
LES THROMBOCYTOPÉNIES DU CHIEN :

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 836 CAS EXAMINÉS À L'E.N.V.T. DE 1994 À 2000

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

Grégory VERDIER
Né, le 4 mai 1975 à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Directeur de thèse : M. le Professeur Jean-François GUELF

JURY

PRESIDENT :

Mme Elisabeth ARLET-SUAU

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

M. Jean-François GUELF

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Nathalie BOURGES-ABELLA

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Partie 1/2

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur : M. **P. BENARD**
Directeurs honoraires..... : MM. **R. FLORIO**
R. LAUTIE
J. FERNEY
G. VAN HAVERBEKE
Professeurs honoraires..... : MM. **A. BRIZARD**
L. FALIU
C. LABIE
C. PAVAU
F. LESCURE
A. RICO

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

Mme **BURGAT-SACAZE Viviane**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **CAZIEUX André, (sur nombre)** *Pathologie chirurgicale*
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BENARD Patrick**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **GRIESS Daniel**, *Alimentation*
M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2[°] CLASSE

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEUR CERTIFIE DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAITRES DE CONFERENCES 1^{ère} CLASSE

- M. **ASIMUS Erick**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS- BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*

MAITRES DE CONFERENCES 2[°] CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mlle **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*
Mlle **GAYRARD Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **HAY Magali**, *Zootechne*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
Mlle **RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*
M. **MAREDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

A notre président de thèse,

Madame le Professeur ARLET-SUAU

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Médecine Interne

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

Au jury,

Monsieur le Professeur GUELF

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie médicale des équidés et carnivores

Qui nous a proposé ce sujet de thèse et qui nous a guidé dans l'élaboration de ce travail.

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

Madame le Docteur BOURGES-ABELLA

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Histologie – Anatomie pathologique

Qui aimablement accepter de faire parti de notre jury.

Sincères remerciements

A mes parents qui m'ont toujours encouragé et soutenu dans mes entreprises.

A ma sœur et Vincent, puissent-ils être heureux.

A ma famille qui m'a tant apporté.

Sincères amitiés à tous ceux avec qui j'ai partagé de formidables moments.

Aux familles Carcassonne et Antoine qui m'ont accueilli si naturellement.

A Edith qui a su être patiente, compréhensive et lucide.
Tout mon amour.

a) Thrombocytopénies par séquestration dans des organes.....	18
(1) La rate.....	19
(2) Le foie.....	19
(3) Les poumons.....	19
b) Thrombocytopénies liées à une stase vasculaire.....	19

II. DEUXIEME PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DE 836 CAS DE THROMBOCYTOPENIES CANINES PRESENTES A L'E.N.V.T. ENTRE 1994 ET 2000..... 21

II.1. MATERIEL ET METHODE.....	21
1.1. <i>Matériel</i>	21
a) Les dossiers.....	21
b) Les sujets.....	21
c) La période d'étude.....	21
d) Le matériel du traitement de données.....	21
1.2. <i>Méthode</i>	21
a) Circonstances motivant la demande d'une numération plaquettaire à l'E.N.V.T.....	21
b) Réalisation d'une numération plaquettaire.....	22
c) Tri des dossiers.....	22
d) Critères de classement des thrombocytopénies.....	23
(1) Objectif du classement.....	23
(2) Choix des paramètres.....	23
(a) Thrombocytopénies d'origine tumorale.....	23
(b) Thrombocytopénies d'origine infectieuse.....	23
(i) Thrombocytopénies d'origine bactérienne.....	23
(ii) Thrombocytopénies d'origine virale.....	24
(iii) Thrombocytopénies d'origine rickettsienne.....	24
(iv) Thrombocytopénies d'origine mycosique.....	24
(c) Thrombocytopénies d'origine parasitaire.....	24
(d) Thrombocytopénies à médiation immune.....	24
(e) Thrombocytopénies d'origines diverses.....	25
(f) Thrombocytopénies d'origine non déterminée.....	25
e) Traitement des données.....	25
(1) Recueil des données.....	25
(2) Analyse statistique.....	25
f) Limites de la méthode.....	26
II.2. RESULTATS.....	26
2.1. <i>Données générales sur la population de chiens thrombocytopéniques</i>	26
2.2. <i>Données sur les distributions dans les 6 catégories de thrombocytopénies</i>	28
2.3. <i>Données relatives à chaque cause de thrombocytopénie</i>	28
a) Les parasitoses.....	30
(1) La babésiose.....	30
(2) La leishmaniose.....	32
(3) Les autres parasites.....	33
b) Les maladies infectieuses.....	33
(1) Les infections bactériennes.....	33
(a) Le pyomètre.....	33
(b) Les autres infections bactériennes.....	34

(c)	Les phénomènes inflammatoires aseptiques.....	35
(2)	Les infections virales.....	35
(a)	La maladie de Carré.....	35
(b)	Les gastro-entérites virales.....	37
(c)	Les trachéo-bronchites virales.....	37
(d)	La parvovirose.....	37
(3)	Les infections rickettsiennes.....	37
(4)	Les infections mycosiques.....	37
c)	Les tumeurs.....	37
(1)	Les carcinomes.....	39
(a)	Les adénocarcinomes mammaires.....	39
(b)	Les autres carcinomes.....	39
(2)	Les tumeurs hémolymphopoïétiques et apparentées.....	39
(a)	Les hémopathies malignes.....	39
(b)	Les tumeurs hémolymphopoïétiques apparentées à expression cutanée.....	40
(3)	Les sarcomes.....	40
(a)	Les hémangiosarcomes.....	40
(b)	Les autres sarcomes.....	41
(4)	Les tumeurs bénignes.....	41
(5)	Les tumeurs d'autres types.....	41
(6)	Les tumeurs non classées.....	41
d)	Les maladies à médiation immune.....	42
(1)	Les anémies et thrombocytopénies à médiation immune.....	42
(2)	Les thrombocytopénies isolées à médiation immune.....	42
(3)	Les polyarthrites rhumatoïdes.....	42
(4)	Les maladies auto-immunes à expression cutanée.....	42
e)	Les autres causes de thrombocytopénies.....	43
(1)	Les traumatismes et les hémorragies.....	43
(2)	Les insuffisances fonctionnelles et métaboliques.....	43
(3)	Les intoxications iatrogènes et accidentelles.....	43
(4)	Les thrombocytopénies asymptomatiques et idiopathiques.....	45
f)	Les thrombocytopénies d'origine non déterminée.....	45
II.3.	DISCUSSION.....	45
3.1.	<i>Prévalence de la thrombocytopénie canine.....</i>	45
3.2.	<i>Distribution des différentes causes de thrombocytopénies.....</i>	46
a)	Les parasitoses.....	46
(1)	La babésiose.....	47
(2)	La leishmaniose.....	48
(3)	L'angiostrongylose.....	49
b)	Les maladies infectieuses.....	49
(1)	Les infections bactériennes.....	50
(a)	Le pyomètre.....	50
(b)	Les autres infections bactériennes.....	51
(c)	Les phénomènes inflammatoires aseptiques.....	51
(2)	Les infections virales.....	52
(3)	Les infections rickettsiennes.....	52
c)	Les tumeurs.....	53
(1)	Les carcinomes.....	54
(2)	Les tumeurs hémolymphopoïétiques et apparentées.....	54

(a) Le lymphome.	54
(b) Les autres tumeurs hémolymphopoïétiques et apparentées.	55
(3) Les sarcomes.	55
(4) Les tumeurs bénignes.	56
(5) Les tumeurs d'autres types.	56
d) Les maladies à médiation immunitaire.	56
(1) Les anémies et thrombocytopénies à médiation immunitaire.	57
(2) Les thrombocytopénies isolées à médiation immunitaire.	57
e) Les autres causes de thrombocytopénies.	58
(1) Les traumatismes et les hémorragies.	58
(2) Les insuffisances fonctionnelles et métaboliques.	58
(3) Les intoxications iatrogènes et accidentelles.	59
(4) Les thrombocytopénies asymptomatiques et idiopathiques.	59
f) Les thrombocytopénies d'origine non déterminée.	60
3.3. <i>Jugement de la qualité et de la validité des résultats</i>	60
Conclusion.	64
Bibliographie.	66
Table des illustrations.	73
Abréviations.	74
Annexes.	75

Introduction.

