

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 020

**LA THROMBO-EMBOLIE CHEZ LE CHAT : ETUDE RETROSPECTIVE
DE L'EFFICACITE ET DE L'INNOCUITE DE L'ACTIVATEUR TISSULAIRE
DU PLASMINOGENE POUR LA THROMBOLYSE.**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 8 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

GODIGNON Valentin

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 020

**LA THROMBO-EMBOLIE CHEZ LE CHAT : ETUDE RETROSPECTIVE
DE L'EFFICACITE ET DE L'INNOCUITE DE L'ACTIVATEUR TISSULAIRE
DU PLASMINOGENE POUR LA THROMBOLYSE.**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 8 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

GODIGNON Valentin

LISTE DES ENSEIGNANTS

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEANTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	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 la Docteur Céline POUZOT-NEVORET,

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,

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

Pour votre bienveillance sans équivoque, sur cette thèse comme en clinique,

Et pour tout le temps accordé à mes camarades et moi-même ces derniers mois,

Mes sincères remerciements.

A Madame la Docteur Isabelle GOY-THOLLOT,

De VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur de prendre part au jury de cette thèse,

Mes sincères remerciements,

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	13
TABLE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	17
PARTIE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	19
I/ GENERALITES SUR LA CIRCULATION SANGUINE	19
A. Le sang, un milieu d'échange nécessaire à la vie cellulaire	19
1. La composition du sang.....	19
2. Les fonctions du sang	19
B. La circulation sanguine	20
1. Anatomie, physiologie et maladies cardiaques	20
2. La vascularisation : distribution du flux sanguin à tout l'organisme.....	22
C. L'hémostase et son contrôle.....	24
1. L'hémostase primaire.....	24
2. L'hémostase secondaire	26
a) La voie extrinsèque	26
b) La voie intrinsèque	26
c) La voie commune	26
3. Le contrôle de l'hémostase.....	29
a) Importance de la structure endothéliale.....	29
b) Diminution de l'activité de la thrombine.....	29
c) La fibrinolyse : dissolution d'un thrombus.....	29
II/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBO-EMBOLIE ARTERIELLE	31
A. Thrombogenèse et embolisation	31
1. La formation d'un thrombus – La triade de Virchow.....	31
a) Les lésions endothéliales	31
b) Les stases sanguines	32
c) L'état d'hypercoagulabilité	33
2. Développement du thrombus et embolisation.	34
3. Développement des lésions secondaires à l'altération du flux sanguin.....	35
a) Ischémie, métabolisme anaérobie et dommages cellulaires	35
b) Inhibition de la vascularisation collatérale	36
B. Levée de l'obstruction et lésions de reperfusions	38
1. Lésions de reperfusion sur le territoire précédemment ischémié	38
a) Aggravation de la surcharge en Ca ²⁺	38
b) Stress oxydatif	38
c) Réponse inflammatoire locale	39
i. Action cytotoxique des PNN	39
ii. Phénomène de « no-reflow ».....	39

2.	Lésions de reperfusion à distance du territoire ischémié.....	39
a)	Réponse inflammatoire.....	39
b)	L'hyperkaliémie	40
III/ DIAGNOSTIC DE LA THROMBO-EMBOLIE ARTERIELLE.....		41
A.	Epidémiologie et facteurs prédisposants	41
1.	Epidémiologie	41
2.	Facteurs prédisposants.....	41
a)	Cardiomyopathie	41
b)	Hyperthyroïdie.....	41
c)	Néoplasies	42
B.	Présentation clinique.....	42
1.	Présentation classique – Atteinte appendiculaire	42
a)	Douleur = <i>Pain</i>	42
b)	Paralysie = <i>Paralysis</i>	42
c)	Absence de pouls = <i>Pulselessness</i>	43
d)	Froideur = <i>Polar</i>	43
e)	Pâleur = <i>Palor</i>	43
2.	Présentation clinique lors d'atteinte non appendiculaire	44
3.	Autres symptômes.....	44
C.	Diagnostic	45
1.	Visualisation du thrombus par échographie	45
2.	Comparaison glycémie centrale / périphérique	45
3.	Utilisation de la thermographie infrarouge.....	46
IV/ PRISE EN CHARGE D'UNE THROMBO-EMBOLIE ARTERIELLE.....		47
A.	Prise en charge initiale	47
1.	Prise en charge de la douleur.....	47
2.	Prise en charge des autres symptômes.....	47
B.	Mise en place des traitements spécifiques.....	48
1.	Lever l'obstruction.....	48
a)	Thrombolyse médicale	48
i.	L'altéplase	48
ii.	La streptokinase.....	49
iii.	L'urokinase	50
b)	Thrombectomie mécanique percutanée	51
2.	Les médicaments antithrombotiques	53
a)	Les agents antiplaquettaires.....	53
i.	L'aspirine	53
ii.	Le clopidogrel	53
iii.	Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa	54
b)	Les agents anticoagulants	55
i.	La warfarine	55
ii.	L'héparine non fractionnée.....	56
iii.	Les héparines à faible poids moléculaire.....	56
iv.	Le fondaparinux	57

v. Le rivaroxaban.....	57
C. Pronostic et prévention.....	61
V/ OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	62
PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODE	64
I/ RECUEIL DES DONNEES	64
A. Critères d'inclusion.....	64
B. Critères d'exclusion	64
C. Relevé des données	64
D. Définitions	65
II/ ANALYSES STATISTIQUES	66
PARTIE 3 : RESULTATS	68
I. ETUDE DEMOGRAPHIQUE GLOBALE	68
A. Animaux admis pour TEA et inclusion dans l'étude	68
B. Description des animaux inclus dans l'étude	68
II. COMPARAISON ENTRE LES ANIMAUX DU GROUPE SOC ET TPA	69
A. Comparaison à l'admission.....	69
B. Prise en charge	71
C. Signes cardio-vasculaires & recherche de comorbidités	72
D. Evolution à court terme et complications.....	73
E. Survie et sortie d'hospitalisation.....	74
F. Suivi et récurrence	74
PARTIE 4 : DISCUSSION.....	75
I. POPULATION D'ETUDE.....	75
II. INTERET DE L'ALTEPLASE.....	76
III. LIMITES DE L'ETUDE.....	78
CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE.....	81

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma des différentes phases du cycle cardiaque, mettant en jeu une alternance de contraction (systole) et de relâchement (diastole) du myocarde. Traduit d'après https://bernalstudio.com/projects/ZLrON	20
Figure 2 : Circulation artérielle du chat. Reproduit à partir du site internet du Massasoit Community College.	23
Figure 3 : Etapes de l'hémostase primaire suite à une brèche vasculaire. D'après le site https://mhemo.fr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/	25
Figure 4 : Cascade de la coagulation. D'après Guyton & Hall 2016.	27
Figure 5 : Mécanismes impliqués dans le contrôle de la coagulation).....	30
Figure 6 : Visualisation de SEC au sein de l'atrium gauche chez l'Homme, gradé de 1 à 4. Images d'après d'après Ito & Suwa 2019.	32
Figure 7 : Localisation la plus fréquente d'un thrombus au niveau de la trifurcation aortique. Crédits : Service Anatomie pathologique VetAgroSup.	34
Figure 8 : Mécanismes de la surcharge calcique intracellulaire lors d'une ischémie et du passage à un métabolisme anaérobie. D'après Kalogeris & al. 2012.....	35
Figure 9 : Angiogrammes chez deux chats différents. Le premier angiogramme montre une artère occluse chirurgicalement, le second angiogramme concerne une TEA. D'après Schaub & al. 1976.....	37
Figure 10 : TEA chez un chat avec paralysie bilatérale des membres postérieurs. Photo mise à disposition par la Dr. Nectoux (SIAMU VETAGRO SUP).....	42
Figure 11 : Comparaison de coussinets chez un membre sain et un membre ischémié. Photo mise à disposition par la Dr. Nectoux (SIAMU VETAGRO SUP).	43
Figure 12 : Extériorisation de la griffe au niveau d'un membre atteint et d'un membre sain. Photo mise à disposition par la Dr. Nectoux (SIAMU VETAGRO SUP).	43
Figure 13 : Détresse respiratoire chez un chat atteint d'une TEA bilatérale des membres postérieurs. Photo mise à disposition par la Dr. Pouzot-Nevoret (SIAMU VETAGRO SUP)	44
Figure 14 : Visualisation d'un thrombus au sein de l'aorte. Crédit : Service imagerie VetAgro Sup.....	45
Figure 15 : Thermographie chez un chat atteint d'une TEA bilatérale des membres postérieurs. Mise à disposition par la Dr. Pouzot-Nevoret (SIAMU VETAGRO SUP).	46
Figure 16 : Sites d'action des thrombolytiques TPA et UPA..	51

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux récepteurs plaquettaires impliqués dans l'hémostase primaire et leurs ligands. D'après Ettinger, Feldman & Côté 2017.	24
Tableau 2 : Les facteurs de la coagulation, d'après Guyton & Hall 2016.	28
Tableau 3 : Principaux opioïdes utilisables pour la gestion de l'analgésie lors d'un épisode de TEAF. D'après Fuentes 2012 et Bortolami 2015.....	47
Tableau 4 : Les traitements antithrombotiques disponibles chez le chat et les recommandations du consensus CURATIVE.	59
Tableau 5 : Comparaison des populations à l'admission entre les patients ayant reçu les soins standards uniquement (groupe SOC) et les patients ayant en plus reçu de l'altéplase (groupe TPA).....	68
Tableau 6 : Traitements reçus au cours de l'hospitalisation chez les patients ayant reçu les soins standards uniquement (groupe SOC) et ceux ayant en plus de l'altéplase (groupe TPA).	69
Tableau 7 : Complications durant l'hospitalisation chez les patients du groupe SOC (contrôle) et du groupe TPA.	71
Tableau 8 : Comparaison de la survie dans le groupe SOC (contrôle) et le groupe TPA au bout de 24h et 72h d'hospitalisation, et causes de la mortalité au cours de l'hospitalisation.	72

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : arrêt cardio-respiratoire
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AVC : accident vasculaire cérébral
CRI : continuous rate infusion
DRO : dérivés réactifs de l'oxygène
HNF : héparine non fractionnée
HFPM : héparine à faible poids moléculaire
ICC : insuffisance cardiaque congestive
IV : intra-veineux
OAP : œdème aigu du poumon
PNN : polynucléaires neutrophiles
SC : sous-cutanée
SEC : spontaneous echocardiographic contrast
TCA : temps de céphaline activé
TEA : thrombo-embolie artérielle
TEAF : thrombo-embolie artérielle fêline
TMP : thrombectomie percutanée
TPA : activateur tissulaire du plasminogène
UPA : activateur du plasminogène de type urokinase

INTRODUCTION

La thrombo-embolie artérielle (TEA) est une maladie connue depuis des décennies chez le chat, à laquelle a toujours été associé un pronostic sombre. Pourtant facile à diagnostiquer, avec une présentation clinique souvent évocatrice, la prise en charge demeure délicate et avec un taux de succès très variable. C'est une maladie qui se manifeste de manière suraigüe, avec un thrombus qui se forme généralement dans le cœur et qui, en se détachant, est à l'origine de l'obstruction d'une artère en aval, entraînant ainsi de nombreuses lésions sur les territoires qui ne sont plus correctement irrigués. Ces derniers sont souvent très importants, touchant fréquemment les deux membres pelviens ou l'un des membres thoraciques.

De par son évolution brutale, sa prise en charge relève systématiquement de l'urgence. Le traitement consiste en une prise en charge de la douleur, des signes d'insuffisance cardiaque congestive souvent présents et un nursing important. Depuis quelques années, la thrombolyse médicale gagne en intérêt dans le traitement de la thrombo-embolie artérielle féline (TEAF).

Notre travail de thèse s'intéresse à la thrombolyse médicale avec l'activateur tissulaire du plasminogène chez les chats présentant une TEA. Dans un premier temps, une étude bibliographique vise à comprendre la thrombo-embolie aortique féline dans son ensemble, de sa pathologie aux traitements disponibles à ce jour. Dans une seconde partie, nous étudierons les cas de TEAF survenus dans deux centres hospitaliers vétérinaires disposant d'un service d'urgence, celui du SIAMU (VetAgro Sup, Marcy l'Etoile) et celui de Frégis (Arcueil). Cette étude consistera à comparer les animaux ayant reçu de l'altéplase par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu.

PARTIE 1 : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I/ GENERALITES SUR LA CIRCULATION SANGUINE

Afin de comprendre à quel niveau et comment se met en place la TEA chez le chat, il est nécessaire de connaître l'environnement au sein duquel elle apparaît. Ce dernier correspond à l'appareil cardiovasculaire, dont ne seront détaillés ici que les éléments nécessaires à la compréhension de la TEA, de sa mise en place à ses conséquences, et mettant ainsi en évidence les bases sur lesquelles reposent les traitements.

A. Le sang, un milieu d'échange nécessaire à la vie cellulaire

1. La composition du sang

Le sang est un liquide mettant en solution ou en suspension de nombreux éléments, allant de simples ions (dont le sodium et le potassium) à des cellules de tailles et morphologies variables (jusqu'à 20 μm pour les monocytes). On le caractérise traditionnellement en deux parties :

- Les éléments figurés, qui représentent jusqu'à 45% du volume total chez le chat, dont les hématies ($5-10 \cdot 10^{12}/\text{L}$), les plaquettes ($3-8 \cdot 10^{11}/\text{L}$) ou encore les leucocytes ($5,5-19,5 \cdot 10^9/\text{L}$).
- Le plasma, liquide baignant les éléments figurés ainsi que toutes les autres molécules présentes dans la circulation (comme les facteurs pro et anticoagulants), et représentant alors entre 55 et 76% du volume sanguin. ¹

2. Les fonctions du sang

Par ses caractéristiques, le sang est l'un des constituants fondamentaux de l'homéostasie chez les mammifères, et cela passe par de nombreuses fonctions finement régulées avec entre autres :

- Apport de dioxygène, permettant un métabolisme aérobie,
- Apport d'énergie, notamment via les sucres, les acides aminés et les acides gras,
- Elimination des déchets cellulaires, dont le dioxyde de carbone, l'urée et l'acide lactique,
- Participation aux défenses immunitaires, via le transport des cellules immunitaires et des différents facteurs impliqués dans leurs régulations,
- Participation à la communication intercellulaire via le transport d'hormones,
- Régulation de la température corporelle,

- Régulation de la coagulation, permettant normalement de limiter les conséquences d'une brèche vasculaire tout en maintenant une circulation générale fluide.²

On comprend ainsi comment une interruption brutale de la circulation au niveau d'un territoire donné peut avoir des conséquences gravissimes. Car pour réaliser toutes ces fonctions, il est en effet nécessaire que le sang soit mis en mouvement en permanence : c'est le rôle que jouera le cœur dans la circulation sanguine.

B. La circulation sanguine

1. Anatomie, physiologie et maladies cardiaques

Le cœur est composé de quatre cavités : deux atria et deux ventricules, dont la partie droite est chargée de récupérer le sang désoxygéné (ou veineux) et de l'envoyer dans les poumons, là où la partie gauche récupère le sang oxygéné (ou artériel), et l'envoie dans le reste de l'organisme. Ceci explique notamment que le cœur gauche est plus large que le cœur droit. Le fonctionnement du cœur repose ainsi sur un cycle (*Figure 1*) dont la régulation est extrêmement importante pour les adaptations de l'organisme à son environnement.³

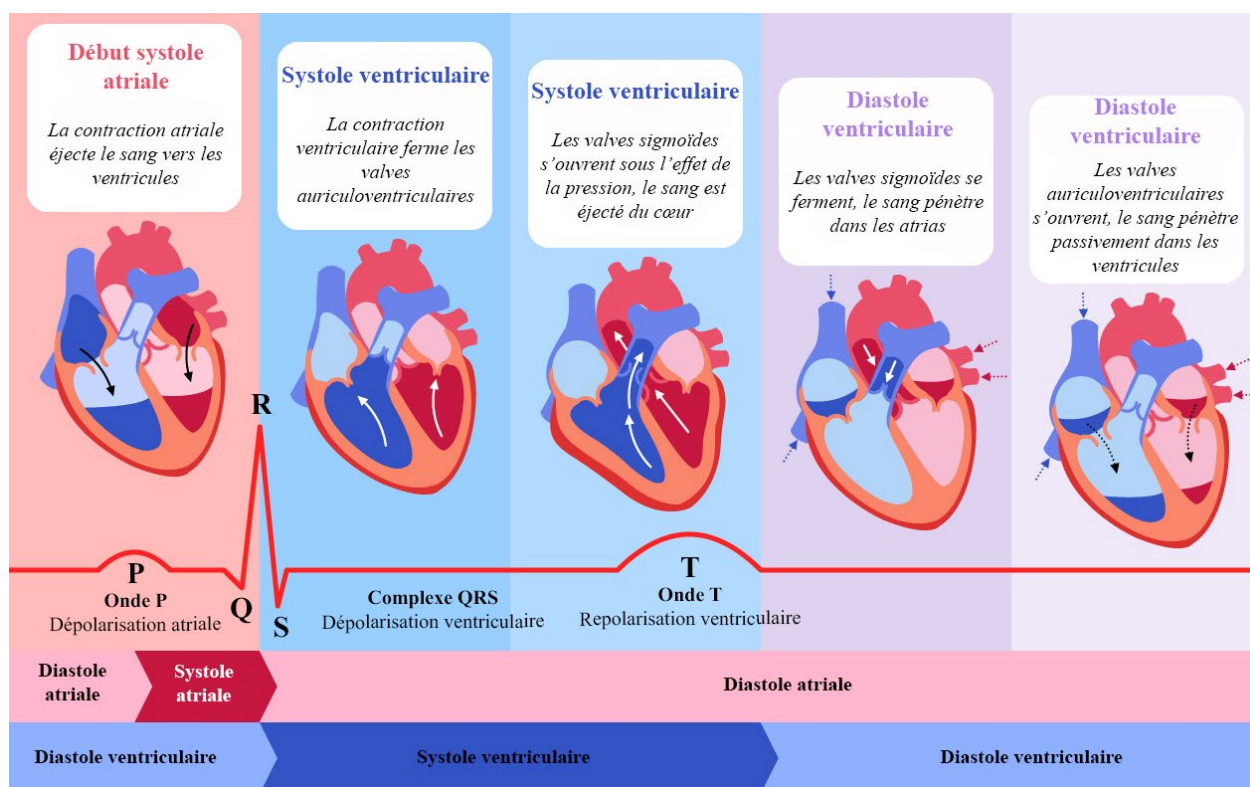


Figure 1 : Schéma des différentes phases du cycle cardiaque, mettant en jeu une alternance de contraction (systole) et de relâchement (diastole) du myocarde. Le tracé ECG correspondant aux différentes phases est également précisé. Traduit d'après <https://bernalstudio.com/projects/ZLrON>

Plusieurs cardiopathies ont été décrites chez le chat sur la base de leur phénotype et sont fréquemment retrouvées lors de TEAF (cf *Facteurs prédisposants p.41*) : ^{3,4}

- Cardiomyopathie hypertrophique : elle correspond à la maladie cardiaque la plus commune, étant retrouvée chez près de 15% des chats d'après le consensus sur les cardiomyopathies félines publié en 2020, et est caractérisée par un épaissement de la paroi ventriculaire gauche sans dilatation ventriculaire. Une étude rétrospective sur 1008 animaux asymptomatiques lors du diagnostic a révélé que la survie dépassait 9 ans après le diagnostic chez 10% des chats et était fortement diminuée lors du développement d'une insuffisance cardiaque ou d'une TEA avec à ce moment-là une moyenne à 1,3 ans.⁵
- Cardiomyopathie restrictive : elle est caractérisée par une diminution de la compliance du ventricule gauche, à l'origine d'une dilatation de l'atrium sans épaissement de la paroi ventriculaire gauche. On retrouve parfois des brides fibreuses dans le ventricule, entraînant alors des obstructions au sein même du cœur. Sa prévalence dans la population générale n'est pas connue⁴ et les animaux asymptomatiques sont très rares avec moins de 0,1% des animaux concernés dans une étude sur 780 animaux asymptomatiques.⁶ La médiane de survie est estimée entre 466 et 667 jours mais descend à 64 jours si une détresse respiratoire est présente au moment du diagnostic.^{7,8}
- Cardiomyopathie dilatée : elle est caractérisée par une dilatation du ventricule gauche dont l'épaisseur de la paroi est normale ou diminuée, et associée parfois à une dilatation atriale. Anciennement associée à une déficience en taurine dans l'alimentation,⁹ elle est aujourd'hui rare et il n'existe pas d'études documentant le pronostic associé.
- Cardiomyopathie arythmogène : elle correspond à une dilatation du ventricule et de l'atrium droits. Les arythmies sont fréquentes et le cœur gauche peut également être concerné. Elle est également rare et son pronostic n'est pas documenté.
- Cardiomyopathies non spécifiques : désignent les autres cardiomyopathies.

La décompensation d'une maladie cardiaque, indépendamment de son origine, est à l'origine d'un syndrome appelé insuffisance cardiaque congestive (ICC), or environ 44% des TEAF apparaissent de manière concomitante à une ICC.¹⁰ Elle apparaît lorsque le cœur devient incapable de répondre aux besoins de l'organisme, avec une difficulté à expulser le sang qui s'accumule dans les cavités cardiaques, et aboutissant logiquement à une augmentation de la précharge puis une congestion veineuse.³ Celle-ci va être à l'origine du développement d'un

œdème aigu du poumon, d'épanchement pleural ou d'ascite, pouvant précéder une détresse respiratoire.^{3,11}

Autour de cette pompe cardiaque s'articule un réseau vasculaire acheminant le sang dans l'ensemble de l'organisme. Or lorsqu'un thrombus se forme dans le cœur gauche, il peut potentiellement se détacher et se retrouver dans la circulation artérielle, venant ainsi obstruer une artère en aval. La compréhension des principales ramifications artérielles permet de comprendre l'impact qu'une thrombo-embolie peut avoir en fonction du chemin emprunté par l'embolie.

2. La vascularisation : distribution du flux sanguin à tout l'organisme

L'aorte part du cœur en formant très rapidement la crosse aortique d'où partent le tronc brachio-céphalique (donnant ensuite l'artère carotide commune droite et gauche, ainsi que l'artère subclavière droite) ainsi que l'artère subclavière gauche, et qui se poursuit en aorte thoracique (*Figure 2*). Les deux artères subclavières irriguent les membres thoraciques respectifs, là où les carotides communes irriguent la tête. Ainsi, lorsqu'une thrombo-embolie vient se loger dans l'une des artères subclavières, elle va affecter uniquement le membre thoracique concerné.^{10,12}

L'aorte thoracique devient abdominale en passant le hiatus diaphragmatique puis irrigue différents organes sur son trajet avant de se terminer par la trifurcation aortique en se séparant en artères iliaques externes droite et gauche et artère sacrale médiale. Cette trifurcation est importante dans la pathologie de la TEA, car une obstruction à ce niveau est fréquente et affecte les deux membres pelviens.¹³

Il est ainsi facile de comprendre comment le site où l'embolie s'arrête conditionne les signes cliniques d'une TEA. Il reste maintenant à savoir comment un thrombus peut se former et se retrouver dans la circulation. Cela nécessite avant tout des notions sur les mécanismes contrôlant l'hémostase, qui permettront également de comprendre les traitements dont il sera question plus loin.

