO une fois par jour pour une durée allant de deux à cinq semaines selon la rémanence du toxique ingéré (4, 14, 55) (Voir tableau 6). On évite l'administration PO le premier jour chez les animaux débilités afin d'écartier tout risque de fausse route. La voie per-os sera donc préférée chez le patient stabilisé, en poursuite du traitement à domicile (1, 5).

Tableau 6 : Durée du traitement vitamine K1 en fonction de l'AVK ingéré (65)

Molécule	Durée du traitement vitamine K1 5mg/Kg PO
Warfarin, Coumafène, Coumatétralyl	2 semaines
Diphacinone, Chlorophacinone, Bromadiolone	3 semaines
Difénacoum, Flocoumafène, Brodifacoum, Diféthialone	5 semaines

Un contrôle des temps de coagulation est recommandé chez le vétérinaire traitant 48h après l'arrêt du traitement. En cas de prolongation du TQ, le traitement doit être poursuivi une semaine supplémentaire.

4. Traitement symptomatique

Lorsque l'animal présente un saignement actif sévère, le traitement peut requérir une transfusion. Le plasma et le sang total apporteront des facteurs de coagulation ; le concentré globulaire et le sang total apporteront des hématies. Dans la littérature, il est décrit que la première étape de la prise en charge spécifique d'une intoxication aux AVK doit inclure un apport de facteurs de coagulation actifs par une transfusion. Le but de cet apport de plasma est de stopper les hémorragies engendrées par la coagulopathie aussi rapidement que possible. L'apport d'hématies est nécessaire lors d'anémie sévère ou d'état clinique altéré lié à l'anémie. Selon la littérature, la seconde étape de la prise en charge spécifique est l'apport de vitamine K1 exogène (1, 5, 14, 55).

a. Allo transfusion

Une allo transfusion peut être effectuée dans plusieurs cas de figure. Des signes d'anémie sévère ou de déficit en facteurs de coagulation sont les justifications les plus fréquemment rencontrées lors d'intoxication aux AVK. Les produits sanguins utilisés sont différents selon les cas. Des précautions doivent être prises avant chaque transfusion, en réalisant un ensemble d'examens pré-transfusionnels (66–68).

Produits sanguins disponibles

Différents produits sanguins sont à disposition des vétérinaires (tableau 7) et utilisables dans des cas spécifiques. Le produit auquel nous avons accès le plus facilement et historiquement le plus utilisé est le sang total. On parle de sang total frais si l'administration au receveur est réalisée dans les 6 heures suivant la collecte. Dans le cadre d'une intoxication aux AVK, ce produit sanguin est particulièrement intéressant puisqu'il apporte à l'animal des globules rouges, ainsi que des facteurs de coagulation et quelques plaquettes. Le sang frais stocké (conservé entre 1 et 6°C jusqu'à 28 jours) et administré plus de 8-12 heures après sa collecte ne contient quant à lui que peu de protéines plasmatiques, le rendant moins utile dans les cas de coagulopathie nécessitant des facteurs de coagulation actifs. Il est en revanche pertinent de l'utiliser dans les cas d'intoxication aux raticides pour l'apport en globules rouges, nécessaires en cas d'anémie.

Le concentré globulaire est un autre produit sanguin utilisable. Il est obtenu à la suite d'une centrifugation de sang total permettant de retirer la majorité des composés plasmatiques. Il peut être stocké 21 jours au réfrigérateur entre 1 et 6°C. L'hématocrite du produit utilisé varie entre 60 et 90 % et permet un apport important d'hématies en limitant le risque de surcharge volumique.

Le plasma frais congelé contient des facteurs de coagulation et d'autres protéines plasmatiques. Il doit être congelé dans les six heures suivant sa collecte pour conserver son efficacité en cas de coagulopathie. Le plasma congelé non frais conserve uniquement les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants et peut donc également être utilisé.

Enfin, l'oxyglobine est un composé synthétisé à base d'hémoglobine bovine permettant le transport d'oxygène chez les chiens anémiés (67, 69).

Tableau 7 : Produits sanguins utilisables en médecine vétérinaire (66, 69)

Produit sanguin	Sang total	Concentré globulaire	Plasma frais congelé/ Plasma congelé non frais	Oxyglobine
Dose d'administration	12-20 ml/Kg	6-10ml/Kg	10-30 ml/Kg	15-30ml/Kg
Rythme d'administration	1-4ml/Kg/H	2-4ml/Kg/H	2-6 ml/kg/H	0,5-2ml/Kg/H
Remarques	Le rythme d'administration peut être graduellement augmenté. Surveillance rapprochée du patient.		Attention au risque de surcharge volumique chez les chats et chiens de petite taille.	

Test de compatibilité entre donneur et receveur

Avant de réaliser une transfusion il est important de s'assurer de la compatibilité entre le donneur et le receveur, particulièrement lorsqu'un animal reçoit un produit sanguin contenant des globules rouges. Le test réalisé est nommé cross match. Il permet d'évaluer les effets des anticorps sériques du receveur sur les cellules du donneur (cross-match majeur) et inversement (cross-match mineur). Cette épreuve directe de compatibilité est réalisée afin de s'assurer que les anticorps du receveur ne détruisent pas les cellules de la lignée rouge du donneur. Pour la réalisation, des échantillons de sang du donneur et du receveur doivent être collectés sur tube hépariné et sur tube EDTA.

Chez le chat, un groupage sanguin suivi d'un cross-match doivent obligatoirement être conduits avant toute transfusion.

Chez le chien, une première transfusion est envisageable sans effectuer de cross-match entre le donneur et le receveur à condition de connaître l'historique de l'animal et qu'il n'ait pas reçu de transfusion préalable. Dans le cas contraire, un cross-match (figure 8) est nécessaire (59-62).

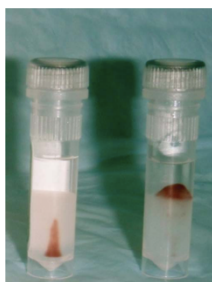


Figure 8 : Résultats de cross-match (66)

Tests négatif (compatible) à gauche et positif (non compatible) à droite, obtenus grâce au kit cross-match sur gel.

Groupage sanguin

Chez le chien, huit groupes sanguins différents sont reconnus. Le groupe sanguin majeur est le groupe DEA1 pour lequel les chiens peuvent être soit positifs soit négatifs. Les autres groupes sont : DEA2, DEA3, DEA4, DEA5 et DEA7. Le groupe DEA1 est le plus important cliniquement du fait de sa haute valeur antigénique. Les chiens DEA1- ne possèdent pas naturellement d'anticorps dirigés contre ce groupe, mais s'ils reçoivent une transfusion provenant d'un chien DEA1+, une production massive d'anticorps anti-DEA aura alors lieu. Il est donc préférable de réaliser une transfusion de sang d'un donneur DEA1- chez un receveur DEA1- (45, 66).

Chez le chat, le système sanguin AB est le plus décrit et compte 3 groupes sanguins, à savoir A, B ou AB. Les chats de groupe B possèdent de hautes concentrations naturelles en anticorps contre l'antigène « a ». Les chats de groupe AB quant à eux ne possèdent pas d'anticorps contre les autres groupes du système AB. Enfin, les chats de groupe A possèdent de faibles titres en anticorps contre l'antigène « b » conduisant à des réactions transfusionnelles modérées (66).

Risques transfusionnels

Alors que la transfusion de produits sanguins peut s'avérer être une mesure sauvant la vie de l'animal intoxiqué aux AVK, cette procédure n'est cependant pas sans risques. Les réactions transfusionnelles sont décrites chez 3,3 à 28 % des chiens recevant des produits sanguins selon les études et 1,2 à 8,7 % des chats. Il est nécessaire de distinguer les réactions transfusionnelles immunes avec, parmi elles, les réactions hémolytiques aiguës, les réactions

allergiques (médiées par les IgE), les réactions fébriles non hémolytiques ainsi que les réactions hémolytiques retardées ; des réactions transfusionnelles non immunes comme la surcharge volumique, une hypocalcémie ou un sepsis (66, 67).

b. Auto-Transfusion

L'article de Higgs et al. (70) s'attache à décrire 25 cas de transfusion de sang autologue dans le cadre d'hémorragies thoraciques ou abdominales. Parmi ces cas, trois étaient secondaires à une intoxication au brodifacoum. L'utilisation de sang autologue permet un apport sanguin rapide en cas de choc hypovolémique en particulier lorsque d'autres produits sanguins ne sont pas disponibles ou que les moyens financiers du propriétaire ne le permettent pas. Cependant, lors d'intoxication aux AVK, les facteurs de coagulation seront sous forme inactive du fait du mécanisme d'action des AVK.

IV. Pronostic

Le pronostic en cas d'intoxication aux AVK est bien meilleur que lors d'autres coagulopathies. En effet, dans l'article de Waddell et al. sur 123 chiens testés pour une suspicion d'intoxication aux AVK, 75 étaient réellement intoxiqués et parmi eux, 74 ont survécu soit un taux de survie de 99 % (27). Les 48 chiens testés négativement présentaient d'autres pathologies telles que des néoplasies, des maladies d'origine immunitaire, des saignements gastro-intestinaux ou encore des atteintes hépatiques. Leur taux de survie (30/48 soit 63 %) était alors significativement inférieur au groupe d'animaux intoxiqués par les AVK. Dans l'étude de Sheafor et al. (29), le taux de survie sur 21 chiens intoxiqués par des rodenticides anticoagulants était de 83 %, il était de 86 % dans l'étude de Berry et al. (28) et de 87 % dans l'étude de Stroope et al. (33). La seule étude rétrospective sur une cohorte de sept chats montre un taux de survie de 100 % (44).

V. Autopsie et diagnostic nécropsique

Dans un article relatant dix cas d'intoxication aux AVK présentés au laboratoire de diagnostic vétérinaire du Texas, les lésions les plus fréquemment rencontrées sur les 8 animaux décédés sont : hémopéritoine (3/8 soit 37,5 %), hémothorax (5/8 soit 62,5 %), et hémorragies pulmonaires (1/8 soit 12,5 %) (71). D'autres lésions telles que des hémorragies pleurales, péricardiques ou intra-trachéales sont également régulièrement rencontrées (1). La figure 9 illustre un cas d'hémorragie thoracique entraînant une atélectasie pulmonaire accompagnée d'une hémorragie thymique sévère diffuse découverte à l'autopsie d'un chiot de trois mois mort subitement. L'analyse toxicologique s'est avérée positive au brodifacoum (72).

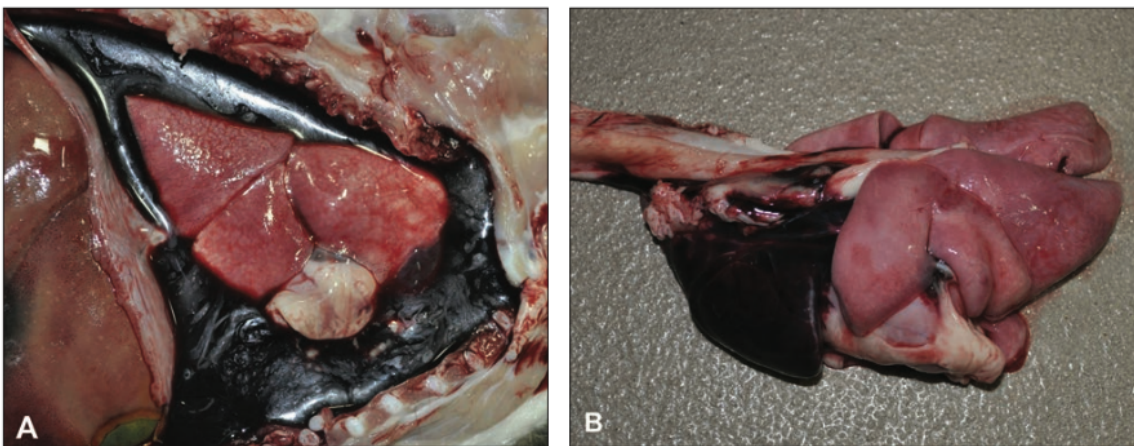


Figure 9 : Photographies de la cavité thoracique (A) et du thymus (B) d'un chiot de 3 mois décédé d'une intoxication aux AVK (72)

Hémorragie thoracique sévère entraînant une atélectasie pulmonaire (à gauche) et hémorragie thymique sévère diffuse (à droite).

PARTIE 2

ÉTUDE RETROSPECTIVE SUR L'INTERET DE LA VITAMINE K1 INJECTABLE DANS LE TRAITEMENT DES CHIENS ET CHATS PRIS EN CHARGE POUR INTOXICATION AUX RODENTICIDES ANTICOAGULANTS

I. Objectifs de l'étude

Comme nous l'avons décrit dans la partie 1, la prise en charge thérapeutique des animaux intoxiqués par les AVK est sujette à controverse. En effet, certains auteurs affirment qu'une injection seule de vitamine K1 n'est pas suffisante pour la prise en charge et ne permet pas de normaliser assez rapidement le TQ afin de stopper les saignements. Cependant des études menées sur de petits effectifs d'animaux ont montré que la vitamine K1 permet une normalisation rapide du TQ, même si l'intérêt clinique n'a pas encore été démontré. Ainsi, le pronostic des chiens et chats intoxiqués aux AVK traités uniquement avec la vitamine K1 n'est pas connu. La voie d'injection de la vitamine K1 fait également débat.

L'objectif de notre étude est donc de démontrer l'intérêt de la vitamine K1 injectable dans le traitement des chiens et des chats intoxiqués par des raticides anticoagulants.

II. Matériel et méthode

1. Recueil des données

Le travail présenté est une étude rétrospective sur des animaux au SIAMU (Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence) de VetAgro Sup présentés pour suspicion de, ou référé pour, intoxication aux AVK entre le 01/01/2010 et le 31/01/2022. La collecte des données a été réalisée par ordinateur via le logiciel clinique nommé « Clovis ». Cet outil permet de rédiger un compte rendu clinique et d'hospitalisation numériques pour chaque animal présenté au Centre Hospitalier Vétérinaire des Animaux de Compagnie (CHUVAC) de Lyon.

Le recueil des comptes rendus a été réalisé grâce à une recherche inversée sur les motifs de consultation incluant les termes : « ingestion anti vitamines K1 », « intoxication anti vitamines K1 », « intoxication anti vitamines K », « intoxication aux anti vitaminiques » et « AVK ». Une recherche inversée sur les actes réalisés a également été menée en introduisant les termes « injection de vitamine K1 » et « transfusion ».

a. Critères d'inclusion

Sur l'ensemble des animaux présentés au SIAMU sur la période décrite, ont été inclus les animaux chez qui un diagnostic d'intoxication aux AVK a été établi. Ce diagnostic a été basé soit sur une recherche toxicologique positive du raticide incriminé, soit sur une normalisation rapide du TQ après injection de vitamine K1 accompagnée d'une amélioration clinique de l'animal. La molécule incriminée, la race, le sexe, le poids ou encore l'âge de l'animal n'ont pas été pris en compte lors de la collecte des données.

b. Critères d'exclusion

Après suppression des doublons selon les mots clés de recherche, la collecte des données réalisée à partir du logiciel Clovis a permis de regrouper les données de 75 chiens présentés pour intoxication aux AVK. Les critères d'exclusion ont été : les animaux ayant subi des mesures de décontamination lorsque l'ingestion de raticides datait de moins de six heures (12 chiens), les intoxications aux AVK non symptomatiques (cinq chiens), les animaux ayant reçu uniquement une injection de vitamine K1 sans contrôle des temps de coagulation après injection (quatre chiens), les animaux décédés dont le diagnostic n'a pu être établi (un chien), les animaux décédés rapidement après la prise en charge d'urgence ne permettant pas un contrôle des temps de coagulation (trois chiens), refus de prise en charge par le propriétaire après réalisation des soins d'urgence (un chien) ou encore une suspicion d'intoxication croisée avec du métaldéhyde (deux chiens). Ainsi, 47 chiens ont pu être retenus dans cette étude.

Le nombre de chats présentés au SIAMU pour intoxication aux raticides pendant cette période a été bien inférieur au nombre de chiens. Au total, 21 chats ont été reçus et parmi eux, neuf n'ont pas été retenus pour l'étude pour les raisons suivantes : prise en charge préalable par le vétérinaire traitant (injection de vitamine K1) sans mesure antérieure des temps de coagulation (deux chats), incertitudes sur le diagnostic (un chat), absence de contrôle des temps de coagulation après traitement car l'animal présente un bon état général (un chat), refus de prise en charge par le propriétaire après réalisation des soins d'urgence (un chat), décès de l'animal avant contrôle des temps de coagulation (deux chats) ou l'échec de l'induction des vomissements (deux chats). Ainsi, 12 chats ont été retenus pour l'étude statistique.

c. Relevé des données

Pour chaque animal, un ensemble de paramètres extraits du compte rendu Clovis ont été consignés dans un tableur Microsoft Office Excel : date de consultation au SIAMU, numéro de dossier Clovis, race, âge, sexe, statut reproducteur, signes cliniques à l'admission, molécule incriminée si connue, examen clinique à l'admission (fréquence cardiaque, rythme cardiaque, pouls fémoral, bruits respiratoires, déshydratation, couleur des muqueuses, temps de remplissage capillaire -TRC-), hémocrite, hémoglobine et taux plaquettaire à l'admission, le TQ et le TCA avant traitement ainsi que le TQ et le TCA après traitement. Le traitement précis a également été noté : lors de transfusion, le groupe sanguin de l'animal receveur, le produit sanguin utilisé, la quantité transfusée et la survenue de complications ont été notés si renseignés. Lors d'injection de vitamine K1, la dose utilisée, la voie d'administration ainsi que la présence de complications ont été notées si renseignées. Enfin, la durée d'hospitalisation, la durée du traitement vitamine K1 par voie orale et le devenir de l'animal ont été recueillis.