Les plaquettes ou thrombocytes sont les cellules les plus petites des éléments figurés sanguins des mammifères. Leur origine se situe dans la moelle osseuse où elles dérivent de la fragmentation cytoplasmique de mégacaryocytes. Elles ont un rôle crucial dans le maintien de l'hémostase et de l'intégrité vasculaire.

La thrombocytopénie canine, définie par un nombre de plaquettes inférieur à $200 \times 10^9/L$, constitue l'anomalie plaquettaire la plus fréquemment rencontrée en pratique vétérinaire. Son apparition expose l'animal à des complications hémorragiques plus ou moins sévères selon l'intensité du déficit. De nombreuses publications ont permis de comprendre les divers phénomènes pathogéniques conduisant à la formation de thrombocytopénies. Cependant, très peu d'entre elles ont abordé la part absolue de chaque maladie lors de l'observation de déficits plaquettaires chez le chien.

Cette étude se propose, dans une première partie, de distinguer les différents mécanismes pathogéniques des thrombocytopénies. La seconde partie sera consacrée à une étude épidémiologique rétrospective sur des cas de thrombocytopénies canines observées à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse entre 1994 et 2000. Nous étudierons la prévalence de la thrombocytopénie canine dans cet établissement hospitalier. Puis nous tenterons de classer les cas de thrombocytopénies rencontrés en groupes étiologiques afin d'apprécier la proportion de chaque catégorie obtenue dans une population de chiens thrombocytopéniques.

I. Première partie : Rappels sur l'étiopathogénie des thrombocytopénies chez le chien.

1.1. Les thrombocytopénies héréditaires.

Peu d'informations au sujet de troubles héréditaires amenant à un déficit plaquettaire sont disponibles chez les animaux. Les explications proviennent le plus souvent de l'extrapolation de connaissances sur des maladies similaires chez l'homme.

La thrombopathie thrombasthénique canine est un trouble héréditaire autosomal touchant les Otterhounds. Les anomalies cliniques ont des caractéristiques communes avec la thrombasténie de Glanzmann et le syndrome de Bernard-Soulier observables chez l'homme : Les plaquettes s'agrègent difficilement à cause de la réduction (chez les hétérozygotes) ou à l'absence (chez les homozygotes) des glycoprotéines membranaires (intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) qui interviennent normalement dans la fixation au fibrinogène, dans l'agrégation plaquettaire et la rétraction du clou plaquettaire. De plus, les plaquettes circulantes présentent une proportion variable de plaquettes géantes ayant les caractéristiques spécifiques du syndrome de Bernard-Soulier. Enfin, certains animaux déclarent une thrombocytopénie dont l'origine n'est pas déterminée.^[11, 16, 41]

Le syndrome du colley gris est un déficit cyclique de la myélopoïèse, de l'érythropoïèse et de la thrombopoïèse pouvant survenir en particulier chez les colley gris. La phospholipase C est déficiente dans les plaquettes des chiens affectés.

1.2. Les thrombocytopénies acquises.

Les thrombocytopénies acquises résultent de l'action de nombreux mécanismes que l'on peut regrouper en 4 catégories principales : diminution de la production de plaquettes, destruction de plaquettes, consommation de plaquettes et séquestration de plaquettes.

2.1. Thrombocytopénies par diminution de la production de plaquettes.

Les plaquettes sont issues de la différenciation des mégacaryoblastes suivie de leur maturation dans la moelle osseuse. Il en découle que toute altération de la production de plaquette provient d'anomalies localisées au lieu unique de thrombopoïèse que constitue la moelle osseuse.

a) Myéloptisie.

La myéloptisie intervient dans des processus tumoraux et se résume à un envahissement médullaire par des cellules néoplasiques. L'hématopoïèse est rendue inefficace par la présence physique d'un grand nombre de cellules cancéreuses qui modifient les paramètres de ce milieu. Ces altérations du microenvironnement semblent liées à la présence de 4 phénomènes :

⇒ une compétition entre les cellules tumorales et les cellules médullaires pour les nutriments

⇒ une occlusion des vaisseaux nourriciers de la moelle par des thrombus d'origines tumoraux

⇒ une lyse et une phagocytose des cellules hématopoïétiques par la croissance des cellules cancéreuses adjacentes

⇒ une libération par les cellules tumorales de substances inhibitrices du développement des cellules de la moelle.

La myélophtisie peut être reliée au développement de tumeurs hémolymphopoïétiques ou bien à des métastases de tumeurs solides affectant d'autres organes.^[13, 20, 34]

(1) Tumeurs lymphoprolifératives.

Les tumeurs lymphoprolifératives chez le chien comprennent les lymphomes malins, la leucémie lymphoblastique aiguë, la leucémie lymphoïde chronique, le myélome multiple, les lymphomes cutanés et le thymome.

Le lymphome malin est la tumeur hémolymphopoïétique la plus fréquente chez le chien. L'envahissement médullaire par les cellules tumorales constitue le dernier stade de son évolution. A ce stade, la myélophtisie provoque l'apparition de cytopénies telles qu'une anémie, une thrombocytopénie voire même une leucopénie.^[13, 75]

Les leucémies lymphoblastiques aiguës et lymphoïdes chroniques sont des maladies qui débutent dans la moelle osseuse et qui évoluent naturellement vers la myélophtisie. Des lymphoblastes ou des lymphocytes atypiques en nombre important sont alors observés dans une biopsie de la moelle osseuse et dans les prélèvements sanguins.^[13, 75]

(2) Tumeurs myéloprolifératives

Les tumeurs myéloprolifératives concernent les cellules de la lignée monocyttaire, de la lignée granulocytaire, de la lignée érythrocytaire, et de la lignée mégacaryocytaire.

La myélose mégacaryocytaire est un syndrome myéloprolifératif qui concerne principalement la lignée mégacaryocytaire. Ce syndrome regroupe la leucémie mégacaryocytaire et la leucémie mégacaryoblastique. Le premier type de leucémie est caractérisé par une infiltration de la moelle par des mégacaryocytes de différents stades de maturation avec un taux de mégacaryoblastes inférieur à 30% de la cellularité médullaire totale. Le deuxième type est défini par un envahissement de la moelle par des mégacaryoblastes avec un taux supérieur à 30% de la cellularité totale. Dans les deux cas, on observe parfois une infiltration tumorale des organes du système réticulo-endothélial (foie, rate ou nœuds lymphatiques), une circulation sanguine de cellules anormales (plaquettes géantes, hypo ou agranulaires, mégacaryocytes, mégacaryoblastes), une thrombopathie (fonction plaquettaire altérée : agrégation impossible, ...), une thrombocytose (plaquettes > 500 10⁹/L) mais aussi une thrombocytopénie voire une pancytopenie.^[16]

(3) Métastases de carcinome ou de sarcome

Des métastases de tumeurs non hémolymphopoïétiques peuvent parfois atteindre la moelle osseuse et déséquilibrer la production normale de cellules sanguines. Les carcinomes et plus particulièrement les carcinomes d'origine mammaire ou prostatique sont plus enclins à évoluer de cette manière.^[34]

b) Myélodysplasie

La myélodysplasie est aussi appelée syndrome pré-leucémique ou dysplasie hématopoïétique. Ce terme a été utilisé initialement en médecine humaine pour décrire les anomalies hématologiques visibles chez des patients qui ont développé plus tard une leucémie aiguë. En médecine vétérinaire, des anomalies semblables au syndrome myélodysplasique humain ont été observées chez le chien, le chat (séropositif pour le virus de la leucose féline ou FeLV) et chez le cheval.

La myélodysplasie est caractérisée par une ou plusieurs cytopénies sanguines, une circulation de cellules anormales et une hyperplasie des précurseurs des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Les mégacaryocytes peuvent être en nombre important avec une morphologie anormale (noyau anormal, cellules naines). Une dysthrombopoïèse est alors responsable de la thrombocytopénie et de la macrothrombocytose.^[13, 16, 34]

c) Substances myélosuppressives

Lors d'une dépression de la moelle osseuse liée à des substances toxiques, le nombre de plaquettes peut être considérablement diminué. Le processus peut être réversible et même volontaire dans le cas d'une chimiothérapie. Il peut être aussi irréversible et idiosyncrasique selon la substance administrée (Tableau 1).