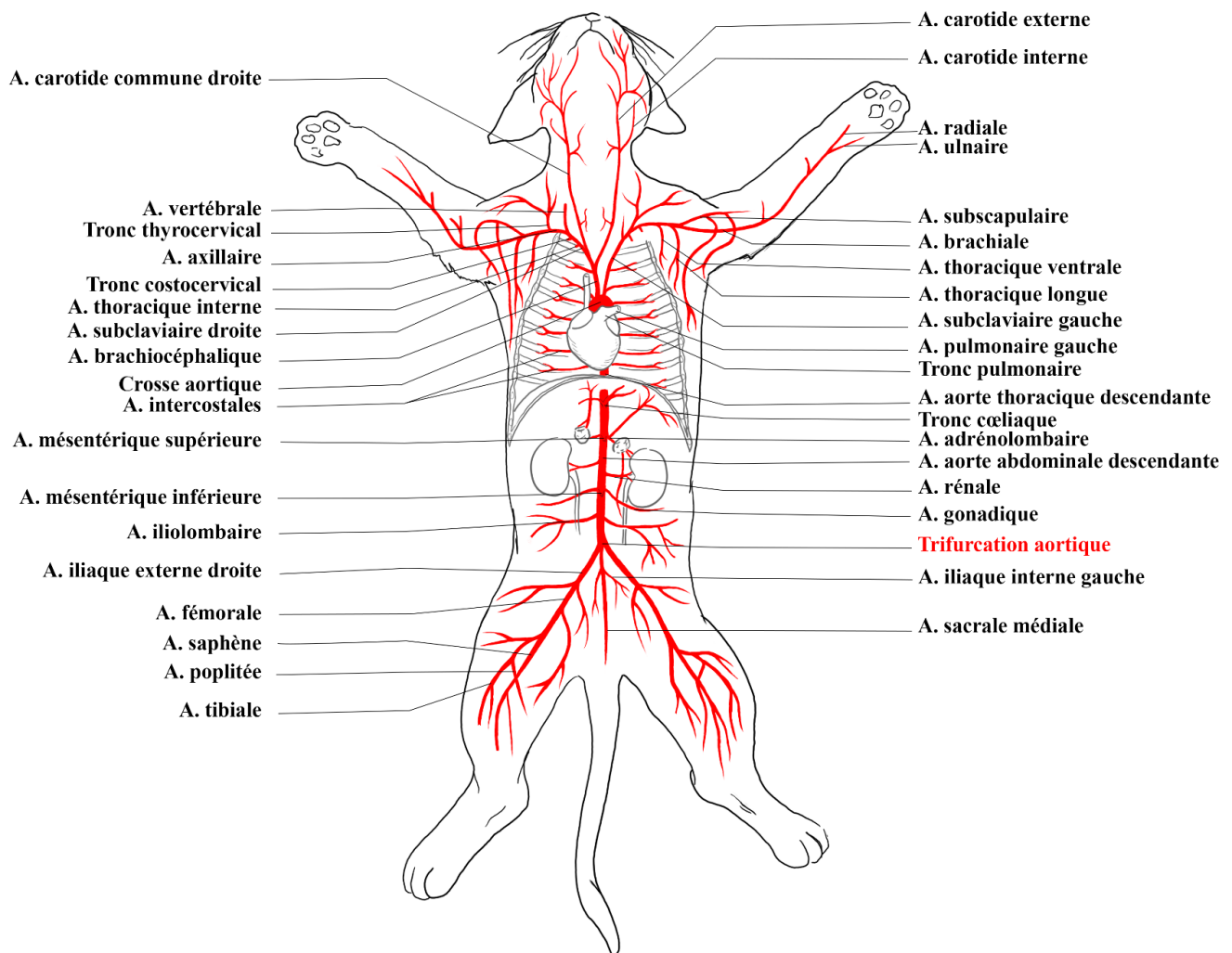


Figure 2 : Circulation artérielle du chat. Reproduit à partir du site internet du Massasoit Community College.

C. L'hémostase et son contrôle

L'hémostase désigne l'ensemble des mécanismes physiologiques limitant les pertes de sang lors d'une hémorragie puis permettant le retour à une circulation normale. Elle est composée de l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire et la fibrinolyse.

1. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire débute par un temps vasculaire, avec une vasoconstriction initiale des vaisseaux atteints, première étape pour limiter les pertes sanguines.² Puis débute le temps plaquettaire qui consiste en la formation d'un clou plaquettaire qui va rapidement et partiellement combler la brèche vasculaire. Elle fait donc intervenir les plaquettes, cellules anucléées qui ont entre autres la particularité de posséder de nombreuses glycoprotéines à leur surface (*Tableau 1*), un cytosquelette complexe ainsi qu'un cytoplasme riche en granules.²

La première étape du temps plaquettaire consiste en l'activation des plaquettes. Cela passe par la reconnaissance de différents activateurs dont le facteur de Willebrand, le collagène, le fibrinogène, l'ADP ou encore la thrombine, qui sont libérés en partie par l'endothélium lors d'atteinte vasculaire. Dès lors, les plaquettes activées subissent un changement de conformation rendue possible par leur cytosquelette particulier et libèrent dans le milieu extracellulaire des facteurs entretenant l'activation plaquettaire, dont l'ADP et le thromboxane.^{2,14-16}

La nouvelle conformation plaquettaire ainsi que la libération de médiateurs permettent une agrégation des plaquettes entre elles au niveau du site lésé et la formation du clou plaquettaire mentionné ci-haut (*Figure 3*).¹⁴

Tableau 1 : Principaux récepteurs plaquettaires impliqués dans l'hémostase primaire et leurs ligands. D'après Ettinger, Feldman & Côté 2017.

Récepteurs	Ligands principaux	Remarques
GP IIb-IIIa (ou $\alpha_{IIb}\beta_3$)	Fibrinogène, VWF	Appelé parfois récepteur au fibrinogène
GP Ia-IIa (ou $\alpha_2\beta_1$)	Collagène	Appelé parfois récepteur au collagène
GP Ib-IX-V	VWF	Appelé parfois récepteur au VWF
P2Y1	ADP	Entraîne agrégation plaquettaire réversible
P2Y12	ADP	Entraîne une agrégation plaquettaire irréversible
Récepteurs activés par les protéases	Thrombine	

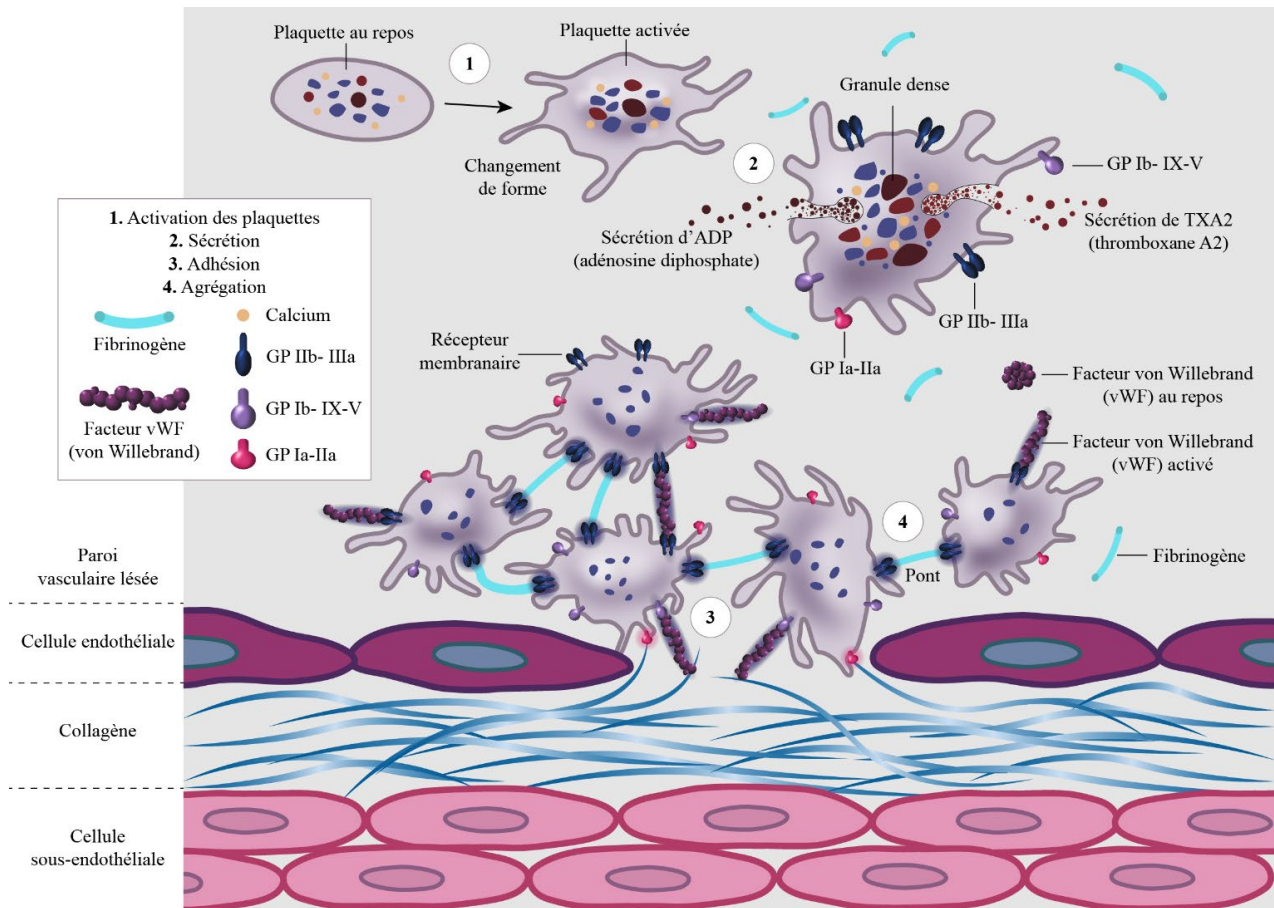


Figure 3 : Etapes de l'hémostase primaire suite à une brèche vasculaire. D'après le site <https://mhemofr/les-pathologies/physiologie-de-lhemostase/>

Les plaquettes permettent ainsi de limiter rapidement la perte de sang lors de petites brèches vasculaires, mais elles constituent également un maillage au sein duquel va se développer le caillot sanguin, insoluble et plus solide que le clou plaquettaire, lors de l'hémostase secondaire. A noter que cette dernière se met en place en parallèle de l'hémostase primaire plutôt qu'à la suite, mais prend plus de temps à se dérouler.¹⁶

2. L'hémostase secondaire

Cette étape est en réalité une succession d'évènements complexes, faisant intervenir de nombreux facteurs, et dont la réaction finale est la formation de fibrine. C'est la fibrine qui, en se polymérisant dans toutes les directions et en s'attachant aux plaquettes et à l'endothélium vasculaire, va conférer au caillot sanguin toute sa stabilité. On distingue classiquement deux voies différentes lorsque l'on parle d'hémostase secondaire. D'un côté, est considérée la voie extrinsèque, où l'initiation de la cascade vient d'un traumatisme tissulaire ou vasculaire, et d'un autre côté, la voie intrinsèque, démarrée par la rencontre du sang avec du collagène. Ces deux voies aboutissent à une voie commune qui va, à partir du facteur X activé, terminer la cascade de la coagulation.¹⁶

a) La voie extrinsèque

Un traumatisme tissulaire est accompagné d'une libération par les tissus concernés du facteur tissulaire. Ce dernier va venir activer le facteur VII et permettre l'activation du facteur X en utilisant des ions calciques Ca^{2+} .¹⁴ Les interactions impliquées dans la voie extrinsèque sont résumées dans la *Figure 4*. Sa mise en place est très rapide, de l'ordre de quelques dizaines de secondes.²

b) La voie intrinsèque

Cette voie est plus complexe car elle fait intervenir de nombreux facteurs de la coagulation, détaillés dans le *Tableau 2*. Elle démarre par la mise en contact du sang avec du collagène, qui va avoir comme conséquence d'une part, l'activation du facteur XII, et d'autre part la libération de phospholipides plaquettaires. S'ensuit l'activation successive de différents facteurs jusqu'au facteur X, et là encore, les ions calciques jouent un rôle important.^{2,14,15} Les différentes réactions impliquées sont détaillées dans la *Figure 4*. Cette voie nécessite généralement quelques minutes pour se mettre en place.²

c) La voie commune

Ainsi, dans les deux cas, le produit final est le facteur X activé qui va permettre la formation d'activateurs de la prothrombine, dont le rôle est de transformer la prothrombine en thrombine. Enfin, la thrombine va lyser le fibrinogène circulant, aboutissant à des monomères de fibrine qui vont immédiatement se polymériser en fibres de fibrine.^{2,14,15}

Il est alors intéressant de noter que les monomères de fibrine sont initialement liés entre eux par des liaisons non covalentes et que le caillot formé est tout d'abord peu résistant. Pendant les minutes qui suivent, un autre facteur appelé stabilisateur de la fibrine, libéré en partie par les plaquettes piégées au sein du caillot, va créer des liaisons covalentes, bien plus résistantes,

entre les monomères de fibrine. Cette ultime étape nécessite également l'activation préalable du stabilisateur de la fibrine par la thrombine (*Figure 4*).^{2,14}

En parallèle, les plaquettes possèdent une grande capacité de contraction qui va permettre d'expulser la plupart des fluides contenus dans le caillot et d'exercer une rétraction globale de celui-ci. L'aboutissement de toutes ces étapes est donc un caillot sanguin résistant, fermement accroché aux bords des parois qu'il est censé combler.²

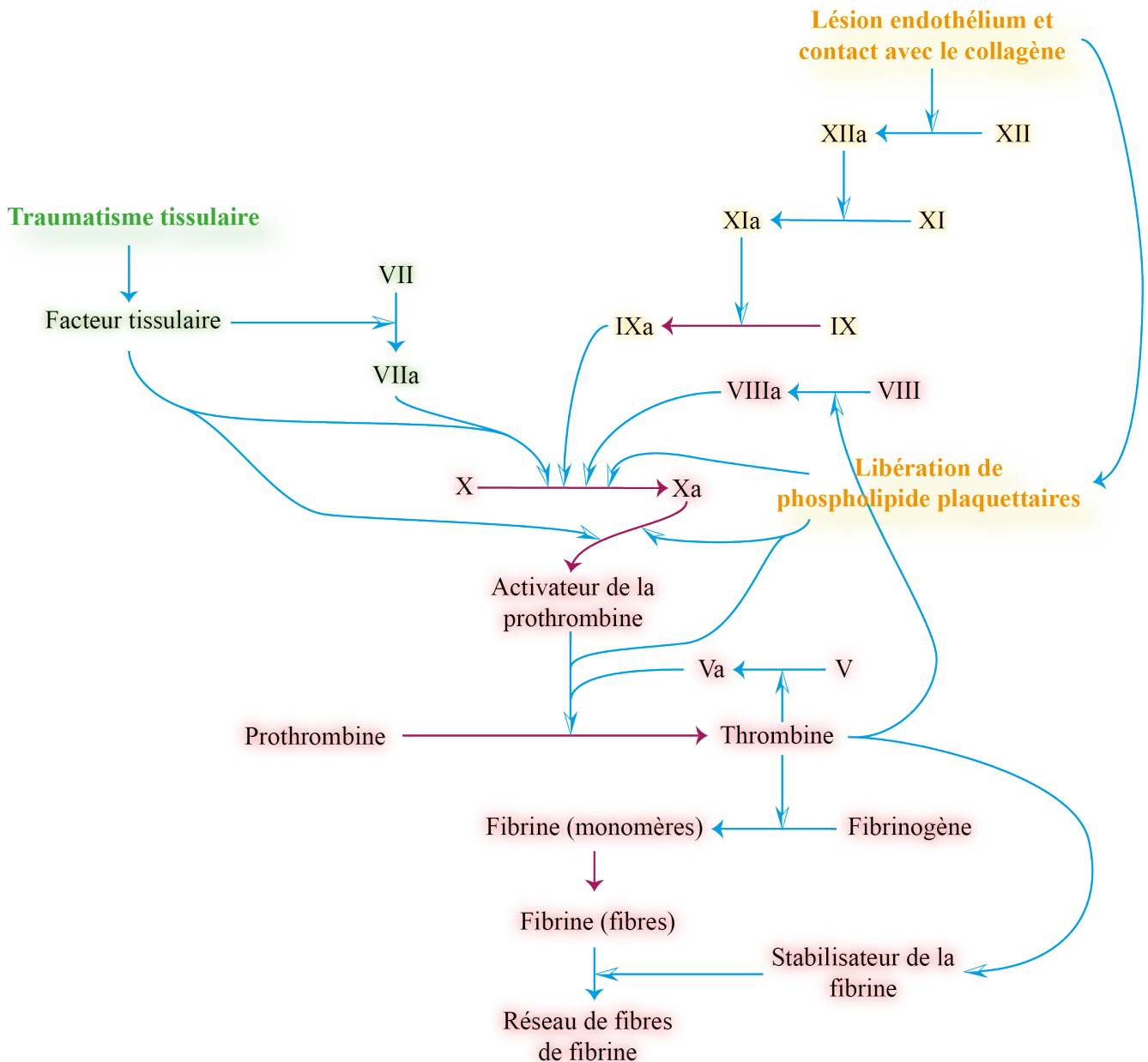


Figure 4 : Cascade de la coagulation. Le suffixe -a désigne la forme activée du facteur. Le vert marque la voie extrinsèque, l'orange la voie intrinsèque et le rouge la voie commune. Les flèches violettes désignent les réactions nécessitant des ions calciques Ca^{2+} . A noter le rôle de la thrombine qui va entraîner une amplification de la cascade en agissant sur le facteur VIII. D'après Guyton & Hall 2016.

Tableau 2 : Les facteurs de la coagulation, d'après Guyton & Hall 2016.

Facteurs de coagulation	Autres dénominations	Particularités
<i>Facteur I</i>	Fibrinogène	
<i>Facteur II</i>	Prothrombine	Nécessite la vitamine K comme cofacteur
<i>Facteur III</i>	Facteur tissulaire	
<i>Facteur IV</i>	Calcium	
<i>Facteur V</i>	Proaccélélerine (la forme activée s'appelait facteur VI)	
<i>Facteur VII</i>	Proconvertine	Nécessite la vitamine K comme cofacteur
<i>Facteur VIII</i>	Facteur antihémophilique A	
<i>Facteur IX</i>	Facteur antihémophilique B	Nécessite la vitamine K comme cofacteur
<i>Facteur X</i>	Facteur de Stuart	Nécessite la vitamine K comme cofacteur
<i>Facteur XI</i>	Facteur antihémophilique C	
<i>Facteur XII</i>	Facteur de Hageman	
<i>Facteur XIII</i>	Facteur stabilisateur de la fibrine	

En revanche, comme il a été expliqué ci-dessus, il s'agit d'une cascade de réactions, signifiant que si tous les facteurs sont présents, dès qu'elle est initiée, elle aboutit à la formation d'un thrombus. Or l'organisme subit au cours de la journée une multitude de petits traumatismes et des milliers de thrombi se forment dans la circulation, la plupart du temps sans conséquence.² Il y a en effet en conditions physiologiques un contrôle de l'hémostase efficace, permettant de maintenir une circulation fluide et de limiter l'apparition et le développement de thrombi pouvant se révéler délétères pour l'organisme.

3. Le contrôle de l'hémostase

a) Importance de la structure endothéliale

L'endothélium est une surface cellulaire particulièrement lisse qui permet d'éviter les turbulences et l'activation spontanée de la voie intrinsèque. A cela s'ajoute une couche de mucopolysaccharides à sa surface, appelée glycocalyx, qui repousse les facteurs de coagulation et les plaquettes.^{2,16} Enfin, une protéine liée à l'endothélium, la thrombomoduline, est non seulement capable de fixer la thrombine et donc de diminuer son action, mais le complexe ainsi formé va activer la protéine C, une protéine plasmatique capable d'inactiver les facteurs Va et VIIIa (*Figure 5*).^{2,14,16} Cela explique dès lors comment l'endothélium exerce une action anticoagulante en temps normal, et comment des anomalies structurales à ce niveau vont faciliter l'activation de la cascade de coagulation.

b) Diminution de l'activité de la thrombine

La thrombomoduline a déjà été évoquée dans le paragraphe précédent pour son action sur la thrombine, mais d'autres facteurs importants vont avoir une action similaire. En effet, lorsque la fibrine se polymérise, elle adsorbe en parallèle jusqu'à 90% de la thrombine produite, diminuant massivement la prolifération du thrombus.² La thrombine non adsorbée va de son côté pouvoir être complexée par une protéine appelée antithrombine III, la rendant alors inactive. L'héparine, présente en très faible quantité dans l'organisme, permet d'ailleurs en se fixant à l'antithrombine III de multiplier son activité jusqu'à 1000 fois, la rendant ainsi bien plus efficace dans la capture de la thrombine (*Figure 5*).^{2,14-16}

c) La fibrinolyse : dissolution d'un thrombus

Dans le sang circule une protéine, le plasminogène, qui se retrouve emprisonnée dans le caillot lors de sa formation. Or les tissus et l'endothélium lésés libèrent lentement les activateurs du plasminogène de type tissulaire (TPA)² et urokinase (UPA)¹⁴, dont le rôle est d'activer le plasminogène en plasmine. La plasmine est une protéase dont la conformation se rapproche de la trypsine, connue pour son action protéolytique lors de la digestion, et qui a la capacité de dégrader les fibres de fibrine, ainsi que le fibrinogène, les facteurs V, VIII et XII, et la prothrombine. Les éléments issus de la fibrinolyse constituent les produits de la dégradation de la fibrine, parmi lesquels figurent les D-dimères.

C'est donc la plasmine qui permet la fibrinolyse et ainsi la dissolution finale des caillots sanguins, en plus d'exercer une action anticoagulante via les facteurs mentionnés ci-dessus (*Figure 5*).^{2,16}

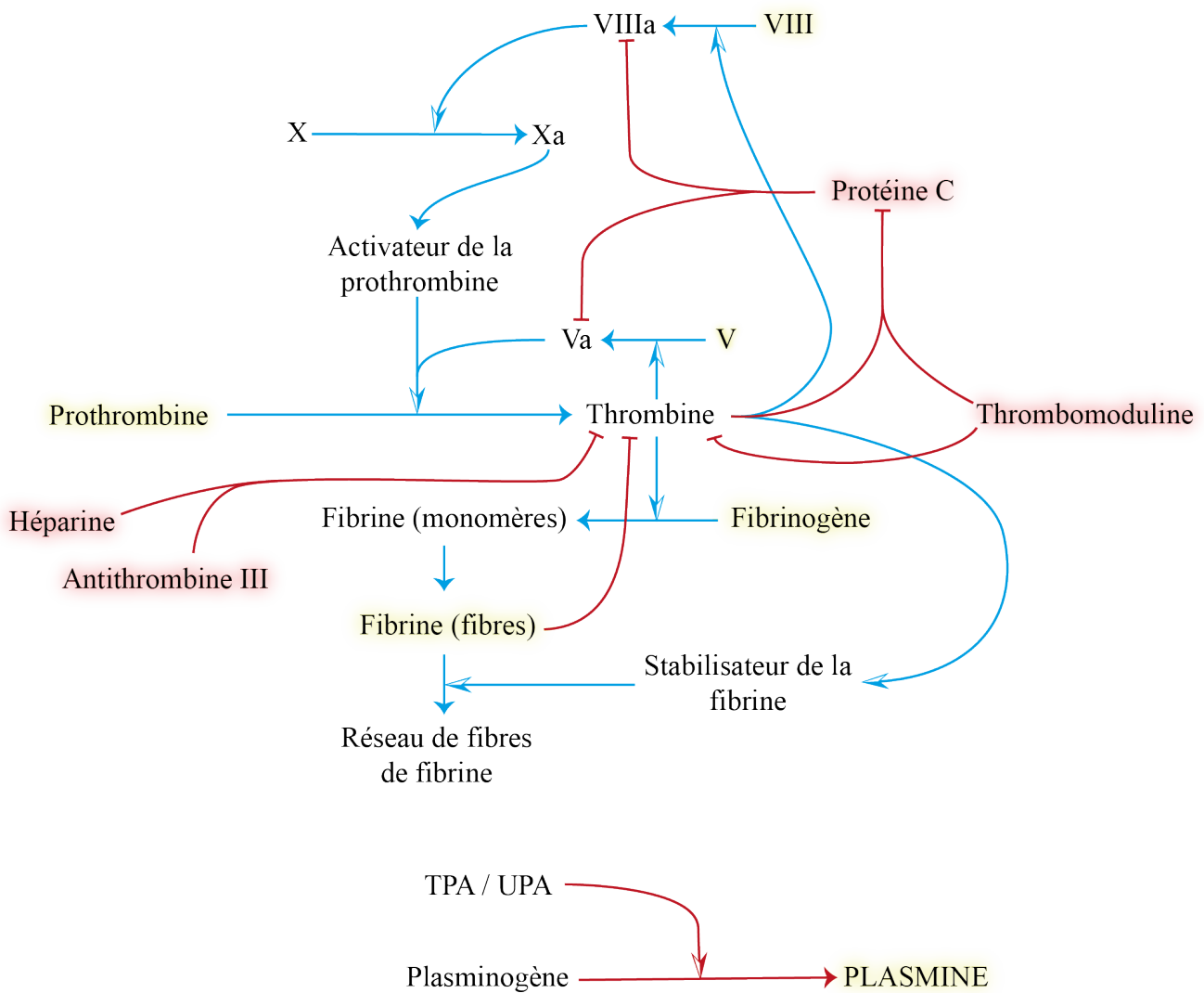


Figure 5 : Mécanismes impliqués dans le contrôle de la coagulation (en rouge). En jaune figurent les éléments qui vont être dégradés par la plasmine.

L'équilibre entre les facteurs pro et anticoagulants est donc extrêmement important car il permet normalement à l'organisme de limiter les pertes sanguines en cas d'atteintes vasculaires, tout en limitant les coagulations excessives et en maintenant une certaine fluidité du sang. Dans certaines pathologies comme la TEA, cet équilibre est rompu.

II/ PHYSIOPATHOLOGIE DE LA THROMBO-EMBOLIE ARTERIELLE

Lorsque qu'un caillot se forme dans l'appareil cardiovasculaire et n'est pas dissous immédiatement malgré les mécanismes expliqués ci-dessus, il peut être emporté par le flux sanguin et ainsi venir se bloquer dans un vaisseau en aval. Cette obstruction, partielle ou totale, sera à l'origine des signes cliniques de la TEA.