Deux feuilles Excel différentes ont été établies, une première regroupant l'ensemble des chiens de l'étude et une seconde pour les chats.

2. Statistiques descriptives

La prise en charge thérapeutique de l'animal a été codifiée selon deux situations distinctes : soit le traitement de l'intoxication aux raticides anticoagulants consistait en une injection de vitamine K1 par voie générale, soit la prise en charge incluait une injection de vitamine K1 à laquelle s'ajoutait une transfusion d'un produit sanguin. Ceci a permis de distinguer trois groupes de population selon si l'animal recevait ou non des facteurs de coagulation d'origine exogène ou des globules rouges seuls lors du traitement. Par la suite, nous avons pu comparer le taux de survie, la durée d'hospitalisation ainsi que la normalisation des temps de coagulation entre les groupes.

Toutes les analyses statistiques présentées dans ce document ont été réalisées avec le logiciel d'exploitation de données JMP statistical discovery 17.0.0. Pour la description des résultats, dans le cas où la variable était quantitative, les données ont été exprimées en moyenne et écart type si la variable suivait une distribution normale. Si la variable ne suivait

pas une distribution normale, les données ont été exprimées en médiane et quartiles. Le test de Shapiro-Wilk a été utilisé afin de déterminer si la variable suivait une distribution normale ou non. Les variables qualitatives ont été quant à elles exprimées en pourcentages. Les comparaisons entre les groupes ne suivant pas des distributions normales ont été réalisées grâce au test de Wilcoxon. Les comparaisons entre les groupes suivant des distributions normales ont été réalisées grâce au test de Student. Enfin, les comparaisons de variables qualitatives ont été menées via le test de Pearson dans le cas où l'effectif dépassait 5 cas. Dans le cas contraire, le test de Fisher a été employé. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives et mentionnées par le symbole * dans les tableaux de données.

3. Description de la prise en charge thérapeutique

Une fois l'examen clinique d'admission réalisé, l'anamnèse associée à un certain nombre de signes cliniques ont permis d'établir une suspicion d'intoxication aux AVK. S'en suivaient alors une série d'examens complémentaires permettant à la fois de confirmer ou d'infirmer le diagnostic et d'adapter la prise en charge du patient.

a. Soutien des grandes fonctions

Toute prise en charge d'urgence débutait par une stabilisation des fonctions vitales de l'animal en respectant la règle ABCD afin de prioriser les mesures à mettre en place.

b. Bilan d'hémostase

Il s'agissait du premier examen complémentaire réalisé en cas de suspicion de coagulopathie chez un animal présentant des signes évidents d'hémorragie associés ou non à des manifestations cliniques d'anémie. Sur les animaux de l'étude, l'examen a été réalisé par une technicienne en santé animale, un interne ou un étudiant vétérinaire grâce au matériel disponible au laboratoire du SIAMU. L'automate utilisé est commercialisé par la société IDEXX et se nomme Coag DX. D'après les informations communiquées par le fabricant (73) le tableau 8 présente les valeurs usuelles des temps de coagulation chez le chien et le chat.

Tableau 8 : Valeurs usuelles des temps de coagulation mesurés par l'appareil Idexx Coag DX
(73)

	Temps de quick (TQ) en secondes	Temps de céphaline activée (TCA) en secondes
Chien	11-14	60-93
Chat	13-22	60-115
Valeur maximale mesurée par l'analyseur	>100 ou out of range	>350 ou out of range

Rappelons que les valeurs des temps de coagulation sont propres à chaque analyseur et chaque laboratoire. Le laboratoire a en charge d'établir une norme pour chaque valeur mesurée grâce à une cohorte d'animaux sains (au moins 40) afin d'affirmer l'exactitude des valeurs (74). Il faut considérer que le bilan d'hémostase est en faveur d'une intoxication aux AVK en cas d'augmentation marquée (c'est à dire de plus de 25 % par rapport aux témoins) du TQ et du TCA (65). Dans le cadre de notre étude, nous considérons donc le TQ augmenté si sa valeur était supérieure à 17,5 secondes chez le chien et 27,5 secondes chez le chat. Quant au TCA, nous le considérons augmenté si la valeur rapportée dans le compte rendu était supérieure à 116 secondes ou 144 secondes respectivement chez le chien et le chat.

c. Hémogramme

Lors de l'admission, un contrôle de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du taux plaquettaire était réalisé. La mesure était réalisée grâce à l'appareil Laser Cyte de Idexx disponible au SIAMU. Les valeurs usuelles d'hématocrite, d'hémoglobine et de taux plaquettaire chez le chien et le chat sont résumées dans le tableau 9 :

Tableau 9 : Valeurs usuelles de l'hémogramme chez le chien et le chat (75)

	Hématocrite (%)	Hémoglobine (g/dl)	Taux plaquettaire (x10⁹/l)
Chien	37-55	12-18	200-500
Chat	24-45	8-15	300-800

Une anémie est objectivée chez le chien si son hématocrite chute en dessous de 37 %. Elle est caractérisée comme intermédiaire entre 30 et 37 %, modérée entre 20 et 29 %, sévère entre 13 et 19 % et très sévère si inférieure à 13 %. Chez le chat, une anémie est présente si son hématocrite chute en deçà de 26 %. Elle est qualifiée d'intermédiaire dans le cas où l'hématocrite est compris entre 20 et 26 %, modérée entre 14 et 19 %, sévère entre 10 et 13 % et très sévère en dessous de 10 % (75).

Lors du recueil de cas, les valeurs d'hématocrite ont été rapportées en pourcentages telles que mentionnées dans le compte rendu Clovis. Les animaux ont ensuite été catégorisés comme souffrant d'une anémie sévère si leur hématocrite était inférieur à 19 % chez le chien et 13 % chez le chat. En revanche, il est important de noter que l'hématocrite ne reflète pas la sévérité d'une anémie hémorragique, comme dans le cas des intoxications aux raticides anticoagulants, dans les trois premiers jours après son apparition. En effet, le volume liquidien de l'espace vasculaire n'est pas renouvelé immédiatement et il n'y a pas encore d'effet de dilution des hématies et des protéines plasmatiques (75).

Dans les cas d'intoxication aux AVK, le comptage plaquettaire peut être diminué ou normal. Il y a présence d'une thrombopénie si le nombre de plaquettes est inférieur à 200x10⁹/l. Des cas de thrombopénie modérée (70-150x10⁹ plaquettes/l) ont été décrits lors d'intoxications aux AVK. Elle est due à une consommation excessive de plaquettes consécutive à l'apparition de saignements prolongés. Le risque de saignements est significativement augmenté si le nombre de plaquettes est inférieur à 60x10⁹/l (47, 59, 74). Dans notre étude, le comptage plaquettaire tiré du compte rendu Clovis a été rapporté dans le tableau de données puis la présence d'une thrombopénie modérée à sévère (<150x10⁹/l) a été notifiée.

d. Injection de vitamine K1

Dès lors qu'un diagnostic d'intoxication aux AVK était établi, la démarche adoptée au sein du SIAMU était d'administrer par voie parentérale de la vitamine K1. La voie d'administration privilégiée était la voie IV. Elle nécessitait la mise en place d'un cathéter intra-veineux périphérique de taille 24, 22 ou 20 gauges soit à la veine céphalique soit à la veine saphène. La vitamine K1 utilisée était la VITAMINE K1 INJECTABLE TVM® (figure 10) à la dose de 5 mg/kg (64). Les comptes rendus rapportaient la présence ou non de complications liées à l'injection, en revanche le temps pris pour injecter la solution n'était pas renseigné. Les temps de coagulation étaient en général contrôlés dans les 30 minutes à 24 heures suivant l'injection. Les comptes rendus étant parfois peu précis sur le temps entre l'injection de vitamine K1 et le recontrôle des temps de coagulation, trois catégories de temps ont donc été établies : 0,5-4h, 4-12h et >12h.



Figure 10 : Vitamine K1 injectable TVM® utilisée au SIAMU

e. Transfusion

Les produits sanguins disponibles au sein de la banque de sang du CHUVAC de Lyon sont : sang total, plasma et concentré globulaire. Contrairement à ce qui est décrit dans la littérature pour la prise en charge d'urgence des intoxications aux AVK (1, 5, 14, 47, 55, 55, 59), et de par la disponibilité en Europe d'une vitamine K injectable IV sans effet secondaire, les recommandations de prise en charge en France sont de n'administrer des produits sanguins qu'en cas d'anémie en lien avec les saignements.

Le motif de transfusion était renseigné dans chaque compte rendu Clovis ainsi que les mesures pré transfusionnelles employées. Le produit sanguin utilisé était également mentionné, accompagné de la dose administrée ainsi que la survenue de complications transfusionnelles ou non.

Lors d'anémie, la décision de transfusion reposait sur plusieurs critères :

- État général de l'animal
- Taux d'hémoglobine ou hématocrite
- Caractère aiguë ou chronique de l'anémie

La décision de transfusion était basée sur la clinique de l'animal et le jugement du vétérinaire en charge du cas. Si l'animal présentait une tachycardie, une tachypnée, un pouls bondissant, de l'abattement, tous ces signes motivaient une transfusion rapide. Concernant l'hématocrite, il n'y a pas de règle précise mais lorsque l'hématocrite est inférieur à 20 % chaque patient doit être considéré comme candidat à la transfusion (59, 67, 68).

III. Résultats

1. Description de la population

a. Population de chiens

La population de chiens inclus dans l'étude (figure 11) était composée de 24 femelles (10 stérilisées et 14 entières) et 23 mâles (huit castrés et 15 entiers) de 22 races différentes. De plus, 5/47 chiens étaient de race croisée soit 11 % de la population. Les races les plus représentées étaient : Labrador (8/47 soit 17 %), Border Collie (4/47 soit 8 %), Beagle (3/47 soit 6 %) et American Staffordshire Terrier (3/47 soit 6 %). L'âge médian des animaux présentés était de 4 ans [1 ; 7,25] avec des valeurs comprises entre deux mois et 12 ans.

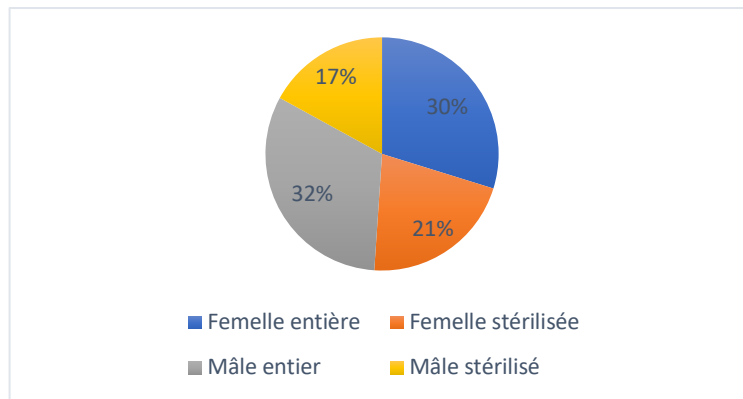


Figure 11 : Distribution des animaux dans la population de chiens en fonction du sexe et du statut reproducteur : Source : Poupon Marine

Les éléments symptomatiques majeurs retrouvés lors de la consultation d'urgence au SIAMU étaient : l'abattement (21/47 soit 45 %), suivi par l'anorexie (11/47 soit 23 %), les difficultés respiratoires (10/47 soit 21 %), ou encore la toux (8/47 soit 17 %). Des signes d'hémorragie externe étaient notés chez 25 chiens sur 47 (53 %) dont les manifestations cliniques prépondérantes étaient les suivantes : hémoptysie (8/47 soit 17 %), présence d'hématomes (6/47 soit 13 %), épistaxis (5/47 soit 11 %), hématurie (5/47 soit 11 %) et hématomèse (2/47 soit 4 %). Parmi tous les animaux retenus dans l'étude, neuf étaient des cas référés au SIAMU dont quatre pour intoxication aux AVK. Les autres motifs de référé étaient : hémobdomen, accident de la voie publique, paraplégie et torsion splénique.

La molécule incriminée lors de l'intoxication n'était connue que chez 13 animaux (figure 12). Le composé le plus souvent retrouvé était le difénacoum dans neuf cas sur 13 (69 %) suivi du brodifacoum (2/13 soit 15 %) et de la chlorophacinone (2/13 soit 15 %).

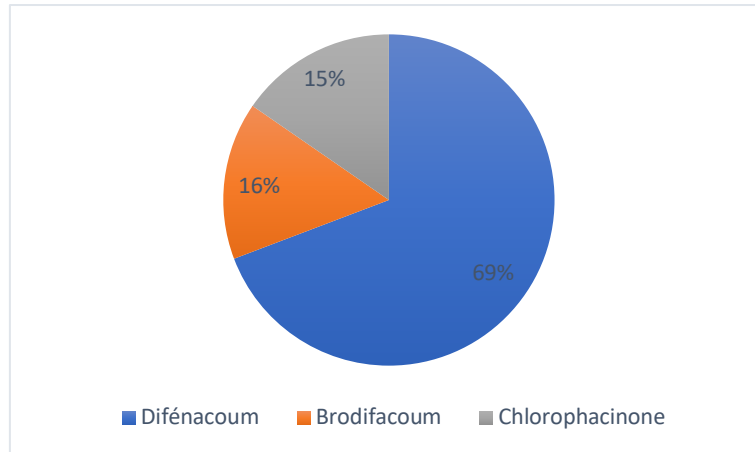


Figure 12 : Molécules responsables des intoxications aux AVK chez 13 chiens de l'étude :

Source : Poupon Marine

Suite à la prise en charge au SIAMU, le taux de survie chez les chiens était de 91 % (41/45) pour une durée d'hospitalisation médiane de 2 jours [1,5 ; 3]. Dans l'étude, nous ne connaissions pas le devenir de deux chiens car dans les deux cas les propriétaires avaient refusé la poursuite de la prise en charge médicale malgré une anémie sévère persistante. Les deux chiens avaient donc quitté le SIAMU sous décharge de responsabilité médicale. Les causes de la mort chez les quatre animaux décédés étaient : arrêt cardio respiratoire chez deux chiens et euthanasie à la suite d'une dégradation sévère de l'état général chez deux autres chiens.

b. Population de chats

Douze chats ont pu être inclus dans l'étude. Tous étaient de race européenne. La population étudiée (figure 13) était constituée de sept femelles (toutes stérilisées) et cinq mâles (trois entiers et deux castrés). L'âge médian des animaux présentés était de quatre ans [1,1 ; 7,25] avec des valeurs allant de six mois à 11 ans.

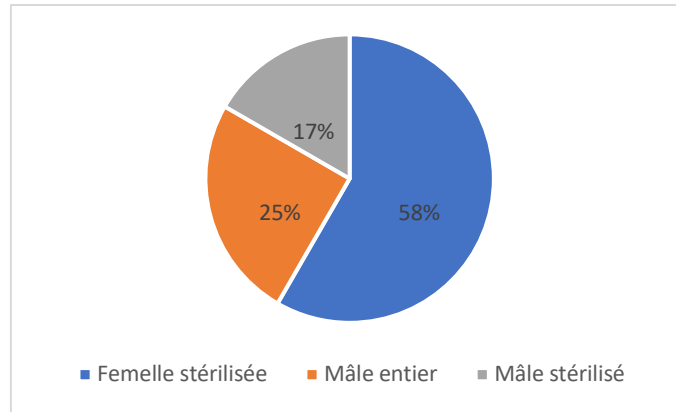


Figure 13 : Distribution des animaux dans la population de chats en fonction du sexe et du statut reproducteur : Source : Poupon Marine

Les manifestations cliniques relevées le plus souvent lors de la consultation d'urgence étaient : l'abattement (7/12 soit 58 % des cas), l'anorexie (5/12 soit 42 % des cas), ainsi que des signes d'hémorragies externes (8/12 soit 67 % des cas). Ce dernier terme incluait la présence d'hématomes (4/12 soit 33 %), de plaies sanguinolentes (2/12 soit 17 %), de diarrhée hémorragique (2/12 soit 17 %), d'hémoptysie (1/12 soit 8 %) ou encore d'épistaxis (1/12 soit 8 %). Parmi les cas inclus dans l'étude, deux chats étaient référés au SIAMU par un confrère pour la prise en charge d'une anémie.

La molécule responsable de l'intoxication était connue pour 50 % des chats présentés. Il s'agissait dans cinq cas sur six de la chlorophacinone et du difénacoum dans un cas sur six.

Le taux de survie dans la population étudiée était de 100 % à l'issue de la prise en charge médicale pour une durée médiane d'hospitalisation de 2 jours [2 ; 3].