Tableau 1. Substances myélosuppressives associées à une thrombocytopénie

(D'après [32])

Antibiotiques : Chloramphénicol Streptomycine	Agents anticancéreux : Azathioprine Bleomycine Cyclophosphamide Cytosine arabinoside Chlorambucil Doxorubicine 6-Mercaptopurine L-Asparaginase 5-Fluorouracil Vincristine Vinblastine
Agents antimicrobiens : Sulfonamides Quinacrine Arsenicaux organiques Isoniazide	
Anticonvulsivants : Méthylhydantoïne Triméthadione Paraméthadione Phénacétamide	
Anti-inflammatoires: Indométhacine Phénylbutazone Colchicine Sels d'or Prednisolone	Autres molécules : Diurétiques thiazidiques Acétazolamide Œstrogène

(1) Substances anticancéreuses

Les substances anticancéreuses sont, en fonction de leur mode d'action, divisées en trois familles :

⇒ les antimétabolites qui inhibent la biosynthèse de l'ARN tels que le méthotrexate, la cytosine arabinoside, le 5 fluorouracile, le 6 mercaptopurine et la L asparaginase

⇒ Les alkylants et apparentés qui lèsent l'ADN tels que le cyclophosphamide, le cisplatine et la doxorubicine

⇒ Les antimitotiques qui inhibent la polymérisation des microtubules lors des divisions cellulaires tels que les dérivés de la pervenche (vincristine, vinblastine).

Toutes ces substances agissent sur les cellules qui ont un renouvellement rapide et une forte activité de production. Les cellules de la moelle osseuse et en particulier les cellules de la lignée mégacaryocytaire correspondent à ce type de cible. C'est la raison pour laquelle lors d'une chimiothérapie, il est possible d'assister à une dépression médullaire se traduisant par une thrombocytopénie accompagnée ou non de leucopénie ou bien d'anémie. De plus, les chiens présentant une infiltration de la moelle osseuse par un processus néoplasique sont plus sensibles aux effets cytotoxiques des agents anticancéreux.^[13, 32]

Durant un épisode de myélosuppression chimioinduit, les plaquettes sont de petite taille et les mégacaryocytes présentent une polyploïdie anormalement basse. De façon générale, à l'arrêt du traitement, la polyploïdie des mégacaryocytes ainsi que le volume moyen plaquettaire commencent à augmenter quelques jours après. La reconstitution totale peut prendre plusieurs semaines. Il existe cependant des cas où une thrombocytopenie persistante a été observée.^[32]

La cytosine arabinoside est une substance anticancéreuse des plus toxiques pour les mégacaryocytes. Le méthotrexate, la 6 mercaptopurine ont une toxicité moyenne. Les chimiothérapies utilisant les alkylants tels que le cyclophosphamide, la doxorubicine et le cisplatine provoquent surtout des thrombocytopenies ainsi que des leucopénies et moins souvent des anémies. Quant aux antimétabolites, ces substances ont aussi un effet dépressif sur les mégacaryocytes mais il arrive qu'ensuite une augmentation de production plaquettaire compensatrice se mette en place. De plus la vincristine peut être à l'origine de thrombocytose liée à une libération prématurée des plaquettes par la moelle osseuse.^[32]

(2) Hormones

Des hormones peuvent être responsables d'une myélosuppression. Il s'agit des œstrogènes. Leur origine est exogène lorsqu'elles proviennent d'une injection. Mais le plus souvent, ces hormones sont synthétisées par des tumeurs sécrétantes présentes aussi bien chez les femelles que chez les mâles.

La thrombocytopenie issue de la dépression de la lignée mégacaryocytaire est, dans ce cas, assimilée à un syndrome paranéoplasique.

Chez le chien, les tumeurs des cellules de Sertoli produisent des œstrogènes au niveau du testicule. En général, il s'agit d'un testicule cryptorchide. On observe une alopecie, une hyper-pigmentation, un syndrome de féminisation (gynécomastie, atrophie du pénis, atrophie du testicule contra-latéral, attirances des autres mâles), une métaplasie squameuse de la prostate, et une masse abdominale ou inguinale. L'hématologie révèle une thrombocytopenie, une anémie non régénérative et une leucocytose suivie d'une leucopénie. L'hypoplasie de la moelle osseuse est réversible lorsqu'une castration est effectuée dans les stades précoces de la maladie. Dans le cas contraire, la tumeur conduit à une myélofibrose réfractaire à tout traitement et l'animal évolue vers une mort par septicémie due au déficit en leucocytes ou bien par hémorragie due au déficit plaquettaire.^[13, 34, 68]

Chez la chienne, le même phénomène se produit lors de tumeur ovarienne concernant les cellules de la granulosa. Celles-ci ont la capacité de sécréter de grande quantité d'œstrogènes entraînant de graves signes cliniques.^[13, 34]

(3) Antibiotiques

Le chloramphénicol génère souvent une légère thrombocytopenie chez les animaux traités. Mais il arrive qu'une thrombocytopenie sévère apparaisse suite à une suppression de la moelle osseuse.

Les antibiotiques qui inhibent la synthèse des protéines ou des acides nucléiques tels que l'érythromycine, la lincomycine, les sulfamides sont soupçonnés de freiner la production médullaire de plaquettes.^[6, 32]

(4) Substances diverses

La phénylbutazone et l'acide méclophénamique ont été associés à des cas idiosyncrasiques et apparemment irréversibles d'aplasie de la moelle osseuse.

Les dérivés thiazidiques ont des effets dépressifs sur la moelle osseuse mais il semble qu'un phénomène de destruction périphérique à médiation immune y soit associé.^[32]

d) Maladies infectieuses

(1) Infection rickettsiale

L'ehrlichiose est une maladie transmise par les tiques et causée par un parasite intracellulaire de la famille des Rickettsia. Les nombreux membres de cette famille peuvent affecter des vertébrés très variés mais les agents responsables de l'ehrlichiose canine en France sont au nombre de deux : *Ehrlichia canis* et *Ehrlichia platys*.

Lors de l'infection, ces deux agents infectieux pénètrent de la même manière dans le cytoplasme des monocytes pour commencer à s'y multiplier. Ensuite, leurs processus de pathogénie diffèrent.

Ehrlichia platys infecte préférentiellement les plaquettes sans jamais atteindre les mégacaryocytes. La thrombocytopénie reste périphérique et devient cyclique.

L'ehrlichiose à *Ehrlichia canis* se déroule en trois phases : phase aiguë, phase subclinique, phase chronique. Au cours de la première phase (8 premières semaines), la thrombocytopénie est associée à des phénomènes sanguins de consommation (C.I.V.D), de destruction (mécanismes immuns) et de séquestration (rate) de plaquettes. La deuxième étape est une phase de rémission partielle (9^{ième} à 12^{ième} semaines). Si l'immunocompétence de l'animal est diminuée alors la maladie s'engage dans une phase chronique où la moelle osseuse subit des dommages directs (après la 12^{ième} semaine). La production des éléments sanguins est altérée. Une ponction médullaire laisse souvent apparaître une absence totale de mégacaryocyte associée à anémie aplasique et une hypoplasie granulocytaire. La pancytopenie peut être expliquée par deux processus :

- ⇒ une contamination par *Ehrlichia canis* des cellules de la moelle osseuse
- ⇒ un mécanisme à médiation immune au niveau médullaire lié à la persistance d'*Ehrlichia canis* dans l'organisme. Le parasite stimule de plus en plus le système immunitaire et provoque une plasmocytose et une hyper-gamma-globulinémie.^[57]

(2) Infection virale

Les maladies virales peuvent induire une diminution de la production de la moelle osseuse par la destruction des cellules souches.

Chez le chien, le parvovirus de type 2 (CPV-2) se transmet lors d'exposition oronasale à des matières contaminées. Le virus se réplique alors dans les tissus lymphoïdes locaux. Une virémie se met ensuite en place permettant à l'agent infectieux de se localiser dans des sites privilégiés tels que les cellules intestinales, la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes. Le parvovirus a en effet une affinité particulière pour les tissus à division cellulaire rapide comme les cellules des cryptes intestinales ou les cellules souches de la moelle osseuses. La destruction de ces cellules au cours de la réplication virale aboutit à la disparition de l'épithélium digestif, à la formation d'une atrophie villositaire ainsi qu'à l'apparition de leucopénie et de thrombocytopénie d'origine centrale.^[6, 36]

La maladie de Carré est due à un virus de la famille des paramyxovirus. Il contamine son hôte lorsque des gouttelettes fines infectantes (aérosol) se déposent dans l'appareil respiratoire du chien. Il se multiplie dans les tissus lymphoïdes locaux puis migre vers le système lymphoïde général (rate, nœuds lymphatiques). Après une deuxième phase de réplication, une virémie apparaît par le biais de monocytes infectants. La maladie devient alors systémique (peau, tube digestif, moelle osseuse, système nerveux). La thrombocytopénie alors observée est, en partie, le résultat d'une infection progressive et tardive des mégacaryocytes.^[1, 26]

e) Médiation immunitaire primaire ou secondaire.