A. Thrombogenèse et embolisation

Il est question ici de comprendre les facteurs pouvant entraîner le développement d'un thrombus pathologique, malgré les mécanismes de contrôle de l'organisme.

1. La formation d'un thrombus – La triade de Virchow

Au cours du XIX siècle, un physicien et biologiste allemand, Rudolf Virchow, a réalisé plusieurs travaux sur la thrombo-embolie pulmonaire chez l'Homme. Par la suite et dans la continuité de ses recherches, les biologistes ont regroupé sous la triade de Virchow les 3 facteurs prédisposant à l'apparition d'un thrombus : les lésions endothéliales, les stases sanguines et l'état d'hypercoagulabilité.¹⁷ Bien qu'initialement développée pour les thrombi veineux, cette triade s'élargit également aux thrombi artériels.

a) Les lésions endothéliales

Lorsque l'endothélium ou l'endocarde subissent un traumatisme, la matrice extracellulaire sous-endothéliale se retrouve exposée au flux sanguin. Dès lors, le collagène présent dans celle-ci se retrouve en contact avec les plaquettes circulantes, et via plusieurs glycoprotéines ainsi que le facteur de von Willebrand, permet la capture des plaquettes à la matrice, leur activation puis la formation d'un thrombus (cf *L'hémostase et son contrôle p.24*).¹⁸

Ceci explique comment des atteintes de l'intégrité endothéliale peuvent initier le développement d'un thrombus. Cependant, l'impact précis des lésions endothéliales sur la thrombogenèse et l'embolisation du thrombus reste difficile à déterminer chez le chat. En effet, une seule étude concernant des autopsies de chats cardiopathes a montré que certains présentaient des lésions de l'endocarde où étaient retrouvés des dépôts de fibrine et des débris cellulaires infiltrant la matrice sous-endothéliale,¹⁹ mais le lien avec la TEA reste difficile à préciser.

b) Les stases sanguines

Deuxième pilier de cette triade, les ralentissements du flux sanguin favorisent également la coagulation en diminuant l'élimination des facteurs de coagulation. Il y a toujours dans la circulation une certaine quantité de facteurs activés, mais le flux sanguin permet en conditions physiologiques de les disperser rapidement dans la circulation et d'éviter, avec une clairance hépatique fonctionnelle, la formation d'un thrombus.³ En cas de ralentissement voire de stase, les facteurs de coagulations activés vont s'accumuler, favorisant ainsi le développement d'un thrombus.

La diminution de la vitesse du flux sanguin pourrait donc être associée à un état pro-thrombotique, et c'est l'échocardiographie qui permet d'objectiver de telles modifications. Chez l'Homme a été décrit une anomalie échographique au niveau de l'atrium gauche associée à un caractère pro-thrombotique, que l'on appelle *smoke* ou spontaneous echocardiographic contrast (SEC).²⁰ Il s'agit d'une zone où le sang est plus hyperéchogène, apparaissant telle une fumée sur l'image,²¹ et qui serait notamment due à l'interaction entre les érythrocytes et les protéines plasmatiques, dont principalement le fibrinogène.²² Il faut alors noter que cette anomalie est particulièrement visible en conditions de faible flux sanguin, témoignant d'un ralentissement de ce dernier.²³

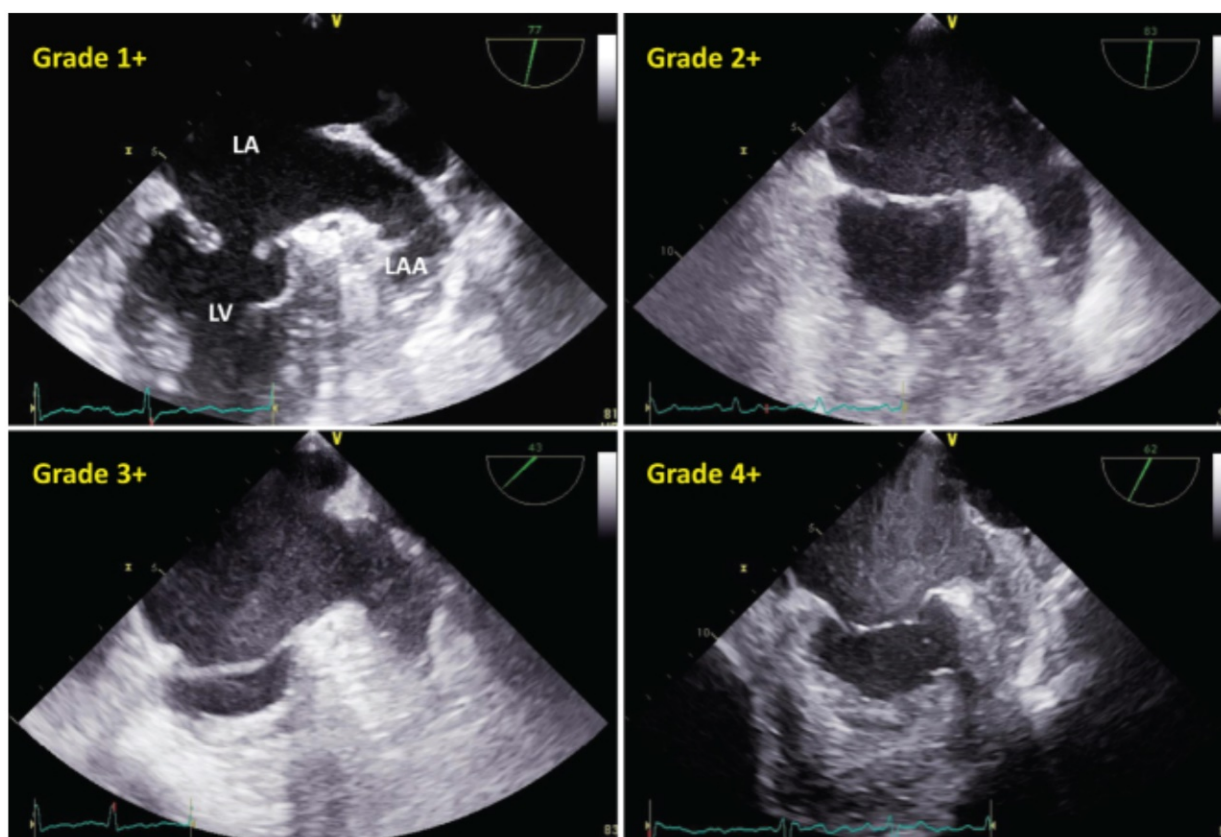


Figure 6 : Visualisation de SEC au sein de l'atrium gauche (LA) chez l'Homme, gradé de 1 à 4. (LV : ventricule gauche ; LA : atrium gauche ; LAA : auricule gauche). Images d'après Ito & Suwa 2019.

Cette image échographique est également retrouvée et décrite chez le chat. Deux études ont par ailleurs cherché à mesurer la vitesse de circulation du sang dans l'atrium gauche, chez des chats sains²⁴ et chez des chats présentant une cardiomyopathie.²⁵ Elles ont conclu que les chats cardiopathes possédaient une vitesse de flux sanguin plus faible dans l'auricule gauche que les chats sains, et notamment que les chats cardiopathes présentant un SEC dans l'atrium gauche avaient une vitesse maximale inférieure à 0,25 m/s, contre 0,47 m/s chez les chats sains. La visualisation d'un SEC est donc à considérer comme un potentiel facteur pro-thrombotique, en témoignant entre autres d'un ralentissement du flux sanguin.

A cela est choisie parfois une considération plus large des anomalies de la circulation, prenant alors en compte la présence des turbulences du flux sanguin, qui peuvent venir endommager l'endothélium et donc entraîner les conséquences évoquées précédemment.³

c) L'état d'hypercoagulabilité

Troisième volet de cette triade, l'hypercoagulabilité est définie par des modifications des constituants sanguins qui favorisent l'apparition d'un thrombus. L'identification de cet état passe notamment par la mesure de concentrations ou d'activités enzymatiques soulignant des anomalies en faveur d'une coagulation excessive. D'autres outils sont également utilisés, principalement en médecine humaine, et utilisent la viscoélastométrie (thromboélastométrie rotative, thromboélastographie) du sang pour déterminer un profil de coagulation.²⁶

On peut ainsi trouver chez l'Homme des déficiences en antithrombine III, en protéines C et S, ou des augmentations des concentrations de D-dimères et complexes thrombine-antithrombine.²⁷ Il a ainsi été mis en évidence que de nombreux patients souffrant de cardiomyopathies présentaient un état hypercoagulable sous-jacent.²⁸

Chez le chat en revanche, les états d'hypercoagulabilité sont encore peu décrits. Pour l'instant, seulement quelques études ont recherché un état hypercoagulable chez des chats cardiopathes. Il en ressort alors que les chats présentant une cardiomyopathie hypertrophique asymptomatique aurait une légère diminution de l'activité antithrombine,²⁹ et que les chats cardiomyopathes, cliniques ou non, présenteraient une tendance à l'hypercoagulabilité, notamment via une augmentation du fibrinogène et du facteur VIII.³⁰ Une autre étude suggère une activité plaquettaire augmentée chez les chats atteints de cardiomyopathie hypertrophique.³¹

Il n'existe donc à ce jour pas assez de preuves pour considérer l'hypercoagulabilité comme un facteur majeur de la thrombo-embolie aortique chez le chat, mais ce point reste à considérer dans la physiopathologie de la maladie, notamment au vu des premières études et de ce qui est actuellement connu chez l'Homme.

2. Développement du thrombus et embolisation.

Il a été expliqué précédemment qu'un caillot sanguin, en se développant, passe d'une composition majoritairement plaquettaire à une composition fibrineuse. En parallèle, il devient lamellaire et selon les cas, soit une partie, soit le thrombus entier peut se détacher et migrer dans la circulation.¹⁵ La thrombo-embolie ainsi formée va donc être de taille variable d'un cas à l'autre, conditionnant le diamètre de l'artère suffisamment étroite pour arrêter son parcours, ainsi que le caractère complet ou partiel de l'obstruction engendrée.

De ce fait, la majorité des thrombi sont retrouvés au niveau de la trifurcation aortique (*Figure 7*), mais d'autres localisations plus rares sont à considérer : céphalique, fémorale, rénale, pulmonaire ou encore cérébrale.¹²

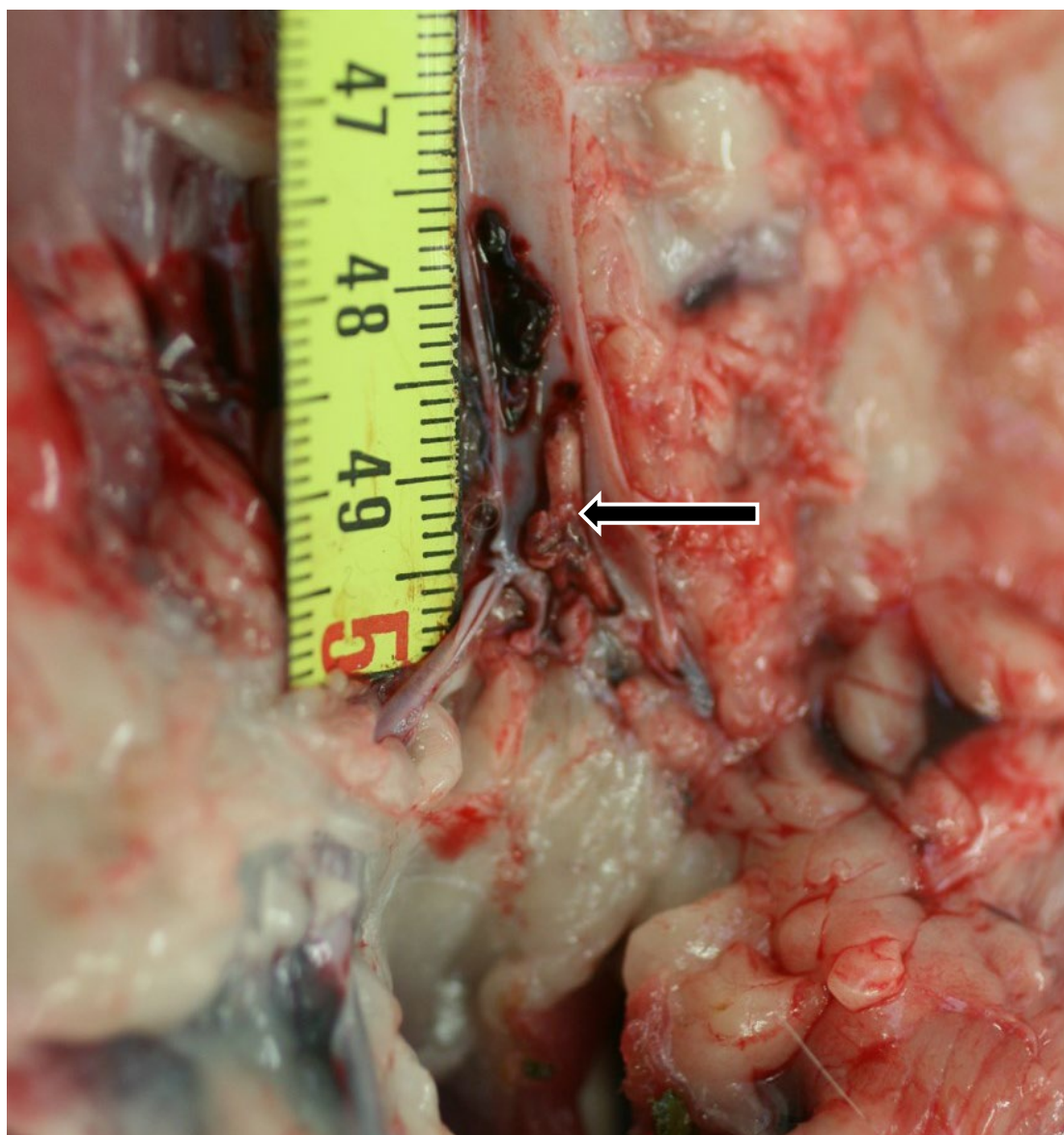


Figure 7 : Localisation la plus fréquente d'un thrombus (flèche noire), au niveau de la trifurcation aortique. Cet aspect donne le nom fréquent donné à la TEA de « Saddle thrombus » chez les anglophones, signifiant thrombus en selle. Crédits : Service Anatomie pathologique VetAgroSup.

3. Développement des lésions secondaires à l'altération du flux sanguin

a) Ischémie, métabolisme anaérobie et dommages cellulaires

Une fois le thrombus en place dans un vaisseau, le flux sanguin va se retrouver brutalement ralenti voire interrompu, et les fonctions liées à la circulation sanguine vont devenir sévèrement altérées (cf *Les fonctions du sang p.19*). L'arrêt de l'apport en dioxygène va entraîner le passage du métabolisme cellulaire d'un mode aérobie vers anaérobie, conduisant entre autres à la production d'ATP (en quantité cependant insuffisante aux besoins cellulaires), de lactates et d'ions H^+ , et donc à une acidification du milieu intracellulaire.³²

Cette baisse du pH va stimuler les cotransporteurs H^+/Na^+ permettant d'évacuer les ions H^+ de la cellule en échange de Na^+ ,³³ et l'augmentation consécutive du Na^+ intracellulaire va activer à son tour les cotransporteurs Na^+/Ca^{2+} permettant l'entrée de Ca^{2+} en échange de Na^+ .³⁴ En parallèle, des perturbations au niveau du réticulum endoplasmique, liées notamment au manque d'ATP métabolisable, diminuent l'utilisation du Ca^{2+} intracellulaire, et la résultante de ces deux phénomènes est une surcharge calcique au niveau de la cellule (*Figure 8*).³⁵

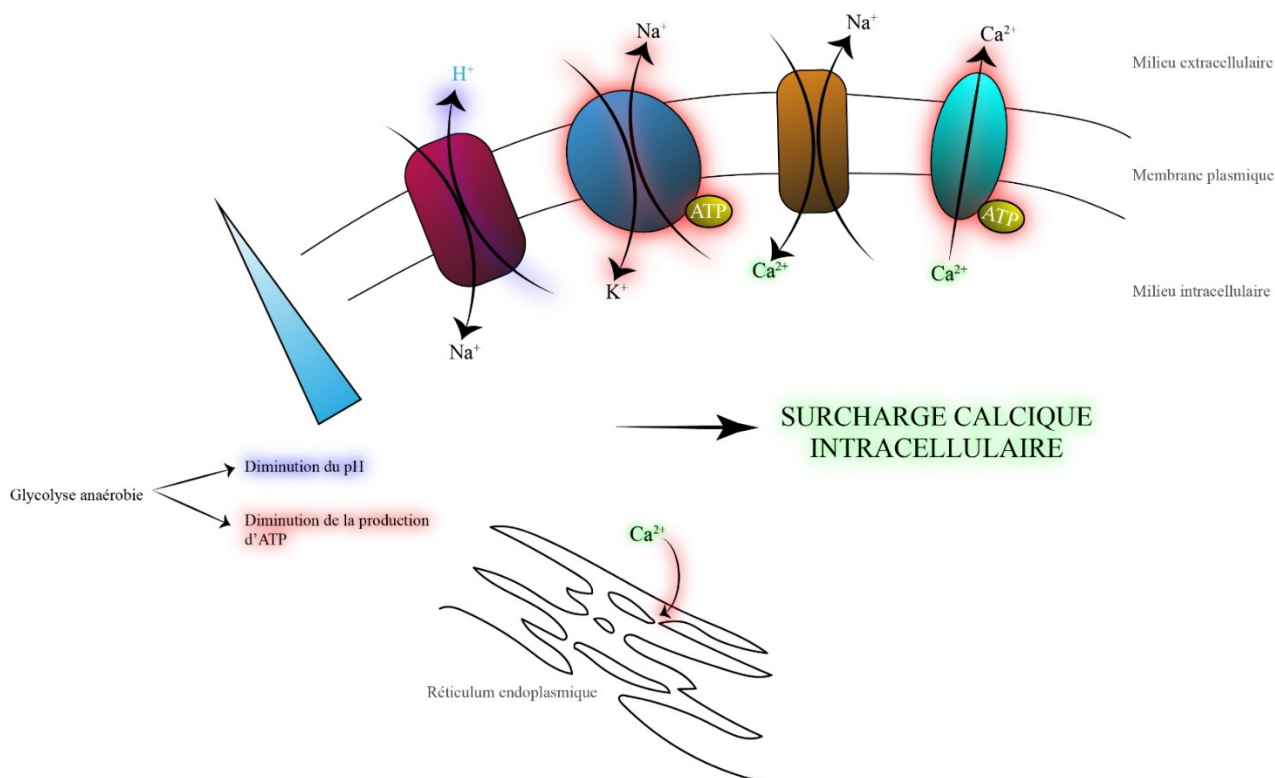


Figure 8 : Mécanismes de la surcharge calcique intracellulaire lors d'une ischémie et du passage à un métabolisme anaérobie. En rouge figurent les éléments qui ne fonctionnent plus correctement suite à la diminution de la production d'ATP. Le triangle bleu indique le gradient de protons (H^+) entre le milieu intracellulaire et extracellulaire. D'après Kalogeris & al. 2012.

La surcharge calcique va ensuite impliquer des mécanismes complexes aboutissant à l'activation de protéases intracellulaires (dont les calpaïnes) et la production de cytokines pro-inflammatoires délétères pour la cellule. Sans reperfusion, la cellule évolue donc vers la mort cellulaire, par lyse cellulaire, apoptose ou encore autophagie.³²

Les conséquences de l'ischémie seront donc avant tout liées à la localisation du thrombus : une thrombo-embolie au niveau de la trifurcation aortique entraînera logiquement un syndrome neuro-ischémique des 2 membres pelviens, là où une atteinte au niveau d'une artère brachiale n'impactera qu'un seul des 2 membres thoraciques.¹² Il faut également prendre en compte l'importance cruciale de la durée de l'ischémie sur le développement des lésions.³⁶

b) Inhibition de la vascularisation collatérale

Il est par ailleurs important de remarquer que le développement des signes cliniques n'est pas lié qu'à la simple obstruction mécanique de l'embolie. Pour le prouver, différents auteurs ont réalisé des ligatures au niveau de la trifurcation aortique, mimant alors la présence d'un thrombus dans l'aorte caudale. Dans ce cas, il y avait bien une absence de pouls fémoral, mais l'animal ne présentait en revanche pas de paralysie ou d'extrémités froides grâce au développement efficace d'une circulation collatérale (*Figure 9*).³⁷⁻³⁹ Les plaquettes activées au sein du thrombus semblent en effet libérer des substances inhibant le développement de cette néovascularisation, dont la sérotonine qui aurait un rôle majeur dans ce mécanisme et participerait donc activement à la physiopathologie de la TEAF.^{38,40}

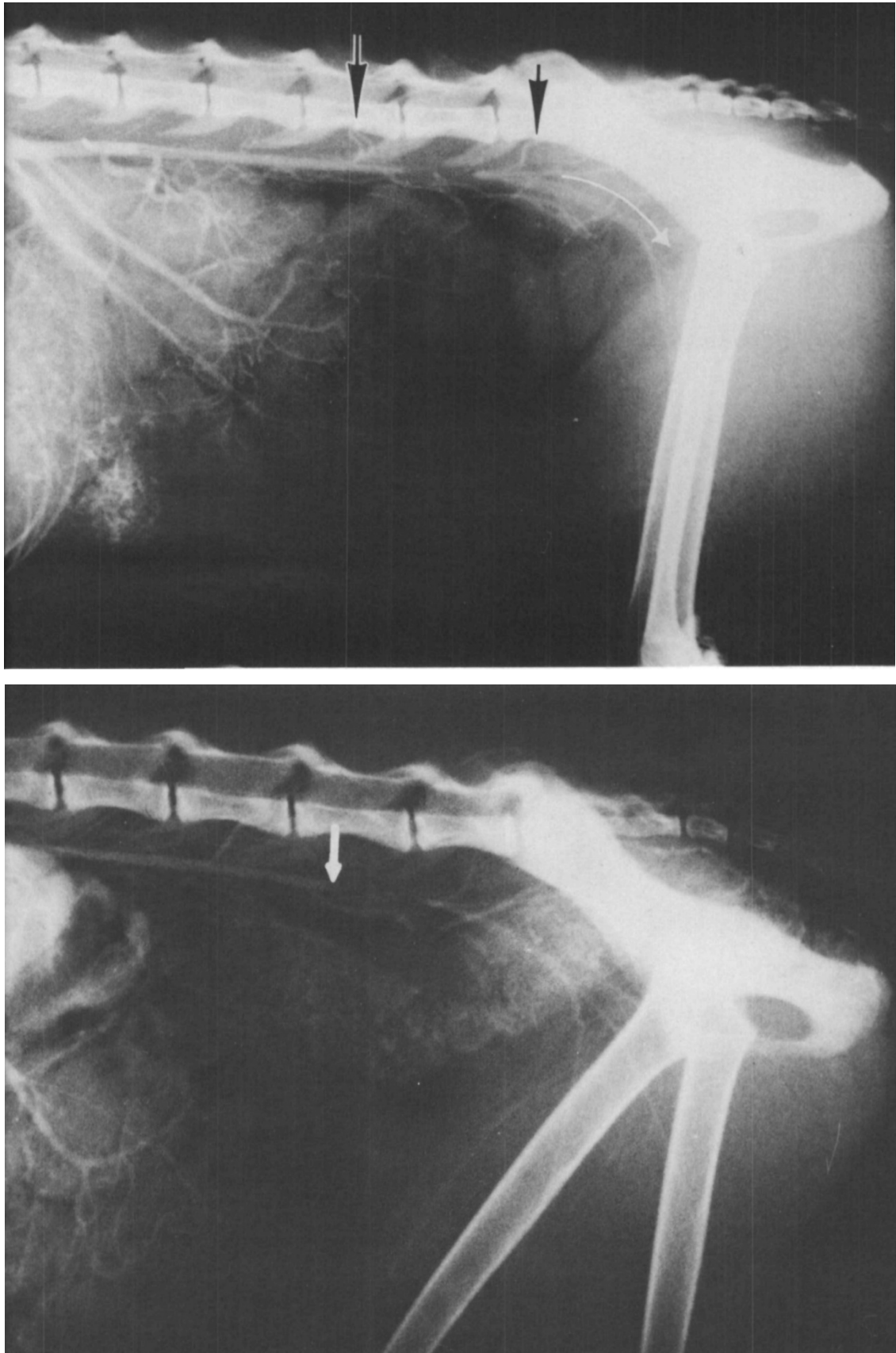


Figure 9 : Angiogrammes chez deux chats différents. Le premier angiogramme montre une artère occluse chirurgicalement : on observe un développement de la circulation collatérale visible par les deux flèches noires. Le second angiogramme concerne une TEA indiquée par la flèche blanche. Aucune dilatation des vaisseaux collatéraux n'est visible comme dans le premier cas, indiquant une inhibition de ce développement lors de TEA. D'après Schaub & al. 1976.