2. Prise en charge

L'hypothèse d'intoxication aux raticides anticoagulants était incluse dans le diagnostic différentiel dès lors que des signes d'hémorragie externe étaient constatés à l'examen clinique d'admission (présents chez huit chats sur 12 soit 67 % des cas et 25 chiens sur 47 soit 53 % des cas). Ils pouvaient être accompagnés ou non de signes d'anémie ou de signes d'hypovolémie incluant : la présence de muqueuses de couleur pâle ou porcelaine (signe clinique relevé chez 30 chiens sur 43 soit 70 % et chez neuf chats sur 12 soit 75 %), un TRC supérieur ou égal à deux secondes (relevé chez 19 chiens sur 41 soit 46 % et chez trois chats sur huit soit 37,5 %), une

tachycardie (présente chez sept chiens sur 42 soit 17 % et chez un chat sur 12 soit 8 %), un pouls fémoral faible ou filant (noté chez quatre chiens sur 40 soit 10 % et chez quatre chats sur 11 soit 36 %) ou au contraire un pouls fémoral bondissant (présent chez cinq chiens sur 40 soit 12,5 %) et enfin la présence de tachypnée (relevée chez 29 chiens sur 45 soit 64 % et chez huit chats sur 11 soit 73 %).

Une fois l'hypothèse d'intoxication aux AVK émise, le diagnostic passait par la réalisation d'examens complémentaires. L'examen complémentaire de choix utilisé afin de confirmer une intoxication aux raticides anticoagulants était la mesure des temps de coagulation, en particulier le TQ ainsi que le TCA (voir paragraphe précédent Bilan d'hémostase). Dans l'étude le TQ et le TCA étaient considérés comme largement augmentés, et donc compatibles avec une intoxication aux AVK, si leur valeur était supérieure à 25 % de la valeur usuelle haute. Sur 45 chiens chez qui le TQ avait été mesuré avant toute prise en charge de coagulopathie 100 % présentaient un TQ supérieur à 17,5 secondes. Le TCA avait été mesuré chez 42 chiens et parmi eux, 38/42 soit 90 % avaient un TCA supérieur à 116 secondes. Chez les chats, 12/12 avaient un TQ supérieur à 27 secondes et 11/12 soit 92 % présentaient un TCA supérieur à 144 secondes. Dès lors, les examens complémentaires permettaient d'établir une forte suspicion d'intoxication aux raticides anticoagulants. La suite de la prise en charge et en particulier la réponse au traitement à la vitamine K1 permettaient d'établir le diagnostic de certitude. Le diagnostic d'intoxication aux raticides anticoagulants était confirmé en cas de réponse favorable au traitement vitamine K1 (utilisé comme traitement d'épreuve), se traduisant par une normalisation des temps de coagulation.

Afin de confirmer ou d'infirmer une anémie, une NFS était réalisée chez les animaux suspects. Les résultats des animaux inclus dans la cohorte sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résultats d'hématocrite, d'hémoglobine et de comptage plaquettaire des chiens et des chats inclus dans l'étude : Source : Poupon Marine

Espèce	Hémoglobine (g/dl)	Hématocrite (%)	Comptage plaquettaire (x10⁹/l)
Chiens	9,3 ±3,8 (n=37)	27,3 ±11,9 (n=42)	187 [122 ;252] (n=33)
Chats	5 [3,2 ;6,4] (n=11)	13,7 [8,7 ;18,4] (n=11)	297 [219 ;442] (n=10)

a. Injection de vitamine K1

L'ensemble de la population incluse dans l'étude avait reçu en première intention une injection de vitamine K1 (VITAMINE K1 INJECTABLE TVM ®). La dose injectée était toujours de 5 mg/kg quelle que soit l'espèce prise en charge. Quant à la voie d'administration, 100 % des chiens avaient reçu une injection par voie IV. Chez les chats, 11/12 soit 92 % avaient reçu une injection par voie IV et 1 chat sur 12 soit 8 % avait reçu la vitamine K1 par voie SC faute d'accès à la voie veineuse. Sur les 59 animaux inclus dans cette étude, aucune réaction indésirable n'avait été rapportée suite à l'injection de vitamine K1.

b. Transfusion

La prise en charge choisie au sein du SIAMU diffère en ce point des autres prises en charge décrites lors d'études rétrospectives (27, 29, 33, 36, 38, 40). La démarche adoptée était la suivante. Soit l'animal intoxiqué aux AVK ne présentait pas d'anémie sévère et, dans ce cas, le traitement reçu était constitué de vitamine K1 auquel était ajouté un traitement de soutien. Soit l'animal présentait une anémie consécutive aux pertes sanguines et, dans ce cas, une transfusion était réalisée en plus du traitement à base de vitamine K1. Sur les 47 chiens inclus dans l'étude, 23/47 soit 49 %, avaient reçu pour traitement de la coagulopathie induite par l'ingestion d'AVK uniquement de la vitamine K1. Le reste de la population (24 chiens sur 47 soit 51 %) avait quant à lui reçu une injection de vitamine K1 à laquelle s'additionnait une

transfusion. Au sein de la population féline, 3/12 soit 25 % n'avaient reçu que de la vitamine K1 et 9/12 soit 75 % avaient reçu une transfusion.

Le motif de transfusion dans 100 % des cas était une anémie sévère chez l'animal. Les produits sanguins utilisés chez les chiens inclus dans l'étude étaient les suivants : sang total (22/24 soit 92 %), concentré globulaire (2/24 soit 8 %) ou auto-transfusion de sang total (3/24 soit 12,5 %). Chez les chats transfusés, 8/9 soit 89 % avaient reçu du sang total et 2/9 soit 22 % du concentré globulaire. Certains animaux avaient reçu plusieurs transfusions de produits sanguins similaires ou différents : un chien et un chat avaient reçu une transfusion de sang total et une transfusion de concentré globulaire, un chien avait reçu deux transfusions de sang total et une autotransfusion et enfin un chat avait reçu deux transfusions de sang total. Le nombre total de transfusions variait d'une à trois selon les animaux.

La première partie de notre étude consiste en une description de la population prise en charge uniquement par une injection de vitamine K1 et ne souffrant pas d'anémie. Elle contient également une étude de son taux de survie. Cette partie ne portera que sur la population canine, l'effectif de la population féline non anémiée n'ayant reçu que de la vitamine K1 étant trop faible (3 animaux) pour établir une étude statistique.

Pour la seconde partie de notre étude, nous sommes partis d'une constatation : les 22 chiens et les huit chats qui avaient reçu une transfusion de sang total lors de leur prise en charge avaient reçu par la même occasion des facteurs de coagulation contenus dans le sang total. Il nous est donc apparu pertinent de comparer deux groupes d'animaux : les animaux n'ayant reçu que la vitamine K1 (accompagnée ou non de globules rouges selon leur degré d'anémie) et les chiens ayant reçu de la vitamine K1, plus des facteurs de coagulation (plasma). Ce second groupe se rapproche alors des prises en charge décrites dans la littérature (1, 5, 14, 47, 55, 59). L'organisation de la seconde partie de l'étude présentée ici est schématisée en figure 14. L'objectif est de décrire les deux populations étudiées puis de comparer la normalisation des temps de coagulation, la survenue de complications au cours du traitement, la durée d'hospitalisation ainsi que le taux de survie entre les deux groupes.

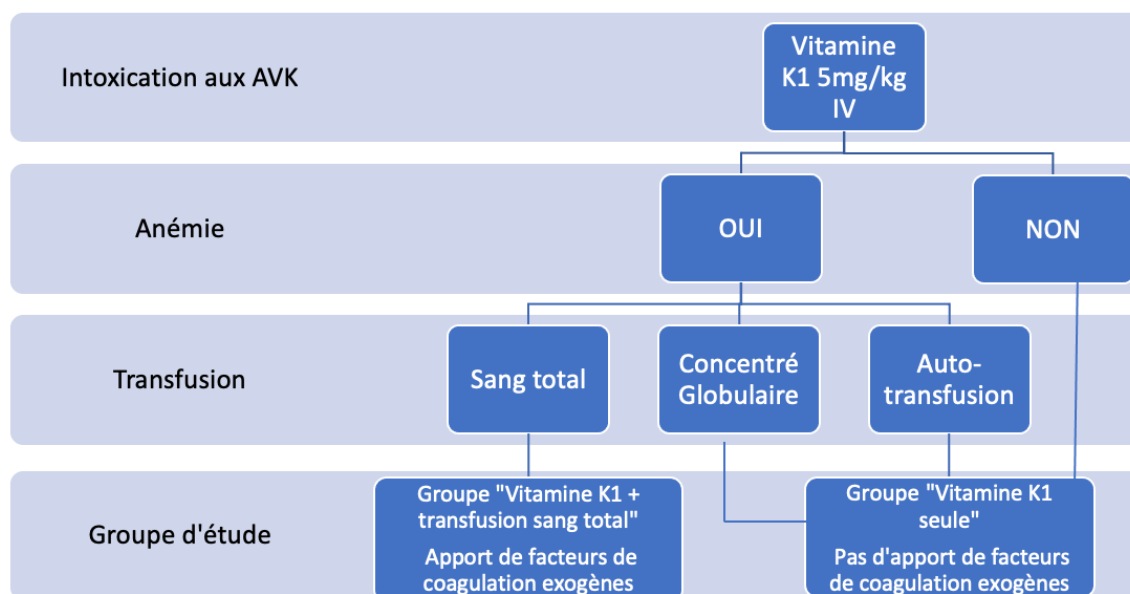


Figure 14 : Prise en charge et organisation de l'étude rétrospective présentée selon le traitement administré : Source : Poupon Marine

3. Étude du taux de survie chez les chiens non anémiés pris en charge uniquement par la vitamine K1 IV

Le groupe étudié dans cette partie n'avait donc reçu aucune transfusion dans le cadre de la prise en charge d'une intoxication aux AVK. Il était constitué de 23 chiens dont 12 femelles (sept stérilisées et cinq entières) et 11 mâles (cinq stérilisés et six entiers). L'âge médian des chiens inclus dans ce groupe était de 4 ans [1,5 ; 8]. Parmi eux, nous dénombrions 14 races différentes avec une prédominance de chiens de race Labrador (5/23 soit 22 %).

a. Examen clinique

L'élément symptomatique majeur relevé à l'examen clinique était la présence d'hémorragies chez 15 chiens sur 23 (soit 65 %) incluant : la présence d'hémoptysie (5/23 soit 22 %) d'hématomes (4/23 soit 17 %), d'épistaxis (3/23 soit 13 %), d'hématémèse (2/23 soit 9 %) et d'hématurie (2/23 soit 9 %). Concernant les constantes vitales, la fréquence cardiaque médiane relevée était de 111 bpm [95 ; 127] et la température rectale médiane était de 38,8°C [38,4 ; 39,2]. Les muqueuses étaient roses (10/21 soit 48 %) ou pâles (10/21 soit 48 %) et le TRC inférieur à deux secondes (15/19 soit 79 %) chez la majorité des chiens. Le pouls fémoral

était frappé chez 18 chiens (95 %) et bondissant chez 1 chien sur 19 (5 %) chez qui l'observation avait été faite. L'examen clinique confirmait bien que les animaux inclus ne semblaient pas souffrir cliniquement d'une anémie. Cela se justifiait de plus avec les examens complémentaires réalisés : l'hématocrite médian des chiens de ce groupe était de 34 % [26 ; 40] et le taux d'hémoglobine médian était de 11,2 g/dl [9,7 ; 13,6]. Seul un chien était catégorisé comme souffrant d'une anémie sévère avec un hématocrite de 19 %.

Au vu de leur présentation clinique, les chiens n'avaient donc reçu comme traitement d'intoxication aux AVK que de la vitamine K1 par voie IV à la dose de 5 mg/Kg. Aucune complication à la suite de l'injection n'avait été rapportée.

b. Normalisation du TQ et du TCA

Après injection de l'antidote, le TQ était normalisé dans les 30 minutes à 24 heures chez 100% des animaux traités avec une valeur médiane de 14 secondes [12 ;14]. Concernant le TCA, il était normalisé chez 11 chiens sur 17 chez qui l'analyse avait été effectuée avec une valeur médiane de 103 secondes [86 ; 138].

c. Taux de survie

A l'issue de la prise en charge, le taux de survie du groupe considéré ici s'élevait à 96 % avec 22 chiens vivants sur les 23 inclus dans ce groupe d'étude. Le seul chien décédé dans ce groupe avait succombé des suites d'hémorragies sévères de l'arbre respiratoire ayant conduit à un arrêt cardio-respiratoire au cours d'une tentative de mise en place de ventilation mécanique.

4. Comparaison de résultats selon l'administration ou non de facteurs de coagulation d'origine exogène

Afin de mener plus loin notre analyse et de statuer de l'intérêt du traitement vitamine K1 seule dans la prise en charge des animaux victimes d'intoxication aux AVK, la suite de notre

étude s'attache à comparer cette prise en charge à celle décrite dans la littérature. Elle consiste à administrer simultanément des facteurs de coagulation d'origine exogène.

a. Chez les chiens

La séparation de la population de chiens nous a mené à la création de deux sous-groupes :

- Le groupe n'ayant reçu que de la vitamine K1 comme traitement de la coagulopathie. Les animaux avaient pu recevoir une transfusion de concentré globulaire seul ou une autotransfusion. En revanche, ils n'avaient pas reçu de facteurs de coagulation d'origine exogène. Ce groupe sera nommé par la suite « vitamine K1 seule » et regroupe 25 chiens sur 47 (53 %).
- Le groupe ayant reçu de la vitamine K1 ainsi que des facteurs de coagulation. Dans l'étude présentée ici, il n'y a pas eu de transfusion de plasma mais uniquement des transfusions de sang total. Ce groupe est donc nommé « Vitamine K1+ transfusion sang total ». Il est composé de 22 chiens sur 47 (47 %).

Examen clinique

Chez les chiens, le groupe « vitamine K1 seule » était composé de 14 femelles (sept entières et sept stérilisées) et 11 mâles (six entiers et cinq castrés). Le groupe « vitamine K1+transfusion sang total » était composé de 10 femelles (sept entières et trois stérilisées) et 12 mâles (neuf entiers et trois castrés). L'âge médian était de quatre ans [0,9 ; 8] et quatre ans [1 ; 7] respectivement dans le groupe « vitamine K1 seule » et dans le groupe « vitamine K1 + transfusion sang total ». Il n'y a pas de différence significative entre les deux populations étudiées sur les critères énoncés précédemment. Nous ne relevons pas non plus de différences significatives concernant les éléments symptomatiques majeurs notés au cours de la consultation à savoir : abattement, anorexie, difficultés respiratoires, toux et hémorragies. Concernant l'examen clinique, les valeurs des paramètres sont regroupées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Constantes vitales des chiens admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine

		Vitamine K1 seule	Vitamine K1+ transfusion sang total	P value
Fréquence cardiaque (bpm)		122 [96 ; 132] (n=22)	140 [122 ;174] (n=20)	0,0045*
Température rectale (°C)		38,8 [37,7 ; 39,2] (n=23)	37,8 [36,8 ; 38,3] (n=22)	0,0054*
TRC (s)	<2	71,4 % (n=15)	35% (n=7)	
	≥2	28,6 % (n=6)	75 % (n=13)	0,0194*
Muqueuses	Roses	43,5 % (n=10)	5 % (n=1)	
	Pâles	47,8 % (n=11)	70 % (n=14)	0,0086*
	Porcelaine	4,3 % (n=1)	25 % (n=5)	
Pouls fémoral	Frappé	95,2 % (n=20)	58 % (n=11)	
	Bondissant	4,8 % (n=1)	21 % (n=4)	0,0396*
	Faible	0% (n=0)	21 % (n=4)	

Les résultats des examens complémentaires réalisés lors de la prise en charge d'urgence sont consignés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Résultats des examens complémentaires des chiens admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine

	Vitamine K1 seule	Vitamine K1+ transfusion sang total	P value
Hématocrite (%)	32 [25,5 ; 40,2] (n=22)	17,2 [14,5 ;26] (n=20)	0,0011*
Hémoglobine (g/dl)	10,2 [9,2 ; 13,8] (n=17)	6,2 [5,5 ; 9,8] (n=20)	0,0073*
Anémie sévère (Ht<20%)	13 % (n=22)	60 % (n=20)	0,022*
Plaquettes (x10⁹/l)	193 [133 ; 216] (n=15)	173 [90 ; 330] (n=18)	0,82
TQ augmenté avant traitement	100 % des cas (n=24)	100 % des cas (n=21)	1,0
TCA augmenté avant traitement	96 % des cas (n=24)	83 % des cas (n=18)	0,172

Complications

Les complications liées au traitement de l'intoxication aux AVK ont été reportées dans chaque groupe. Aucune n'a été notée dans le groupe « vitamine K1 seule ». En revanche dans le groupe « vitamine K1+ transfusion sang total » 5 chiens sur 22 soit 23 % ont manifesté des complications à la suite de la transfusion. Les complications décrites étaient : vomissements, hyperthermie, difficultés respiratoires et enfin suspicion de choc post-transfusionnel (sérum très hémolysé après transfusion). Ces réactions transfusionnelles peuvent être catégorisées en réactions de garde 1 ou 2. Aucune réaction sévère n'a été relevée chez les chiens de l'étude.

Normalisation du TQ et du TCA

L'efficacité du traitement ainsi qu'une partie de la confirmation du diagnostic d'intoxication aux AVK reposait sur la normalisation rapide du TQ et du TCA après traitement. Une mesure des temps de coagulation a été réalisée à l'admission puis un contrôle a été effectué après la prise en charge (après l'injection de vitamine K1 ou après transfusion selon le groupe). Le tableau 13 présente les résultats des temps de coagulation obtenus après traitement.