Lors d'une thrombocytopénie à médiation immunitaire, la thrombopoïèse est généralement vigoureuse en réponse à une thrombolyse périphérique accrue. Cependant, certains cas présentent une hypoplasie mégacaryocytaire sans perturbation des autres lignées sanguines. La cause potentielle de ce déficit de la thrombopoïèse peut être attribuée aux réactions croisées fréquentes entre les anticorps anti-plaquettes et les mégacaryocytes. Les mégacaryocytes montrent alors des changements dégénératifs tels que caryolyse, vacuolisation cytoplasmique et diminution des granulations qui découlent des lésions dues à la fixation des anticorps. Même si elles sont rarement rencontrées chez le chien, les destructions conjuguées de plaquettes et de mégacaryocytes provoquent une thrombocytopénie intense qui est souvent associée à une mortalité élevée.^[49, 50]

2.2. Thrombocytopénies par destruction de plaquettes

a) Thrombocytopénies à médiation immunitaire

Les thrombocytopénies à médiation immunitaire présentent, quelles que soient leurs origines, les mêmes mécanismes pathogéniques :

- ⇒ la fixation d'anticorps à la surface des plaquettes
- ⇒ l'augmentation de la clairance plaquettaire par le système phagocytaire mononucléé (rate, foie)
- ⇒ la diminution de la durée de demi-vie des plaquettes circulantes

Chez l'animal sain, les mégacaryocytes de la moelle osseuse produisent des plaquettes qui sont ensuite libérées dans le sang. Le chien compte entre 200 et 500 10^9 plaquettes par litre de sang qui vivent en moyenne 5 à 7 jours. A la fin de ce terme, le système phagocytaire mononucléé et en particulier la rate détecte les vieilles plaquettes endommagées et les élimine de la circulation par phagocytose (Figure 1). La production des mégacaryocytes compense largement les destructions physiologiques afin de maintenir un nombre constant de plaquette dans le sang.^[41]

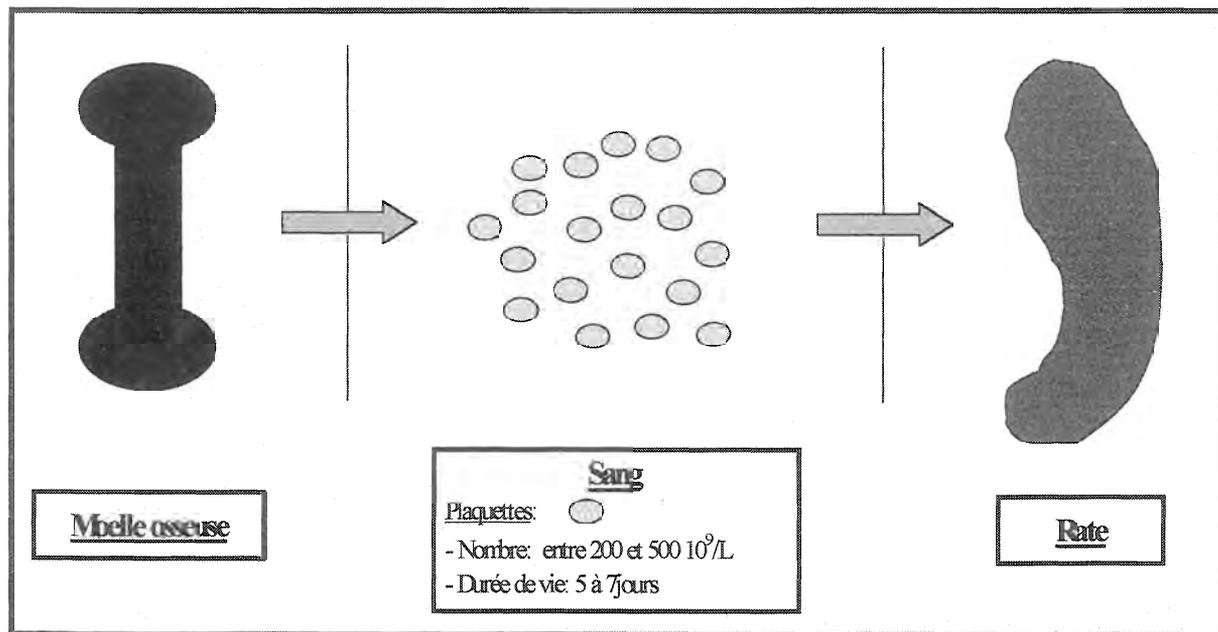


Figure 1. Production, vie et destruction des plaquettes chez le chien sain.

(D'après [49])

Chez l'animal atteint de thrombocytopénie à médiation immune, la fixation importante d'anticorps, d'origine variable selon la cause sous jacente, sur la surface des plaquettes accélère le processus de destruction plaquettaire par le système phagocytaire mononucléé (Figure 2). La reconnaissance de sous unités de ces immunoglobulines par les récepteurs macrophagiques engage la séquestration des plaquettes et leur élimination. Ce phénomène, amplifié par la présentation d'antigènes plaquettaires aux lymphocytes B producteurs d'anticorps, conduit à une activité de destruction splénique démesurée (jusqu'à 10 fois le rythme de destruction normal chez les humains atteints). Des processus adaptatifs médullaires se mettent en place afin de compenser cette élimination (augmentation du nombre et de la taille des plaquettes). Mais le rythme de production est souvent le facteur limitant au retour à une numération plaquettaire normale (jusqu'à 5 fois le rythme de production normal chez les humains atteints) car la moelle osseuse ne peut dépasser un plafond physiologique dans l'élaboration de nouvelles plaquettes. Le nombre de plaquettes circulantes dépend donc principalement de leur durée de vie.^[49]

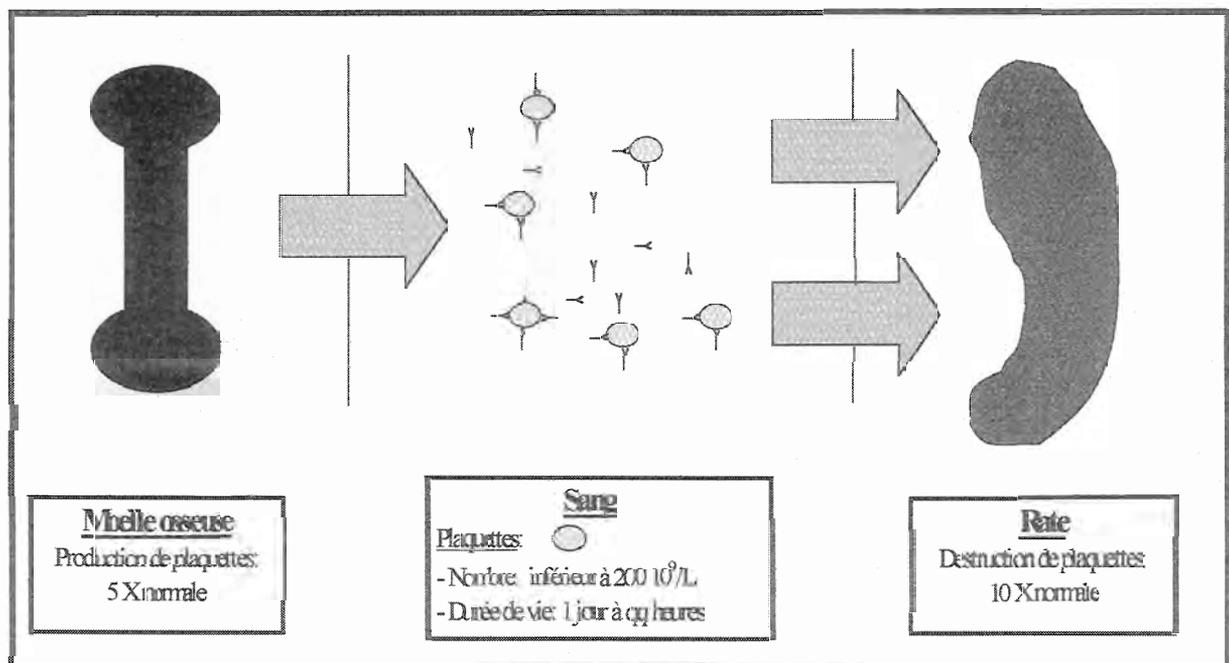


Figure 2. Modifications des processus physiologiques associées aux maladies à médiation immune.