B. Levée de l'obstruction et lésions de reperfusion

Dans le cas où l'obstruction parvient à être levée, spontanément ou suite à une thrombolyse, il est important de considérer comment l'organisme dans son intégralité va réagir face au retour du flux artériel dans les territoires ischémiés : c'est ce que l'on appelle les lésions de reperfusion. Elles ne sont que rarement intégrées à la physiopathologie de la TEAF bien qu'elles puissent être à l'origine de conséquences graves lors de la prise en charge.

1. Lésions de reperfusion sur le territoire précédemment ischémié

Si le fait de reperfusionner un territoire précédemment ischémié est évidemment nécessaire à la survie des tissus concernés, cela ne marque pas la fin des lésions cellulaires. Au contraire, différents mécanismes vont même venir aggraver les lésions préalablement décrites lorsque le sang circule à nouveau, et ce jusqu'à plusieurs jours après la reperfusion.^{41,42}

a) Aggravation de la surcharge en Ca^{2+}

Comme précédemment expliqué, l'ischémie entraîne une surcharge cellulaire en Ca^{2+} . Or parmi les mécanismes figure la libération des H^+ vers le milieu extracellulaire en échange de Na^+ . Au retour de la circulation, les ions H^+ se diluent dans la circulation systémique, favorisant encore plus le gradient de la pompe Na^+/H^+ mis en place initialement, et donc, d'après la *Figure 8*, la pénétration de Ca^{2+} dans le cytosol. La reperfusion aggrave donc la surcharge calcique et les lésions associées.⁴³

b) Stress oxydatif

Toutes les cellules produisent en temps normal des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) au très fort pouvoir oxydant, et donc potentiellement délétères pour l'organisme. La dégradation de ces molécules est réalisée de manière complexe et continue en conditions physiologiques, empêchant la survenue d'un stress oxydatif. Or, dans le cas d'une ischémie – reperfusion, le dioxygène retrouve brutalement les autres substrats impliqués dans production de DRO, qui s'y sont par ailleurs accumulés pendant l'ischémie. Les DRO sont alors synthétisés en quantité importante et exercent leur pouvoir cytotoxiques, participant à aggraver les lésions cellulaires. Par exemple, l'hypoxanthine issue de la dégradation de l'ATP réagit avec l'oxygène sous la dépendance de la xanthine oxydase, ce qui permet de former l'anion superoxyde O_2^- , l'un des principaux DRO.³²

c) Réponse inflammatoire locale

i. *Action cytotoxique des PNN*

Lors du retour de la circulation, la réaction inflammatoire alors en place va permettre l'activation et la diapédèse des PNN vers les tissus environnants. Via leur arsenal, ils vont produire à leur tour des DRO et d'autres molécules cytotoxiques, atteignant autant les cellules endommagées par l'ischémie que les fonctionnelles et augmentant alors l'étendue des lésions.⁴⁴

ii. *Phénomène de « no-reflow »*

Il a été observé au sein d'un territoire reperfusé, que certains capillaires n'étaient pourtant pas reperfusés.⁴⁵ Dans ces capillaires sont en effet retrouvés des PNN en grandes quantités, impactés par leur taille relativement importante et leur adhérence à l'endothélium, et qui obstruent alors la lumière des capillaires.⁴⁶ De plus, en conditions d'acidose comme c'est le cas lors d'ischémie, les cellules endothéliales gonflent et rendent les capillaires plus étroits et la perfusion plus compliquée.⁴⁷ Enfin, le passage des PNN au travers de la barrière endothéliale rend cette dernière plus perméable et facilite le développement d'œdèmes dans les tissus ischémiés, venant à leur tour exercer une pression sur les capillaires et les veinules postcapillaires et donc une diminution de leur lumière.⁴⁴ Ces mécanismes constituent le phénomène de *no-reflow* et, en entravant la reperfusion, prolongent les effets délétères liés à l'ischémie.

2. Lésions de reperfusion à distance du territoire ischémié

Le dernier pan de la physiopathologie de la TEA concerne les lésions retrouvées à distance des organes ischémiés lorsque la circulation a regagné ces derniers. Elles sont retrouvées majoritairement dans les poumons et le cœur lors d'ischémie / reperfusion chez l'Homme.⁴⁸ Il est important de les prendre en compte car leur impact peut être sévère, allant de la détresse respiratoire aigüe au syndrome inflammatoire à réponse systémique, et pouvant donc entraîner une défaillance multi-organique.³²

a) Réponse inflammatoire

Ces lésions s'expliqueraient notamment par l'activation de leucocytes lors de leur passage au travers du territoire ischémié, combiné au relargage dans la circulation de médiateurs pro-inflammatoires qui vont permettre aux cellules endothéliales à distance d'exprimer des facteurs d'adhérence des leucocytes. Ceci conduit donc au passage de neutrophiles activés dans les tissus sains qui, comme expliqué précédemment, vont induire des lésions en déployant leur arsenal cytotoxique.^{32,49} Une étude a par ailleurs suggéré le rôle d'une migration inversée (i.e.

des tissus vers la circulation) de neutrophiles activés lors d'ischémie – reperfusion, amplifiant le phénomène décrit plus haut.⁵⁰

Les DRO produits localement ont également la possibilité de regagner la circulation générale en quantité importante lors de la reperfusion, venant encore une fois assombrir le tableau clinique.³² A noter enfin qu'un état inflammatoire chronique pourrait aggraver le développement de ces lésions chez l'Homme.⁵¹

b) L'hyperkaliémie

Dans le cas de la TEAF, une complication grave est à redouter lors de la reperfusion. Une hyperkaliémie peut en effet survenir suite à une lyse cellulaire importante qui entraîne un relargage massif de potassium dans la circulation.^{10,16} Elle peut avoir des graves conséquences sur le myocarde : bradycardie, arythmie, fibrillation ventriculaire...¹⁶ Il est donc important d'avoir l'équipement permettant de la rechercher et de la traiter en conséquence lors de la prise en charge d'une TEA.

Les lésions de reperfusion ne sont ainsi pas négligeables lorsque que le praticien décide de prendre en charge un animal présentant une TEA, car elles peuvent sensiblement allonger la convalescence si l'animal survit à la phase initiale. Le diagnostic et la prise en charge précoces peuvent donc permettre de limiter ces lésions.

III/ DIAGNOSTIC DE LA THROMBO-EMBOLIE ARTERIELLE

La TEAF est une maladie dont la présentation clinique est assez homogène. Devant la nécessité de prendre en charge cette pathologie en urgence, il est évidemment nécessaire de connaître les signes permettant de la suspecter, puis d'entreprendre rapidement les examens complémentaires nécessaires au diagnostic.

A. Epidémiologie et facteurs prédisposants

1. Epidémiologie

La TEAF est une maladie pouvant toucher des animaux de tout âge (moyenne à 8 ans) et toute race, et dont plus de 60% sont des mâles.^{52,53} Elle reste rare en pratique courante, représentant moins de 0,01% des consultations générales félines mais jusqu'à 0,6% dans les structures prenant en charge plus spécifiquement les urgences,⁵⁴ et tout praticien s'y retrouve généralement confronté au cours de son exercice.

2. Facteurs prédisposants

a) Cardiomyopathie

Comme évoqué précédemment, la présence d'une pathologie cardiaque prédispose à l'apparition d'une TEA, avec parfois plus de 60% des animaux présentant une ICC à l'admission.⁵⁴ Ainsi, entre 12 et 28 % des animaux diagnostiqués avec une CMH ont développé au moins un épisode de TEA, et la prédisposition sexuelle des mâles à développer une CMH explique sans doute la proportion de mâles atteints par la TEAF par rapport aux femelles.⁵⁵⁻⁵⁷ Chez l'Homme, les patients atteints de fibrillation atriale sont également prédisposés aux TEA, soulignant le rôle que les maladies cardiaques peuvent jouer dans cette pathologie.^{58,59}

b) Hyperthyroïdie

La deuxième condition la plus représentée lors de TEAF concerne l'hyperthyroïdie.¹² Le rôle de cette maladie dans l'apparition de cardiomyopathie a déjà été décrit,¹⁵ et expliquerait en partie sa prévalence lors de TEAF, mais il est également intéressant de noter le rôle des hormones thyroïdiennes sur l'hémostase. En effet, un état hypercoagulable avec une augmentation du fibrinogène, du facteur VIII et du facteur de Von Willebrand est retrouvé chez l'Homme lors d'hyperthyroïdie, là où l'hypothyroïdie est associée à un état hypocoagulable et des risques d'hémorragies accrus.⁶⁰ L'hyperthyroïdie pourrait donc exercer une action à la fois sur le cœur et sur l'hémostase.

c) Néoplasies

La présence de néoplasies pourrait également prédisposer à développer une TEA. Elles ont été retrouvées chez près de 5% des animaux atteints d'une TEA,¹⁰ or un état d'hypercoagulabilité est fréquemment retrouvé chez les patients humains suivis pour un cancer, avec un risque accru de thrombo-embolie veineuse,^{61,62} et des résultats similaires semblent être observés chez le chien.⁶³

B. Présentation clinique

1. Présentation classique – Atteinte appendiculaire

La présentation classique d'une thrombo-embolie artérielle, c'est-à-dire lorsque l'embolie atteint la vascularisation principale d'au moins un des quatre membres, se manifeste par une symptomatologie résumée sous la règle des « 5 P ».¹³

a) Douleur = *Pain*

L'animal présente une douleur vive, caractérisée par des vocalises intenses et une détresse respiratoire, et qui se retrouve accentuée lors de la manipulation des membres atteints. Les muscles de la région concernée sont parfois indurés, la crampe participant alors sans doute à la douleur.¹³

b) Paralysie = *Paralysis*

Une parésie ou une paralysie va toucher le ou les membres atteints (*Figure 10*).¹³ Les manifestations douloureuses associées à la paralysie sont souvent celles qui vont alerter les propriétaires.



Figure 10 : TEA chez un chat avec paralysie bilatérale des membres postérieurs. Photo mise à disposition par la Dr. Nectoux (SIAMU VETAGRO SUP)

c) Absence de pouls = *Pulselessness*

La thrombo-embolie est caractérisée par une absence ou une diminution de l'intensité du pouls. La recherche de ce dernier n'est en revanche pas toujours aisée chez le chat, surtout lorsque l'atteinte est au niveau du membre thoracique. Cependant, la qualité de celui-ci permet de préciser le degré de l'atteinte vasculaire : une absence de pouls souligne une absence totale de flux sanguin artériel, tandis qu'un pouls faiblement perceptible est en faveur d'une obstruction partielle.¹²

d) Froideur = *Polar*

L'arrêt de la circulation entraîne logiquement un refroidissement du membre atteint par rapport aux membres sains ou au reste du corps.¹³ Ce refroidissement est souvent perceptible au toucher, mais une caméra thermique peut permettre de l'objectiver (cf *Utilisation de la thermographie infrarouge p.46*).

e) Pâleur = *Palor*

En observant bien les coussinets sur le membre atteint, il est possible de voir la peau pâle ou violacée (*Figure 11*). Dans le cas où ce n'est pas franc, le fait d'extérioriser les griffes peut faciliter l'observation des variations de couleurs (*Figure 12*). La comparaison avec les autres membres est alors particulièrement pertinente.¹³



Figure 11 : Comparaison de coussinets chez un membre sain (à gauche) et un membre ischémié (à droite). A noter l'aspect très violacé du coussinet du membre atteint. Photo mise à disposition par la Dr. Nectoux (SIAMU VETAGRO SUP).



Figure 12 : Extériorisation de la griffe au niveau d'un membre atteint (en haut) et d'un membre sain (en bas). Photo mise à disposition par la Dr. Nectoux (SIAMU VETAGRO SUP).

La présence de ces 5 symptômes est pathognomonique d'une thrombo-embolie artérielle.⁶⁴ En ce qui concerne la fréquence des membres atteints, l'atteinte bilatérale des postérieurs est de loin la plus fréquente (60 à 71%), tandis que l'atteinte unilatérale est plus rare et affecte autant le membre droit que le gauche (14 à 19%). Les membres antérieurs sont plus rarement atteints, la TEA touchant plus le membre droit (7 à 19%) que le gauche (1 à 5%). A noter que des combinaisons des territoires atteints sont également possibles mais très rares.^{10,65}

2. Présentation clinique lors d'atteinte non appendiculaire

L'animal présente alors des symptômes très peu spécifiques et dépendants de l'organe atteint (encéphale, reins, poumons...). Ces cas sont probablement largement sous-estimés en pratique.¹⁰

3. Autres symptômes

Étant donné que de nombreux cas de TEAF sont secondaires à une cardiomyopathie, des signes d'ICC sont souvent concomitants : anomalie de courbe respiratoire, présence de crépitations à l'auscultation pulmonaire, présence d'arythmies, de souffle ou de bruits de galop à l'auscultation cardiaque entre autres.¹⁰ Une tachypnée et une respiration avec gueule ouverte (*Figure 13*) sont aussi fréquemment retrouvées et parfois simplement associées à la douleur.¹²

Une hypothermie rectale est rencontrée dans la majorité des cas,⁶⁶ mais celle-ci semble être prioritairement liée à l'état de choc plutôt qu'au déficit de perfusion de la zone, étant donné qu'elle est également retrouvée lors d'atteinte d'un membre thoracique.¹⁰



Figure 13 : Détresse respiratoire chez un chat atteint d'une TEA bilatérale des membres postérieurs. Il est alors indispensable de mettre l'animal sous oxygène, à minima en flow-by, pour limiter l'hypoxie et le stress. Photo mise à disposition par la Dr. Pouzot-Nevoret (SIAMU VETAGRO SUP).

C. Diagnostic

Comme précisé précédemment, les signes cliniques de l'animal permettent parfois à eux-seuls de diagnostiquer la maladie. Le diagnostic de certitude est réalisé en pratique courante par la visualisation du thrombus par échographie, mais cet examen n'étant pas toujours accessible, d'autres outils sont utilisés pour orienter le diagnostic rapidement vers la TEAF.

1. Visualisation du thrombus par échographie

L'échographie permet dans certains cas de diagnostiquer la maladie et de préciser la localisation du thrombus (*Figure 14*) mais le geste nécessite de l'expérience et un échographe de bonne qualité.¹³

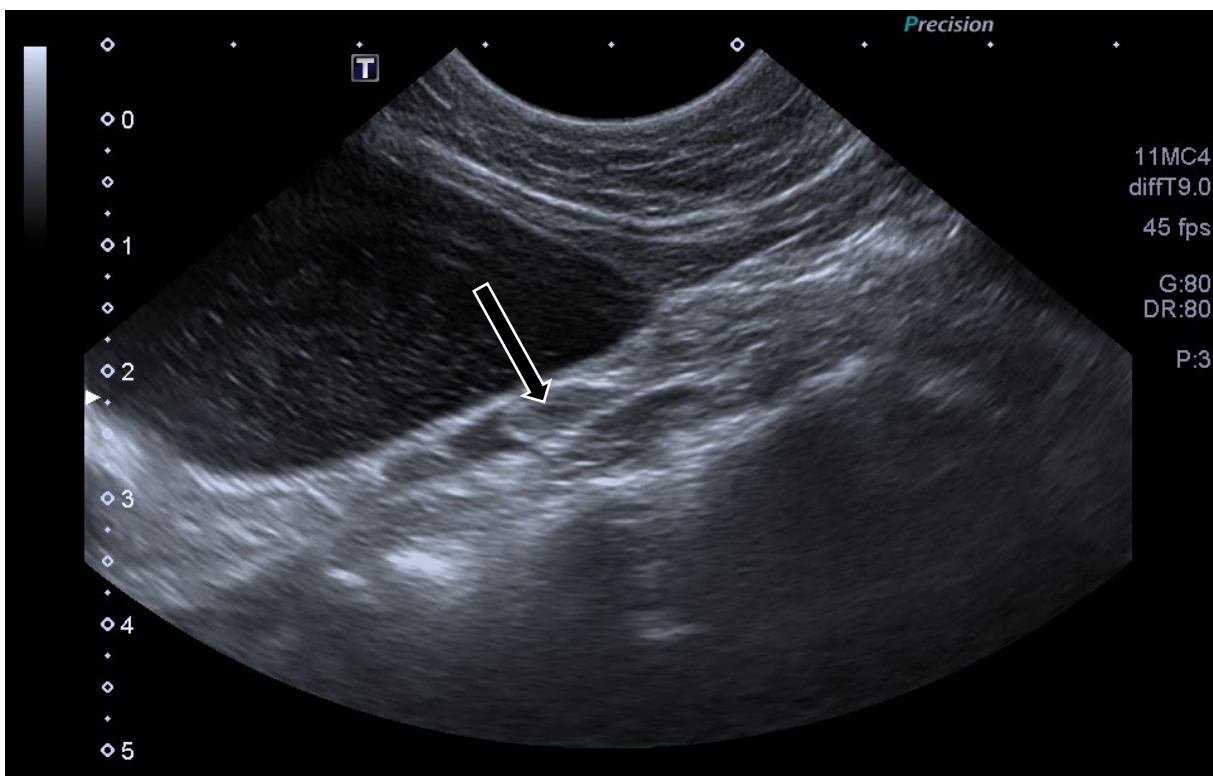


Figure 14 : Visualisation d'un thrombus (flèche) au sein de l'aorte. Crédit : Service imagerie VetAgro Sup.

2. Comparaison glycémie centrale / périphérique

La diminution du flux artériel s'accompagne d'une diminution de la glycémie dans les territoires ischémiés, liée à l'utilisation sans renouvellement du glucose. En parallèle, la glycémie centrale est soit dans les normes, soit augmentée du fait de l'hyperglycémie de stress présente chez les chats. Ainsi, Klainbart & al. (2014) ont montré que la mesure d'un ΔGlu (i.e Glycémie centrale - glycémie périphérique) permettait de diagnostiquer une TEA avec :

- $\Delta\text{Glu} > 16 \text{ mg/dL}$: sensible et spécifique à 90%
- $\Delta\text{Glu} > 30 \text{ mg/dL}$: sensible et spécifique à 100%

Cette mesure est facile à réaliser sur le principe car ne nécessite que peu de sang, n'est pas douloureuse et très peu coûteuse. Elle peut donc être réalisée rapidement pour conforter le diagnostic.⁶⁷ Cependant en pratique, la réalisation d'une prise de sang sur un territoire ischémié est difficile et peut mener à des lésions cutanées importantes, d'où l'intérêt d'avoir recours à des outils moins invasifs.

3. Utilisation de la thermographie infrarouge

La froideur du membre atteint peut parfois se montrer subtile à juger par le praticien, d'autant plus si l'animal arrive en hypothermie. L'utilisation d'une caméra thermique permet en revanche d'objectiver la température cutanée (*Figure 15*). Ainsi, Pouzot-Nevoret & al. (2017) ont montré qu'une différence de température entre les membres ipsilatéraux supérieure à 2,4°C a une sensibilité de 100% et une spécificité de 90% pour le diagnostic d'une TEA. Cette méthode a les avantages de ne pas être invasive et d'être rapide à mettre en place.⁶⁸

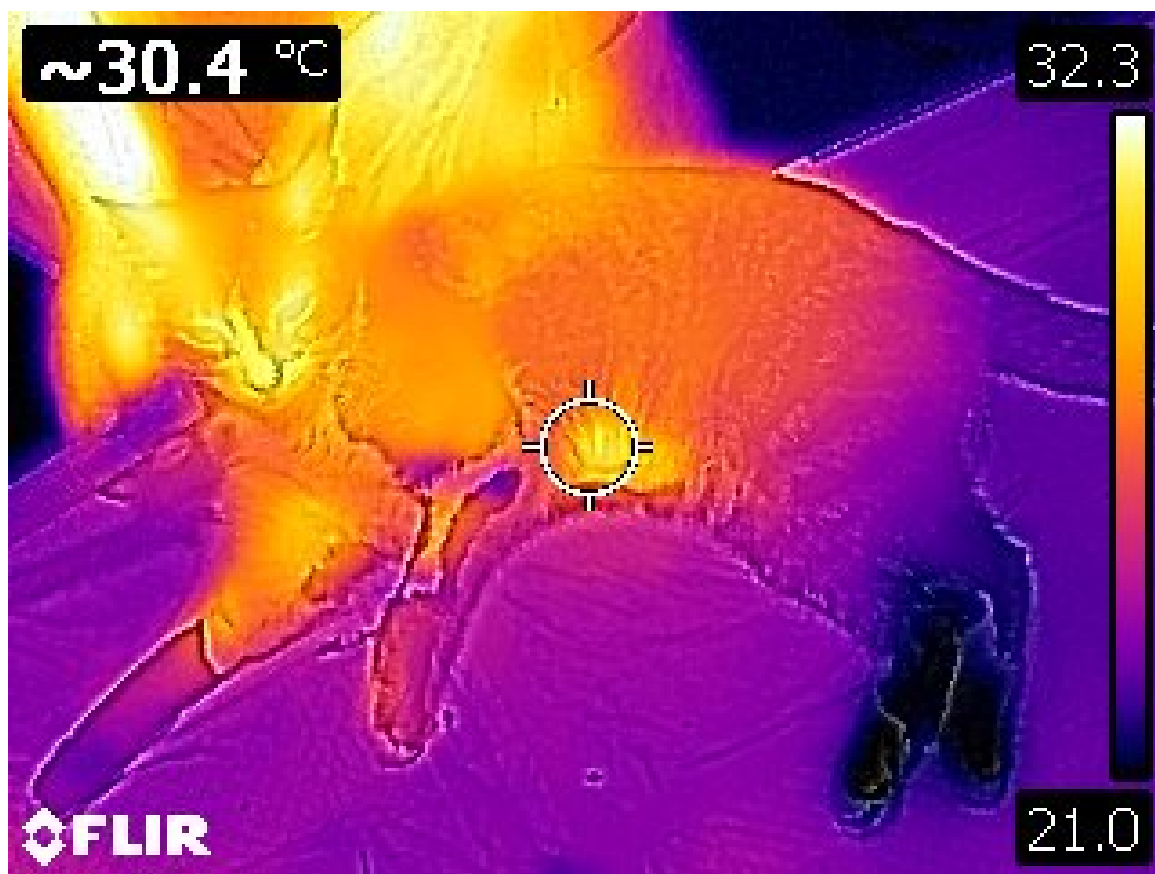


Figure 15 : Thermographie chez un chat atteint d'une TEA bilatérale des membres postérieurs. Il est facile de remarquer la différence de température entre les membres postérieurs et les antérieurs en se fiant à la couleur mais la caméra thermique permet en plus de fournir la température de la région choisie et d'objectiver la différence entre les membres atteints et sains. Mise à disposition par la Dr. Pouzot-Nevoret (SIAMU VETAGRO SUP).

IV/ PRISE EN CHARGE D'UNE THROMBO-EMBOLIE ARTERIELLE

Lors de l'admission d'un animal dont on suspecte fortement une TEAF, il est important de bien communiquer avec le propriétaire sur la prise en charge et le devenir de l'animal. Le pronostic sombre à court terme, le risque de récurrence et le coût parfois élevé de la prise en charge à court et moyen terme sont en effets des éléments importants qui vont conditionner les décisions thérapeutiques.

A. Prise en charge initiale

1. Prise en charge de la douleur

Comme précisé plus haut, la TEAF est une pathologie très douloureuse et la gestion de la douleur est parfois à réaliser avant même la prise de décision par le propriétaire. Les opioïdes sont les plus recommandés de par leur action analgésique puissante et leurs effets secondaires limités (*Tableau 3*). La mise en place d'une voie veineuse permet de titrer à effets les doses utilisées, mais l'analgésie peut également être réalisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée.¹³

La gestion rapide de la douleur permet en plus de faire la distinction entre une tachypnée liée à l'état algique ou d'origine cardiogénique,¹² et la mise en place d'une oxygénothérapie en flow-by est indiquée tant que la tachypnée persiste. Suivant l'état de l'animal, la mise en place d'une analgésie en continue (CRI = *Continuous Rate Infusion*) avec du fentanyl peut être nécessaire.

Tableau 3 : Principaux opioïdes utilisables pour la gestion de l'analgésie lors d'un épisode de TEAF. D'après Fuentes 2012 et Bortolami 2015.

Analgésique	Posologie	Récepteur(s)	Avantages	Inconvénients
Morphine	0,1-0,3 mg/kg IV q4-6h	Agoniste μ , δ et κ	Faible coût	Pas d'AMM vétérinaire Emétiçant
Méthadone	0,1-0,3 mg/kg IV q4-6h	Agoniste μ Antagoniste NDMDA	AMM vétérinaire	Coût élevé
Fentanyl	3-5 μ g/kg IV lente, suivi de 2-5 μ g/kg/h CRI	Agoniste μ	Analgésie en continue et modulable	Durée d'action très courte, obligeant une utilisation en CRI

2. Prise en charge des autres symptômes

Comme mentionné plus haut, la TEA est souvent associée à une ICC. Il est dès lors important de traiter l'ICC, avec notamment l'utilisation de sédatifs en cas d'agitations importantes (butorphanol, acépromazine...) et de diurétiques (furosémide) parfois associés à

des vasodilatateurs.⁶⁹ Le traitement sera guidé par la réalisation d'une échographie thoracique ciblée, permettant la mise en évidence de dilatation des cavités cardiaques et/ou de lignes B ou d'épanchement pleural. Dans le cas où ce dernier serait mis en évidence, une thoracocentèse est indiquée.¹⁶

B. Mise en place des traitements spécifiques

L'objectif de cette prise en charge est double : lever l'obstruction et prévenir l'apparition de nouveaux thrombi.