Tableau 13 : Résultats des temps de coagulation obtenus après traitement en fonction du groupe : Source : Poupon Marine

	Vitamine K1 seule	Vitamine K1+ transfusion sang total	P value
TQ après traitement (s)	14 [12 ;14] (n=25)	14 [12 ;16] (n=22)	0,458
TCA après traitement (s)	103 [84,5 ; 165,5] (n=17)	105 [73 ; 128,5] (n=17)	0,691

Après réalisation du traitement, nous observons une normalisation du TQ chez tous les chiens du groupe « vitamine K1 seule ». Deux chiens du groupe « vitamine K1+ transfusion sang total » avaient leur TQ largement diminué entre la première et la seconde mesure, cependant la valeur mesurée restait supérieure à la norme. Le TCA était normalisé chez 11 chiens sur 17 dans le groupe « vitamine K1 seule » et chez 12 chiens sur 17 dans le groupe « vitamine K1 + transfusion de sang total ». Nous ne constatons pas de différence significative en ce qui concerne la normalisation du TQ et du TCA selon la méthode de traitement utilisée.

Le temps entre l'injection de vitamine K1 et la mesure des temps de coagulation a été relevé pour chaque cas selon trois catégories : 0,5-4h ; 4-12h et 12-24h. Il n'y a pas de différence significative de temps entre l'injection de vitamine K1 et la mesure des temps de coagulation entre les deux groupes. Pour montrer la rapidité d'action de la vitamine K1 seule,

il est possible de comparer les TQ et TCA obtenus dans ce même groupe en fonction du temps écoulé entre le traitement et le contrôle. Les résultats sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Résultats des contrôles des temps de coagulation après traitement vitamine K1 seule en fonction du temps : Source : Poupon Marine

	0,5-4h	4-12h	>12h	P value
TQ après injection vitamine K1	14 [11 ; 14,5]	14 [13,5 ; 15]	12 [11 ; 14]	0,214
groupe vitamine K1 seule				
TCA après injection vitamine K1	219 [71 ; 300]	143 [94 ; 193]	100 [82 ;112]	0,269
groupe vitamine K1 seule				

Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation pour chaque groupe est résumée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Durée d'hospitalisation des chiens admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine

	Vitamine K1 seule	Vitamine K1 + transfusion sang total	P value
Durée d'hospitalisation (Jours)	2 [1 ; 2,75] (n=25)	2 [2 ; 3,25] (n=22)	0,052

L'analyse statistique ne met pas en évidence de différence significative concernant la durée d'hospitalisation selon le mode de traitement choisi. Nous constatons cependant que la P Value est très proche de 0,05 ce qui peut faire suggérer que quelques cas supplémentaires auraient été utiles afin de montrer une différence significative.

Taux de survie

Finalement, le critère de décision le plus important dans le choix du traitement était le taux de survie à l'issue de la prise en charge. Ces derniers sont consignés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Taux de survie des chiens admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine

	Vitamine K1 seule	Vitamine K1 + transfusion sang total	P value
Taux de survie	96 % (n=25)	85 % (n=20)	0,22

Dans le groupe « vitamine K1 seule », un animal sur 25 n'a pas survécu au cours de l'hospitalisation. Dans le groupe « Vitamine K1 + transfusion sang total », trois animaux sont décédés et nous ne connaissons pas le devenir de deux animaux ayant quitté le service contre avis médical. Malgré un taux de survie qui diffère de plus de 10 % entre chaque groupe, nous ne mettons pas en évidence de différence significative de taux de survie selon le traitement mis en place.

b. Chez les chats

La même méthode que chez les chiens a été utilisée pour comparer deux types de prise en charge. Le groupe « vitamine K1 seule » était constitué de quatre chats sur 12 soit 33 % (deux mâles stérilisés, un mâle entier et une femelle stérilisée) et le groupe « vitamine K1 + transfusion sang total » était composé de huit chats soit 67 % (six femelles stérilisées et deux mâles entiers). Il n'y a pas de différence significative concernant le sexe ou le statut reproducteur selon les groupes. L'âge médian dans le groupe « vitamine K1 seule » était de 9,5 ans [5 ; 11,75] ; il était de 2,25 ans [1 ; 4] dans le groupe « vitamine K1 + transfusion sang total ». Les chats inclus dans le groupe « vitamine K1 seule » étaient significativement plus âgés ($p=0,020$) que ceux du groupe « vitamine K1 + transfusion sang total ».

Examen clinique

Les éléments symptomatiques majeurs relevés au cours de l'examen clinique (abattement, anorexie, hémorragies) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes étudiés. Les constantes vitales des animaux à l'admission sont résumées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Constantes vitales des chats admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine

	Vitamine K1 seule	Vitamine K1 + transfusion sang total	P value
Fréquence cardiaque (bpm)	186 [160 ; 180] (n= 3)	150 [122 ; 190] (n=8)	0,218
Température rectale (°C)	37,8 [37,6 ; 38] (n=4)	37,3 [36,1 ; 38,6] (n=8)	1

Comme chez les chiens, les résultats des examens complémentaires réalisés à l'admission sont consignés dans le tableau 18 afin de comparer les deux groupes d'animaux.

Tableau 18 : Résultats des examens complémentaires des chats admis pour intoxication aux AVK en fonction de leur groupe de traitement : Source : Poupon Marine

	Vitamine K1 seule	Vitamine K1+ transfusion sang total	P value
Hématocrite (%)	29 [8,7 ; 45,6] (n=3)	13,6 [9,4 ; 16,8] (n=8)	0,261
Hémoglobine (g/dl)	11 [3 ; 15,8] (n=3)	4,8 [3,5 ; 5,8] (n=8)	0,358
Plaquettes (x10⁹/l)	259 [228 ; 290]	314 [207 ; 458]	0,513
TQ augmenté avant traitement	100 % des cas (n=4)	100 % des cas (n=8)	1
TCA augmenté avant traitement	100 % des cas (n=4)	87,5 % des cas (n=8)	0,666

Étant donné le faible effectif de chaque groupe, nous ne mettons pas en évidence de différence significative lors de la réalisation de l'examen clinique d'admission et des examens complémentaires. Nous pouvons tout de même noter que les valeurs d'hématocrite et d'hémoglobine du groupe « vitamine K1 + transfusion sang total » étaient bien inférieures à celle du groupe « vitamine K1 seule » suggérant une sévérité accrue du premier groupe sans démonstration statistique.

Complications

Une fois le traitement propre à chaque groupe réalisé comme décrit dans les paragraphes précédents, les complications relatives au traitement ont été observées. Aucune complication n'était à déplorer dans le groupe « vitamine K1 seule » et une seule a été mentionnée dans le groupe « vitamine K1 + transfusion de sang total ». Un abattement marqué a été noté en fin de transfusion chez le chat en question.

Normalisation du TQ et du TCA

Le TQ était normalisé après traitement chez tous les animaux du groupe « vitamine K1+transfusion sang total ». Dans le groupe « vitamine K1 seule », le TQ d'un animal sur quatre soit 25 % n'était pas dans les valeurs usuelles bien qu'une forte diminution ait été notée entre les deux mesures. Chez les animaux contrôlés, les TCA étaient tous dans les valeurs usuelles quel que soit le traitement reçu (tableau 19).

Tableau 19 : Résultats des temps de coagulation obtenus après traitement en fonction du groupe : Source : Poupon Marine

	Vitamine K1 seule	Vitamine K1+ transfusion sang total	P value
TQ après traitement (s)	17,5 [10,7 ; 46,7] (n=4)	16,5 [10,9 ; 18,7] (n=8)	0,67
TCA après traitement (s)	30,25 [14,5 ; 46] (n=2)	86 [14,2 ; 107] (n=5)	0,561

Durée d'hospitalisation

Dans le groupe « vitamine K1 + transfusion sang total », la durée médiane d'hospitalisation était de 2 jours [2 ; 3] et elle était également de 2 jours [2 ; 3,5] dans le second groupe. Nous ne mettons donc pas en évidence de différence significative (p=0,919) quant à la durée d'hospitalisation selon le traitement choisi.

Taux de survie

Le taux de survie était de 100 % quel que soit le groupe considéré. Nous ne pouvons donc pas préférer une prise en charge plutôt qu'une autre chez les chats victimes d'intoxications aux raticides anticoagulants, sur la base des données disponibles.

IV. Discussion

1. Discussion autour de la population canine

a. Population d'étude et signes cliniques

Les cas d'intoxications aux raticides anticoagulants restent des cas rares de consultation d'urgence. Entre 2010 et 2022, ce motif de consultation représente moins de 1% du nombre de consultations totales. D'après notre recherche effectuée via le logiciel hospitalier Clovis, seuls 59 animaux cliniquement atteints d'une intoxication aux raticides anticoagulants et nécessitant une prise en charge médicale ont été présentés au SIAMU. En réalité, un nombre plus important d'animaux est présenté pour ce motif mais nombre d'entre eux reçoivent un traitement éliminatoire permettant de prévenir l'apparition de signes cliniques. De plus, rappelons que de nombreux cas ont dû être exclus de notre étude pour les raisons suivantes : manque d'informations dans le dossier médical, décès rapide au cours de la prise en charge sans possibilité de diagnostic, absence de contrôle des temps de coagulation après traitement, intoxication croisée ou encore incertitudes sur le diagnostic.

Notre population d'étude canine est constituée de 24 femelles sur 47 soit 51 % et 23 mâles soit 49 %. La proportion d'animaux stérilisés, tous sexes confondus s'élève à 38 %. Par comparaison avec les autres études rétrospectives disponibles, notre population est relativement proche de celle étudiée par Sheafor et al. (29) composée de 57 % de femelles et 43 % de mâles avec un pourcentage d'animaux stérilisés de 48 %. En revanche, les études de Waddell et al. (27) ainsi que Berry et al. (28) incluent un nombre beaucoup plus important de femelles par comparaison aux mâles (respectivement 61 % et 71 % de femelles). Ceci peut s'expliquer par un attrait plus important pour la nourriture et donc par la même occasion une fréquence plus élevée d'intoxications chez les femelles et surtout les femelles stérilisées.

La race la plus retrouvée dans les cas d'intoxications aux AVK chez les chiens dans notre étude est le Labrador Retriever. Il est la victime des intoxications dans huit cas sur 47 soit 17 %. L'étude de Sheafor et al. (29) montrait déjà une prévalence plus élevée de cette race avec quatre cas d'intoxications sur 21 (19 %) survenus chez des chiens de race Labrador Retriever. Une explication génétique est disponible puisqu'il a été mis en évidence chez cette race une mutation dans le gène POMC. Elle perturbe la synthèse de β -endorphines et de β -MSH et conduit à un attrait pour la nourriture, un poids et un risque d'obésité augmentés (76). Le

comportement alimentaire des animaux de cette race pourrait donc expliquer le risque accru d'intoxication.

L'âge médian des animaux chez qui une intoxication aux AVK a été avérée est de 4 ans [1 ; 7,25] avec des valeurs s'étalant de deux mois à 12 ans le jour de la consultation. Ces valeurs sont en accord avec les études menées par Waddell et al. (27), Sheafor et al. (29) ainsi que Berry et al. (28) dans lesquelles les médianes d'âge sont respectivement 3,5 ans, 3 ans et 4,2 ans. Une recrudescence des cas d'intoxication chez les jeunes animaux pourrait être attendue du fait de leur comportement exploratoire et de leur tempérament curieux. De plus, les animaux en bas âge possèdent un poids plus faible et par conséquent la dose de toxique ingérée est plus importante pour un animal de petite taille (équivalent de 1 sachet d'AVK par rapport au poids de l'animal). Il ne s'agit cependant pas d'un critère exclusif pour écarter une suspicion d'intoxication aux AVK et le clinicien se devra d'inclure cette hypothèse dans son diagnostic différentiel quel que soit l'âge de l'animal présenté.

Dans la population étudiée, la molécule responsable de l'intoxication est connue dans seulement 13 cas sur 47 soit 28 %. Par fréquence d'apparition on retrouve en premier le difénacoum dans neuf cas sur 13 (69 %) suivi du brodifacoum (2/13 soit 15 %) et de la chlorophacinone (2/13 soit 15 %). Cela diffère des autres études rétrospectives disponibles sur les raticides anticoagulants dans lesquelles la molécule la plus souvent retrouvée est le brodifacoum (60/75 soit 80 % dans l'étude de Waddell et al. (27), 2/4 soit 50 % dans l'étude de Thomer et al. (36) et 9/21 soit 43 % dans l'étude de Sheafor et al. (29)). Ces deux molécules sont des AVK de seconde génération. Nous pouvons supposer que la différence de fréquence des intoxications est imputable à des habitudes d'utilisation et de commercialisation différentes selon les pays.

Les éléments symptomatiques majeurs retrouvés à l'examen clinique dans notre étude sont : abattement (21/47 soit 45 %), anorexie (11/47 soit 23 %), difficultés respiratoires (10/47 soit 21 %) et toux (8/47 soit 17 %). Ces quatre signes cliniques prépondérants sont les mêmes dans les études de Waddell et al. (27) ainsi que Sheafor et al. (29). Les autres anomalies majeures révélées à l'examen cliniques et lors des examens complémentaires sont :

- muqueuses de couleur pâle ou porcelaine (signe clinique relevé chez 30 chiens sur 43 soit 70%).

- TRC supérieur ou égal à deux secondes (relevé chez 19 chiens sur 41 soit 46 %).
- tachycardie (présente chez sept chiens sur 42 soit 17 %) avec une fréquence cardiaque médiane de 129 bpm.
- pouls fémoral faible (noté chez quatre chiens sur 40 soit 10 %).
- anémie chez 81 % des chiens présentés avec un hémocrite médian de 26 % [16 ; 35] et plus gravement, anémie sévère à très sévère (Ht<20 %) chez 15/42 animaux soit 36 %.
- un taux plaquettaire diminué avec une valeur médiane de 187 [122 ;252] x10⁹/l et une thrombopénie modérée à sévère chez 14 chiens sur 32 soit 44 %.

De la même manière, l'étude de Waddell et al. (27) montre des chiens intoxiqués par les AVK présentant une tachycardie (valeur médiane de 140 bpm). Les études de Sheafor et al. (29), Berry et al. (28) ainsi que Thomer et al. (36) mentionnent elles aussi la présence d'animaux anémiés à des fréquences variant de 69 % à 83 % avec des hémocrites médians compris entre 25 et 28 %. Les études de Waddell et al. (27), Berry et al. (28), Sheafor et al. (29) ainsi que Griggs et al. (40) révèlent elles aussi la présence de thrombopénie lors d'intoxications aux AVK avec des fréquences variant de 6,6 % à 69,2 %. Cette thrombopénie s'explique par une augmentation des pertes sanguines entraînant une surconsommation de plaquettes plutôt que par un problème de production, de destruction ou de séquestration. Dans la majeure partie des cas on est souvent loin de la limite des 60 000x10⁹/l plaquettes en dessous de laquelle des saignements spontanés peuvent apparaître. Il est tout de même important de rester vigilant dans le cas où un animal présente une thrombopénie accompagnée d'une augmentation des produits de dégradation de la fibrine comme décrit dans l'article de Sheafor et al. (29) afin de ne pas conclure à une coagulation intravasculaire disséminée trop hâtivement. Dans l'étude cette situation avait conduit à une administration d'héparine et par conséquent à un retard de prise en charge adaptée.

Ainsi, l'analyse de la population d'étude accompagnée des éléments symptomatiques majeurs notés à l'examen clinique puis confrontée aux études rétrospectives disponibles dans la littérature nous permet d'assurer l'adéquation et la conformité de la cohorte choisie à l'étude des intoxications aux AVK.

b. Traitement mis en place lors de la prise en charge

La prise en charge d'une intoxication aux AVK décrite dans la littérature implique toujours l'instauration d'au moins deux traitements à savoir une injection de vitamine K1 et une transfusion de produit sanguin contenant du plasma (plasma frais congelé, plasma congelé ou sang total). L'administration de produits sanguins de la lignée rouge (concentré globulaire ou sang total) est quant à elle modulée selon l'état clinique du patient.

Le tableau 20 résume les posologies et les voies d'administration des traitements selon les études.