(D'après [49])

(1) Thrombocytopénies à médiation immune primaires ou idiopathiques

La thrombocytopénie à médiation immune primaire est suspectée lorsque l'on a exclu toute association avec une autre maladie, source antigénique exogène potentielle. Les anticorps présents sont produits spontanément contre les antigènes spécifiques des plaquettes. Il n'existe pas de test, jusqu'à présent, permettant de différencier une thrombocytopénie à médiation immune primaire d'une thrombocytopénie à médiation immune secondaire. Seuls une anamnèse précise ainsi qu'un examen clinique complet rendent possible leur distinction.

(2) Thrombocytopénies associées aux maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes résultent d'une auto-immunisation, c'est à dire de la formation d'anticorps ou de lymphocytes sensibilisés spécifiquement et dirigés contre des éléments de l'organisme. Dans les maladies auto-immunes, il existe un type d'hypersensibilité provoquant et entretenant des manifestations pathologiques et des lésions organiques.

Le syndrome d'Evans est caractérisé par une anémie et une thrombocytopénie à médiation immune. Il s'agit d'une hypersensibilité de type II : Les anticorps (Ig G ou Ig M) sont dirigés contre les antigènes de surfaces endogènes des thrombocytes.^[19, 63]

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto-immune généralisée qui se caractérise par une inflammation secondaire à la formation de complexes antigènes/auto-anticorps solubles circulants. La fixation de ces complexes immuns est à l'origine d'une hypersensibilité de type III. Souvent, une hypersensibilité de type II accompagne aussi cette maladie et engendre la formation d'anticorps dirigés contre les antigènes des cellules du sang et en particuliers des plaquettes.^[19]

Des phénomènes d'hypersensibilité identiques sont mis en jeu lors d'arthrite rhumatoïde mais ils évoluent à une échelle plus localisée dans l'organisme.

(3) Thrombocytopénies à médiation immune secondaires induites par un agent exogène

De nombreux agents exogènes peuvent être à l'origine de destruction plaquettaire à médiation immune. On distingue, d'une part, les agents infectieux tels que les virus, les bactéries, les parasites, et les mycoses, et d'autre part, les agents inertes inoculés par l'homme. Les maladies infectieuses induisent une thrombocytopénie à médiation immune par l'action de deux mécanismes : une perturbation de l'immunorégulation, d'une part, et, d'autre part, l'exposition de sites antigéniques à la surface des plaquettes qui résulte de l'altération de leurs membranes lors de l'association avec une molécule haptène ou de la fixation de complexes immuns circulants.^[6]

(a) Thrombocytopénies induites par les bactéries.

Lors d'une infection bactérienne, les mécanismes de défenses immunitaires conduisent à la formation d'anticorps spécifiques dirigés contre l'agent bactérien. Des particules bactériennes peuvent adhérer aux membranes des plaquettes. Les anticorps anti-bactériens sont alors susceptibles de devenir des anticorps anti-plaquettes en se fixant à leur surface nouvellement modifiée et en accélérant leur destruction.^[6]

(b) Thrombocytopénies induites par les virus.

La thrombocytopénie est un élément clinicopathologique caractéristique de nombreuses infections virales systémiques. Elle coïncide généralement avec le développement d'anticorps antiviraux. En effet, les antigènes viraux et les anticorps se fixent de façon privilégiée à la surface des membranes plaquettaires et provoquent un turn-over à médiation immune par l'augmentation de la phagocytose des plaquettes ainsi opsonisées.^[1, 6]

(c) Thrombocytopénies induites par l'ehrlichiose.

Dans la phase aiguë de l'infection à *Ehrlichia canis* et au cours de l'infection à *Ehrlichia platys*, les mécanismes immunologiques et inflammatoires de l'organisme se déclenchent et génèrent une baisse des plaquettes circulantes. Même si l'immunité à médiation cellulaire est altérée par la présence du parasite, des anticorps plus ou moins spécifiques se forment. On retrouve alors des immunoglobulines (Ig G) fixés aux plaquettes et des anticorps à forte affinité pour les protéines membranaires des plaquettes infectées ou non. L'opsonisation et les lésions causées par les complexes immuns conduisent alors à une destruction par la fixation du complément, à une séquestration plaquettaire par la rate et à leur élimination du flux sanguin circulant.^[30, 57]

(d) Thrombocytopénies induites par les protozoaires.

(i) La babésiose.

La babésiose est une maladie transmise par les tiques et causée par un protozoaire intra-érythrocytaire. *Babesia canis* et *Babesia gibsoni* sont les deux espèces capables d'induire une infection naturelle chez le chien. En France, on rencontre principalement *Babesia canis* et plus particulièrement le sous type *Babesia canis canis* de virulence intermédiaire entre *Babesia canis vogeli* de faible virulence et *Babesia canis rossi* très pathogène.^[48, 73, 74]

Lors d'une piqûre par une tique infectée sur un chien, *Babesia canis* est inoculé dans le sang, se fixe à la membrane d'un érythrocyte et pénètre à l'intérieur par endocytose. Une fois dans le globule rouge, il se multiplie par scission binaire. Les nouveaux parasites sont ensuite libérés par éclatement de la cellule hôte. Une anémie s'installe alors par destruction directe des érythrocytes mais aussi par la libération de facteurs hémolytiques, par une augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et par une destruction à médiation immune secondaire à la formation d'anticorps anti-membranaires érythrocytaires. La thrombocytopénie observée résulte aussi de processus de destruction à médiation immune secondaire. Les anticorps anti-érythrocytaires ont souvent une affinité croisée pour les membranes des plaquettes qui ont la faculté de fixer les antigènes parasitaires.^[55, 74] Il s'en suit une diminution de la durée de vie des plaquettes, une séquestration et phagocytose par le système phagocytaire mononucléé et une destruction directe par l'activation du complément.^[6, 55]

(ii) La leishmaniose.

La leishmaniose est une maladie parasitaire causée par un protozoaire *Leishmania donovani infantum*. Elle est transmise en France par un moustique hématophage présent dans le pourtour méditerranéen. Le parasite pénètre dans les macrophages de l'hôte, s'y multiplie par scission binaire et se libère ensuite par rupture de la cellule infectée. Les neutrophiles et des macrophages peuvent phagocyter *Leishmania donovani infantum* mais ne le détruisent pas. On observe, de plus, des perturbations de l'immunorégulation caractérisées par une déplétion des lymphocytes T ainsi qu'une prolifération de lymphocytes B et de plasmocytes conduisant à une énorme réponse humorale. Cette production accrue d'immunoglobulines (Ig G principalement) induit, d'une part, l'opsonisation de parasites avec des anticorps anti-leishmanie en vue d'une future phagocytose qui restera inefficace et d'autre part, une destruction plaquettaire et érythrocytaire liée à des anticorps beaucoup moins spécifiques voire auto-immuns.^[69]

(e) Thrombocytopénies induites par des substances médicamenteuses

L'absorption de substances médicamenteuses peut conduire à la formation d'anticorps qui interagissent avec les antigènes de surfaces des plaquettes. Il existe de nombreux mécanismes proposant une explication sur l'association plaquette/immunoglobuline substance dépendante. Ils sont résumés dans la Figure 3.