1. Lever l'obstruction

a) Thrombolyse médicale

Cette méthode consiste à induire la fibrinolyse du thrombus. Le détail des mécanismes d'action a été précisé dans la partie *La fibrinolyse : dissolution d'un thrombus p29*.

i. L'altéplase

L'altéplase est une forme recombinante de l'activateur tissulaire du plasminogène (TPA) utilisée chez l'Homme pour traiter les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, les embolies pulmonaires, les infarctus du myocarde, et les ischémies aiguës des membres.⁷⁰ Dans ce dernier cas, l'altéplase est utilisée avec un cathéter dirigée contre, voire à l'intérieur du thrombus, là où son administration est limitée à un cathéter veineux périphérique chez le chat.⁷¹

Deux études rétrospectives chez le chat ont mis en évidence l'intérêt de l'altéplase pour améliorer la perméabilité de cathéters veineux centraux,⁷² ainsi que pour lever des occlusions liées à des caillots sanguins en post-opératoire de SUB (*Subcutaneous Ureteral Bypass*).⁷³

Dans le cadre de la TEAF, Welch & al. (2010) ont montré dans une étude prospective sur 11 chats que l'altéplase permettait la récupération d'un pouls chez 40% des animaux dans les 4h suivant l'administration et une récupération fonctionnelle de près d'un tiers des membres atteints. L'étude a cependant été arrêtée précocement suite aux effets secondaires développés chez les 11 animaux : azotémie (45,5%), hyperkaliémie (36,4%), acidose métabolique (18,2%), signes neurologiques (45,5%), arythmies (45,5%) et saignements (27%).⁷⁴ En 2018, Guillaumin & al. ont cependant montré dans une étude rétrospective que les complications étaient similaires et aussi fréquentes chez les animaux traités avec altéplase (16 chats) par rapport à ceux traités sans thrombolyse (38 chats). Elle démontre également une amélioration clinique et une survie à court terme comparables entre les deux.⁷¹

Il n'existe pour le moment pas de consensus sur la dose à utiliser chez le chat. Dans l'étude de Welch & al., deux protocoles ont été utilisés : 5 mg en CRI sur 4 heures et 5 mg

répartis en un bolus de 1 mg suivi de 2,5 mg sur 30 minutes puis d'1,5 mg sur 1 heure. Quatre chats ont reçu 5 mg supplémentaires qui pouvaient être ajoutés si le pouls restait indétectable et que l'animal ne présentait pas d'effets secondaires.⁷⁴ Dans l'étude de Guillaumin & al., les animaux ont tous reçu 1 mg/kg au total, soit sur une CRI unique sur 1 heure, soit avec 10% de la dose donnée en bolus avant la CRI, soit 0,17 mg/kg en bolus suivi de 0,46 mg/kg sur 30 min puis 0,37 mg/kg sur 1 heure.⁷¹ Ces schémas thérapeutiques sont adaptés des recommandations disponibles chez l'Homme.

En effet, l'altéplase est utilisée chez ce dernier avec un bolus initial de 0,1 mg/kg suivi d'une CRI de 0,9 mg/kg sur une heure dans le cas d'un AVC ischémique, et ce jusqu'à 4,5 heures après son apparition.⁷⁵ Dans le cas d'un infarctus du myocarde, le patient peut être traité dans les 12 heures suivant l'épisode, avec un bolus de 15 mg suivi de 0,75 mg/kg sur 30 minutes puis 0,5 mg/kg sur une heure.⁷⁶ A noter que dans ces deux cas, une durée maximale entre l'apparition des signes et la prise en charge médicale est indiquée. Enfin, pour traiter une embolie pulmonaire, le schéma thérapeutique recommandé est un bolus de 10 mg suivi d'une CRI de 90 mg sur 2 heures.⁷⁷

Il est donc difficile, considérant des pathogénies différentes, d'adapter ces doses et leurs limites à l'espèce féline. Il a tout de même été suggéré de prendre en compte la durée entre la TEA et la thrombolyse afin de diminuer les lésions de reperfusion, restreinte à 6 heures dans l'étude de Guillaumin & al.⁷¹

ii. *La streptokinase*

La streptokinase est le premier agent antithrombotique à avoir été développé. Elle agit en se liant au plasminogène et en formant un complexe qui va convertir le plasminogène circulant en plasmine.⁷⁸ Elle est moins spécifique pour la fibrine que le TPA, suggérant des effets secondaires plus importants, et est principalement utilisée chez l'Homme pour le traitement de l'infarctus du myocarde et de l'embolie pulmonaire.

Une étude à grande échelle chez l'Homme (41 021 patients atteints d'un infarctus du myocarde) a révélé une mortalité plus importante avec la streptokinase (7,4%) qu'avec l'altéplase (6,3%).⁷⁹ L'altéplase lui est ainsi préféré pour les deux indications ci-dessus,^{76,80} bien qu'elle présente l'avantage d'être près de 10 fois moins cher que l'altéplase.¹² La streptokinase a également été étudiée dans le traitement de l'AVC ischémique face à un placebo et a été associée à une mortalité plus importante que le placebo,⁸¹ expliquant l'absence d'indication dans ce cas.

Chez le chat, la streptokinase s'est montrée efficace pour dissoudre des thrombi induits expérimentalement mais peu d'études cliniques ont été réalisées.⁸² Une étude sur 46 chats présentés pour une TEAF a montré que 54% des chats avaient récupéré un pouls dans les 24

premières heures, 30% avaient retrouvé une fonction motrice dans les 6 premiers jours, et 33% des chats avaient survécu à l'hospitalisation. Parmi les complications figuraient l'hyperkaliémie (54%) et le développement spontané d'hémorragies (24%). Il n'existe pas de consensus quant aux doses à utiliser, mais cette même étude a principalement administré un bolus de 90 000 U/chat suivi d'une CRI à 45 000 U/heure pendant 3 à 6 heures.⁶⁶

iii. *L'urokinase*

L'urokinase est un autre activateur du plasminogène circulant de manière physiologique dans le sang. Il existe sous la forme d'une pro-enzyme proUPA, dont l'activation par la plasmine la transforme en l'enzyme UPA. Sa présence semble nécessaire lors des thrombolyse physiologiques et son action est synergique à celle du TPA.⁸³

En effet, lors de la formation d'un thrombus, le TPA initie la thrombolyse : il se fixe à la fibrine et permet l'activation du plasminogène en plasmine qui va alors démarrer la dégradation de la fibrine. Suite à cela apparaissent à la surface de la fibrine deux autres sites de fixation du plasminogène. L'un entraîne une conformation du plasminogène permettant l'interaction avec le proUPA et sa transformation en plasmine. L'autre permet une interaction similaire avec l'UPA directement, aboutissant également à l'activation de la plasmine. En parallèle, la plasmine permet le passage du proUPA à la forme UPA (*Figure 16*). Ceci explique comment l'urokinase est nécessaire à la dissolution d'un thrombus par son action complémentaire au TPA.⁷⁰

L'urokinase a souvent été utilisée seule chez l'homme, sans réelles différences avec le TPA,⁸⁴ et une utilisation après un bolus de TPA, s'appuyant sur les principes de la thrombolyse physiologique, a en revanche peu été décrite mais semblerait plus efficace qu'une monothérapie.⁸⁵⁻⁸⁹

Cette perspective pourrait être envisagée également chez le chat, où le développement de la chirurgie vasculaire reste très compliqué, mais il n'existe à ce jour pas d'étude sur une utilisation systémique dans cette espèce. En revanche, son administration en intra-artérielle localement au niveau du thrombus a permis la levée d'une obstruction avec succès sur un chat.⁹⁰

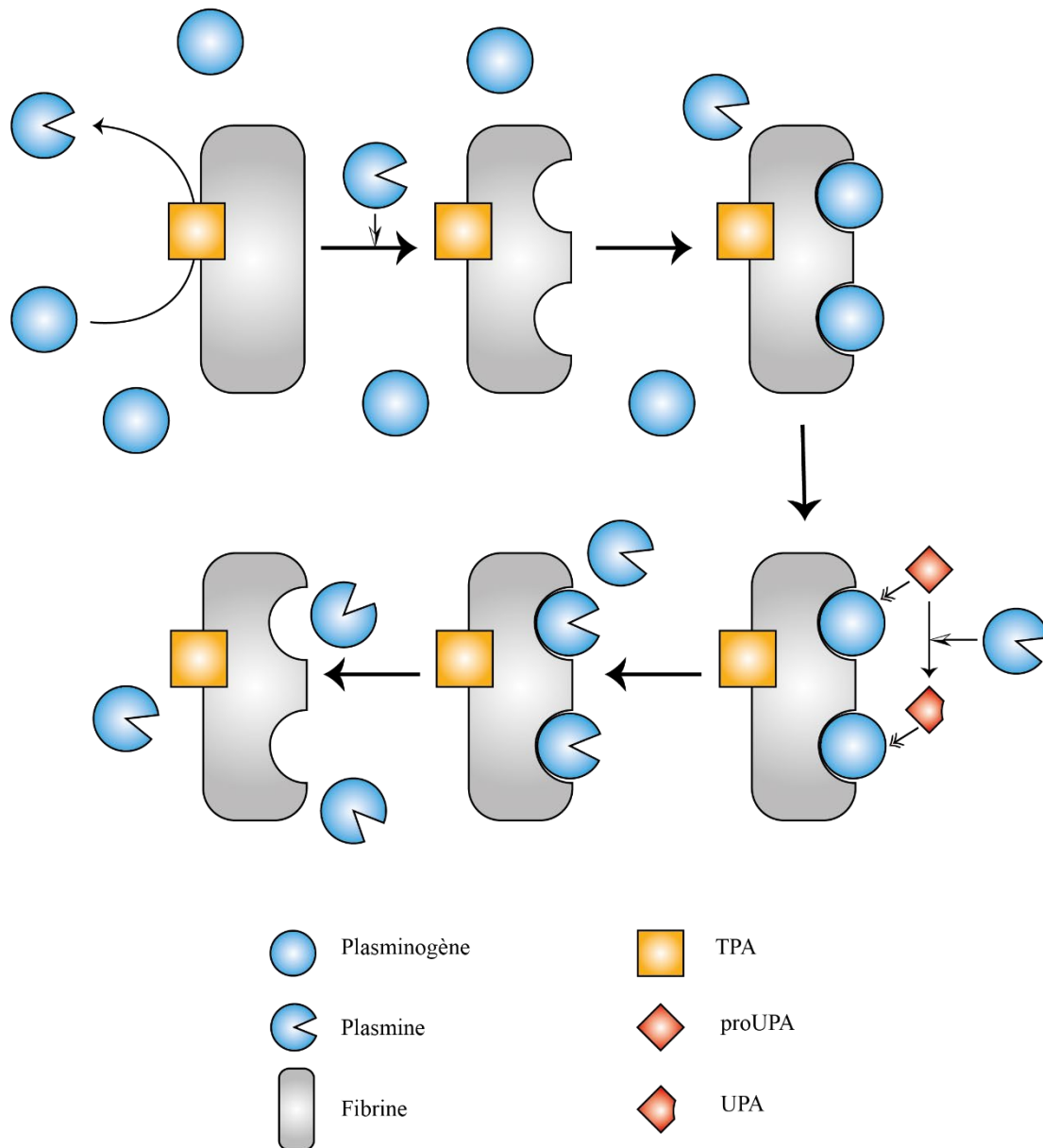


Figure 16 : Sites d'action des thrombolytiques TPA et UPA. A noter que c'est bien la plasmine qui va dégrader la fibrine : le TPA permet d'initier la formation de plasmine, l'urokinase permet d'amplifier cette production.

b) Thrombectomie mécanique percutanée

L'alternative au traitement médical consiste à retirer mécaniquement le thrombus. Cette option a été développée en médecine humaine au point d'être aujourd'hui largement préférée à la thrombolyse médicale, lorsque le centre hospitalier en a la possibilité.⁷⁰ Elle permet notamment d'éviter l'apparition d'hémorragies spontanées. La thrombectomie mécanique percutanée (TMP) consiste à insérer un dispositif dans l'artère atteinte, qui va émettre un flux opposé à la circulation et créer alors une dépression en amont du thrombus. Ceci permet de le déloger puis de l'aspirer, conduisant au retour de la circulation.⁹¹ Une seule étude a été réalisée chez le chat dans le cas de la TEAF, en introduisant le dispositif par une artériotomie en regard de la carotide. Elle a été réalisée sur 6 chats, et a nécessité une fluoroscopie et des angiogrammes

répétés. Les complications étaient similaires à la thrombolyse médicale, et l'état de choc secondaire à la TEAF rendait l'anesthésie délicate.⁹²

Ainsi, la complexité de l'opération, le risque anesthésique et le matériel nécessaire rendent cette option difficile à mettre en place chez le chat et expliquent le peu de publications disponibles sur ce sujet.

Une fois la levée de l'obstruction réalisée, il convient alors de lutter contre un potentiel état hypercoagulable et d'empêcher la récurrence. Là-encore, plusieurs traitements sont disponibles et agissent à différents étages de l'hémostase. Chez l'Homme, les médicaments antithrombotiques constituent le traitement préventif de choix contre les thrombo-embolies cardiaques,⁹³ suggérant des adaptations possibles à l'espèce féline.

2. Les médicaments antithrombotiques*

a) Les agents antiplaquettaires

Cette catégorie de principes actifs antithrombotiques agit principalement au niveau de l'agrégation plaquettaire et empêche ainsi la formation du clou plaquettaire.

i. *L'aspirine*

L'aspirine (acide acétylsalicylique) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la famille des salicylés, qui agit entre autres par acétylation irréversible des cyclo-oxygénases (COX) plaquettaires, aboutissant à une diminution de la production de thromboxane A₂, un agent vasoconstricteur et pro-agrégant plaquettaire puissant. Cependant, à des doses plus importantes, l'aspirine agit également sur les COX endothéliales, aboutissant cette fois-ci à une diminution de la production de prostacycline, un agent anti-agrégant plaquettaire et vasodilatateur,⁹⁵ allant à l'encontre de l'effet recherché. De plus, le chat est une espèce présentant un défaut de glucuronoconjugaison important⁹⁶ à l'origine d'une élimination de l'aspirine environ sept fois plus lente que chez l'homme,⁹⁷ rendant l'utilisation délicate chez cette espèce.

L'aspirine est utilisée depuis longtemps pour la prévention des TEAF. Une première étude avait montré que l'administration de 40 mg par chat une fois par jour ne permettait pas de diminuer les épisodes de TEAF par rapport à une dose de 5 mg tous les 3 jours mais était associée à des effets secondaires gastro-intestinaux plus importants.¹⁰ Cependant, l'étude prospective FAT CAT (2015) réalisée en double aveugle et de manière randomisée sur 75 chats ayant survécu à une TEAF, a révélé que le clopidogrel était plus efficace que l'aspirine pour prévenir les récurrences (75% de récurrences avec une médiane à 443 jours contre 49% avec une médiane à 192 jours).⁶⁵ Ainsi, le groupe d'experts du consensus CURATIVE ne recommande pas l'utilisation de l'aspirine en monothérapie pour prévenir les récurrences de TEAF.⁹⁴

ii. *Le clopidogrel*

Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire de la famille des thiénopyridines, qui une fois activé dans le foie par le cytochrome P450, va agir en se fixant de manière irréversible sur les récepteurs plaquettaires P2Y₁₂. Ceci empêche alors leur liaison à l'ADP et donc, l'activation plaquettaire.⁹⁸ Il est très fréquemment utilisé en médecine humaine pour prévenir les thrombo-embolies, seul ou combiné avec l'aspirine.^{99,100}

* En 2019 a été publié le consensus CURATIVE décrivant l'utilisation des antithrombotiques en soins intensifs chez le chien et le chat.⁹⁴ Ainsi, les recommandations fournies ici sont celles présentées par le consensus lorsqu'elles sont disponibles.

Chez le chat, l'intérêt du clopidogrel dans le cadre de la TEAF a été précisée par l'étude FAT CAT décrite ci-dessus.⁶⁵ En 2004, Hogan & al. avaient étudié les propriétés du clopidogrel chez 5 chats. Ils avaient ainsi mis en évidence qu'une dose de 18,75 mg par chat une fois par jour était suffisante pour induire une diminution de l'agrégation plaquettaire, sans différence significative avec des doses plus élevées allant jusqu'à 75 mg par chat une fois par jour.¹⁰¹ Ainsi, le consensus CURATIVE recommande l'utilisation du clopidogrel à la dose de 18,75 mg par chat une fois par jour pour la prévention de la thrombo-embolie artérielle, et suggère une dose de charge de 37,5 mg par chat pour atteindre la concentration plasmatique thérapeutique plus rapidement. Aucune recommandation ne peut en revanche être proposée sur l'instauration d'une bithérapie avec de l'aspirine.⁹⁴

La dose de 18,75 mg correspondant à un quart de comprimé de Plavix® 75mg, nécessite de couper le comprimé et fait ainsi ressortir son amertume. L'utilisation d'une capsule peut faciliter l'observance, voire même diminuer les vomissements liés à l'ingestion du médicament.¹⁰²

Il peut également être intéressant de noter que les patients humains dans un état critique métabolisent beaucoup moins vite le clopidogrel, avec un rapport entre le métabolite actif et sa prodrogue divisé par 48 en comparaison d'individus sains, et aboutissant à une diminution de l'effet antiagrégant plaquettaire chez 65 à 74% des patients en fonction du test *in vitro* utilisé.¹⁰³ Le chat atteint d'une TEAF présentant un état inflammatoire important à l'admission et les jours suivants, pourrait donc présenter un métabolisme similaire au cours de son hospitalisation.

Deux autres molécules plus récentes au mécanisme d'action très similaires, le ticagrelor et le prasugrel, ont été développées chez l'Homme. Elles possèdent une action plus puissante que le clopidogrel, mais sont associées à des saignements spontanés plus fréquents.¹⁰⁴ Ajoutés à un coût plus important, leur utilisation chez le chat n'a pour le moment pas été documentée.

iii. Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa

Les inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) exercent leur effet anticoagulant en venant se fixer, de manière réversible ou irréversible suivant la molécule, sur le complexe GpIIb/IIIa. Or, lors de l'activation plaquettaire, ce complexe présente normalement une forte affinité pour le fibrinogène, le facteur de von Willebrand et d'autres protéines adhésives.¹⁰⁵ Ces inhibiteurs sont donc utilisés chez l'Homme pour diminuer la formation de thrombi lors de syndrome coronarien aigu ou de TMP, exclusivement en intraveineuse. Les molécules disponibles sont l'abciximab, l'éptifibatide et le tirofiban.¹⁰⁶

Chez le chat, très peu d'informations existent. L'éptifibatide semble limiter l'agrégation plaquettaire *in vitro*, alors que cet effet n'a pas été observé avec l'abciximab.¹⁰⁵ En revanche, ce dernier semble tout de même avoir une action antithrombotique *in vivo*.¹⁰⁷ Cette classe de

molécules pourraient donc être étudiée à l'avenir et fournir de nouvelles options thérapeutiques pour la TEAF. De ce fait, aucune recommandation sur ces molécules n'est donnée à ce jour par le consensus CURATIVE.⁹⁴

b) Les agents anticoagulants

Il s'agit avec ces molécules de limiter la coagulation en agissant sur au moins un des facteurs de la coagulation.¹⁰²

i. *La warfarine*

La warfarine fait partie des anticoagulants antagonistes de la vitamine K, utilisés depuis plus de 60 ans en médecine humaine. Elle doit son action à l'inhibition de l'époxyde réductase de la vitamine K dans le foie, enzyme nécessaire à la production de vitamine K sous forme réduite. Or, c'est la vitamine K réduite qui permet une carboxylation et donc une activation des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX et X), ainsi que des protéines anticoagulantes C et S.¹⁰⁸ En venant limiter la formation de vitamine K réduite, la warfarine va donc diminuer les propriétés anticoagulantes des facteurs II, VII, IX, X et des protéines C et S.¹⁰⁹

Elle était le principal anticoagulant utilisé chez l'Homme pour le traitement et la prévention d'état hypercoagulable, notamment lors de fibrillation atriale ou d'AVC ischémique,¹¹⁰ mais l'est beaucoup moins depuis le développement de nouveaux traitements. En effet, l'un des soucis qui accompagnent son emploi concerne l'importante variabilité inter-individuelle, et même intra-individuelle, en raison de nombreuses interactions possibles avec d'autres médicaments et d'une biodisponibilité imprédictible. Pouvant entraîner des hémorragies mineures (16-21% des cas) et majeures (1,3-2,5% des cas),¹⁰² son administration est donc soumise à des contrôles fréquents des temps de coagulation basés sur l'INR (International Normalised Ratio).¹¹¹

Chez le chat, les études sont rares et le rapport bénéfice/risque n'est pas correctement établi.⁹⁴ Une étude en 2000 sur la pharmacodynamie a montré que les variations importantes sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique visibles chez l'homme étaient également retrouvées chez le chat, et a suggéré une dose de 0.06–0.09 mg/kg/jour pour rester dans la fenêtre thérapeutique déterminée chez l'Homme.¹¹² Une autre étude montrait que l'association avec de l'héparine avait permis de gérer un cas de thrombo-embolie pulmonaire, et mentionnait une nouvelle fois l'importance du suivi des temps de coagulation lors de l'instauration de cette thérapie.¹¹³ A noter également que le principe actif n'est pas réparti de manière homogène dans le comprimé, rendant la posologie encore plus délicate.¹¹⁴

Ainsi, le consensus CURATIVE déconseille aujourd'hui son utilisation chez le chat.⁹⁴

ii. *L'héparine non fractionnée*

L'héparine standard ou non fractionnée (HNF) constitue la base de cette famille d'anticoagulants, dont l'action réside dans l'inhibition de deux facteurs de coagulation : les facteurs IIa et Xa, via la catalyse de l'action de l'antithrombine.¹¹⁵ Un effet antiplaquettaire semble également être associé.¹⁰²

Elle est indiquée chez l'homme dans le traitement des thromboses et dans la thromboprophylaxie péri-opératoire, par voie intraveineuse ou sous-cutanée.^{116,117} Son action est cependant relativement courte, avec une efficacité ne dépassant pas 6h et rendant nécessaire des administrations répétées.¹¹⁸

Chez le chat, il n'existe qu'une publication où l'HNF est employée. Selon celle-ci, le chat nécessite des doses plus importantes que l'Homme pour atteindre un pic d'inhibition du facteur Xa similaire à l'Homme, avec une posologie de 250 UI/kg par voie sous-cutanée toutes les 6 heures.¹¹⁹ Cependant, comme chez l'Homme, les effets sont individus-dépendants et nécessitent d'être surveillés en mesurant le temps de céphaline activé lors de l'instauration du traitement.⁹⁴

Le consensus CURATIVE suggère ainsi d'utiliser une dose initiale de 250 UI/kg toutes les 6 heures, par voie sous-cutanée uniquement, tant que la voie intraveineuse n'a pas fait l'objet d'études.⁹⁴

iii. *Les héparines à faible poids moléculaire*

La variabilité des effets associés à l'HNF a conduit au développement de dérivés héparinés environ 3 fois moins lourds, d'où le nom d'héparines à faible poids moléculaire (HFPM). Cette différence est associée à l'absence ou la réduction d'une longue chaîne polysaccharidique présente sur l'HNF, et nécessaire à l'inhibition du facteur IIa. L'action inhibitrice sur le facteur Xa est en revanche conservée et correspond alors au mécanisme principal de cette classe de molécules.¹¹⁹

Chez l'Homme, les HFPM n'ont pas pour autant surclassé l'HNF et les deux classes sont couramment utilisées.¹²⁰ Les HFPM semblent avoir au moins le même effet que l'HNF pour la gestion des troubles thromboemboliques,¹²¹ et une étude sur la prophylaxie des embolies pulmonaires montre une efficacité supérieure des HFPM.¹²² Elles possèdent néanmoins l'avantage, par leur plus faible capacité à se lier aux protéines circulantes, d'avoir une biodisponibilité plus constante et une demi-vie plus longue que l'HNF.¹²³ Ces caractéristiques en font ainsi de meilleures candidates que l'HNF pour une utilisation chez le chat.¹⁰²

Elles ont ainsi été plus largement étudiées dans l'espèce féline que l'HNF et parmi les molécules utilisées figurent l'énoxaparine et la daltéparine. Dans un modèle de stase veineuse,

l'effet antithrombotique des HFPM a été mis en évidence.¹²⁴ L'apparition de saignements spontanés semble rare, mais l'utilisation dans le cadre de la TEAF est peu décrite.¹²⁵