Tableau 20 : Traitements instaurés lors d'intoxication aux raticides anticoagulants dans des études rétrospectives et cas cliniques disponibles dans la littérature (27, 29, 33, 36, 38–40, 46)

Étude	Vitamine K1		Transfusion		Remarques
	Voie d'administration	Dose	Produit sanguin utilisé	Dose	
Sheafor et al. (n=21)	PO ou SC	0,8-5 mg/kg selon la génération de raticide	-Plasma frais congelé -Sang total	Non connue	3 animaux n'ont reçu que de la vitamine K1 pour raison financière
Thomer et al. (n=4)	SC	5 mg/kg	-Plasma frais congelé	10-20 ml/kg	Concentré globulaire si anémie (10ml/Kg)
Oliver et al. (n=1)	SC	2,5 ml/kg	-Plasma congelé	11,4 ml/kg	
Padgett et al. (n=1)	SC +IV	1,3 mg/kg 1,3 mg/kg	Non administré		
Griggs et al. (n=6)	SC	2,5-5 mg/kg	-Plasma frais congelé	Non connue	1 animal n'a reçu que de la vitamine K1
Waddell et al. (n=123)	Non connue	Non connue	-Plasma frais congelé -Concentré globulaire	18,8 ml/kg 10,9 ml/kg	
Stroope et al. (n=62)	Non connue	Non connue	-Plasma frais congelé -Plasma congelé -Sang total	Non connue	14 chiens n'ont reçu que de la vitamine K1
Mooney et al. (n=4)	IV	5mg/kg	-Sang total -Plasma frais congelé	10,9 ml/kg 21,4 ml/kg	2 chiens n'ont reçu que de la vitamine K1 IV pour raisons financières

Traitement Vitamine K1

Il est important de remarquer deux grandes différences dans la prise en charge médicale des intoxications aux raticides anticoagulants. Premièrement, la voie d'administration de la vitamine K1 n'est pas identique. Dans l'étude rétrospective présentée dans ce document 100% des chiens ont reçu de la vitamine K1 par voie intra-veineuse. En revanche, parmi tous ceux présentés dans le tableau précédent, seuls les quatre animaux inclus dans l'étude de Mooney et al. (46) ont reçu une injection intra-veineuse de vitamine K1. Il est alors nécessaire de s'interroger sur les raisons de ce non-usage et plusieurs justifications sont disponibles dans la littérature. D'une part, la description de chocs allergiques est un frein à l'administration de vitamine K1 par voie intra-veineuse. Dans l'étude de Mooney et al. (46) portant sur quatre chiens ayant reçu comme traitement de leur intoxication aux AVK de la vitamine K1 par voie intra-veineuse, deux animaux sur quatre (50 %) ont présenté une réaction anaphylactoïde à la suite de l'injection se manifestant par :

- Des démangeaisons de la face ainsi que des membres antérieurs chez un chien 15 minutes après le début de l'injection prises en charge par injection de chlorphéniramine 10 mg, puis poursuite de l'injection de vitamine K1 IV. L'auteur constate un arrêt des manifestations cliniques de réaction anaphylactoïde au bout de 20 minutes.
- Des démangeaisons faciales, un gonflement du museau, et de l'urticaire survenus trois minutes après le début de l'injection chez un second chien, et traités avec de la chlorphéniramine injectée par voie intra-musculaire.

Il est important de noter que l'administration sous-cutanée n'est pas dénuée de tous risques puisque l'étude de Sheafor et al. (29) décrit l'apparition d'urticaire associé à un œdème facial après injection de vitamine K1 par voie sous-cutanée. Cependant, l'animal avait également reçu une transfusion de sang total donc on ne sait pas quel était le véritable responsable de la réaction.

D'après la publication de Mi et al. (61) l'observation de cette réaction anaphylactoïde est causée par l'agent solubilisant la vitamine K1 présent sous forme de crémophors. En effet, il est démontré dans cette même étude que lors de l'injection du crémophor seul (nommé tween 80), la réaction anaphylactoïde était observée alors qu'elle ne l'était pas lors d'injection

de vitamine K1 seule. Pour contourner le risque de réactions anaphylactoïdes, les scientifiques ont tenté de trouver des solutions tout en utilisant la même préparation commerciale de vitamine K1 contenant le même agent solubilisant. Il a été démontré que le degré de réaction anaphylactoïde était fortement corrélé à la dose de solubilisant administrée. Ainsi, l'équipe de Mi et al. (77) a tenté de déterminer la plus petite dose de vitamine K1 efficace pour contrer la coagulopathie induite lors de déficience en vitamine K1. Cependant le modèle utilisé était plutôt éloigné de la réalité puisque la déficience en vitamine K1 était induite par la soumission à un régime alimentaire pauvre en vitamine K1 ainsi que l'administration de gentamicine. La gentamicine prive les bactéries de la flore intestinale de production de vitamine K2. De plus, les injections de vitamine K1 étaient effectuées pendant sept jours consécutifs. L'auteur a ainsi démontré qu'une dose de 0,01 mg/kg était efficace pour rétablir les paramètres de la coagulation chez le rat.

Dans notre étude, aucune réaction anaphylactoïde n'a été rapportée dans les comptes-rendus cliniques. Ceci est entièrement à relier à la forme de vitamine K1 injectable utilisée et surtout à l'agent solubilisant. En effet, dans toutes les études décrites ci-dessus la vitamine K1 employée est la vitamine K1 10 mg/mL Koagulon[®] utilisant un crémophor comme solubilisant. Or, dans notre étude, la vitamine K1 utilisée est la VITAMINE K1 INJECTABLE TVM[®] dans laquelle l'agent solubilisant est sous forme de micelles, ce qui explique l'absence de survenue de réaction anaphylactoïde. En corrélation avec les observations faites dans notre cohorte, nous pouvons citer l'étude de Pereira et Williams (78) menée en humaine entre 1974 et 1995. Elle a été réalisée suite à la sortie d'une nouvelle forme de vitamine K1 solubilisée grâce à des micelles (équivalente à la vitamine K1 TVM[®]) nommée Konakion MM. Le but de cette étude est de décrire et comparer le nombre de réactions indésirables après utilisation de cette nouvelle formulation par comparaison avec l'ancienne (nommée Konakion et utilisant un crémophor solubilisant comme la forme Koagulon en médecine vétérinaire). Sur cette période, l'auteur estime que les prescriptions de Konakion et Konakion MM confondues ont été effectuées sur près de 635 millions d'adultes et 728 millions d'enfants. Au total, 404 réactions indésirables ont été décrites chez 286 patients dont 96 % étaient associées à la forme Konakion et 4 % à la forme Konakion MM (n=17). Parmi les réactions associées à la nouvelle formulation, 76 % (n=13) étaient des réactions mineures se traduisant par une réaction au point d'injection.

Toujours dans l'objectif de démontrer l'innocuité de la vitamine K1 solubilisée grâce à des micelles, nous pouvons citer à nouveau l'étude de Mi et al. (77) dans laquelle l'utilisation de cette forme n'a pas conduit à l'apparition de réaction anaphylactoïde.

Enfin, dans une présentation réalisée au 23^e congrès ECVIM-CA en 2013 (79) et non publiée par la suite, l'équipe de M. Senzolo a rapporté les résultats d'une étude réalisée sur 73 chiens chez qui une intoxication aux AVK était avérée. La prise en charge était similaire à la nôtre et consistait en une administration de vitamine K1 IV de la forme microémulsion à la dose de 5 mg/Kg chez tous les animaux sans administration concomitante de plasma. Aucune réaction adverse n'a été décrite.

Ainsi, l'ensemble de ces références permet de justifier la démarche adoptée dans notre étude qui consiste en l'administration de vitamine K1 par voie intra-veineuse. En utilisant de la vitamine K1 injectable solubilisée grâce à des microémulsions, nous pouvons supposer l'innocuité de cette voie d'administration. Nous regrettons cependant le manque d'informations disponibles dans notre étude sur le temps mis pour injecter la vitamine K1 et la méthode employée (injection de vitamine K1 pure ou dilution comme dans l'étude de Mooney et al (46) où la vitamine K1 à 5 mg/kg est diluée dans 20ml de glucose 5 % et administrée sur une durée de 15 minutes).

La seconde raison pour laquelle la vitamine K1 est très peu utilisée par voie intra-veineuse est que l'efficacité de cette voie ne fait pas l'unanimité. Pourtant, dans notre étude nous constatons que quel que soit le temps après lequel on mesure le TQ suite au traitement (0,5-4h, 4-12h ou > 12h) il n'y a pas de différence significative. Ceci suggère que la normalisation du TQ survient moins de quatre heures après le traitement vitamine K1. D'après plusieurs références bibliographiques (47, 55, 75), 4 à 12h sont nécessaires pour que la vitamine K1 à elle seule réverse la coagulopathie induite par l'intoxication aux AVK. Cependant, ces propos ne se basent sur aucune étude disponible et des difficultés sont rencontrées lors de la recherche d'arguments fiables.

Au regard d'études ou de cas cliniques publiés et en adéquation avec nos observations, ces affirmations peuvent être modulées. En médecine humaine, les travaux de Sahai et al. (80) prouvent que chez des patients présentant des saignements n'engageant pas leur pronostic

vital et induits par un traitement à base de warfarine, on peut envisager un traitement à base de vitamine K1 seule sans apport de plasma ou de PCC (Prothrombin Complex Concentrate). Le traitement ainsi effectué permet une normalisation en deux à cinq heures des paramètres de l'hémostase.

En médecine vétérinaire, l'étude de Mooney et al. (46), portant sur quatre chiens victimes d'intoxication aux AVK et traités avec de la vitamine K1 administrée par voie intraveineuse, montre une normalisation du TQ une heure après injection de vitamine K1. Dans le même cadre de traitement, les travaux de l'équipe de Senzolo et al. (79) démontrent une diminution significative des TQ et des TCA entre l'injection de vitamine K1 par voie intraveineuse à T0 et le contrôle quatre heures plus tard (T4). De même, une diminution significative des temps de coagulation est constatée entre T4 et T8. De plus, aucun signe de saignement évident n'a été noté à partir de quatre heures après l'instauration du traitement.

D'autres cas plus anecdotiques et portant sur un animal unique sont rapportés dans la littérature et offrent des arguments supplémentaires quant à l'efficacité de la vitamine K1 administrée par voie intra-veineuse. Le cas décrit par Padgett et al. (39) concerne une chienne Berger Australien de 17 mois chez qui une hémorragie utérine d'origine indéterminée a été diagnostiquée par son vétérinaire traitant. Il lui administre 1,3 mg/kg de vitamine K1 par voie SC et 1,3 mg/kg de vitamine K1 par voie IV ainsi qu'un traitement antibiotique. Elle est présentée le jour même à l'hôpital de l'université vétérinaire de Washington (on ne connaît pas l'intervalle de temps exact mais probablement moins de 12h) où un contrôle des temps de coagulation montre un TQ dans les normes et un TCA légèrement augmenté. L'ovario-hystérectomie est réalisée sans complications. Cependant, au troisième jour post-opératoire un contrôle des temps de coagulation est effectué et met en évidence un TQ et un TCA fortement augmentés. Il est important de noter qu'aucun traitement à base de vitamine K1 n'avait été réalisé entre l'administration chez le vétérinaire traitant et le jour trois de l'hospitalisation. Une suspicion d'intoxication aux raticides anticoagulants est dès lors émise puis confirmée par analyse toxicologique. Par la suite un traitement avec 2,2 mg/kg de vitamine K1 SC BID et une transfusion de plasma a été instauré et a conduit à une amélioration clinique. L'hémorragie utérine a donc été causée par une intoxication aux raticides anticoagulants. L'injection unique de vitamine K1 réalisée par le vétérinaire a suffi pour

rétablir les valeurs des paramètres de la coagulation et permettre une intervention chirurgicale sans complications.

Enfin, l'intérêt de la voie intra-veineuse trouve sa justification dans la pharmacocinétique. Le RCP de la VITAMINE K1 INJECTABLE TVM[®] (64) utilisée par voie IV indique que la biodisponibilité de la molécule est de 100 % et qu'une heure après administration IV la vitamine K1 est détectée dans le foie (à 90 % sous forme inchangée). Par comparaison, lors d'administration par voie orale, la molécule est absorbée dans le tube digestif chez les monogastriques via les vaisseaux lymphatiques mais seulement en présence de sels biliaires. L'absorption orale de vitamine K1 est donc significativement améliorée en cas d'administration concomitante avec un repas riche en graisses. La biodisponibilité est quatre à cinq fois supérieure lors d'administration en même temps qu'un repas mais elle n'est alors que d'environ 50 % (81, 82). La prise alimentaire étant fortement déconseillée chez un animal débilité, il est aisé de comprendre l'intérêt de la voie intra-veineuse dans ce cas, permettant une meilleure biodisponibilité et une simplicité d'exécution.

Ainsi, toutes ces études sont en faveur d'une efficacité satisfaisante et rapide de la vitamine K1 utilisée par voie intra-veineuse permettant à elle seule la résolution des coagulopathies induites par une intoxication aux raticides anticoagulants. Du fait du caractère rétrospectif de l'étude présentée, nous pouvons déplorer le manque de régularité dans le contrôle des temps de coagulation ainsi que le manque de précision des informations consignées dans les comptes-rendus. Une étude prospective incluant la mesure des temps de coagulation à un intervalle de temps défini après l'injection de vitamine K1 serait très utile pour démontrer la normalisation effective du TQ et du TCA rapidement après injection de vitamine K1 seule.

Transfusion

La première partie de notre étude portant sur l'analyse du taux de survie chez les chiens non anémiés pris en charge uniquement par la vitamine K1 IV n'est pas concernée par cette discussion.

A compter de cette étape de la prise en charge, une grande dichotomie est à faire au sein de la seconde partie de notre étude concernant la comparaison de résultats selon le traitement administré. Soit les animaux admis n'ont reçu qu'une administration de vitamine K1 pour la prise en charge de leur coagulopathie, soit de la vitamine K1 accompagnée d'une transfusion de facteurs de coagulation. Ceci nous a mené à la création de deux groupes d'animaux à savoir « vitamine K1 seule » et « vitamine K1+ transfusion sang total » nous permettant de comparer les deux prises en charge.

Dès lors, nous devons noter un biais entre les deux populations étudiées. En effet, le critère utilisé pour la réalisation d'une transfusion est la présence d'une anémie sévère ou non. De ce fait, le groupe « vitamine K1 + transfusion sang total » inclus des cas plus sévères que le groupe « vitamine K1 seule » (hormis les cas ayant reçu uniquement du concentré globulaire ou une autotransfusion). Ceci s'observe dans les résultats obtenus au cours de la prise en charge. La fréquence cardiaque était significativement plus élevée dans le groupe « vitamine K1 + transfusion sang total » que dans le groupe « vitamine K1 seule ». La température rectale ainsi que l'hématocrite et l'hémoglobine étaient quant à elles significativement plus basses dans le groupe « vitamine K1+transfusion sang total » que dans le groupe « vitamine K1 seule ». De plus, nous observons plus fréquemment un pouls fémoral bondissant, des muqueuses pâles, des muqueuses porcelaines, un TRC supérieur ou égal à deux secondes et moins fréquemment un pouls fémoral frappé ou des muqueuses roses dans le groupe « vitamine K1 + transfusion sang total » que dans le groupe « vitamine K1 seule ». Nous retrouvons ainsi significativement plus d'animaux présentant une anémie sévère à très sévère dans le groupe « vitamine K1+ transfusion sang total » (60 %) que dans le groupe « vitamine K1 seule » (13 %). Parmi les trois animaux du groupe « vitamine K1 seule » présentant une anémie sévère et n'ayant pas eu de transfusion de sang total, un a reçu une transfusion de concentré globulaire, un autre une autotransfusion de sang total et le dernier n'a rien reçu et a survécu.

Tous ces éléments cliniques montrent que les deux groupes comparés ne sont pas équivalents, notamment avec la présence de signes cliniques d'anémie voire de choc hypovolémique plus fréquents dans le groupe « vitamine K1 + transfusion sang total ». Il aurait été intéressant de calculer l'APPLE score (83) des chiens afin d'objectiver si la sévérité clinique était différente entre les deux groupes. Cependant, beaucoup de données étant manquantes

(albumine, bilirubine, lactatémie, saturation en oxygène), nous ne sommes pas parvenus à son calcul.

D'après les résultats présentés dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de différence significative en ce qui concerne la normalisation du TQ et du TCA selon la méthode de traitement utilisée. Parmi tous les animaux traités, seuls deux chiens du groupe « vitamine K1 + transfusion sang total » ont leur TQ supérieur à la norme bien que largement diminué entre la première et la seconde mesure. Sinon, tous les autres chiens ont leur TQ normalisé dans les 30 minutes à 24h après traitement quel que soit le groupe. Ceci montre bien l'efficacité du traitement vitamine K1 seule contrairement à ce qui est cité dans la littérature. Les résultats sont en accord avec l'étude de Sheafor et al. (29) dans laquelle un contrôle des temps de coagulation est effectué entre 14h et quatre jours après le traitement chez neuf patients. Tous les résultats obtenus étaient dans les normes. Parmi les animaux traités, un chien n'a reçu que de la vitamine K1 comme traitement et le TQ était normalisé 28h après l'injection. De même, dans l'étude de Mooney et al. (46), une normalisation du TQ est constatée une heure après l'injection intra-veineuse de vitamine K1 ce qui justifie son efficacité seule sans administration de plasma.

Le choix des produits sanguins utilisés est discutable. En effet, dans notre étude lors d'anémies sévères, le produit le plus souvent utilisé est le sang total. Nous ne disposons d'ailleurs que très rarement de la dose administrée. Au contraire, seulement un animal sur 24 ayant reçu une transfusion ayant pour motif une anémie n'a reçu que du concentré globulaire. Du fait du caractère rétrospectif de notre étude, et du faible nombre de cas n'ayant reçu que du concentré globulaire pour la prise en charge d'une anémie dans le cadre d'intoxication aux AVK, il est difficile de caractériser l'influence du produit sanguin utilisé sur la rapidité de résolution des signes cliniques ainsi que la durée d'hospitalisation. Plus précisément, dans le cadre de notre étude rétrospective, nous ne pouvons pas objectiver dans quelle mesure des animaux sévèrement atteints cliniquement et pris en charge uniquement par de la vitamine K1 et du concentré globulaire sans apport de facteurs de coagulation auraient survécu à la prise en charge. A contrario, nous ne pouvons pas connaître l'effet du plasma seul (temps nécessaire pour que le TQ et le TCA soient dans les normes) dans la prise en charge d'une

coagulopathie induite par les AVK puisque l'administration est toujours concomitante à l'administration de vitamine K1.