Les substances à l'origine de ces phénomènes sont nombreuses mais les plus fréquemment rencontrées sont les antibiotiques et principalement les pénicillines et les céphalosporines qui jouent le rôle d'haptènes.^[32]

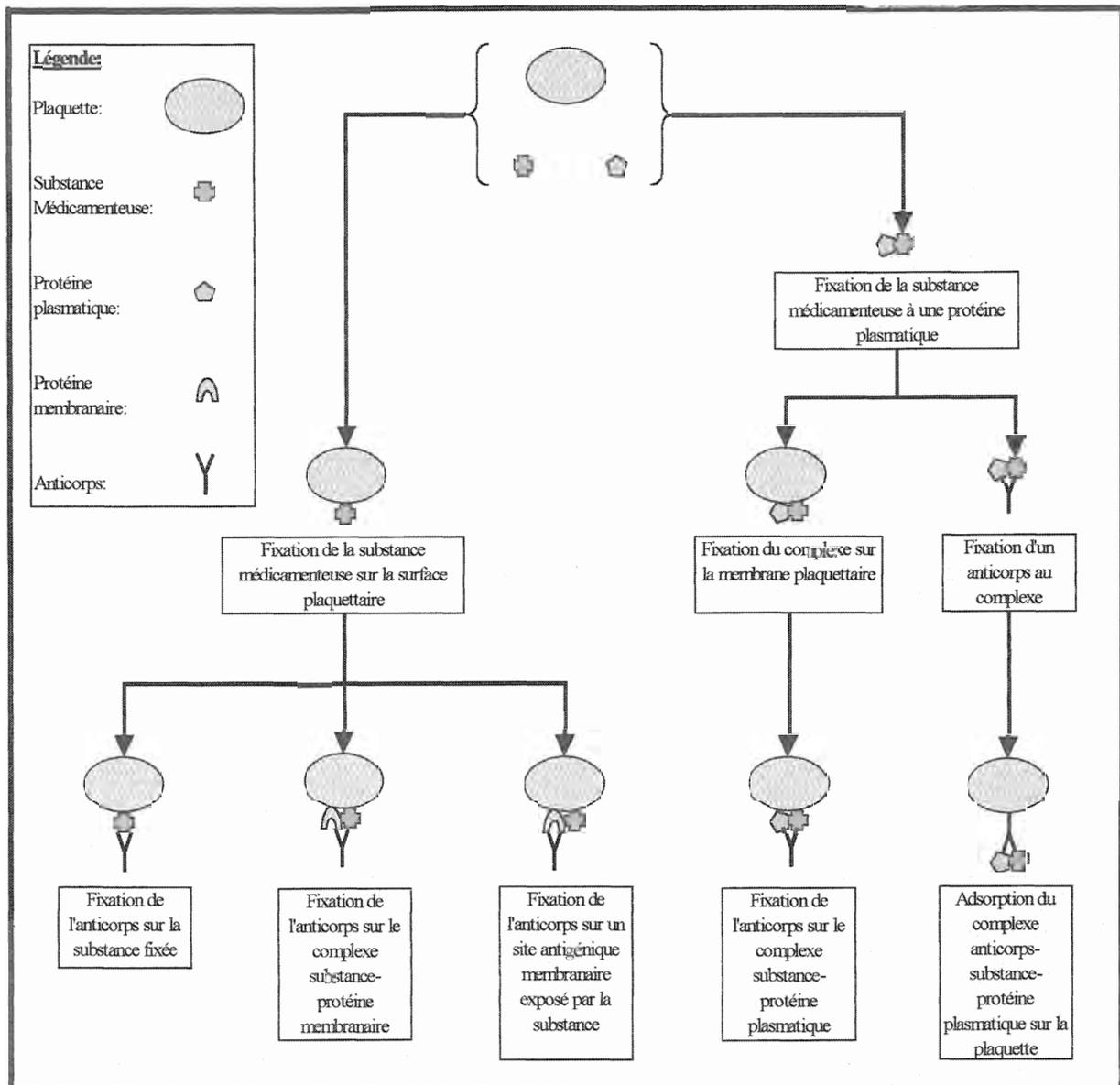


Figure 3. Différents mécanismes liés à la présence de substance médicamenteuse pouvant aboutir à l'association plaquette/immunoglobuline.

(D'après [32])

(f) Thrombocytopenies induites par une transfusion incompatible

Une transfusion de sang peut induire une thrombocytopenie dans le cas où les groupes sanguins du donneur et du receveur sont incompatibles. Les substances antigéniques sont présentes essentiellement au niveau de la membrane érythrocytaire (glycolipides et glycoprotéines). Si les groupes sanguins ne sont pas compatibles, des réactions immunologiques se déclenchent. Elles se traduisent par la formation de complexes antigènes du donneur/anticorps du receveur amenant à une hémolyse intra ou extra-vasculaire et parfois à une thrombocytopenie secondaire.^[12]

De plus, les plaquettes disposent de glycoprotéines hautement immunogéniques (intégrine $\alpha_{IIb}\beta_3$) qui sont des cibles antigéniques fréquentes. Le polymorphisme des gènes codant pour les sous unités de cette glycoprotéine conduit à des variations dans les acides aminés constitutifs reconnaissables par le système immunitaire de receveur lors d'une transfusion inadaptée. Les anticorps anti-plaquettes détruisent alors non seulement les plaquettes transfusées mais aussi les plaquettes autologues de l'animal. Cependant, tous les mécanismes ne sont pas encore connus.^[33]

Des phénomènes semblables sont impliqués lors de thrombocytopénies néonatales.

(4) Thrombocytopénies à médiation immune secondaires induites par une tumeur.

La présence de cellules malignes peut induire une destruction de plaquette par des mécanismes à médiation immune. La thrombocytopénie peut, tout d'abord, résulter de l'opsonisation de plaquette secondaire aux lésions membranaires causées par une vascularisation tumorale aberrante. Mais elle peut aussi provenir de la production d'anticorps anti-plaquettes par les tumeurs elles-mêmes (lymphomes, leucémies), de réactions croisées entre les anticorps anti-cellules tumorales et les plaquettes ou bien de la fixation d'antigènes tumoraux ou de complexes immuns circulant par les membranes plaquettaires.^[13, 34]

b) Thrombocytopénies par destruction directe

De nombreux virus ont la capacité de se fixer aux plaquettes. Certains myxovirus possèdent une neuraminidase et des hémolysines qui stimulent l'agglutination et l'agrégation plaquettaire. Des modifications membranaires liées à cette fixation s'effectuent et induisent alors une diminution de la durée de vie des plaquettes. Des auteurs suggèrent que des paramyxovirus comme l'agent de la maladie de Carré ou le *parainfluenza* canin puissent directement lyser les plaquettes.^[42] En l'absence de preuve montrant la sécrétion de neuraminidase et d'hémolysine par ces derniers virus, d'autres préfèrent attribuer la diminution de l'espérance de vie plaquettaire observée à la fixation accrue de complexes immuns et du complément ainsi qu'à l'augmentation de la clairance réticulo-endothéliale des plaquettes (destruction à médiation immune).^[1, 6, 78]

Ehrlichia platys a la capacité d'entrer dans les plaquettes. Le parasite adhère tout d'abord à la surface membranaire de la cellule cible puis pénètre dans le cytoplasme par endocytose. Il se retrouve alors dans une vacuole et commence sa multiplication par scission binaire pour former une morula. Il détruit enfin la cellule hôte pour libérer les nouveaux parasites.^[6, 57]

Les tumeurs infiltrant la moelle osseuse, le foie ou la rate et les masses tumorales de volume conséquent peuvent être à l'origine de destruction plaquettaire. Elles développent au cours de leur croissance de nombreux vaisseaux tortueux, anormaux et de petite taille. Ces défauts vasculaires associés à des dépôts erratiques de fibrine peuvent alors causer la fragmentation des érythrocytes mais aussi celle des plaquettes. Ce phénomène de destruction plaquettaire et érythrocytaire conduit à une thrombocytopénie et une anémie microangiopathique.^[13, 34]

2.3. Thrombocytopénies par consommation de plaquettes

a) Thrombocytopénies associées à une hémorragie

De nombreuses agressions physiques (accident, traumatisme, opération) peuvent amener au déclenchement d'une hémorragie. L'hémorragie externe consomme énormément de plaquette et peut provoquer une thrombocytopénie dans les cas grave.