En ce qui concerne la pharmacocinétique, le chat métabolise plus rapidement les HFPM que l'Homme, et des administrations sous-cutanées plus fréquentes sont suggérées, de 1 à 4 fois par jour.^{119,124,126-129} Chez l'Homme, l'efficacité de ces traitements est suivie par l'activité anti-Xa, mais l'association entre cette mesure et les bénéfices thérapeutiques est controversée. Ainsi, seuls certains patients (grossesse, insuffisance rénale, nouveau-nés) bénéficient d'un suivi régulier.¹³⁰ Chez le chat, le suivi de l'activité anti-Xa n'est pour le moment pas non plus indiqué.^{102,129}

Ainsi, les doses recommandées à ce jour par le consensus CURATIVE pour les HFPM sont fonctions de la molécule utilisée et de la prophylaxie souhaitée :

- Enoxaparine : 75-150 UI/kg SC q6-12h, pour prévenir la thrombo-embolie veineuse uniquement,
- Dalteparine : 75 UI/kg SC q6h.⁹⁴

iv. Le fondaparinux

Le fondaparinux est un autre inhibiteur spécifique du facteur Xa, qui s'administre chez l'Homme par voie sous-cutanée une fois par jour, pour le traitement et la prévention de thrombose veineuse profonde.¹³¹ Son coût plus important que les HFPM rend à ce jour son utilisation compliquée chez le chat,¹⁰² et seulement une étude chez des chats sains a montré qu'une administration à 0,06-0,20 mg/kg SC toutes les 12 heures permettait d'atteindre le pic d'activité anti-Xa plasmatique recherché chez l'Homme.¹³²

Le consensus CURATIVE ne fournit ainsi pas de recommandations quant à son utilisation chez le chat.⁹⁴

v. Le rivaroxaban

Le rivaroxaban est une molécule développée dans le courant des années 2000, et qui présente l'intérêt d'être administrée par voie orale et d'agir en tant qu'inhibiteur spécifique du facteur Xa.¹³³ Elle fait ainsi partie des anticoagulants oraux non-antagonistes de la vitamine K (NOAC) avec l'apixaban et l'edoxaban, ainsi que le dabigatran, un inhibiteur direct de la thrombine.¹³⁴ Elle a déjà fait ses preuves en médecine humaine, en se montrant aussi efficace que la warfarine dans le traitement des thromboses veineuses profondes,¹³⁵ ainsi que dans la prévention d'AVC chez les patients atteints de fibrillation atriale.¹³⁶⁻¹³⁹ Le risque de saignements spontané semble d'ailleurs similaire entre la warfarine et le rivaroxaban, mais le rivaroxaban ne nécessite pas de suivi, ce qui présente un avantage considérable.^{133,134}

Dans l'espèce féline, seulement une étude a été réalisée avec le rivaroxaban dans le but d'en déterminer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.¹⁴⁰ Elle a néanmoins permis de mettre en évidence les mêmes avantages que chez l'Homme, à savoir des effets doses-dépendants et prédictibles, et une bonne tolérance. Il est donc probable que les NOAC soient importants pour la prophylaxie des TEAF dans les années à venir.¹⁰²

A ce jour, le consensus CURATIVE suggère une dose de 0,5-1 mg/kg par jour.⁹⁴

Il apparaît ainsi évident que les traitements antithrombotiques sont aujourd'hui très nombreux, avec des avantages et inconvénients propres à chacun (*Tableau 4*). Cependant, très peu d'études existent chez les animaux domestiques et expliquent en partie la difficulté des vétérinaires à gérer les TEAF, surtout lorsque l'on rajoute à cela le coût parfois important des traitements ainsi qu'une observance loin d'être aisée chez l'espèce féline. Il reste important pour le praticien de suivre de près les évolutions à venir concernant la prise en charge médicale des TEAF, qui permettront peut-être de nuancer le pronostic de cette maladie à l'avenir.

Tableau 4 : Les traitements antithrombotiques disponibles chez le chat et les recommandations du consensus CURATIVE.

Molécule	Mécanisme	Doses recommandées	Avantage	Inconvénients
<i>Aspirine</i>	Diminution de la production de thromboxane A2	5 mg PO tous les 3 jours	Coût Largement utilisée et effets prouvés	Effets inférieurs au clopidogrel Ne doit pas être utilisée dans une monothérapie
<i>Clopidogrel</i>	Inactivation des récepteurs plaquettaires P2Y12	18,75 mg PO SID, avec 37,5 mg le premier jour	Molécule la plus étudiée, et dont les bénéfices sont prouvés et supérieurs à l'aspirine	Amertume importante
<i>Abciximab, eptifibatide, tirofiban</i>	Inhibiteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa	Aucune recommandation		Très peu d'informations disponibles
<i>Warfarine</i>	Antagoniste de la vitamine K	Utilisation déconseillée	Largement utilisée chez l'Homme	Peu d'informations chez le chat Biodisponibilité variable nécessitant des suivis fréquents des temps de coagulation
<i>Héparine non fractionnée</i>	Inhibition des facteurs IIa et Xa	250 UI/kg SC q6h		Administrations SC uniquement, Administrations fréquentes et contrôles des temps de coagulation
<i>Héparine faible poids moléculaire</i>	Inhibition du facteur Xa	Dalteparine 75 UI/kg SC q6h Enoxaparine (TEV) 75-150 UI SC q6h-q12h	Biodisponibilité plus constante que l'héparine standard Suivi des temps de coagulation non nécessaire	Administrations SC uniquement, à répéter 1 à 4 fois par jour
<i>Fondaparinux</i>	Inhibition spécifique du facteur Xa	Aucune recommandation		Coût important
<i>Rivaroxaban</i>	Inhibition spécifique du facteur Xa	0,5-1 mg/kg PO SID	Largement utilisé chez l'Homme Effets dose-dépendants Administration PO	Peu de recul sur son utilisation

PO : *per os*, par voie orale ; SID : *bis in die*, une fois par jour ; SC : voie sous-cutanée ; TEV : thrombo-embolie veineuse ; q6h : toutes les 6 heures

C. Pronostic et prévention

La TEAF est aujourd'hui une maladie dont le pronostic est sombre, mais où les chiffres restent toutefois à nuancer en fonction des présentations. Ainsi, les animaux présentés pour TEA ont un taux de survie faible, estimé entre 33 et 39%.^{10,53,66,141} En revanche, dans ces mêmes études, la survie est bien plus élevée lorsque l'atteinte ne touche qu'un membre avec une survie entre 68 et 93%, contre 15 à 36% pour une atteinte bilatérale. Parmi les autres facteurs pronostics, Smith & al. (2003) ont rapporté dans leur étude rétrospective sur 127 chats qu'une hypothermie (moyenne : 35,8 °C pour les non-survivants, 37,7°C pour les survivants ; p-value < 0,00001), l'absence de fonction motrice (76% des chats pour les non-survivants, 39% pour les survivants ; p-value = 0,001) et une fréquence cardiaque plus faible (médiane : 188 battements par minute, pour les non-survivants, 210 pour les survivants ; p-value 0,038) étaient associées à une mortalité supérieure.¹⁰

Autre point important à noter, environ la moitié des non-survivants meurent de façon naturelle, les autres sont euthanasiés. Ainsi, d'après Hogan (2017), il est intéressant d'attendre 72 heures avant de prendre la décision d'euthanasie car c'est sur cette période que l'amélioration est la plus importante, et la moitié des chats qui y survivent continuent de s'améliorer entre 4 et 8 semaines après l'épisode de TEAF.^{13,102}

En effet, la douleur est initialement très forte mais diminue dans les 48 premières heures, et la mortalité est la plus forte dans les 72 heures, généralement des suites d'une hyperkaliémie ou d'une décompensation cardiaque. Le pouls fémoral revient souvent dans les 3-5 jours et les conséquences de l'ischémie sont variables et s'observent majoritairement dans les 2 premières semaines qui suivent l'épisode. Il convient alors de prévenir que la récupération est longue et imprévisible mais peut être totale.¹³

Afin de limiter la probabilité d'apparition d'une TEAF et ses conséquences graves, il est important d'identifier les animaux à risque. Il faut dès lors considérer les animaux qui présentent une prédisposition, à savoir une cardiomyopathie ou une hyperthyroïdie, ainsi que les animaux ayant déjà vécu un épisode de TEAF. Les récurrences sont en effet fréquentes chez les animaux ayant survécu à un premier épisode, avec ou sans traitement prophylactique, allant de 17 à 75% des cas.¹⁰²

Pour le moment, seul le clopidogrel a fait ses preuves dans une étude prospective en diminuant le risque de récurrence et en augmentant la durée médiane avant la récurrence.⁶⁵ Cependant, comme vu précédemment, de nombreux autres traitements sont également disponibles et il est de la responsabilité du praticien de choisir le traitement le plus adapté et de suivre les dernières recommandations sur le sujet.

V/ OBJECTIFS DE L'ETUDE

Comme précisé plus haut, la TEAF est une pathologie connue depuis des décennies, pourtant, peu d'études décrivent les effets des traitements disponibles à ce jour sur un grand nombre d'animaux. Du fait de sa prévalence faible, a donc été fait le choix d'une étude rétrospective bi-centrique plutôt que prospective, permettant d'obtenir une population plus importante de chats atteints de TEA. L'objectif de cette étude est alors de déterminer l'intérêt thérapeutique de la thrombolyse médicale à l'aide de l'altéplase, en comparant les animaux ayant reçu l'altéplase par rapport à ceux qui n'en ont pas eu, dans deux centres de soins intensifs vétérinaires : celui du SIAMU (VetAgro Sup) et celui de Frégis (Arcueil).

Nous allons donc chercher à répondre, avec les données récoltées sur plusieurs années, à différentes interrogations concernant l'altéplase. L'objectif étant de comparer la mortalité entre les deux groupes, les effets secondaires et l'amélioration clinique, afin d'évaluer l'intérêt de l'altéplase dans la prise en charge des TEAF.

PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODE

I/ RECUEIL DES DONNEES

Ce travail est une étude rétrospective sur les chats présentés en urgence dans deux centres hospitaliers vétérinaires, au SIAMU (VetAgro Sup) et à Frégis (Arcueil), pour une thrombo-embolie artérielle. Les données ont été récupérées à partir du 01/09/2003 jusqu'au 30/06/2020 pour le SIAMU, et du 01/01/2015 au 29/02/2020 pour Frégis.

Les cas ont été récoltés à partir des dossiers numériques que possèdent les deux centres, dans lesquels chaque consultation est associée à des mots-clés la concernant. La recherche s'est donc faite en s'intéressant aux mots-clés suivants : « thrombo-embolie », « thrombo-embolie aortique », « thrombo-embolie artérielle », « TEA », « TPA », « thrombus », « paralysie arrière-train ».

A. Critères d'inclusion

Les animaux inclus dans l'étude étaient ceux ayant un diagnostic de TEAF. Celui-ci était fait par l'association d'au moins 3/5 critères sur les « 5P » puis par la confirmation avec les examens complémentaires suivants : échographie, thermographie, comparaison de la glycémie centrale / périphérique. Aucune sélection sur la race, l'âge ou le sexe n'a été réalisée.

B. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les animaux de l'étude dont l'anamnèse était incomplète ou imprécise, et où la description des symptômes ne permettait pas de suspecter fortement une TEAF. Pour les animaux ayant présenté une récurrence de TEAF, seules les informations concernant la première prise en charge et la durée avant la récurrence ont été conservées. La prise en charge de la récurrence n'a donc pas été incluse dans l'étude. Les animaux pour lesquels l'euthanasie a été décidée à l'admission ont également été exclus de l'étude. Une étude prospective ayant eu lieu pendant la période d'inclusion, ces cas ont également été exclus de notre étude rétrospective.

C. Relevé des données

Pour chaque animal inclus dans l'étude ont été relevées les données suivantes, résumées sous différentes catégories :

- Informations générales : numéro de dossier, nom du propriétaire, de l'animal, sexe, poids, date de naissance, date de la TEAF, âge à l'admission, race,
- Paramètres cliniques à l'admission : examen clinique (présence / absence d'un souffle cardiaque et / ou d'un bruit de galop, membre(s) atteint(s), température rectale, dyspnée et / ou fréquence respiratoire), présence d'un OAP ou d'un épanchement pleural

(auscultation, TFAST ou radiographie thoracique), analyses sanguines à l'admission (glycémie, lactates, urée, créatinine, potassium) et résultats de la thermographie lorsque celle-ci a été réalisée,

- Administration de traitements avant l'épisode de TEA, notamment ceux donnés couramment pour des pathologies cardiaques,
- Administration ou non de TPA
- Données échocardiographiques : mesure du rapport du diamètre de l'atrium gauche par rapport au diamètre de l'aorte et diagnostic échocardiographique d'une éventuelle pathologie cardiaque,
- Traitements reçus pendant l'hospitalisation, dont les traitements thrombolytiques et thromboprophylactiques, ainsi que les analgésiques,
- L'évolution pendant l'hospitalisation : contrôle biochimique (urée, créatinine, potassium), dosage de la T4, reperfusion du ou des membres atteints, récupération de la motricité, développement de complications cliniques (dyspnée, apparition d'un souffle cardiaque, arrêt cardio-respiratoire, gangrène du ou des membre(s) atteint(s)) ou paracliniques (apparition d'une azotémie et / ou d'une hyperkaliémie),
- Devenir de l'animal
- Traitements proposés en sortie d'hospitalisation ainsi que la connaissance d'une éventuelle récurrence,
- Circonstances du décès de l'animal lorsque celui-ci est rapporté.

L'ensemble de ces informations a été consigné dans un tableau EXCEL. Après vérifications de l'homogénéité des populations entre les 2 centres, les chats sont séparés en 2 groupes : le groupe de chats ayant reçu du TPA (groupe TPA), et le groupe de chats contrôle, n'ayant pas reçu de TPA (groupe SOC, pour *standard of care*).

Le groupe SOC a reçu les traitements suivants : thromboprophylaxie, analgésie, traitements des éventuelles affections sous-jacentes et nursing. Le groupe TPA a reçu les mêmes traitements ainsi qu'une dose de 1 mg/kg de TPA (Actilyse®), répartie en 0,1 mg/kg IV suivie d'une perfusion continue de 0,9 mg/kg sur 1 heure, ou sur une CRI unique de 1 mg/kg sur 4h.

D. Définitions

La tachypnée a été définie comme une fréquence respiratoire supérieure à 40 mouvements par minute. La reperfusion a été définie comme le retour d'un pouls perceptible à la palpation, tandis que la récupération a été définie comme une amélioration de la motricité lorsque l'animal a été admis parétique, et une reprise de la motricité volontaire lorsqu'il a été admis mono- ou paraplégique.

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) a été définie comme la mesure d'une créatinémie au cours de l'hospitalisation supérieure à 140 $\mu\text{mol/L}$ et associée à une augmentation supérieure à 26,4 $\mu\text{mol/L}$ par rapport à l'admission. Cela correspond à une IRA de grade minimum II d'après la classification IRIS (*International Renal Interest Society*) de 2016. La dégradation de la fonction respiratoire a été définie comme l'apparition d'une dyspnée ou d'une polypnée au cours de l'hospitalisation.

II/ ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS Statistics (IBM). Les variables de catégorie ont été rapportées en dénombrement et en pourcentage. Après analyse visuelle, les variables continues suivent une distribution normale, et sont donc présentées en moyenne et écart-type. Pour l'analyse statistique, les populations des deux centres hospitaliers ont été comparées afin de valider l'homogénéité de la population. En l'absence de différence significative, l'ensemble des données est regroupé pour l'analyse globale. Les moyennes sont comparées par des tests de Student multiples, combinés à une analyse des variances de Levene. L'analyse des variances a pour objectif de confirmer des distributions homogènes autour d'une même moyenne. Le test exact de Fischer a été utilisé pour l'analyse des variables catégorielles. Pour toutes les analyses, le seuil de significativité a été établie à partir d'une P-value $< 0,05$, ou si nécessaire corrigée selon la méthode de Bonferroni.

PARTIE 3 : RESULTATS

I. ETUDE DEMOGRAPHIQUE GLOBALE

A. Animaux admis pour TEA et inclusion dans l'étude

De septembre 2004 à juin 2020, 120 chats ont été présentés au SIAMU pour une TEA et parmi eux, 53 (46,2%) ont été euthanasiés à l'admission et 2 ont été inclus dans une étude prospective randomisée et donc exclus de notre étude, permettant l'inclusion de 65 chats. De janvier 2015 à février 2020, 71 chats ont été présentés à Frégis pour une TEA et 15 d'entre eux (21,1%) ont été euthanasiés à l'admission, 6 animaux sont décédés avant la prise en charge médicale ou ont un dossier incomplet, et ont donc été exclus de l'étude, permettant l'inclusion de 50 chats. Les deux populations ont alors été groupées au sein d'une même cohorte pour la suite des résultats.

B. Description des animaux inclus dans l'étude

L'étude porte ainsi sur 115 animaux présentés pour une TEAF et sur lesquels des traitements ont été mis en place. Parmi eux, 81 étaient des mâles (70,4%) et les races représentées étaient des Européens (83/115 ; 72,2%), des Sacrés de Birmanie (9/115 ; 7,8%), des Bengals (5/115 ; 4,3%), des Persans (3/115 ; 2,6%), des Sphynx (3/115 ; 2,6%), des British shorthair (3/115 ; 2,6%), des Maine Coon (2/115 ; 1,7%), des Norvégiens (2/115 ; 1,7%), un Exotic shorthair (0,9%), un Devon rex (0,9%), un Siamois (0,9%), un Burmilla (0,9%) et un Pixie bob (0,9%). L'âge moyen était de $8,0 \pm 4,2$ ans et le poids moyen était de $4,9 \pm 1,3$ kg. A l'admission, 9/115 (7,8%) animaux présentaient une atteinte d'un membre thoracique et 106/115 (92,2%) présentaient une atteinte des membres pelviens. Parmi ces derniers, l'atteinte était unilatérale chez 11/106 (10,4%) animaux et bilatérale chez 95/106 (89,6%) animaux.

La différence d'euthanasie à l'admission constitue la seule différence significative entre les populations des deux centres, avec un taux d'euthanasie significativement plus haut dans le centre du SIAMU (44,5% vs 21,1% ; $p = 0,0011$). Cependant, une fois ces animaux exclus de l'étude, il n'existe plus de différence significative entre les deux centres concernant les données démographiques et l'état clinique des animaux à l'admission. De même, la survie après exclusion des euthanasies à l'admission n'est pas significativement différente entre les deux centres (SIAMU : 37,0% vs Frégis : 52,0% ; $p = 0,449$). A noter qu'il n'existe pas de différence significative entre le taux d'euthanasie à l'admission avant l'arrivée de l'altéplase au SIAMU en novembre 2013 et après (41,1% vs 45,4% ; $p = 0,709$).

II. COMPARAISON ENTRE LES ANIMAUX DU GROUPE SOC ET TPA

A. Comparaison à l'admission

Soixante-cinq patients sur 115 (56,5%) ont été intégrés dans le groupe SOC et 50/115 (43,5%) patients ont été intégrés dans le groupe TPA. La comparaison des deux groupes à l'admission est disponible dans le *Tableau 5*. Il n'y a pas de différence significative concernant les données démographiques et l'état clinique à l'admission. Ainsi, l'âge, le poids, la température rectale, ainsi que les proportions de souffle, de galop, d'anomalies respiratoires (dyspnée et / ou tachypnée), d'OAP et d'animaux avec un seul membre atteint sont similaires entre les deux. En ce qui concerne la créatinémie et la kaliémie, aucune différence significative n'est mise en évidence.

Tableau 5 : Comparaison des populations à l'admission entre les patients ayant reçu les soins standards uniquement (groupe SOC) et les patients ayant en plus reçu de l'altéplase (groupe TPA). Les données sont présentées en moyenne \pm écart-type (étendue) pour les variables continues, ou effectif concerné / effectif total et % pour les variables de catégorie.

	Groupe SOC	Groupe TPA	P-value
<i>Âge (en années)</i>	7,0 \pm 4,0 (0,8 – 15,5)	8,2 \pm 3,95 (1,4 – 18)	0,100
<i>Poids (en kg)</i>	4,8 \pm 1,3 (2,2 – 8,4)	4,9 \pm 1,3 (2,7 – 9)	0,667
<i>Température (°C)</i>	36,3 \pm 1,9 (32,3 – 39,7)	36,2 \pm 1,5 (32,4 – 39,5)	0,836
<i>1 seul membre atteint</i>	15/65 23,1 %	6/50 12,0 %	0,150
<i>Souffle</i>	30/64 46,9 %	31/50 62,0 %	0,131
<i>Galop</i>	12/63 19,0 %	8/50 16,0 %	0,805
<i>Dyspnée et / ou tachypnée</i>	50/55 90,9%	33/41 80,5%	0,227
<i>Œdème aigu du poumon</i>	28/63 44,4 %	21/49 42,3 %	1,000
<i>Epanchement pleural</i>	4/62 6,5%	3/48 6,3%	1,000
<i>Créatinine (μmol/L)</i>	130 \pm 98 (40 – 495)	118 \pm 86 (13 – 470)	0,505
<i>Potassium (mmol/L)</i>	4,2 \pm 1,2 (2,8 – 9,3)	4,1 \pm 1,0 (2,5 – 8,5)	0,499

B. Prise en charge

Pour le groupe TPA, 47 patients ont reçu le même protocole de thrombolyse médicale, c'est-à-dire un bolus d'altéplase à 0,1 mg/kg en IV, suivi d'une CRI de 0,9 mg/kg sur 1 heure, les 3 autres ont reçu une CRI de 1 mg/kg sur 4h. Au total, les animaux ont tous reçu 1 mg/kg par voie IV. Un animal du groupe SOC a reçu une thrombectomie percutanée. Les médicaments administrés au cours de l'hospitalisation sont récapitulés dans le *Tableau 6*.

Tableau 6 : Traitements reçus au cours de l'hospitalisation chez les patients ayant reçu les soins standards uniquement (groupe SOC) et ceux ayant en plus de l'altéplase (groupe TPA). Ne sont pas mentionnés les médicaments administrés à 3 animaux ou moins, les soins locaux ni les plans de perfusion.

<i>Médicaments</i>	<i>Groupe SOC (n = 65)</i>	<i>Groupe TPA (n = 50)</i>
<i>Thromboprophylaxie</i>	- Clopidogrel (n = 51)	- Clopidogrel (n = 45)
	- Aspirine (n = 20)	- Aspirine (n = 9)
	- HFPM (n = 52)	- HFPM (n = 41)
<i>Analgésie / Sédation</i>	- Morphine / méthadone (n = 41)	- Morphine / méthadone (n = 32)
	- Fentanyl (n = 9)	- Fentanyl (n = 27)
	- Buprénorphine (n = 10)	- Buprénorphine (n = 4)
	- Butorphanol (n = 4)	- Butorphanol (n = 1)
	- Acépromazine (n = 6)	- Acépromazine (n = 3)
<i>Cardiovasculaire</i>	- Furosémide (n = 26)	- Furosémide (n = 22)
	- Bénazépril (n = 4)	- Bénazépril (n = 2)
	- Pimobendane (n = 6)	- Pimobendane (n = 7)
<i>Gestion hyperkaliémie</i>	- Glucose (n = 3)	- Glucose (n = 5)
	- Actrapid (n = 3)	- Actrapid (n = 4)
<i>Autres</i>	- Salbutamol (n = 1)	- Salbutamol (n = 4)
	- Gluconate calcium (n = 3)	- Gluconate calcium (n = 3)
	- Mirtazapine (n = 4)	- Mirtazapine (n = 4)
	- AINS (n = 2)	- AINS (n = 2)
	- Antibiotiques (n = 3)	- Antibiotiques (n = 1)

C. Signes cardio-vasculaires & recherche de comorbidités

A l'admission, un souffle est audible chez 30/64 (46,9%) animaux du groupe SOC et 31/50 (62,0%) animaux du groupe TPA ($p = 0,131$), et un OAP est mis en évidence chez 28/63 (44,4%) animaux du groupe SOC et 21/49 (42,3%) animaux du groupe TPA ($p = 1,000$). Un épanchement pleural est également mis en évidence chez 4/62 (6,5%) animaux du groupe SOC et 3/48 (6,3%) animaux du groupe TPA ($p = 1,000$).