Enfin, il serait intéressant d'objectiver l'intérêt des auto-transfusions dans la prise en charge des animaux intoxiqués par les AVK. Elles permettent dans ce cas un apport de composés de la lignée rouge uniquement mais facilement disponibles. De plus, cette méthode permet de s'affranchir des tests de compatibilité sanguine ainsi que du risque de réactions transfusionnelles et de transmission d'agents infectieux. Le coût de l'intervention est ainsi fortement diminué et les seuls risques décrits dans l'étude de Higgs et al. (70) sont : hémolyse, hypocalcémie et prolongation des temps de coagulation.

Toutes ces pistes seraient à étudier dans le cadre d'une étude prospective contenant les groupes suivants :

- Traitement vitamine K1 IV seule chez des animaux non anémiés
- Traitement plasma seul chez des animaux non anémiés (puis relai vitamine K1 per os)
- Traitement vitamine K1 IV + concentré globulaire chez des animaux anémiés
- Traitement vitamine K1 IV + autotransfusion chez des animaux anémiés
- Traitement vitamine K1 IV + transfusion sang total chez des animaux anémiés

La normalisation des temps de quick et de céphaline activée constatée n'étant pas différente entre les groupes « vitamine K1 seule » et « vitamine K1 + transfusion sang total », ceci remet en cause le recours systématique à des facteurs de coagulation d'origine exogène dans la prise en charge des coagulopathies induites par une intoxication aux AVK. Cette remise en cause est d'autant plus justifiée que l'administration d'un produit sanguin contenant des facteurs de coagulation (plasma frais congelé, plasma congelé ou sang total) est une procédure contraignante qui nécessite :

- Une étape de décongélation du plasma en cas d'utilisation de plasma frais congelé ou de plasma congelé.
- La réalisation de tests pré-transfusionnels.
- Une surveillance accrue lors de la réalisation de la transfusion avec relevé des constantes vitales à intervalles de temps réguliers.

A cela s'ajoute le risque de réactions transfusionnelles. Dans notre étude, 5 réactions indésirables ont été notées à la suite de la transfusion chez 22 animaux soit 23 % de complications. A l'inverse aucune complication n'est notée dans le groupe « vitamine K1 seule ». Dans la littérature, peu de réactions transfusionnelles sont décrites lors de l'administration de plasma. L'article de Snow et al. (84) décrit 3 réactions indésirables sur 308 transfusions de plasma réalisées soit 0,001 % de complications. Cette notion est à bien nuancer avec l'administration de sang total ou de concentré plaquettaire lors desquelles le nombre de complications est plus important. L'article de Bruce et al. (85) rapporte 22 % de complications lors de la transfusion de concentré globulaire. Cette même étude rapporte 8 % de complications lors de la transfusion de plasma.

Ainsi, il serait peut-être préférable dans le futur d'adopter une démarche adaptée à la clinique de l'animal. C'est ce qui a été réalisé dans notre étude et celle de Stroope et al. (33). La décision de transfusion est prise par le clinicien en fonction de l'état général de l'animal et en accord avec le propriétaire tout en respectant des contraintes de coût. Une dimension médico-économique aurait pu être incluse à notre étude afin de justifier l'intérêt de la prise en charge par de la vitamine K1 seule par son faible coût. Cependant, les comptes-rendus cliniques étant régulièrement mal renseignés, on ne connaît pas assez fréquemment le nombre d'injections de vitamine K1 réalisées. Ces dernières représentent en effet la plus grosse partie du coût de la prise en charge puisque 1 ml de vitamine K1 (soit 10 mg) coûte 4,65 € TTC, soit pour un chien de 20 kg un coût de 46,5€ TTC par injection.

c. Durée d'hospitalisation

Dans notre étude, la durée d'hospitalisation médiane de chaque groupe étudié est de deux jours. Nous ne mettons pas en évidence de différence significative malgré la sévérité variable des cas entre les groupes. Ces valeurs sont inférieures à celles énoncées dans les études publiées. La durée d'hospitalisation médiane est de 2,7 jours dans l'étude de Waddell et al. (27), 3 jours dans l'étude de Sheafor et al. (29) et 1,5 jours dans l'étude de Stroope et al. (33). Le plus souvent, la durée d'hospitalisation est prolongée en cas de lésions pulmonaires graves et de nécessité d'apport en oxygène pour compléter le traitement.

d. Taux de survie

Concernant la première partie de l'étude excluant tous les animaux anémiés et donc tous les cas sévères le taux de survie s'élève à 96 %.

Dans la seconde partie de l'étude rétrospective présentée dans ce document, nous ne mettons pas en évidence de différence significative du taux de survie selon le traitement administré. Cependant, le taux de survie du groupe « vitamine K1 + transfusion sang total » qui est de 85 % est inférieur au taux de survie du groupe « vitamine K1 seule » qui s'élève à 96 %. Cela peut entièrement s'expliquer par la sévérité moindre des cas inclus dans le groupe « vitamine K1 seule ». Dans l'hypothèse de la réalisation d'une future étude prospective, si on fixe un seuil de taux de survie à 80 %, on pourra démontrer une différence significative de survie entre les traitements (s'il y en a une) si le nombre total d'animaux inclus dans l'étude est au minimum de 88.

Les taux de survie des groupes « vitamine K1 seule » ainsi que des chiens non anémiés traités par de la vitamine K1 seule sont proches des 100 % rapportés par Senzolo et al. (79) où le traitement administré est identique. De même dans l'étude de Mooney et al. (46) deux chiens n'ont reçu que de la vitamine K1 par voie intra-veineuse et tous les deux ont survécu. En revanche, dans l'étude de Stroope et al. (33) parmi les 14 animaux n'ayant reçu que de la vitamine K1 pour la prise en charge de l'intoxication aux AVK seuls huit ont survécu soit un taux de survie de 43 %. Dans les études où la prise en charge consistait en une administration de vitamine K1 accompagnée d'apport de facteurs de coagulation d'origine exogène, les taux de survie se rapprochent de ceux de notre étude. Il est de 83 % dans l'étude de Sheafor et al. (29), de 77 % dans l'étude de Berry et al. (28) de 87 % dans l'étude de Stroope et al. (33), de 99 % dans l'étude de Waddell et al. (27) et enfin de 100 % dans les études de Thomer et al. (36) et Griggs et al. (40). Le graphique de la figure 15 résume les résultats des différentes études. Ainsi, grâce à notre première partie d'étude portant sur un traitement unique de vitamine K1 sans transfusion, on obtient un taux de survie très satisfaisant et comparable à ceux de la littérature à sévérité clinique égale (pas de nécessité de transfusion de globules). La limite établie à 93 % correspond à la moyenne arithmétique des taux de survie présentés dans les études rétrospectives et les cas cliniques disponibles dans la littérature.

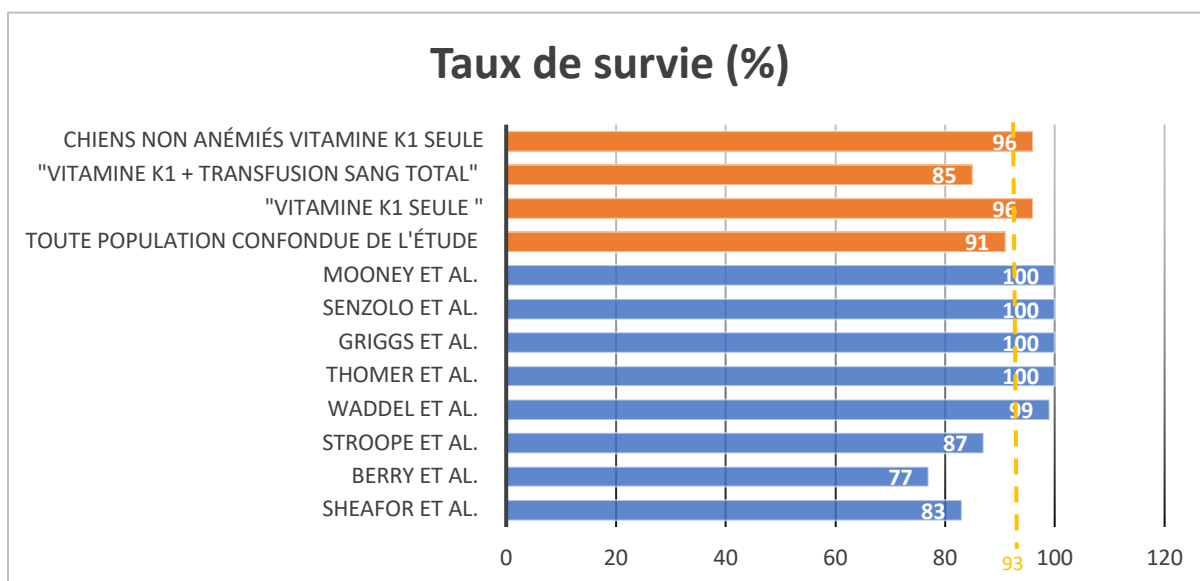


Figure 15 : Taux de survie de l'étude rétrospective présentée comparé aux données de la littérature(27–29, 33, 36, 40, 46, 79) : Source : Poupon Marine

La limite établie à 93% correspond à la moyenne arithmétique des taux de survie présentés dans la littérature.

Cependant, le taux de survie est un critère difficilement interprétable puisqu'il dépend de la réalisation d'euthanasies ou non et de leurs justifications (dégradation de l'état général ou défaut de moyens financiers). De plus, il est influencé par de nombreux facteurs tels que le délai entre l'intoxication et la prise en charge. Il est également fortement corrélé avec la sévérité des lésions comme la présence d'hémorragies cavitaires ou de lésions pulmonaires. Ces facteurs ne sont cependant que très rarement rapportés dans les comptes-rendus de notre étude, limitant l'interprétation possible des données. Dans le cadre d'une étude prospective il serait intéressant de systématiser la réalisation d'examen complémentaires tels que des échographies A et T POCUS ainsi que des radiographies thoraciques. Le but serait de caractériser les lésions présentes et d'objectiver la présence ou non de lésions aggravées. L'objectif serait alors de classer les animaux comme sévèrement atteints ou non.

2. Discussion autour de la population féline

a. Population d'étude et signes cliniques

La taille de la population d'étude chez les chats ainsi que le faible nombre d'études rétrospectives disponibles dans cette espèce limitent la variété de commentaires et de discussions possibles.

Notre population d'étude est constituée d'une majorité de femelles, toutes stérilisées (sept au total) et de cinq mâles dont trois entiers et deux castrés. Dans l'étude de Kohn et al. (44) la proportion entre mâles et femelles était inversée ce qui ne permet pas de conclure à un risque d'exposition plus important selon le sexe ou le statut reproducteur de l'animal. L'âge médian des animaux inclus dans notre cohorte est de quatre ans avec des valeurs allant de six mois à 11 ans. Comme au sein de la population de chiens, l'âge n'est donc pas un critère permettant d'exclure l'hypothèse d'intoxication aux AVK chez les chats. Les anomalies cliniques les plus fréquemment rencontrées sont la présence de muqueuses pâles (signe présent chez 75 % des animaux de notre étude et 86 % des animaux de l'étude de Kohn et al. (44)), une anémie modérée à sévère (relevé chez 73 % des animaux de notre étude et 86 % des animaux de l'étude de Kohn et al. (44)) ainsi qu'une tachycardie (2/7 chats dans l'étude de Kohn et al. (44) soit 29 % et 1/12 chats dans notre étude soit 8 %). Dans tous les cas, 100 % des animaux présentés avaient un TQ supérieur à 100 secondes et un TCA très augmenté.

b. Prise en charge

Contrairement à la population canine étudiée précédemment, la prise en charge choisie dans l'étude de Kohn et al. (44) est similaire à la nôtre. Elle consiste en une administration de vitamine K1 à une dose variant de 3,7 à 5 mg/kg à laquelle s'ajoute une transfusion de sang total si l'animal présente des signes évidents d'anémie ou de saignements sévères. La seule différence est la voie d'administration de la vitamine K1. Elle est injectée par voie intra-veineuse (ou sous-cutanée dans 1 cas) dans notre étude et par voie sous-cutanée ou per os dans l'étude de Kohn et al. (44)

Nous avons donc souhaité par la suite statuer sur l'intérêt de chaque prise en charge en comparant les normalisations des temps de coagulations, les durées d'hospitalisation ainsi que les taux de survie selon que l'animal ait reçu soit de la vitamine K1 soit de la vitamine K1 plus des facteurs de coagulation. Au vu du faible nombre d'animaux inscrits dans la cohorte,

nous ne mettons pas en évidence de différence significative de résultat selon la prise en charge adoptée. Dans les deux études citées ici, tous les temps de coagulation sont améliorés lors d'une première mesure effectuée au plus 24h après le début de la prise en charge. Tous les chats inclus dans notre étude ou dans celle de Kohn et al. (44) ont survécu à une intoxication aux raticides anticoagulants. Nous ne pouvons donc pas conclure sur l'intérêt d'une prise en charge plutôt qu'une autre lors du traitement de chats intoxiqués par des raticides anticoagulants. Le caractère rétrospectif de notre étude est sa principale limite du fait du faible nombre de cas présentés. Nous pouvons donc dès lors percevoir l'intérêt de la réalisation d'une étude prospective sur ce sujet.

CONCLUSION

Les intoxications aux rodenticides anticoagulants anti-vitamine K (AVK) sont à l'origine de saignements spontanés capables de mettre en péril la vie de l'animal. Dès lors, il s'avère nécessaire de mettre en place le plus rapidement possible un traitement présentant une bonne efficacité et une bonne innocuité. La simplicité d'exécution et le coût sont également des critères importants à prendre en compte. Après une synthèse bibliographique sur les intoxications aux AVK incluant la classification des molécules, leur mode d'action, une étude clinique des intoxications, la prise en charge thérapeutique ainsi que le pronostic ; nous avons recensé les cas de chiens et chats admis au SIAMU (Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence) de VetagroSup pour intoxication aux rodenticides anticoagulants entre 2010 et 2022, puis analysé les données. Cette étude rétrospective renseigne les traitements médicaux décrits lors de la prise en charge de chiens et chats intoxiqués par un rodenticide anticoagulant. Elle a été menée sur une cohorte de 59 animaux dont 47 chiens et 12 chats. L'étude a été conduite en deux parties. La première consiste en une étude de la population canine non sévèrement atteinte cliniquement et non anémiée ; prise en charge, en urgence, par une injection de vitamine K1 seule. La seconde partie porte sur une comparaison de deux méthodes différentes de prise en charge d'urgence. L'une consistant en l'administration de vitamine K1 seule ; l'autre consistant en une administration de vitamine K1 accompagnée de transfusion de facteurs de coagulation.

D'après nos résultats, une injection intraveineuse de vitamine K1 à 5mg/kg, sans transfusion sanguine, permet une résolution de la coagulopathie des chiens et des chats peu sévèrement cliniques d'une intoxication par les AVK (absence d'anémie sévère à très sévère). Le pronostic est bon et comparable à celui décrit dans la littérature, malgré l'absence de transfusion de facteurs de coagulation. De plus, aucun effet secondaire n'est rapporté suite à une injection intraveineuse de vitamine K1.

Une étude prospective sur un nombre de cas plus important permettrait d'affiner les connaissances sur le sujet. Il serait intéressant de déterminer le temps mis par la vitamine K1 pour normaliser les temps de quick et de céphaline activée, en mesurant ces paramètres à intervalles de temps précis après l'administration de vitamine K1. De plus, comparer le taux de survie dans deux groupes de traitement à sévérité clinique égale en évaluant l'APPLE (Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation) score serait pertinent afin de quantifier la sévérité clinique. Le but serait de montrer que le taux de survie est identique à sévérité clinique égale. Enfin, le coût d'une transfusion sanguine étant important, il serait pertinent de réaliser une étude médico-économique sur le sujet.

BIBLIOGRAPHIE

1. MURPHY, M.J. Chapter 46 - Anticoagulant Rodenticides. In: GUPTA, R. C. (éd.) (2018). *Veterinary Toxicology*. Hopkinsville: Academic Press, pp. 583-612. ISBN 978-0-12-811410-0.
2. COLVIN, H. W., WANG, W. (1974). Toxic effects of warfarin in rats fed different diets. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 28(3), pp. 337-348. DOI 10.1016/0041-008X(74)90219-1.
3. KLAASSEN, C. D. (éd.). (2019) *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. Ninth edition. New York: McGraw-Hill Education, 1127p. ISBN 978-1-259-86375-2. RA1211
4. CAMPBELL, A., CHAPMANN, M. Anticoagulant Rodenticides. In: (2000) *Handbook of Poisoning in Dogs and Cats*. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, pp. 64-73. ISBN 978-0-470-69901-0.
5. MURPHY, M. J. (2002). Rodenticides. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 32(2), pp. 469-484. DOI 10.1016/S0195-5616(01)00003-1.
6. Légifrance. Arrêté du 20 avril 2017 pris en application de l'article R. 522-16 du code de l'environnement et relatif aux conditions d'utilisation de certaines catégories de produits biocides [en ligne]. URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034539667>. [Consulté le 10/01/2023]
7. GAMELIN, L., HARRY, P., (2005). Rodenticides. *EMC - Toxicologie-Pathologie*, 2(3), pp. 89-97. DOI 10.1016/j.emctp.2005.05.001.
8. MAGAGNOLI, M., MASCI, G., CASTAGNA, L., PEDICINI, V., PORETTI, D., MORENGHI, E., BRAMBILLA, G., SANTORO, A. (2006). Prophylaxis of central venous catheter-related thrombosis with minidose warfarin in patients treated with high-dose chemotherapy and peripheral-blood stem-cell transplantation: Retrospective analysis of 228 cancer patients. *American Journal of Hematology*, 81(1), pp. 1-4. DOI 10.1002/ajh.20512.
9. SMITH, G.F., NEUBAUER, B.L., SUNDBOOM, J.L., BEST, K.L., GOODE, R.L., TANZER, L.R., MERRIMAN, R.L., FRANK, J.D., HERRMANN, R.G. (1988). Correlation of the in vivo anticoagulant, antithrombotic, and antimetastatic efficacy of warfarin in the rat. *Thrombosis Research*, 50 (1), pp. 163-174. DOI 10.1016/0049-3848(88)90184-3.
10. SUN, C., ZHAO, W., WANG, X., SUN, Y., CHEN, X. (2020). A pharmacological review of dicoumarol: An old natural anticoagulant agent. *Pharmacological Research*, 160, pp. 105-193. DOI 10.1016/j.phrs.2020.105193.
11. SUBOTA, V., MIRKOV, I., DEMENESKU, J., POPOV ALEKSANDROV, A., NINKOV, M., MILEUSNIC, D., KATARANOVSKI, D., KATARANOVSKI, M. (2016). Transdermal toxicity of topically applied anticoagulant rodenticide warfarin in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 41, pp. 232-240. DOI 10.1016/j.etap.2015.12.006.