Les tumeurs engendrent parfois des hémorragies conduisant à une thrombocytopénie. La perte sanguine s'effectue à travers une endothélialisation aberrante (fréquente avec les hémangiosarcomes) ou de manière chronique par des suintements à la surface de la tumeur ou encore par l'infiltration tumorale des vaisseaux. Dans ces cas, la thrombocytopénie est généralement légère et discrète car les pertes sont compensées par la moelle osseuse. La thrombocytopénie est, par contre, beaucoup plus sévère lors d'une hémorragie associée à la rupture d'une tumeur.^[13]

L'intoxication aux anti-vitamines K rend inactives certaines enzymes intervenant dans la synthèse des facteurs de coagulation. L'hémostase ne peut plus s'effectuer normalement et de nombreuses hémorragies apparaissent à divers endroits de l'organisme. Une thrombocytopénie par fuite importante de plaquettes se met alors en place.^[47, 67]

Certaines hémorragies sont consécutives à une thrombocytopathie. Ce dysfonctionnement peut découler, par exemple, de la fixation sur les sites d'adhésion plaquettaire d'anticorps lors de syndromes hémolympheprolifératifs ou bien de toxines urémiques lors d'insuffisance rénale. Ainsi, la thrombocytopathie induit des hémorragies qui consomment beaucoup de plaquettes. Une thrombocytopénie apparaît alors secondairement.^[13, 15]

b) Thrombocytopénies par fixation parasitaire

Des parasites intravasculaires tels que *Plasmodium* et *Dirofilaria* spp. sont capables de stimuler la réactivité des plaquettes et ainsi de conduire à une consommation plaquettaire accrue : Chez l'homme et les animaux, les plaquettes présentent une cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant (A.D.C.C.) spécifique contre plusieurs types de parasites, réactions généralement attribuées aux cellules mononucléaires. L'A.D.C.C. plaquettaire contre les schistosomes et les microfilaries est un mécanisme lié aux Ig E. D'ailleurs, lors d'une infestation parasitaire, le nombre de plaquette portant des Ig E peut passer de 30% (animal sain) à 50% des plaquettes totales. Cette activation Ig E dépendante provoque la fixation des plaquettes puis la libération de médiateurs localisés à leur surface qui tuent les parasites.^[78]

c) Thrombocytopénies liées à la toxicité directe d'une substance sur les plaquettes

Un antibiotique, la ristocétine, a la propriété d'induire une agrégation plaquettaire in vivo qui peut déboucher à une thrombocytopénie. Il semble que la substance provoque un déficit plaquettaire par un mécanisme direct et non immunologique. En effet, les plaquettes d'individus qui n'ont jamais été exposés peuvent s'agglutiner in vitro avec la ristocétine sans que du plasma ou du complément soient présents.^[32]

Un phénomène similaire est soupçonné pour expliquer les thrombocytopénies immédiates observées après l'administration d'héparine. Cependant chez l'homme, il existe aussi une forme beaucoup plus sévère et tardive où des composantes immunitaires semblent intervenir.^[24, 32]

d) Thrombocytopénies associées à une coagulation intra-vasculaire disséminée

La coagulation intra-vasculaire disséminée (C.I.V.D.) est un syndrome caractérisé par une fonction hémostatique anormale. Elle fait toujours suite à un processus pathologique primaire. La cause initiale induit des lésions endothéliales et/ou une hyper-coagulabilité qui entraînent la formation de micro-thrombi dans la circulation capillaire. Il s'en suit un syndrome d'hypo-coagulabilité en raison d'une consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation.

Les circonstances à l'origine de C.I.V.D sont développées dans le Tableau 2.

Tableau 2. Etiologie et pathogénie de la coagulation intra-vasculaire disséminée.

(d'après [18])

ETIOLOGIES	CIRCONSTANCES D'APPARITION	MECANISMES D'ACTION
Stase	Insuffisance cardiaque décompensée	Sludge globulaire et plaquettaire et ischémie responsables des lésions endothéliales diffuses
Hémoconcentration	Choc Coup de chaleur	
<u>Lésions endothéliales diffuses d'origines :</u> - Traumatiques - Toxémiques - Septicémiques - Virales - Parasitaires - Protéolytiques - Anaphylactiques	Ecrasement Brûlures Leptospirose, colibacilloses Maladie de Carré, parvovirose Ehrlichiose, angiostrongylose Pancréatite	Activation massive du facteur Hageman (XII) ↓ Activation massive du système fibrinolytique
Nécroses tissulaires et cellulaires massives	Traumatismes étendus Brûlures étendues Hémolyses intra-vasculaires Tumeurs	Libération massive de facteurs thromboplastiques endogènes
Embolies tissulaires	Embolies médullaires	
Parasites vasculaires	Angiostrongylose Babésiose Leishmaniose	Libération massive de facteurs thromboplastiques exogènes
Insuffisance du catabolisme des facteurs de coagulation	Nécroses hépatiques Cirrhoses hépatiques Hémolyses massives	Saturation et blocage du système phagocytaire mononucléé

La C.I.V.D est considérée comme décompensée lorsque les paramètres de la coagulation présentent au moins 3 anomalies parmi les 7 suivantes^[39] :

- ⇒ Thrombocytopénie
- ⇒ Augmentation du temps de Quick
- ⇒ Augmentation du temps de céphaline activée
- ⇒ Augmentation des produits de dégradation de la fibrine
- ⇒ Augmentation du temps de céphaline
- ⇒ Diminution du fibrinogène
- ⇒ Diminution de l'activité de l'antithrombine III

2.4. Thrombocytopénies par séquestration de plaquettes.

a) Thrombocytopénies par séquestration dans des organes.

Certains organes (rate, foie, poumon) sont capables de séquestrer les plaquettes. Cependant les effets de cette séquestration sont souvent compliqués par une destruction plaquettaire concomitante attribuée au système phagocytaire mononucléé résident dans ces même organes.

(1) La rate.

La rate contient habituellement 30% des plaquettes circulantes qui peuvent être mobilisées rapidement. Cependant, chez les patients atteints de splénomégalie ou d'hypersplénisme, une séquestration anormale de plaquette se développe pour aboutir à 90% du pool circulant. Une thrombocytopénie se déclare alors pour les cas sévères.^[41] Les causes de splénomégalie sont nombreuses et on les divise en deux types : causes tumorales et causes non tumorales (Tableau 3).

Tableau 3. Les différentes causes à l'origine d'une splénomégalie.

(d'après [3])

SPLENOMEGALIE D'ORIGINE	
TUMORALE	NON TUMORALE
Tumeurs hémolympophoïétiques : Infiltration de la rate par les cellules tumorales ⇒ Lymphome ⇒ Leucémie ⇒ Mastocytome ⇒ Histiocytose	Splénomégalie congestive : ⇒ Torsion de la rate ⇒ Relâchement des muscles lisses secondaires à des barbituriques, tranquillisants et des anesthésiques ⇒ Hypertension portale ⇒ Infarcissement splénique
Tumeurs solides : ⇒ Hémangiosarcome ⇒ Autres sarcomes ⇒ Métastases de carcinomes	Splénomégalie hyperplasique : Infiltration de la rate par des cellules de l'immunité activées Inflammation splénique : ⇒ Péritonite ⇒ Mycose systémique Hématopoïèse extramédullaire :

(2) Le foie.

Le foie est un autre organe qui, dans les conditions physiologiques, participe à la séquestration de plaquette. Dans certaines affections (tumeur, insuffisance hépatique, ...) une hépatomégalie se met en place et conduit à une exagération du phénomène de séquestration plaquettaire existant. Une thrombocytopénie peut alors apparaître.^[41]

Une hypothermie ou un choc septique peut également entraîner la séquestration de plaquettes à l'intérieur des vaisseaux hépatiques.^[46]

L'administration de protamine sulfate provoque une thrombocytopénie immédiate et transitoire par stimulation de la séquestration hépatique.^[32]

(3) Les poumons.

Les poumons participent à la séquestration naturelle des plaquettes qui peuvent être libérées lors d'exercices physiques. Des études expérimentales sur l'endotoxémie chez le chien ont démontré une séquestration d'un grand nombre de plaquettes à l'intérieur des vaisseaux pulmonaires secondaire à une vasodilatation induite par des prostaglandines. Ce phénomène jouerait un rôle important dans la thrombocytopénie lors d'un choc septique.^[6]

b) Thrombocytopénies liées à une stase vasculaire

Les stases vasculaires consécutives à des perturbations hémodynamiques (insuffisance cardiaque, torsion dilatation de l'estomac, ...) sont à l'origine de thrombocytopénie par séquestration plaquettaire dans un secteur vasculaire.^[41]

Ainsi, la thrombocytopénie chez le chien correspond à l'aboutissement de mécanismes variés qui agissent de manière isolée ou bien associés entre eux selon le type de maladie. La connaissance de ces phénomènes pathophysiologiques à l'origine de déficit plaquettaire est argumentée par de nombreuses publications. Mais, il existe une réelle lacune en médecine vétérinaire concernant la place des différentes affections (infections, parasitoses, ...) dans l'apparition de thrombocytopénie au sein de la population canine.

II. Deuxième partie : Etude rétrospective de 836 cas de thrombocytopénies canines présentés à l'E.N.V.T. entre 1994 et 2000.