Une échocardiographie a été réalisée, avant ou après la présentation, chez 48/65 (74%) patients du groupe SOC, et 40/50 (80%) patients du groupe TPA. Celle-ci a révélé une cardiopathie chez 47/48 (98,0%) animaux du groupe SOC et 39/40 (97,5%) des animaux du groupe TPA ($p = 1,000$). Les maladies retrouvées sont une cardiomyopathie hypertrophique chez 36/48 (75%) animaux du groupe SOC et 29/40 (72,5%) du groupe TPA, une cardiomyopathie restrictive chez 6/48 animaux du groupe SOC (12,5%) et 3/40 (7,5%) du groupe TPA, des cardiomyopathies mixtes chez 3/48 (6,3%) animaux du groupe SOC et 1/40 (2,5%) animal du groupe TPA, et des cardiomyopathies inclassables chez 2/48 (4,2%) animaux du groupe SOC et 4/40 (10%) du groupe TPA. Parmi ces dernières, un patient du groupe TPA présentait également une dysplasie mitrale. Dans le groupe TPA, une cardiomyopathie à bandes modératrices est retrouvée chez 1/40 (2,5%) chat et une maladie valvulaire dégénérative chez 1 autre animal (3%). Pour les deux animaux chez qui aucune anomalie échocardiographique n'a été rapportée, l'origine de la TEAF est restée indéterminée à l'issue de l'hospitalisation. La T4 n'avait été dosée que chez un de ces deux animaux et avait permis d'exclure une hyperthyroïdie.

Parmi les autres comorbidités retrouvées, l'hyperthyroïdie a été recherchée au SIAMU chez 13 animaux du groupe SOC et 7 animaux du groupe TPA, et a été rapportée chez 3/13 (23,1%) animaux du groupe SOC et 1/7 (14,3%) animal du groupe TPA ($p = 1,000$). Elle a été associée à des cardiomyopathies chez les 4 animaux concernés.

Deux animaux du SIAMU ont été concernés par un phénomène néoplasique. En effet, un animal hyperthyroïdien du groupe TPA était également suivi pour un adénocarcinome mammaire de grade III (emboles vasculaires et métastases ganglionnaires) pris en charge par chimiothérapie, et un animal du groupe SOC a subi une ablation d'un sarcome à cellules géantes 8 mois avant l'épisode de TEAF et ne recevait aucun traitement à ce moment-là. L'échocardiographie a permis de diagnostiquer une CMR sur le premier et une CMH sur le second.

D. Evolution à court terme et complications

Le développement d'une arythmie au cours de l'hospitalisation est aussi fréquent dans les deux groupes (SOC 13,8% vs TPA 14% ; $p = 1,000$), tout comme la dégradation de la fonction respiratoire (SOC 13,8% vs TPA 14% ; $p = 1,000$). Une hyperkaliémie a été retrouvée chez 5/65 (7,7%) patients du groupe SOC contre 7/50 (14%) patients du groupe TPA, sans différence significative ($p = 0,359$). A noter qu'aucun patient ayant présenté une hyperkaliémie n'a survécu dans le groupe TPA, et que 2 du groupe SOC ont survécu. Le développement d'une IRA est aussi fréquent dans les deux groupes (SOC 3,1% vs TPA 10,0% ; $p = 0,237$). Le détail des complications est fourni dans le *Tableau 7*.

Il n'y a pas de différence significative entre le taux de reperfusion dans les deux groupes avec 18/46 (39,1%) patients reperfusés dans le groupe SOC et 24/41 (58,5%) patients dans le groupe TPA ($p = 0,087$). En revanche, la récupération est significativement plus importante chez les animaux du groupe TPA avec 24/42 (57,1%) animaux qui ont récupéré de la motricité contre 18/63 (28,6%) animaux dans le groupe SOC ($p = 0,0045$). L'odds-ratio associé à cette différence est de 3,3.

Tableau 7 : Complications durant l'hospitalisation chez les patients du groupe SOC (contrôle) et du groupe TPA. Certains animaux peuvent avoir présenté plusieurs complications. (statistiquement significatif)*

<i>Complications</i>	<i>Groupe SOC</i>	<i>Groupe TPA</i>	<i>P-value</i>
<i>Dégradation fonction respiratoire</i>	9/65 (13,8%)	7/50 (14,0%)	1,000
<i>Insuffisance rénale aiguë</i>	2/65 (3,1%)	5/50 (10,0%)	0,237
<i>Arythmie</i>	9/65 (13,8%)	7/50 (14,0%)	1,000
<i>Hyperkaliémie</i>	5/65 (7,7%)	7/50 (14,0%)	0,359
<i>Hypokaliémie</i>	2/65 (3,1%)	2/50 (4,0%)	1,000
<i>Hypoglycémie</i>	1/65 (1,5%)	0	1,000
<i>Saignements spontanés</i>	1/65 (1,5%)	1/50 (2,0%)	1,000
<i>Anémie + thrombopénie</i>	0	1/50 (2,0%)	1,000
<i>Gangrène</i>	2/65 (3,1%)	1/50 (2,0%)	1,000
<i>Hyperthermie</i>	1/65 (1,5%)	1/50 (2,0%)	1,000

En ce qui concerne l'évolution de la mortalité au cours de l'hospitalisation, il n'y a pas de différence significative au bout de 24h d'hospitalisation ni au bout de 72h entre les deux groupes. En revanche, les circonstances du décès sont différentes selon les groupes, avec une décision d'euthanasie plus fréquente dans le groupe SOC (38,5 % vs 12,0% ; $p = 0,002$), là où l'arrêt cardio-respiratoire (ACR) est plus souvent retrouvé dans le groupe TPA (18,5% vs 46,0% ; $p = 0,002$) (*Tableau 8*).

Tableau 8 : Comparaison de la survie dans le groupe SOC (contrôle) et le groupe TPA au bout de 24h et 72h d'hospitalisation, et causes de la mortalité au cours de l'hospitalisation.

	Groupe SOC	Groupe TPA	P-value
Survie à 24h	45/65 (69,2%)	37/50 (74,0%)	0,679
Survie à 72h	35/65 (53,8%)	23/50 (46%)	0,454
Arrêt cardio-respiratoire	12/65 (18,5%)	23/50 (46,0%)	0,002*
Euthanasie	25/65 (38,5%)	6/50 (12,0%)	0,002*

E. Survie et sortie d'hospitalisation

Concernant le taux de sortie d'hospitalisation, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes, avec 28/65 (43,1%) sorties dans le groupe SOC et 22/50 (42,0%) dans le groupe TPA ($p = 1.000$). En ce qui concerne la durée d'hospitalisation chez les survivants, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes, avec une moyenne de $4,3 \pm 2,0$ jours (1-7 jours) pour le groupe SOC, et $4,0 \pm 3,2$ jours (2-12 jours) pour le groupe TPA ($p = 0,245$). A noter que cette donnée n'a été relevée que sur les animaux du SIAMU.

F. Suivi et récurrence

Pour les animaux chez qui des informations suivant l'épisode de TEA sont disponibles, la médiane de survie est supérieure à 104 jours (étendue : 7 à >1166 jours) dans le groupe SOC ($n = 8$, dont 2 décès datés, et 6 animaux dont la date de dernière consultation connue a été utilisée), et supérieure à 145 jours (étendue : 73 à >2025 jours) dans le groupe TPA ($n = 9$, dont 3 décès datés, et 6 animaux dont la date de dernière consultation connue a été utilisée).

Une récurrence est connue chez 5 animaux du groupe SOC avec une moyenne de 244 ± 152 jours (85-502 jours) après le premier épisode et chez 9 animaux du groupe TPA avec une moyenne de 315 ± 644 jours (40-2025 jours). Un animal du groupe SOC a par ailleurs subi 2 récurrences, la première à 346 jours et une deuxième fatale 138 jours après la seconde récurrence.

PARTIE 4 : DISCUSSION

I. POPULATION D'ETUDE

Les animaux avaient un âge moyen de 8,0 ans, et les mâles étaient surreprésentés avec 70% de la population. Ces données sont similaires à celles de précédentes études.^{10,66,71} L'atteinte bilatérale des membres postérieurs constitue encore la manifestation la plus fréquente de la TEA, avec 82,6% des patients concernés, là où cette présentation est retrouvée dans la littérature chez 71 à 89% des cas.^{10,54,66}

Les cardiopathies sous-jacentes représentent la principale comorbidité, avec des anomalies échocardiographiques retrouvées chez 86 animaux sur les 88 (97,7%) examinés par échocardiographie, à l'image des résultats de Moore & al. (2000) où 100% des animaux examinés présentaient des anomalies à l'échocardiographie.⁶⁶ L'étude de Borgeat & al. (2014) rapportait en revanche seulement 53,6% de cardiopathies parmi les animaux ayant reçu cet examen.⁵⁴ Une hyperthyroïdie a été rapportée chez 4/20 (20,0%) animaux et un phénomène néoplasique a été observé chez 2/65 (3,1%) animaux de notre étude. Ces données sont proches de celles de la littérature avec respectivement 8-14% et 0-5% des animaux concernés par ces pathologies.^{10,54,66}

Le choix d'avoir élargi les critères d'inclusion par rapport à une précédente étude rétrospective⁷¹ a permis d'intégrer un plus grand nombre de patients, notamment en prenant en compte les patients présentés avec un seul membre atteint et sans tenir compte de la durée séparant l'apparition de la TEA de sa prise en charge. Nous avons également décidé de ne pas nous limiter à la seule période où l'Actilyse® est devenue disponible dans les centres, à savoir à partir de fin 2013 pour le SIAMU, mais d'intégrer également les patients présentés avant dans le groupe SOC. En effet, l'objectif étant de voir les complications survenant sans thrombolyse afin de les comparer à ceux survenant lors de thrombolyse, il était pertinent de les conserver dans l'étude.

Il faut également souligner que les deux centres n'avaient pas le même taux d'euthanasie à l'admission. Nous avons tout d'abord émis l'hypothèse que l'intégration des dossiers du SIAMU, antérieure de près de 10 ans à ceux de Frégis, pouvait être accompagnée d'un taux d'euthanasie plus fort par le passé, notamment avant l'arrivée de l'altéplase. Cette hypothèse fut finalement infirmée car l'altéplase n'a pas modifié le taux d'euthanasie à l'admission. L'explication de cette différence pourrait tout simplement venir d'une clientèle aux moyens financiers différents, Frégis étant un centre privé en région parisienne, là où le SIAMU est dépendant d'un centre universitaire public.

II. INTERET DE L'ALTEPLASE

Nous avons apporté avec cette étude plusieurs informations quant à l'innocuité de l'altéplase et son efficacité lors de TEAF. Tout d'abord, sur notre large population de 115 chats, il n'y a pas de différence sur les complications du traitement par rapport aux soins standards, y compris par rapport à l'hyperkaliémie redoutée lors de la reperfusion. Ces données rejoignent les résultats de l'étude rétrospective de Guillaumin & al. (2019) sur un effectif d'animaux plus réduit,⁷¹ mais aucune étude prospective n'a été réalisée en comparant l'altéplase avec un groupe contrôle. Les complications les plus fréquemment rencontrées dans les 2 groupes sont la dégradation de la fonction respiratoire, l'apparition d'arythmies et d'une hyperkaliémie. Aucune différence significative n'est mise en évidence pour ces 3 complications, montrant que des complications initialement mises sur le compte du traitement thrombolytique^{66,74} peuvent également être secondaires à l'évolution de la maladie thrombotique. Ce résultat souligne la variabilité de l'apparition des lésions de reperfusion et l'importance d'un monitoring continu avec un électrocardiogramme et des contrôles fréquents de la kaliémie.

Parmi les autres complications touchant les 2 groupes, sont retrouvés plus rarement des saignements spontanés, une hyperthermie, le développement d'une IRA ou d'une gangrène du membre atteint. L'insuffisance rénale est peu retrouvée dans notre étude, touchant 3,1% des animaux du groupe SOC et 10% des animaux du groupe TPA, alors qu'elle est rapportée chez près de 30% à 45% des animaux dans deux autres études.^{71,74} L'hypokaliémie qui se développe parfois en hospitalisation est vraisemblablement imputable à l'administration de diurétiques plutôt qu'à l'utilisation des traitements spécifiques de la TEA.¹⁴²

Les effets secondaires sont ainsi moins fréquents que ce qui a été rapporté dans l'étude prospective de Welch & al. (2010) où les 11 chats traités avec l'altéplase avaient présenté des effets secondaires importants à l'origine d'un arrêt précoce de l'étude.⁷⁴ Une différence notable entre les deux études concerne la dose et la durée d'administration de l'altéplase. Tous les animaux avaient en effet reçu 5 mg indépendamment du poids de l'animal, administrés sur des durées allant de 90 minutes à 4 heures et avec la possibilité de doubler cette dose. Chez l'Homme, les derniers protocoles recommandent de ne pas dépasser 2 heures dans le cas de l'embolie pulmonaire, 90 minutes pour l'infarctus de myocarde, et 60 minutes pour l'AVC ischémique avec des doses poids-dépendantes pour ces deux dernières indications.^{75,76,80} Ceci explique pourquoi le protocole utilisé chez 94% des animaux de notre étude était une dose 1 mg/kg dont 10% étaient un bolus suivi des 90% restant administrés en CRI sur 60 minutes. L'administration d'une dose de 1 mg/kg a donc permis de diminuer la fréquence d'apparition d'effets secondaires dans notre étude où 36% des animaux traités avec l'altéplase n'ont présenté aucune complication.

A partir du moment où une prise en charge a été entreprise, Smith & al. rapportait une survie de 45% et Borgeat & al. de 32%,^{10,54} ce qui est similaire à nos résultats où respectivement 43,1 et 44% de survie ont été trouvés dans le groupe SOC et le groupe TPA. L'altéplase n'a ainsi pas permis d'améliorer la survie par rapport au groupe SOC, et si cette donnée rejoint celle d'une précédente étude,⁷¹ les résultats diffèrent de cette dernière sur différents points. En effet, bien que la mortalité soit similaire, l'euthanasie est majoritaire dans le groupe SOC, alors que l'ACR est la cause de décès principale dans le groupe TPA. Deux hypothèses ont été évoquées pour expliquer ce résultat. Les propriétaires ayant opté pour la thrombolyse quand elle leur a été proposée pourrait manifester une plus grande motivation à poursuivre les soins sur leur animal, notamment du fait d'un coût initial plus important de la prise en charge. La seconde hypothèse, qui irait manifestement à l'encontre de ce qui a été trouvé, serait de considérer la reperfusion comme une cause indirecte d'ACR. Ainsi, une hyperkaliémie non détectée avant la mort est possible compte tenu des lésions de reperfusion potentielles mais des études complémentaires seront nécessaires pour le montrer. Le développement d'une hyperkaliémie a d'ailleurs été associé à un décès chez la totalité des patients concernés du groupe TPA, et est donc à considérer comme un potentiel facteur pronostic négatif lors de thrombolyse médicale.

Un autre résultat important de cette étude est l'action de l'altéplase sur la récupération de la motricité. L'étude a permis de montrer que les animaux ayant reçu de l'altéplase avaient environ 3 fois plus de chance d'avoir une amélioration de la motricité avant la fin de l'hospitalisation, avec 57% des animaux du groupe TPA ayant présenté une amélioration partielle ou totale. Cette étude est ainsi la première à mettre en évidence un bénéfice de l'altéplase par rapport aux traitements standards lors de TEAF.⁷¹ Cette différence de motricité n'a pas été associée à une reperfusion plus importante, mais rappelons que la palpation d'un pouls chez le chat n'est pas aisée, d'autant plus si celui-ci est discret. Il faudrait pour cela systématiser la réalisation d'un Doppler dans les heures qui suivent l'administration du TPA, cet examen étant plus sensible que la palpation pour rechercher un pouls. La reperfusion étant associée à une augmentation de la température cutanée, le suivi de cette température par thermographie pourrait également être intéressante.

Si l'on s'intéresse maintenant à l'hospitalisation, nous avons montré que la durée moyenne de celle-ci est d'environ 4 jours lorsque l'animal survit, peu importe le type de traitements mis en place, et que l'évolution est souvent la plus importante dans les 2 à 3 premiers jours. Ces observations rejoignent les propos d'Hogan, qui conseille d'attendre 72h avant de décider une fin de vie pour le patient.¹⁰² Il faut évidemment tenir compte de l'état clinique de l'animal ou d'une éventuelle décompensation cardiaque, mais si celui-ci est stable, ces données poussent à faire preuve de patience et à privilégier le confort de l'animal durant ces premiers jours (nursing important et bonne gestion de l'analgésie).

Enfin, le caractère récidivant de cette maladie malgré la thromboprophylaxie est toujours important mais les résultats présentés ci-dessus ne peuvent être interprétés du fait du caractère rétrospectif de l'étude et de l'absence fréquente de suivi. Il semble en revanche très improbable que l'altéplase ait un rôle sur d'éventuelles récurrences, de par son action rapide et sa demi-vie très courte.¹⁴³

III. LIMITES DE L'ETUDE

Plusieurs limites importantes sont inhérentes au caractère rétrospectif de cette étude. Les comptes-rendus dans lesquels figurent l'anamnèse, les différents examens cliniques et complémentaires, ainsi que l'évolution de l'animal au cours de son hospitalisation, peuvent contenir des données incomplètes, notamment sur l'évolution clinique de l'animal au cours de son hospitalisation. L'absence de critères objectifs pour évaluer la motricité de l'animal peut avoir induit un biais d'évaluation, tout comme l'absence de suivi de la reperfusion chez de nombreux animaux à l'aide d'un Doppler ou d'une caméra thermique.

D'autres données intéressantes pour l'étude n'étaient pas systématiquement présentes. Par exemple, la durée séparant la TEA de la présentation aux urgences était souvent imprécise et n'a pas été rapportée ici, contrairement à l'étude de Guillaumin & al. qui est la seule à ce jour à s'être intéressée à ce facteur,⁷¹ afin de permettre l'inclusion d'un plus grand nombre de cas. Or, on sait aujourd'hui qu'une prise en charge rapide est associée à de meilleurs résultats chez l'homme,¹⁴⁴ et cette donnée pourrait fortement être impliquée dans le pronostic chez le chat. De nouvelles études sont à considérer pour répondre à cette question et notamment définir des contre-indications éventuelles à l'utilisation de l'altéplase chez le chat.

Ensuite, l'absence d'examens systématisés (Doppler, paramètres sanguins mesurés), la multiplicité des intervenants, l'implication de deux centres hospitaliers différents et la durée importante de l'étude sont autant d'éléments pouvant rendre les données plus hétérogènes et donc leur interprétation plus délicate. Une étude prospective serait alors particulièrement pertinente.

Enfin, bien que contenant un certain nombre d'animaux, l'effectif reste faible lorsque l'on s'intéresse aux différentes présentations cliniques de cette maladie (atteinte unilatérale d'un membre, plus ou moins distale, atteinte bilatérale, durée d'évolution, présence d'une décompensation cardiaque à l'admission ou autres comorbidités...) qui mériteraient des comparaisons individuelles.

CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective, nous avons comparé des chats présentés pour thrombo-embolie artérielle ayant reçu soit les soins dits standards sans altéplase (groupe SOC), soit reçu les soins standards avec altéplase (groupe TPA), afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette dernière dans la prise en charge des thrombo-embolies artérielles.

D'après notre analyse statistique, la thrombolyse médicale avec l'altéplase n'améliore par la survie des animaux (TPA : 44,0% ; SOC : 43,1% ; p-value : 1,000) et n'est pas associée à des complications plus importantes ou plus fréquentes par rapport au traitement standard lorsqu'elle est réalisée par voie intraveineuse avec une dose de 1 mg/kg. Parmi ces dernières sont principalement retrouvées des hyperkaliémies (14%), des arythmies (14%) ainsi que le développement d'une insuffisance rénale aiguë (10%). Elle est en revanche associée à une récupération de la motricité, partielle ou totale, plus fréquente (57,1% vs 28,6% ; p = 0,0045 ; OR = 3,3), ce qui en fait d'après les études disponibles à ce jour son principal avantage par rapport aux soins standards.

L'utilisation d'une dose poids-dépendante ne dépassant pas 1 mg/kg apparaît ainsi raisonnable pour avoir un effet bénéfique de l'altéplase sur les soins standards, tout en limitant le risque d'apparition de complications. L'évolution fréquente vers une dégradation de la fonction respiratoire (14%) et / ou un arrêt cardio-respiratoire (46%) implique une surveillance accrue des animaux ayant reçu de l'altéplase, avec notamment un monitoring avec électrocardiogramme ainsi que des dosages de la kaliémie à la moindre anomalie du rythme ou d'une dégradation de l'animal.

Cette étude permet ainsi de montrer l'intérêt de l'altéplase dans la prise en charge des thrombo-embolies artérielles félines, car elle permet une amélioration de la motricité plus fréquente qu'avec l'utilisation seule d'anticoagulants, et n'est pas associée à des complications ni à une mortalité plus importantes.

D'autres études seront nécessaires, notamment pour définir des contre-indications à l'utilisation de l'altéplase qui sont nombreuses chez l'Homme, ainsi que pour évaluer d'autres protocoles de thrombolyse médicale. Une étude prospective sur un effectif plus grand serait également très intéressante, car la systématisation d'examen complémentaires et la comparaison à un véritable groupe contrôle rendraient les données plus facilement

interprétables et pourraient définir les prémices d'un consensus sur la thrombolyse médicale chez le chat.

Thèse de M. GODIGNON Valentin

BIBLIOGRAPHIE

1. Bellier S, Cordonnier N. Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire. *Rev Francoph Lab.* 2010;2010(420):27-42. doi:10.1016/S1773-035X(10)70419-6
2. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* Elsevier; 2020.
3. Ware W. *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine.* CRC Press; 2011.
4. Luis Fuentes V, Abbott J, Chetboul V, et al. ACVIM consensus statement guidelines for the classification, diagnosis, and management of cardiomyopathies in cats. *J Vet Intern Med.* 2020;34(3):1062-1077. doi:10.1111/jvim.15745
5. Fox PR, Keene BW, Lamb K, et al. International collaborative study to assess cardiovascular risk and evaluate long-term health in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy and apparently healthy cats: The REVEAL Study. *J Vet Intern Med.* 2018;32(3):930-943. doi:10.1111/jvim.15122
6. Payne JR, Brodbelt DC, Luis Fuentes V. Cardiomyopathy prevalence in 780 apparently healthy cats in rehoming centres (the CatScan study). *J Vet Cardiol.* 2015;17:S244-S257. doi:10.1016/j.jvc.2015.03.008
7. Chetboul V, Passavin P, Trehieu-Sechi E, et al. Clinical, epidemiological and echocardiographic features and prognostic factors in cats with restrictive cardiomyopathy: A retrospective study of 92 cases (2001-2015). *J Vet Intern Med.* 2019;33(3):1222-1231. doi:10.1111/jvim.15464
8. Locatelli C, Pradelli D, Campo G, et al. Survival and prognostic factors in cats with restrictive cardiomyopathy: a review of 90 cases. *J Feline Med Surg.* 2018;20(12):1138-1143. doi:10.1177/1098612X18755955
9. Pion PD, Kittleson MD, Rogers QR, Morris JG. Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: a reversible cardiomyopathy. *Science.* 1987;237(4816):764-768. doi:10.1126/science.3616607
10. Smith SA, Tobias AH, Jacob KA, Fine DM, Grumbles PL. Arterial thromboembolism in cats: acute crisis in 127 cases (1992-2001) and long-term management with low-dose aspirin in 24 cases. *J Vet Intern Med.* 2003;17(1):73-83. doi:10.1892/0891-6640(2003)017<0073:aticac>2.3.co;2
11. Côté E. Feline Congestive Heart Failure: Current Diagnosis and Management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(5):1055-1064. doi:10.1016/j.cvsm.2017.04.008
12. Smith SA, Tobias AH. Feline arterial thromboembolism: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2004;34(5):1245-1271. doi:10.1016/j.cvsm.2004.05.006
13. Fuentes VL. Arterial Thromboembolism: Risks, realities and a rational first-line approach. *J Feline Med Surg.* 2012;14(7):459-470. doi:10.1177/1098612X12451547
14. Weiss DJ, Wardrop KJ. *Schalm's Veterinary Hematology.* John Wiley & Sons; 2011.
15. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* Elsevier Health Sciences; 2017.