12. LEVINE, WG. Oral anticoagulants. In: (1975) *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillan, pp.1507-1545
13. PLUMB, D.C. Warfarin Sodium. In: (2015) *Plumb's veterinary drug handbook*. Ames, Iowa : John Wiley & Sons, pp. 1097-1098. ISBN 978-1-118-91193-8.
14. BULLOCK, J., LYNCH, A. Rodenticide Toxicity. In: (2018) *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, pp. 841-845. ISBN 978-1-119-02899-4.
15. YU, C. C., ATALLAH, Y. H., WHITACRE, D. M. (1982). Metabolism and disposition of diphacinone in rats and mice. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 10 (6), pp. 645-648.
16. WATT, B. E., PROUDFOOT, A. T., BRADBERRY, S. M., VALE, J. A. (2005). Anticoagulant Rodenticides. *Toxicological Reviews*, 24 (4), pp. 259-269. DOI 10.2165/00139709-200524040-00005.
17. OAKLEY, C., LARJAVA, H. (2011). Hemostasis, coagulation, and complications. *Endodontic Topics*, 24 (1), pp. 4-25. DOI 10.1111/etp.12011.
18. REIHNHARD, M. Overview of haemostasis. In: DAY, M. J., KOHN, B. (2012) *BSAVA manual of canine and feline haematology and transfusion medicine*. Gloucester: BSAVA manuals series, pp. 265-271 ISBN 978-1-905319-29-9. 636.089 615
19. MCMICHAEL, M. A. Overview of Hemostasis. In: (2022) *Schalm's Veterinary Hematology*. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, pp. 763-786. ISBN 978-1-119-50053-7.
20. OLDENBURG, J., MARINOVA, M., MÜLLER-REIBLE, C., WATZKA, M. The Vitamin K Cycle. In: (2008) *Vitamins & Hormones*. Academic Press, pp. 35-62.
21. BUITENHUIS, H. C., SOUTE, B. A. M., VERMEER, C. (1990). Comparison of the vitamins K1, K2 and K3 as cofactors for the hepatic vitamin K-dependent carboxylase. *Biochimica and Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1034(2) pp. 170-175. DOI 10.1016/0304-4165(90)90072-5. T
22. STAFFORD, D. W. (2005). The vitamin K cycle. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(8), pp. 1873-1878. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01419.x.
23. BROWN, A. J., WADDELL, L. S. Rodenticides. In: (2015) *Small Animal Critical Care Medicine*. Elsevier, pp. 591-596. ISBN 978-1-4557-0306-7.
24. VALCHEV, I., BINEV, R., YORDANOVA, V., NIKOLOV, Y. (2008). Anticoagulant Rodenticide Intoxication in Animals – A Review. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*, 32(4), pp. 237-243.
25. MORICEAU, M., LEFEBVRE, S., FOUREL, I., BENOIT, E., BURONFOSSE-ROQUE, F., ORABI, P., RATTNER, B. A., LATTARD, V. (2022). Exposure of predatory and scavenging birds to anticoagulant rodenticides in France: Exploration of data from French surveillance programs. *Science of The Total Environment*, p. 810. DOI 10.1016/j.scitotenv.2021.151291.)

26. SAGE, M., CŒURDASSIER, M., DEFAUT, R., GIMBERT, F., BERNY, P., GIRAUDOUX, P. (2008). Kinetics of bromadiolone in rodent populations and implications for predators after field control of the water vole, *Arvicola terrestris*. *Science of The Total Environment*, 407(1), pp. 211-222. DOI 10.1016/j.scitotenv.2008.09.003.
27. WADDELL, L. S., POPPENGA, R. H., DROBATZ, K. J. (2013). Anticoagulant rodenticide screening in dogs: 123 cases (1996–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(4), pp. 516-521. DOI 10.2460/javma.242.4.516.
28. BERRY, C. R., GALLAWAY, A., THRALL, D. E., CARLISLE, C. (1993). Thoracic Radiographic Features of Anticoagulant Rodenticide Toxicity in Fourteen Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 34(6), pp. 391-396. DOI 10.1111/j.1740-8261.1993.tb02026.x.
29. SHEAFOR, S.E., COUTO, C.G. (1999). Anticoagulant rodenticide toxicity in 21 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35(1), pp. 38-46. DOI 10.5326/15473317-35-1-38.
30. BERNY, P., CALONI, F., CROUBELS, S., SACHANA, M., VANDENBROUCKE, V., DAVANZO, F., GUITART, R. (2010). Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *The Veterinary Journal*, 183(3), pp. 255-259. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.03.034.
31. BERNY, P., VELARDO, J., PULCE, C., D'AMICO, A., KAMMERER, M., LASSEUR, R. (2010). Prevalence of anticoagulant rodenticide poisoning in humans and animals in France and substances involved. *Clinical Toxicology*, 48(9), pp. 935-941. DOI 10.3109/15563650.2010.533678.
32. DAMIN-PERNIK, M., HAMMED, A., GIRAUD, L., GOULOIS, J., BENOÎT, E., LATTARD, V. (2022). Distribution of non-synonymous Vkorc1 mutations in roof rats (*Rattus rattus*) in France and in Spain - consequences for management. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 183, pp. 1050-1052. DOI 10.1016/j.pestbp.2022.105052.
33. STROOPE, S., WALTON, R., MOCHEL, J. P., YUAN, L., ENDERS, B. (2022). Retrospective Evaluation of Clinical Bleeding in Dogs With Anticoagulant Rodenticide Toxicity—A Multi-Center Evaluation of 62 Cases (2010–2020). *Frontiers in Veterinary Science*, 9, pp. 879-984. DOI 10.3389/fvets.2022.879179.
34. WOODY, B. J., MURPHY, M. J., RAY, A. C., GREEN, R. A. (1992). Coagulopathic Effects and Therapy of Brodifacoum Toxicosis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6(1), pp. 23-28. DOI 10.1111/j.1939-1676.1992.tb00981.x.
35. BLOCKER, T. L., ROBERTS, B. K. (1999). Acute tracheal obstruction associated with anticoagulant rodenticide intoxication in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 40(12), pp. 577-580. DOI 10.1111/j.1748-5827.1999.tb03025.x.
36. THOMER, A. J., SANTORO BEER, K. A. (2018). Anticoagulant rodenticide toxicosis causing tracheal collapse in 4 small breed dogs: Tracheal narrowing due to anticoagulant rodenticide. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(6), pp. 573-578. DOI 10.1111/vec.12774.

37. RICKMAN, B. H., GURFIELD, N. (2009). Thymic Cystic Degeneration, Pseudoepitheliomatous Hyperplasia, and Hemorrhage in a Dog with Brodifacoum Toxicosis. *Veterinary Pathology*, 46(3), pp. 449-452. DOI 10.1354/vp.08-VP-0193-R-BC.
38. OLIVER, N., RIZZO, K., PRESS, S., ISTVAN, S. (2022). Acute kidney injury from presumptive intramural ureteral hemorrhage secondary to diphacinone rodenticide exposure in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, pp.675-678 vec.13256. DOI 10.1111
39. PADGETT, S.L., STOKES, J.E., TUCKER, R.L., WHEATON, L.G. (1998). Hematometra secondary to anticoagulant rodenticide toxicity. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34(5) pp. 437-439. DOI 10.5326/15473317-34-5-437.
40. GRIGGS, A. N., ALLBAUGH, R. A., TOFFLEMIRE, K. L., BEN-SHLOMO, G., WHITLEY, D., PAULSEN, M. E. (2016). Anticoagulant rodenticide toxicity in six dogs presenting for ocular disease. *Veterinary Ophthalmology*, 19(1), pp. 73-80. DOI 10.1111/vop.12267.
41. HANSEN, N., BECK, C. (2003). Bilateral hydronephrosis secondary to anticoagulant rodenticide intoxication in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 13(2), pp. 103-107. DOI 10.1046/j.1435-6935.2003.00070.x-i1.
42. CHETOT, T., TAUFANA, S., BENOIT, E., LATTARD, V. (2020). Vitamin K antagonist rodenticides display different teratogenic activity. *Reproductive Toxicology*, 93, pp. 131-136. DOI 10.1016/j.reprotox.2020.02.003.
43. FITZGERALD, S. D., MARTINEZ, J., BUCHWEITZ, J. P. (2018). An apparent case of brodifacoum toxicosis in a whelping dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 30(1), pp. 169-171. DOI 10.1177/1040638717741664.
44. KOHN, B., WEINGART, C., GIGER, U. (2003). Haemorrhage in seven cats with suspected anticoagulant rodenticide intoxication. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 5(5), pp. 295-304. DOI 10.1016/S1098-612X(03)00022-6.
45. HALE, A. Canine blood groups and blood typing. In: DAY, M. J., KOHN, B. (2012) *BSAVA manual of canine and feline haematology and transfusion medicine*. Gloucester: BSAVA, pp. 280-283. ISBN 978-1-905319-29-9. 636.089 615
46. MOONEY, E.T., AGOSTINI, G., GRIEBSCH, C., HICKEY, M. (2020). Intravenous vitamin K1 normalises prothrombin time in 1 hour in dogs with anticoagulant rodenticide toxicosis. *Australian Veterinary Journal*, 98(6), pp. 225-231. DOI 10.1111/avj.12931.
47. NELSON, R.W., COUTO, C. G. Hematology. In: (2019) *Small Animal Internal Medicine*. St Louis: Elsevier Health Sciences, pp.1340-1427 ISBN 978-0-323-63615-5.
48. LISCIANDRO, G.R. The Abdominal FAST3 (AFAST3) Exam. In: (2014) *Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner*. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, pp. 17-43. ISBN 978-1-118-76077-2.

49. LISCIANDRO, G.R. The Thoracic FAST3 (TFAST3) Exam. In: (2014) Focused Ultrasound Techniques for the Small Animal Practitioner. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, pp. 140-165. ISBN 978-1-118-76077-2.
50. LISCIANDRO, G. R. (2016). The use of the diaphragmatico-hepatic (DH) views of the abdominal and thoracic focused assessment with sonography for triage (AFAST/TFAST) examinations for the detection of pericardial effusion in 24 dogs (2011-2012): Use of AFAST and TFAST for detection of pericardial effusion in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(1), pp. 125-131. DOI 10.1111/vec.12374.
51. SELJETUN, K. O., ELIASSEN, E., KARINEN, R., MOE, L., VINDENES, V. (2018) Quantitative method for analysis of six anticoagulant rodenticides in faeces, applied in a case with repeated samples from a dog. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1) pp. 3. DOI 10.1186/s13028-018-0357-9.
52. ISTVAN, S.A., MARKS, S. L., MURPHY, L. A., DORMAN, D. C. (2014). Evaluation of a point-of-care anticoagulant rodenticide test for dogs: Limits of anticoagulant rodenticide test in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(2), pp. 168-173. DOI 10.1111/vec.12140.
53. ROZANSKI, E. A., DROBATZ, K. J., HUGHER, D., SCOTTI, M., GIGER, U. (1999) Thrombotest (PIVKA) Test Results in 25 Dogs with Acquired and Hereditary Coagulopathies. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 9(2), pp. 73-78. DOI 10.1111/j.1476-4431.1999.tb00072.x.
54. MOUNT, M. E., KIM, B. U., KASS, P. H. (2003). Use of a test for proteins induced by vitamin K absence or antagonism in diagnosis of anticoagulant poisoning in dogs: 325 cases (1987–1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(2), pp. 194-198. DOI 10.2460/javma.2003.222.194.
55. BROWN, A. J., WADDELL, L. S. Chapter 111 - Rodenticides. In : SILVERSTEIN, D. C., HOPPER, K.(éd.) (2015). *Small Animal Critical Care Medicine*. St. Louis : W.B. Saunders, pp. 591-596. ISBN 978-1-4557-0306-7.
56. MOUNT, M. E., KASS, P. H. (1989). Diagnostic importance of vitamin K1 and its epoxide measured in serum of dogs exposed to an anticoagulant rodenticide. *American journal of veterinary research*, 50(10), pp. 1704-1709.
57. PACHTINGER, G. E., OTTO, C. M., SYRING, R. S. (2008). Incidence of prolonged prothrombin time in dogs following gastrointestinal decontamination for acute anticoagulant rodenticide ingestion. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(3), pp. 285-291. DOI 10.1111/j.1476-4431.2008.00313.x.
58. WALTON, K. L., OTTO, C. M. (2018). Retrospective evaluation of feline rodenticide exposure and gastrointestinal decontamination: 146 cases (2000-2010): Feline rodenticide exposure. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(5), pp. 457-463. DOI 10.1111/vec.12748.

59. TVEDTEN, H. Hemostatic abnormalities. In: WILLARD, Michael D., TVEDTEN, H. (éd.), (2012). *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. St. Louis : Elsevier, pp.267-270. ISBN 978-1-4377-0657-4. SF991 .S59 2012
60. BURGESS, T. M., MEYER, E. K., BATALER, N. (2001). Practitioner report involving intravenous use of vitamin K1 prompts label review and revision. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(11), pp. 1767-1770.
61. MI, Y., PING, N., XIAO, X., ZHU, Y., LIU, J., CAO, Y. (2014). The Severe Adverse Reaction to Vitamin K1 Injection Is Anaphylactoid Reaction but Not Anaphylaxis. *PLOS ONE*, 9(3), pp.421-429. DOI 10.1371/journal.pone.0090199.
62. XIAO, X., MI, Y., WANG, F., ZHANG, B., CAO, L., CAO, Y. (2015). Vitamin K1 distribution following intravenous vitamin K1-fat emulsion administration in rats. *Biomedical Chromatography*, 29(12), pp. 1849-1858. DOI 10.1002/bmc.3506.
63. YOON, J., LEE, D., YUN, T., KOO, Y., CHAE, Y., KANG, J., KANG, B., YANG, M., KIM, H. (2022). Anaphylactic reaction after subcutaneous vitamin K1 injection in dogs: an experimental study and case report. *Journal of Biomedical and Translational Research*, 23(2), pp. 35-42. DOI 10.12729/jbtr.2022.23.2.35.
64. ANSES. Résumé des caractéristiques du produit -vitamine K1 INJECTABLE TVM. [En ligne].URL: <http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=VITAMINE+K1+INJECTABLE+TVM> [Consulté le 14 février 2023]
65. BERNY, P., QUEFFÉLEC, S. Anticoagulants Rodenticides. In : (2014) *Guide pratique de toxicologie clinique vétérinaire*. Paris: Éditions Med'com, pp. 98-101. ISBN 978-2-35403-196-1. 636.089 59
66. YAGI, K., HOLOWAYCHUK, M. (2016). *Manual of Veterinary Transfusion Medicine and Blood Banking*. Ames, Iowa: John Wiley & Sons. p.327 ISBN 978-1-118-93302-2.
67. GIBSON, G., ABRAMS-OGG, A. Canine transfusion medicine. In: DAY, M. J., KOHN, B. (2012). *BSAVA manual of canine and feline haematology and transfusion medicine*. Gloucester : BSAVA, pp. 289-307. ISBN 978-1-905319-29-9. 636.089 615
68. KOHN, B., WEINGART, C. Feline transfusion medicine. In: DAY, M. J., KOHN, B. (2012). *BSAVA manual of canine and feline haematology and transfusion medicine*. Gloucester: BSAVA, pp. 308-318. ISBN 978-1-905319-29-9. 636.089 615
69. HELM, J., KNOTTENBELT, C. (2010). Blood transfusions in dogs and cats. *In Practice*, 32(5), pp. 184-189. DOI 10.1136/inp.c2226.
70. HIGGS, V. A., RUDLOFF, E., KIRBY, R., LINKLATER, A.K.J. (2015). Autologous blood transfusion in dogs with thoracic or abdominal hemorrhage: 25 cases (2007-2012): Autologous blood transfusion in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(6), pp. 731-738. DOI 10.1111/vec.12338.