16. Silverstein D, Hopper K. *Small Animal Critical Care Medicine - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2014.
17. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143(2):180-190. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x
18. Furie B, Furie BC. Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938-949. doi:10.1056/NEJMra0801082
19. Liu S-K. Acquired cardiac lesions leading to congestive heart failure in the cat. *Am J Vet Res*. 1970;31:2071-2088.
20. Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 1999;20(13):979-985. doi:10.1053/euhj.1998.1453
21. Sadanandan S, Sherrid MV. Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1932-1938. doi:10.1016/s0735-1097(00)00643-4
22. Rastegar R, Harnick DJ, Weidemann P, et al. Spontaneous echo contrast videodensity is flow-related and is dependent on the relative concentrations of fibrinogen and red blood cells. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):603-610. doi:10.1016/S0735-1097(02)02898-X
23. Merino A, Hauptman P, Badimon L, et al. Echocardiographic “smoke” is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(7):1661-1668. doi:10.1016/0735-1097(92)90463-w
24. Schober KE, Maerz I. Doppler echocardiographic assessment of left atrial appendage flow velocities in normal cats. *J Vet Cardiol Off J Eur Soc Vet Cardiol*. 2005;7(1):15-25. doi:10.1016/j.jvc.2004.11.001
25. Schober KE, Maerz I. Assessment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *J Vet Intern Med*. 2006;20(1):120-130. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[120:aolaaf]2.0.co;2
26. Korpálová B, Samoš M, Bolek T, et al. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases: *Clin Appl Thromb*. Published online July 24, 2018. doi:10.1177/1076029618790092
27. Fareed J, Hoppensteadt DA, Leya F, Iqbal O, Wolf H, Bick R. Useful laboratory tests for studying thrombogenesis in acute cardiac syndromes. *Clin Chem*. 1998;44(8 Pt 2):1845-1853.
28. Riza Erbay A, Turhan H, Aksoy Y, Senen K, Yetkin E. Activation of coagulation system in dilated cardiomyopathy: comparison of patients with and without left ventricular thrombus. *Coron Artery Dis*. 2004;15(5):265-268. doi:10.1097/01.mca.0000135596.54871.6f
29. Bédard C, Lanevski-Pietersma A, Dunn M. Evaluation of coagulation markers in the plasma of healthy cats and cats with asymptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Vet Clin Pathol*. 2007;36(2):167-172. doi:10.1111/j.1939-165x.2007.tb00203.x
30. Stokol T, Brooks M, Rush JE, et al. Hypercoagulability in Cats with Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*. 2008;22(3):546-552. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0098.x

31. Tablin F, Schumacher T, Pombo M, et al. Platelet activation in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med.* 2014;28(2):411-418. doi:10.1111/jvim.12325
32. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/Reperfusion. *Compr Physiol.* 2016;7(1):113-170. doi:10.1002/cphy.c160006
33. Pike MM, Luo CS, Clark MD, et al. NMR measurements of Na⁺ and cellular energy in ischemic rat heart: role of Na⁽⁺⁾-H⁺ exchange. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1993;265(6):H2017-H2026. doi:10.1152/ajpheart.1993.265.6.H2017
34. Marban E, Kitakaze M, Kusuoka H, Porterfield JK, Yue DT, Chacko VP. Intracellular free calcium concentration measured with ¹⁹F NMR spectroscopy in intact ferret hearts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(16):6005-6009. doi:10.1073/pnas.84.16.6005
35. Talukder MAH, Zweier JL, Periasamy M. Targeting calcium transport in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res.* 2009;84(3):345-352. doi:10.1093/cvr/cvp264
36. Abela CB, Homer-Vanniasinkham S. Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury. *Pathophysiology.* 2003;9(4):229-240. doi:10.1016/S0928-4680(03)00025-7
37. Imhoff RK. Production of Aortic Occlusion resembling Acute Aortic Embolism Syndrome in Cats. *Nature.* Published online 1961. doi:10.1038/192979A0
38. Butler HC. An investigation into the relationship of an aortic embolus to posterior paralysis in the cat. *J Small Anim Pract.* 1971;12(3):141-158. doi:https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1971.tb06212.x
39. Schaub RG, Meyers KM, Sande RD, Hamilton G. Inhibition of feline collateral vessel development following experimental thrombotic occlusion. *Circ Res.* 1976;39(5):736-743. doi:10.1161/01.res.39.5.736
40. Olmstead ML, Butler HC. Five-hydroxytryptamine antagonists and feline aortic embolism. *J Small Anim Pract.* 1977;18(4):247-259. doi:10.1111/j.1748-5827.1977.tb05878.x
41. Zhao Z. Reperfusion induces myocardial apoptotic cell death. *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):651-660. doi:10.1016/S0008-6363(99)00354-5
42. Zhao ZQ, Velez DA, Wang NP, et al. Progressively developed myocardial apoptotic cell death during late phase of reperfusion. *Apoptosis Int J Program Cell Death.* 2001;6(4):279-290. doi:10.1023/a:1011335525219
43. Murphy E, Steenbergen C. Ion Transport and Energetics During Cell Death and Protection. *Physiol Bethesda Md.* 2008;23:115-123. doi:10.1152/physiol.00044.2007
44. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, Korthuis RJ. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem.* 1998;179(1-2):169-187. doi:10.1023/a:1006832207864
45. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "No-Reflow" Phenomenon after Temporary Coronary Occlusion in the Dog. *J Clin Invest.* 1974;54(6):1496-1508.
46. Albertine KH, Weyrich AS, Ma X, Lefer DJ, Becker LC, Lefer AM. Quantification of neutrophil migration following myocardial ischemia and reperfusion in cats and dogs. *J Leukoc Biol.* 1994;55(5):557-566. doi:https://doi.org/10.1002/jlb.55.5.557

47. Mazzoni MC, Borgström P, Warnke KC, Skalak TC, Intaglietta M, Arfors KE. Mechanisms and implications of capillary endothelial swelling and luminal narrowing in low-flow ischemias. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1995;15(5):265-270. doi:10.1159/000179028
48. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190(3):255-266. doi:https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6
49. Colletti LM, Cortis A, Lukacs N, Kunkel SL, Green M, Strieter RM. Tumor necrosis factor up-regulates intercellular adhesion molecule 1, which is important in the neutrophil-dependent lung and liver injury associated with hepatic ischemia and reperfusion in the rat. *Shock Augusta Ga*. 1998;10(3):182-191. doi:10.1097/00024382-199809000-00006
50. Woodfin A, Voisin M-B, Beyrau M, et al. The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nat Immunol*. 2011;12(8):761-769. doi:10.1038/ni.2062
51. Courties G, Moskowitz MA, Nahrendorf M. The innate immune system after ischemic injury — lessons to be learned from the heart and brain. *JAMA Neurol*. 2014;71(2):233-236. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5026
52. Buchanan J, Baker G, Hill J. Aortic Embolism in Cats: Prevalence, Surgical Treatment and Electrocardiography. *Vet Rec*. 1966;79:496-505. doi:10.1136/vr.79.18.496
53. Laste NJ, Harpster NK. A retrospective study of 100 cases of feline distal aortic thromboembolism: 1977-1993. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1995;31(6):492-500. doi:10.5326/15473317-31-6-492
54. Borgeat K, Wright J, Garrod O, Payne JR, Fuentes VL. Arterial Thromboembolism in 250 Cats in General Practice: 2004-2012. *J Vet Intern Med*. 2014;28(1):102-108. doi:10.1111/jvim.12249
55. Rush JE, Freeman LM, Fenollosa NK, Brown DJ. Population and survival characteristics of cats with hypertrophic cardiomyopathy: 260 cases (1990-1999). *J Am Vet Med Assoc*. 2002;220(2):202-207. doi:10.2460/javma.2002.220.202
56. Peterson EN, Moise NS, Brown CA, Erb HN, Slater MR. Heterogeneity of hypertrophy in feline hypertrophic heart disease. *J Vet Intern Med*. 1993;7(3):183-189. doi:10.1111/j.1939-1676.1993.tb03184.x
57. Atkins CE, Gallo AM, Kurzman ID, Cowen P. Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc*. 1992;201(4):613-618.
58. Andersen LV, Lip GYH, Lindholt JS, Frost L. Upper limb arterial thromboembolism: a systematic review on incidence, risk factors, and prognosis, including a meta-analysis of risk-modifying drugs. *J Thromb Haemost JTH*. 2013;11(5):836-844. doi:10.1111/jth.12181
59. Potpara TS, Lip GYH. Current therapeutic strategies and future perspectives for the prevention of arterial thromboembolism: focus on atrial fibrillation. *Curr Pharm Des*. 2010;16(31):3455-3471. doi:10.2174/138161210793563400

60. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost*. 2018;16(4):634-645. doi:<https://doi.org/10.1111/jth.13970>
61. Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and thrombosis: from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost JTH*. 2007;5 Suppl 1:246-254. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02497.x
62. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2019;28(151). doi:10.1183/16000617.0119-2018
63. Andreasen EB, Tranholm M, Wiinberg B, Markussen B, Kristensen AT. Haemostatic alterations in a group of canine cancer patients are associated with cancer type and disease progression. *Acta Vet Scand*. 2012;54(1):3. doi:10.1186/1751-0147-54-3
64. Griffiths IR, Duncan ID. Ischaemic neuromyopathy in cats. *Vet Rec*. 1979;104(23):518-522. doi:10.1136/vr.104.23.518
65. Hogan DF, Fox PR, Jacob K, et al. Secondary prevention of cardiogenic arterial thromboembolism in the cat: the double-blind, randomized, positive-controlled feline arterial thromboembolism; clopidogrel vs. aspirin trial (FAT CAT). *J Vet Cardiol*. 2015;17:S306-S317. doi:10.1016/j.jvc.2015.10.004
66. Moore KE, Morris N, Dhupa N, Murtaugh RJ, Rush JE. Retrospective Study of Streptokinase Administration in 46 Cats with Arterial Thromboembolism. *J Vet Emerg Crit Care*. 2000;10(4):245-257. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2000.tb00010.x>
67. Klainbart S, Kelmer E, Vidmayer B, Bdolah-Abram T, Segev G, Aroch I. Peripheral and Central Venous Blood Glucose Concentrations in Dogs and Cats with Acute Arterial Thromboembolism. *J Vet Intern Med*. 2014;28(5):1513-1519. doi:10.1111/jvim.12400
68. Pouzot-Nevoret C, Barthélemy A, Goy-Thollot I, et al. Infrared thermography: a rapid and accurate technique to detect feline aortic thromboembolism. *J Feline Med Surg*. 2018;20(8):780-785. doi:10.1177/1098612X17732485
69. Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski EA, Silverstein DC. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine: Website Associated W/Book*. Wiley-Blackwell; 2018.
70. Gurewich V. Therapeutic Fibrinolysis: How Efficacy and Safety Can Be Improved. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2099-2106. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.780
71. Guillaumin J, Gibson RM, Goy-Thollot I, Bonagura JD. Thrombolysis with tissue plasminogen activator (TPA) in feline acute aortic thromboembolism: a retrospective study of 16 cases. *J Feline Med Surg*. 2019;21(4):340-346. doi:10.1177/1098612X18778157
72. Langston C, Eatroff A, Poeppel K. Use of Tissue Plasminogen Activator in Catheters Used for Extracorporeal Renal Replacement Therapy. *J Vet Intern Med*. 2014;28(2):270-276. doi:10.1111/jvim.12296
73. Dropkin CA, Burdick SK, Berent AC, Weisse CW. Use of tissue plasminogen activator to alleviate postoperative subcutaneous ureteral bypass obstruction secondary to blood clot in seven cats. *J Feline Med Surg*. Published online February 5, 2021:1098612X21991454. doi:10.1177/1098612X21991454

74. Welch KM, Rozanski EA, Freeman LM, Rush JE. Prospective evaluation of tissue plasminogen activator in 11 cats with arterial thromboembolism. *J Feline Med Surg*. 2010;12(2):122-128. doi:10.1016/j.jfms.2009.08.001
75. Powers William J., Rabinstein Alejandro A., Ackerson Teri, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
76. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
77. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. *Clin Appl Thromb*. 2019;25. doi:10.1177/1076029619853037
78. Edwards Z, Nagalli S. Streptokinase. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed November 27, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553215/>
79. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-682. doi:10.1056/NEJM199309023291001
80. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
81. Multicenter Acute Stroke Trial--Europe Study Group, Hommel M, Cornu C, Boutitie F, Boissel JP. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;335(3):145-150. doi:10.1056/NEJM199607183350301
82. Killingsworth CR, Eyster GE, Adams T, Bartlett PC, Bell TG. Streptokinase treatment of cats with experimentally induced aortic thrombosis. *Am J Vet Res*. 1986;47(6):1351-1359.
83. Pannell R, Black J, Gurewich V. Complementary modes of action of tissue-type plasminogen activator and pro-urokinase by which their synergistic effect on clot lysis may be explained. *J Clin Invest*. 1988;81(3):853-859. doi:10.1172/JCI113394
84. Neuhaus KL, Tebbe U, Gottwik M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) and urokinase in acute myocardial infarction: results of the German Activator Urokinase Study (GAUS). *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(3):581-587. doi:10.1016/s0735-1097(88)80040-8
85. Bode C, Schuler G, Nordt T, et al. Intravenous thrombolytic therapy with a combination of single-chain urokinase-type plasminogen activator and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1990;81(3):907-913. doi:10.1161/01.CIR.81.3.907

86. Kirshenbaum JM, Bahr RD, Flaherty JT, et al. Clot-selective coronary thrombolysis with lowdose synergistic combinations of single-chain urokinase-type plasminogen activator and recombinant tissue-type plasminogen activator. *Am J Cardiol.* 1991;68(17):1564-1569. doi:10.1016/0002-9149(91)90310-H
87. Zarich Stuart W., Kowalchuk Glen J., Weaver W.Douglas, et al. Sequential combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the pro-urokinase and t-PA enhancement of thrombolysis (PATENT) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(2):374-379. doi:10.1016/0735-1097(95)80009-6
88. Lee KY, Kim DI, Kim SH, et al. Sequential combination of intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial urokinase in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(9):1470-1475.
89. Pannell R, Li S, Gurewich V. Highly Effective Fibrinolysis by a Sequential Synergistic Combination of Mini-Dose tPA plus Low-Dose Mutant proUK. *PLOS ONE.* 2015;10(3):e0122018. doi:10.1371/journal.pone.0122018
90. Koyama H, Matsumoto H, Fukushima R, Hirose H. Local Intra-Arterial Administration of Urokinase in the Treatment of a Feline Distal Aortic Thromboembolism. *J Vet Med Sci.* 2010;72(9):1209-1211. doi:10.1292/jvms.09-0464
91. Dunn ME. Thrombectomy and thrombolysis: the interventional radiology approach: Thrombectomy and thrombolysis in small animals. *J Vet Emerg Crit Care.* 2011;21(2):144-150. doi:10.1111/j.1476-4431.2011.00627.x
92. Reimer SB, Kittleson MD, Kyles AE. Use of rheolytic thrombectomy in the treatment of feline distal aortic thromboembolism. *J Vet Intern Med.* 2006;20(2):290-296. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[290:uortit]2.0.co;2
93. Deedwania PC, Huang GW. Role of Emerging Antithrombotic Therapy in the Prevention of Cardioembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11(4):265-275. doi:10.2165/11592410-000000000-00000
94. Blais M-C, Bianco D, Goggs R, et al. Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 3-Defining antithrombotic protocols. *J Vet Emerg Crit Care.* 2019;29(1):60-74. doi:10.1111/vec.12795
95. Reilly IAG, FitzGerald GA. Aspirin in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 1988;35(2):154-176. doi:10.2165/00003495-198835020-00005
96. Shrestha B, Reed JM, Starks PT, et al. Evolution of a Major Drug Metabolizing Enzyme Defect in the Domestic Cat and Other Felidae: Phylogenetic Timing and the Role of Hypercarnivory. *PLOS ONE.* 2011;6(3):e18046. doi:10.1371/journal.pone.0018046
97. Davis LE, Westfall BA. Species differences in biotransformation and excretion of salicylate. *Am J Vet Res.* 1972;33(6):1253-1262.
98. Lyngby JG, Court MH, Lee PM. Validation of a method for quantitation of the clopidogrel active metabolite, clopidogrel, clopidogrel carboxylic acid, and 2-oxo-clopidogrel in feline plasma. *J Vet Cardiol Off J Eur Soc Vet Cardiol.* 2017;19(4):384-395. doi:10.1016/j.jvc.2017.03.004

99. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA*. 2007;297(2):159-168. doi:10.1001/jama.297.2.joc60179
100. Yi X, Chi W, Wang C, Zhang B, Lin J. Low-Molecular-Weight Heparin or Dual Antiplatelet Therapy Is More Effective Than Aspirin Alone in Preventing Early Neurological Deterioration and Improving the 6-Month Outcome in Ischemic Stroke Patients. *J Clin Neurol Seoul Korea*. 2015;11(1):57-65. doi:10.3988/jcn.2015.11.1.57
101. Hogan DF, Andrews DA, Green HW, Talbott KK, Ward MP, Calloway BM. Antiplatelet effects and pharmacodynamics of clopidogrel in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 2004;225(9):1406-1411. doi:10.2460/javma.2004.225.1406
102. Hogan DF. Feline Cardiogenic Arterial Thromboembolism: Prevention and Therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017;47(5):1065-1082. doi:10.1016/j.cvsm.2017.05.001
103. Schoergenhofer C, Hobl E, Schellongowski P, et al. Clopidogrel in Critically Ill Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):217-223. doi:10.1002/cpt.878
104. Kirolos I, Ifedili I, Maturana M, et al. Ticagrelor or prasugrel vs. clopidogrel in combination with anticoagulation for treatment of acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation. *Ann Transl Med*. 2019;7(17):406. doi:10.21037/atm.2019.07.41
105. Magee AN, Hogan DF, Sederquist KA, Durham JA. In vitro effects of the glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists abciximab and eptifibatide on platelet aggregation in healthy cats. *Am J Vet Res*. 2014;75(3):309-312. doi:10.2460/ajvr.75.3.309
106. Hashemzadeh M, Furukawa M, Goldsberry S, Movahed MR. Chemical structures and mode of action of intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: A review. *Exp Clin Cardiol*. 2008;13(4):192-197.
107. Bright JM, Dowers K, Powers BE. Effects of the glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab on thrombus formation and platelet function in cats with arterial injury. *Vet Ther Res Appl Vet Med*. 2003;4(1):35-46.
108. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest*. 1998;114(5, Supplement):445S-469S. doi:10.1378/chest.114.5_Supplement.445S
109. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:967-977. doi:10.2147/TCRM.S84210
110. Katsanos AH, Kamel H, Healey JS, Hart RG. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation*. Published online December 15, 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049768
111. DeSantis G, Hogan-Schlientz J, Liska G, et al. STABLE results: warfarin home monitoring achieves excellent INR control. *Am J Manag Care*. 2014;20(3):202-209.
112. Smith SA, Kraft SL, Lewis DC, Melethil S, Freeman LC. Pharmacodynamics of warfarin in cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 2000;23(6):339-344. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2000.00268.x

113. Pouchelon J-L, Chetboul V, Devauchelle P, Delisle F, Mai W, Vial V. Diagnosis of pulmonary thromboembolism in a cat using echocardiography and pulmonary scintigraphy. *J Small Anim Pract.* 1997;38(7):306-310. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1997.tb03472.x>
114. Smith SA, Kraft SL, Lewis DC, Freeman LC. Plasma pharmacokinetics of warfarin enantiomers in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 2000;23(6):329-337. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2000.00269.x>
115. McEvoy G, Snow EK, American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information 2018.*; 2018.
116. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e326S. doi:10.1378/chest.11-2298
117. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S-e494S. doi:10.1378/chest.11-2301
118. Romeo G, Salanitri G, Catania G. Time-course of anti-Xa effects of calcium heparin and low-molecular-weight heparin given s.c.: insights for thrombosis prevention. *Drugs Exp Clin Res.* 1988;14(6):423-427.
119. Alwood AJ, Downend AB, Brooks MB, et al. Anticoagulant Effects of Low-Molecular-Weight Heparins in Healthy Cats. *J Vet Intern Med.* 2007;21(3):378-387. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02979.x>
120. Newsom CT. Low-Molecular-Weight Heparin or Heparinoids vs. Unfractionated Heparin in Acute Ischemic Stroke. *AJN Am J Nurs.* 2018;118(5):61. doi:10.1097/01.NAJ.0000532834.70518.ad
121. Klein Werner, Buchwald Arnd, Hillis Stuart E., et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin With Unfractionated Heparin Acutely and With Placebo for 6 Weeks in the Management of Unstable Coronary Artery Disease. *Circulation.* 1997;96(1):61-68. doi:10.1161/01.CIR.96.1.61
122. Byrne JP, Geerts W, Mason SA, et al. Effectiveness of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin to prevent pulmonary embolism following major trauma: A propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;82(2):252-262. doi:10.1097/TA.0000000000001321
123. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *CHEST.* 2001;119(1):64S-94S. doi:10.1378/chest.119.1_suppl.64S
124. Wiele CMVD, Hogan DF, Green HW, Sederquist KD. Antithrombotic Effect of Enoxaparin in Clinically Healthy Cats: A Venous Stasis Model. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):185-191. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0412.x>
125. Smith CE, Rozanski EA, Freeman LM, Brown DJ, Goodman JS, Rush JE. Use of low molecular weight heparin in cats: 57 cases (1999–2003). *J Am Vet Med Assoc.* 2004;225(8):1237-1241. doi:10.2460/javma.2004.225.1237

126. Mischke R, Schmitt J, Wolken S, Böhm C, Wolf P, Kietzmann M. Pharmacokinetics of the low molecular weight heparin dalteparin in cats. *Vet J.* 2012;192(3):299-303. doi:10.1016/j.tvjl.2011.08.013
127. Schönig JC, Mischke RH. Assessment of the effects of dalteparin on coagulation variables and determination of a treatment schedule for use in cats. *Am J Vet Res.* 2016;77(7):700-707. doi:10.2460/ajvr.77.7.700
128. Vargo CL, Taylor SM, Carr A, Jackson ML. The effect of a low molecular weight heparin on coagulation parameters in healthy cats. *Can J Vet Res.* 2009;73(2):132-136.
129. Mischke R, Schönig J, Döderlein E, Wolken S, Böhm C, Kietzmann M. Enoxaparin: Pharmacokinetics and treatment schedule for cats. *Vet J.* 2014;200(3):375-381. doi:10.1016/j.tvjl.2014.03.032
130. Despas N, Larock A-S, Jacqmin H, et al. Heparin monitoring: clinical outcome and practical approach. *Ann Biol Clin (Paris).* 2016;74(6):637-652. doi:10.1684/abc.2016.1198
131. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:41-53. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.02.004
132. Fiakpui NN, Hogan DF, Whittem T, Green III HW, Shipley EA, Sederquist KA. Dose determination of fondaparinux in healthy cats. *Am J Vet Res.* 2012;73(4):556-561. doi:10.2460/ajvr.73.4.556
133. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: An oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(16):1520-1529. doi:10.2146/ajhp070624
134. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Hirsh J, Connolly SJ, Weitz JI. Laboratory Monitoring of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Patients With Atrial Fibrillation: A Review. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):566-574. doi:10.1001/jamacardio.2017.0364
135. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-2510. doi:10.1056/NEJMoa1007903
136. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
137. Bai Y, Deng H, Shantsila A, Lip GYH. Rivaroxaban Versus Dabigatran or Warfarin in Real-World Studies of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(4):970-976. doi:10.1161/STROKEAHA.116.016275
138. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(6). doi:10.1161/JAHA.116.003725
139. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med.* 2019;132(9):1078-1083. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.013

140. Dixon-Jimenez AC, Brainard BM, Brooks MB, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of oral rivaroxaban in healthy adult cats. *J Vet Emerg Crit Care*. 2016;26(5):619-629. doi:<https://doi.org/10.1111/vec.12524>
141. Schoeman J. Feline distal aortic thromboembolism: a review of 44 cases (1990–1998). *J Feline Med Surg*. 1999;1(4):221-231. doi:10.1053/jfms.1999.0049
142. Kogika MM, de Morais HA. A Quick Reference on Hypokalemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017;47(2):229-234. doi:10.1016/j.cvsm.2016.10.010
143. Acheampong P, Ford GA. Pharmacokinetics of alteplase in the treatment of ischaemic stroke. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(2):271-281. doi:10.1517/17425255.2012.652615
144. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA*. 2013;309(23):2480-2488. doi:10.1001/jama.2013.6959

LA THROMBO-EMBOLIE CHEZ LE CHAT : ETUDE RETROSPECTIVE DE L'EFFICACITE ET DE L'INNOCUITE DE L'ACTIVATEUR TISSULAIRE DU PLASMINOGENE POUR LA THROMBOLYSE.

Auteur

GODIGNON Valentin

Résumé

Dans cette étude rétrospective, nous avons évalué l'efficacité et l'innocuité de l'activateur tissulaire du plasminogène (altéplase) lors de thrombo-embolie artérielle chez le chat. Après une synthèse bibliographique des études disponibles sur la thrombo-embolie artérielle du chat, ainsi que sur les traitements des thrombo-embolies artérielles en médecine humaine et animale, nous avons récolté les données sur les chats admis en urgence pour thrombo-embolie artérielle entre 2003 et 2020 dans deux centres hospitaliers vétérinaires : le SIAMU et Frégis. Ces données ont ensuite été analysées à l'aide d'un logiciel statistique.

D'après nos résultats, l'altéplase n'est pas associée à une différence de survie ou d'effets secondaires par rapport aux traitements standards seuls, mais permet plus fréquemment d'améliorer la motricité. La fréquence importante d'arrêts cardio-respiratoires chez les animaux traités avec l'altéplase incite cependant à réaliser une surveillance accrue chez ces animaux.

Mots-clés

Thrombo-embolie aortique, Chat, Paralysie, Altéplase, Thrombolyse

Jury

Président du jury	:	Pr	ALLAOUCHICHE Bernard
Directeur de thèse	:	Dr	POUZOT-NEVORET Céline
Assesseur	:	Dr	GOY-THOLLOT Isabelle