71. DUVALL, M. D., MURPHY, M. J., RAY, A. C. et REAGOR, J. C. (1989). Case Studies on Second-Generation Anticoagulant Rodenticide Toxicities in Nontarget Species. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 1(1), pp. 66-68. DOI 10.1177/104063878900100118.
72. WILLIAMS, L. J., BUCHWEITZ, J. P., RISSI, D. R. (2014). Pathology in Practice. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(8), pp. 905-907. DOI 10.2460/javma.244.8.905.
73. IDEXX. Manuel d'utilisation et ressources pour l'analyseur Coag Dx [en ligne]. URL : <https://www.idexx.fr/fr/veterinary/support/documents-ressources/coag-dx-analyzer-manuals-and-resources/> [Consulté le 30 mars 2023]
74. REIHNHARD, M. Haemostasis: diagnostic techniques. In: DAY, M. J., KOHN, B. (2012). *BSAVA manual of canine and feline haematology and transfusion medicine*. Gloucester: BSAVA, pp. 280-284. ISBN 978-1-905319-29-9. 636.089 615
75. TVEDTEN, H. Classification and Laboratory Evaluation of Anemia. In: (2022) *Schalm's Veterinary Hematology*. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, pp. 198-208. ISBN 978-1-119-50053-7.
76. RAFFAN, E., DENNIS, R. J., O'DONOVAN, C. J., BECKER, J. M., SCOTT, R. A., SMITH, S. P., WITHERS, D. J., WOOD, C. J., CONCI, E. , CLEMENTS, D. N., SUMMERS, K. M., GERMAN, A. J., MELLERSH, C. S., ARENDT, M. L., IYEMERE, V. P., WITHERS, E. , SÖDER, J., WERNERSSON, S., ANDERSSON, G., LINDBLAD-TOH, K., YEO, G. S. H., O'RAHILLY, S. (2016). A Deletion in the Canine POMC Gene Is Associated with Weight and Appetite in Obesity-Prone Labrador Retriever Dogs. *Cell Metabolism*, 23(5), pp. 893-900. DOI 10.1016/j.cmet.2016.04.012.
77. MI, Y., PING, N., LI, B., XIAO, X., ZHU, Y., CAO, L., REN, J., CAO, Y. (2017). Finding the optimal dose of vitamin K1 to treat vitamin K deficiency and to avoid anaphylactoid reactions. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 31(5), pp. 495-505. DOI 10.1111/fcp.12290.
78. PEREIRA, S. P., WILLIAMS, R. (1998). Adverse Events Associated with Vitamin K1: Results of a Worldwide Postmarketing Surveillance Programme. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 7(3), pp. 173-182. DOI 10.1002/(SICI)1099-1557(199805/06)7:3<173::AID-PDS343>3.0.CO;2-8.
79. Senzolo, M., Gentilini, F. Zoia, A., Caldin, A. Evaluation of Changes in Coagulation Times (PT and APTT) After Intravenous Vitamin K Administration in 73 Dogs Intoxicated with Anticoagulant Rodenticide. (2013). 23rd ECVIM-CA Congress, September 12-14, 2013, Liverpool, UK. [en ligne]. URL : <https://www.vin.com/doc/?id=6700231> [Consulté le 4 janvier 2023].
80. SAHAI, T., TAVARES, M. F., SWEENEY, J. D. (2017). Rapid response to intravenous vitamin K may obviate the need to transfuse prothrombin complex concentrates. *Transfusion*, 57(8), pp. 1885-1890. DOI 10.1111/trf.14166.
81. PLUMB, D. C. Phytonadione (Vitamin K1). In: (2015) *Plumb's veterinary drug handbook*. Ames, Iowa: Johnn Wiley & Sons, pp. 857-858. ISBN 978-1-118-91193-8.

82. VIN. VIN Veterinary Drug Handbook. [En ligne]. URL : <https://www.vin.com/doc/?id=7143454Context> Object : ctx_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info%3Aofi%2Ffmt%3Akev%3Amtx%3Ajournal&rft_id=https://www.vin.com/doc/?id%3D7143454&rft.atitle=VIN+Veterinary+Drug+Handbook&rft.jtitle=VIN.com&rft.date=2015-12-28 [Consulté le 28 février 2023]
83. HAYES, G., MATHEWS, K., DOIG, G., KRUTH, S., BOSTON, S., NYKAMP, S., POLJAK, Z., DEWEY, C. (2010). The Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE) Score: A Severity of Illness Stratification System for Hospitalized Dogs: Canine APPLE Score. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), pp. 1034-1047. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0552.x.
84. SNOW, S. J., ARI JUTKOWITZ, L., BROWN, A. J. (2010). Retrospective Study: Trends in plasma transfusion at a veterinary teaching hospital: 308 patients (1996–1998 and 2006–2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 20(4), pp. 441-445. DOI 10.1111/j.1476-4431.2010.00557.x.
85. BRUCE, J. A., KRIESE-ANDERSON, L., BRUCE, A. M., PITTMAN, J. R. (2015). Effect of premedication and other factors on the occurrence of acute transfusion reactions in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(5), pp. 620-630. DOI 10.1111/vec.12327.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de suivi transfusionnel utilisée chez les chiens au SIAMU : Source : VetagroSup

FEUILLE DE SUIVI TRANSFUSIONNEL CHIEN

RECEVEUR	DONNEUR										
ETIQUETTE RECEVEUR	ETIQUETTE DONNEUR										
Date : Groupe sanguin : DEA1 + / DEA 1 - Antécédents de transfusion : OUI / NON Poids : Raisons de la transfusion : Analyses receveur (si disponible) : µHt : Hgb : PT : Snap 4DX :	Groupe sanguin : DEA1 + / DEA 1 - Date de prélèvement : Date d'expiration : Volume prélevé : Urée : Créat :										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Produit sanguin</td> <td style="width: 25%;">Sang total</td> <td style="width: 25%;">Culot globulaire</td> <td style="width: 25%;">Plasma congelé</td> <td style="width: 20%;">Autre (spécifier):</td> </tr> <tr> <td>Volume à transfuser</td> <td>20 ml/kg</td> <td>10 ml/kg</td> <td>10-20 ml/kg</td> <td></td> </tr> </table>		Produit sanguin	Sang total	Culot globulaire	Plasma congelé	Autre (spécifier):	Volume à transfuser	20 ml/kg	10 ml/kg	10-20 ml/kg	
Produit sanguin	Sang total	Culot globulaire	Plasma congelé	Autre (spécifier):							
Volume à transfuser	20 ml/kg	10 ml/kg	10-20 ml/kg								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%;">Cross-match? Compatible - Incompatible - Non évalué</td> <td style="width: 30%;">Méthode d'administration :</td> <td style="width: 30%;">Pompe à perf Pousse-seringue</td> </tr> </table>		Cross-match? Compatible - Incompatible - Non évalué	Méthode d'administration :	Pompe à perf Pousse-seringue							
Cross-match? Compatible - Incompatible - Non évalué	Méthode d'administration :	Pompe à perf Pousse-seringue									
<p><i>Remarque : Cross-match obligatoire si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Receveur/donneur non groupés - Plus de 4 jours après une précédente transfusion - Réaction transfusionnelle à la transfusion précédente <p>Exemples de réactions transfusionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agitation - Hyperthermie - Tachypnée, tachycardie - Vomissement - Prurit <p>Vérifications pré-transfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perméabilité du cathéter : OUI / NON - Propreté du cathéter : OUI / NON - Retirer toute perfusion de Ringer Lactate - Flush de la tubulure du transfuseur : OUI / NON - Mise en place du monitoring de receveur (ECG, PAS) : OUI / NON <p>Heure du début de transfusion :</p>											
<p><i>Tournez SVP pour feuille de suivi transfusionnel</i></p>											

Suivi transfusionnel

	Heure	Débit de transfusion (ml/hr)	FR	FC	TRC et couleur	Temp °C	Statut mental	Pression artérielle S/D/M	Érythème Prurit	Vomissement Diarrhée (Y/N)	Autre
Pre-transfusion											
5 mins											
15 mins											
30 mins											
60 mins											
1 h 30											
2 h											
2 h 30											
3 h											
3 h 30											
4 h											
15 mins post transfusion											
1 heure post transfusion											

Heure de fin de transfusion (heure de début +/- 4 heures) :

Volume transfusé :

Vérifications de fin de transfusion :

- Rinçage de la poche de sang avec une poche de NaCl 0,9% 100ml non hépariné (conserver le débit précédemment indiqué) : OUI / NON
- Retrait des tubulures (transfuseur + prolongateur 1500) : OUI / NON
- Propreté du cathéter : OUI / NON
- Réinstallation d'une poche de fluide + perfuseur et prolongateur 1500 (selon fluidothérapie) : OUI / NON
- Retrait du monitoring du receveur (ECG, PAS) : OUI / NON

Commentaires

SI VOUS SUSPECTEZ UNE REACTION TRANSFUSIONNELLE ALERTEZ LE CLINICIEN IMMEDIATEMENT

Annexe 2 : Fiche de suivi transfusionnel utilisée chez les chats au SIAMU : Source : VetagroSup

FEUILLE DE SUIVI TRANSFUSIONNEL CHAT				
RECEVEUR		DONNEUR		
ETIQUETTE RECEVEUR		ETIQUETTE DONNEUR		
Date :		Groupe sanguin : A – B – AB		
Groupe sanguin : A – B – AB		Date de prélèvement :		
Antécédents de transfusion : OUI / NON		Date d'expiration :		
Poids :		Volume prélevé :		
Raisons de la transfusion :				
<u>Analyses receveur (si disponible) :</u>				
µHt :	Hgb :	PT :	Snap FiV/FelV :	Urée : Créat :
Produit sanguin	Sang total	Culot globulaire	Plasma congelé	Autre (spécifier):
Volume à transfuser	10-15 ml/kg	10 ml/kg	20 ml/kg	
Cross-match?	Compatible - Incompatible - Non évalué		Méthode d'administration :	Pompe à perf Pousse-seringue
<p><i>Remarque : Cross-match obligatoire si</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Receveur/donneur non groupés - Plus de 2 jours après une précédente transfusion - Réaction transfusionnelle à la transfusion précédente 				
<p>Exemples de Réactions transfusionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agitation - Hyperthermie - Tachypnée, tachycardie - Vomissement - Prurit 				
<p>Vérifications pré-transfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perméabilité du cathéter : OUI / NON - Propreté du cathéter : OUI / NON - Retirer toute perfusion de Ringer Lactate - Flush de la tubulure du transfuseur : OUI / NON - Mise en place du monitoring de receveur (ECG, PAS) : OUI / NON 				
Heure du début de transfusion :				
<i>Tournez SVP pour feuille de suivi transfusionnel</i>				

Suivi transfusionnel

	Heure	Débit de transfusion (ml/hr)	FR	FC	TRC et couleur	Temp °C	Statut mental	Pression artérielle S/D/M	Érythème Prurit	Vomissement Diarrhée (Y/N)	Autre
Pre-transfusion											
5 mins											
15 mins											
30 mins											
60 mins											
1 h 30											
2 h											
2 h 30											
3 h											
3 h 30											
4 h											
15 mins post transfusion											
1 heure post transfusion											

Heure de fin de transfusion (heure de début +/- 4 heures) :

Volume transfusé :

Vérifications de fin de transfusion :

- Rinçage de la poche de sang avec une poche de NaCl 0,9% 100ml non hépariné (conserver le débit précédemment indiqué) : OUI / NON
- Retrait des tubulures (transfuseur + prolongateur 1500) : OUI / NON
- Propreté du cathéter : OUI / NON
- Réinstallation d'une poche de fluide + perfuseur et prolongateur 1500 (selon fluidothérapie) : OUI / NON
- Retrait du monitoring du receveur (ECG, PAS) : OUI / NON

Commentaires

SI VOUS SUSPECTEZ UNE REACTION TRANSFUSIONNELLE ALERTER LE CLINICIEN IMMEDIATEMENT

Annexe 3: Population de chats incluse dans l'étude : Source : Poupon Marine

Date de consultation au SIAMU	Race	Sexe	Stérilisé	Age	Toxique ingéré
07/04/2014	Européen	M	non	4	
26/09/2010	Européen	M	oui	4	Chlorophacinone
07/05/2021	Européen	F	oui	1	
01/06/2011	Européen	F	oui	4	Chlorophacinone
11/01/2016	Européen	F	oui	5	
18/12/2011	Européen	F	oui	1,5	Chlorophacinone
01/01/2012	Européen	F	oui	1	Chlorophacinone
26/06/2012	Européen	M	oui	12	
18/11/2012	Européen	M	non	0,5	Difénacoum
23/10/2014	Européen	F	oui	3	Chlorophacinone
26/10/2018	Européen	F	oui	11	
15/05/2010	Européen	M	non	8	

Annexe 4 : Population de chiens inclus dans l'étude : Source : Poupon Marine

Date de consultation	Race	Sexe	Stérilisé	Age	Toxique ingéré
17/04/2012	Bouvier Bernois	F	oui	4	
03/12/2013	Bouvier Bernois	F	oui	5	
06/02/2010	Bichon Maltais	M	non	6	
06/06/2010	Jack Russel	M	non	0,2	Difénacoum
14/02/2011	Carlin	M	non	0,5	Chlorophacino-ne
28/04/2011	Labrador	F	non		
29/03/2013	Cocker	F	non	0,6	
09/05/2013	CKC	M	non	4	Brodifacoum
02/11/2013	Beagle	F	oui	4	
06/11/2013	Setter	M	non	5	
25/01/2014	Border Collie	M	non	12	
21/05/2014	Labrador	M	non	2	
18/10/2014	Dogue de Bordeaux	F	non	4	
06/03/2015	Labrador	F	non	3,5	Difénacoum
10/10/2015	Bouledogue français	F	non	0,5	
26/05/2015	Labrador	F	oui	2	
29/05/2015	Beagle	F	non	0,8	Chlorophacino-ne
30/01/2016	Labrador	F	oui	8	Difénacoum
12/03/2016	Springer Spaniel	F	non	1	
16/05/2016	Welsh Corgi	F	non	0,5	
13/11/2016	Staffordshire Bull Terrier	F	oui	8	
20/12/2016	X	F	oui	2,5	
17/02/2017	Border Collie	F	non	2,5	
11/06/2017	Beagle	F	oui	6	
18/09/2017	Border Collie	F	non	0,8	Difénacoum
06/01/2018	Cairn Terrier	M	non	11	
13/03/2018	Yorkshire	M	non	1	
25/05/2018	Golden Retriever	M	non	0,2	
08/06/2018	American Staffordshire Terrier	F	non	1	Difénacoum
19/12/2018	Labrador	F	oui	5,5	Difénacoum
03/01/2019	X	F	non	0,3	
29/09/2019	X	M	oui	8	
01/10/2019	American Staffordshire Terrier	M	non	0,5	
24/10/2019	X	M	non	8	Brodifacoum
11/11/2019	Teckel	M	non	4	Difénacoum

08/07/2020	Malamute	F	non	5,5	
20/03/2021	Border Collie	M	non	7	Difénacoum
05/12/2021	Staffordshire Bull Terrier	F	non	10	Difénacoum
12/12/2021	Setter	M	oui	8	
24/01/2022	X	M	non	1	
03/02/2022	Labrador	M	oui	7	
24/04/2012	Labrador	M	oui	6	
29/04/2013	American Staffordshire Terrier	M	oui	2	
27/03/2015	Berger australien	F	oui	10	
06/07/2022	Golden Retriever	M	oui	12	
23/09/2022	Golden Retriever	M	oui	8	
12/11/2022	Berger australien	M	oui	2	

Étude rétrospective sur l'intérêt de la vitamine K1 injectable dans le traitement des chiens et chats pris en charge pour intoxication aux rodenticides anticoagulants

Auteur

POUPON Marine

Résumé

Chez les animaux présentés au SIAMU (Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence) entre le 01/01/2010 et le 31/01/2022 pour intoxication aux rodenticides anticoagulants (AVK), notre étude rétrospective révèle que 100 % des animaux pris en charge ont reçu une injection de vitamine K1 dont 58/59 soit 98 % par voie intra-veineuse. Aucune réaction indésirable n'a été notée à la suite de l'injection de vitamine K1 par voie intra-veineuse. Parmi les chiens traités, 23/47 n'étaient pas sévèrement atteints cliniquement et ne présentaient pas d'anémie. Ils n'ont donc reçu comme traitement pour leur intoxication aux AVK que de la vitamine K1. Dans le cadre de la prise en charge de leur anémie, 22 chiens sur 47 et 9 chats sur 12 ont reçu une transfusion de sang total leur permettant notamment un apport de facteurs de coagulation. On ne constate pas de différence significative lors du contrôle des temps de coagulation après traitement, ni dans le taux de survie, selon que les animaux aient reçu de la vitamine K1 seule ou de la vitamine K1 plus du plasma lors de leur prise en charge. Le taux de survie est de 96 % dans le groupe de chiens n'ayant reçu que de la vitamine K1 et de 85 % dans le groupe ayant reçu de la vitamine K1 et des facteurs de coagulation. Chez les chats, le taux de survie est de 100 % quel que soit le groupe considéré.

Cette étude montre donc que l'administration seule de vitamine K1 par voie intra-veineuse permet une normalisation rapide des temps de coagulation et un taux de survie satisfaisant, sans complications et avec moins de transfusions que le traitement classiquement décrit dans la littérature.

Mots-clés

Coagulopathie, Rodenticides, Intoxication, Vitamine K1, Transfusion

Jury

Président du jury : Pr **ALLAOUCHICHE Bernard**
Directeur de thèse : Dr **NECTOUX Alexandra**
1er assesseur : Pr **POUZOT-NEVORET Céline**
2ème assesseur : Dr **KIM Mark**