Les objectifs de cette étude sont d'estimer la prévalence de la thrombocytopénie canine à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse ainsi que d'évaluer la distribution des cas rencontrés selon les principales causes de déficit plaquettaire.

II.1. Matériel et méthode.

1.1. Matériel.

a) Les dossiers.

L'accueil des cliniques de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (E.N.V.T) fournit à chaque animal présenté un dossier de suivi personnel. Celui-ci l'accompagnera toujours lors des consultations à l'E.N.V.T. Les dossiers des sujets étudiés ont permis de recueillir, sous les différentes formes qu'ils ont acquises au cours du temps, les renseignements nécessaires à cette étude. Nous avons pu y récolter des informations sur l'animal lui-même (anamnèse et commémoratifs), sur les symptômes qui ont motivé la consultation, les résultats de l'examen clinique et ceux des examens complémentaires nécessaires à l'établissement du diagnostic, du pronostic et du traitement.

b) Les sujets.

L'échantillon observé dans cette étude rétrospective est constitué de chiens de race pure et de chiens croisés, de chiens des deux sexes, de toutes les tailles, et de tous les âges. Ces animaux ont été amenés au moins une fois à l'E.N.V.T pendant la période d'étude. Ils sont issus principalement de la Haute Garonne et des départements limitrophes à l'exception de certains cas référés qui provenaient d'une zone plus large : Le grand Sud Ouest.

c) La période d'étude.

Les animaux sélectionnés pour cette étude ont été examinés à l'E.N.V.T de l'année 1994 à l'année 2000, soit 6 années. Chaque année, pour des raisons administratives, les observations ont eu lieu d'octobre à juin, 8 mois correspondant à la période de fonctionnement des cliniques.

d) Le matériel du traitement de données.

Les données récoltées ont été gérées par ordinateur à l'aide d'un gestionnaire de base de données (Microsoft Access 2000®). Les statistiques et les tris ont été effectués sur un tableur (Microsoft Excel 2000®)

1.2. Méthode.

a) Circonstances motivant la demande d'une numération plaquettaire à l'E.N.V.T.

Les signes cliniques du type purpura, épistaxis ou autres formes de saignements conduisent à la demande d'une numération de plaquettes associée ou non à d'autres paramètres sanguins lors des examens complémentaires.

Les animaux suspects d'affections engendrant généralement une thrombocytopénie (babésiose, ehrlichiose) sont aussi l'objet de numération plaquettaire.

Enfin, les bilans sanguins de routine, les bilans pré ou post-opératoires, et les bilans d'extension attachés à une affection particulière constituent les dernières circonstances à l'origine d'une numération de plaquettes.

b) Réalisation d'une numération plaquettaire.

Les prélèvements sanguins ont été en totalité des prélèvements veineux (veine jugulaire ou veine céphalique). Le sang prélevé a été mélangé à un anticoagulant respectant au mieux l'intégrité des cellules sanguines et minimisant les phénomènes d'agrégation plaquettaire [41] : il s'agit, pour cette étude, du sel sodique de l'acide éthylène di-amino-acétique ou E.D.T.A.

Les numérations plaquettaires ont été réalisées au laboratoire d'hématologie du service de médecine interne de l'E.N.V.T dans les 3 heures suivantes. Les systèmes automatisés du type QBC-V© ou MS9© ont permis d'obtenir des résultats fiables à condition de vérifier l'absence d'amas plaquettaire dans le prélèvement.

Le frottis sanguin accompagnant la numération automatique a été préparé à partir des mêmes prélèvements veineux et, pour certains cas, à partir de prélèvements de sang capillaire à l'oreille. Il a permis, entre autre, dans les cas de frottis anormalement pauvre en plaquettes, d'engager une numération manuelle, en cellule de Malassez, méthode de référence, effectuée avec le système Unopette©. Mais il a aussi renseigné les cliniciens sur la morphologie des thrombocytes circulants.

La numération plaquettaire est donnée en milliard (10^9) de cellules par litre de sang, les valeurs usuelles chez le chien étant comprises entre 200 et $500 \cdot 10^9 /L$ [40]. Les déficits plaquettaires sont décrits selon leur intensité :

- ⇒ De 0 à $49 \cdot 10^9 /L$, la thrombocytopénie est très marquée.
- ⇒ De 50 à $99 \cdot 10^9 /L$, la thrombocytopénie est marquée.
- ⇒ De 100 à $149 \cdot 10^9 /L$, la thrombocytopénie est moyenne.
- ⇒ De 150 à $199 \cdot 10^9 /L$, la thrombocytopénie est modérée.

c) Tri des dossiers.

La première étape du tri des dossiers a été effectuée aux archives du laboratoire d'hématologie du service de médecine interne de l'E.N.V.T où sont réalisés tous les hémogrammes des cliniques. Nous avons sélectionné tous les numéros de dossier pour lesquels la numération plaquettaire de la fiche d'hématologie correspondante s'était révélée inférieure au seuil de $200 \cdot 10^9 /L$.

Dans un second temps, après consultations aux archives des cliniques du dossier de chaque chien thrombocytopénique précédemment sélectionné, nous avons retenu uniquement les dossiers qui étaient complets, c'est à dire les dossiers qui permettaient l'identification de l'animal ainsi que de l'affection dont il était atteint.

Enfin, lorsqu'un dossier contenait les comptes rendus de plusieurs numérations plaquettaires révélant une thrombocytopénie issue d'une même cause (suivi hospitalier), nous n'avons pris en compte que les données fournies lors du premier hémogramme. Par contre, dans la situation où des affections différentes avaient causé plusieurs thrombocytopénies successives sur le même chien, nous avons répertorié la première numération plaquettaire relative à chaque nouvelle cause.

La population ainsi obtenue constitue alors l'échantillon de chiens thrombocytopéniques sur lequel cette étude s'est penchée.

d) Critères de classement des thrombocytopénies.

(1) Objectif du classement.

Nous avons voulu classer les thrombocytopénies selon leurs causes dans différentes catégories. En utilisant l'anamnèse, les signes cliniques, les résultats d'analyses biochimiques, sérologiques, histologiques et hématologiques, les réponses aux traitements, ainsi que les résultats d'autopsie disponibles dans les dossiers, nous avons pu répartir chaque cas dans les 6 grandes catégories de thrombocytopénies suivantes :

- ⇒ thrombocytopénies d'origine parasitaire
- ⇒ thrombocytopénies d'origine infectieuse
- ⇒ thrombocytopénies d'origine tumorale
- ⇒ thrombocytopénies à médiation immune
- ⇒ thrombocytopénies d'origines diverses
- ⇒ thrombocytopénies d'origine non déterminée

Lors du classement, une attention particulière a été portée sur la présence de paramètres spécifiques d'affection afin de pouvoir inclure le cas dans la catégorie adéquate.

(2) Choix des paramètres.

(a) Thrombocytopénies d'origine tumorale.

La confirmation et l'identification de processus tumoraux ont été effectuées par une histologie et/ou une cytologie dans les services d'anatomie pathologique et de médecine de l'E.N.V.T. Les cas de tumeurs associées à une thrombocytopénie ont été ensuite rangés selon 6 groupes :

- ⇒ les carcinomes
- ⇒ les sarcomes
- ⇒ les tumeurs hémolymphopoiétiques et apparentées (lymphome, leucémie, mastocytome, histiocytose)
- ⇒ les tumeurs d'autres origines
- ⇒ les tumeurs bénignes
- ⇒ les tumeurs non classées

Les cas rangés dans le dernier groupe correspondent aux chiens dont le dossier propose un diagnostic d'atteinte tumorale avec certitude (syndrome paranéoplasique, métastases, ...), mais pour lesquels il a été impossible d'identifier le type de tumeur (refus d'autopsie, perte de contact avec le propriétaire, ...).

(b) Thrombocytopénies d'origine infectieuse.

L'origine infectieuse des thrombocytopénies étant étendue, nous avons distingué les quatre sous groupes suivants :

(i) Thrombocytopénies d'origine bactérienne.

Toutes les affections ayant pour seule cause une infection bactérienne (pyomètre, septicémie, abcès, péritonite,...) ont été classées dans cette catégorie.

De plus, les phénomènes dits « inflammatoires aseptiques » tels qu'une pancréatite aiguë, une infiltration digestive lymphoplasmocytaire ou éosinophilique y ont été rattachés du fait de l'implication supposée de développement bactérien dans ces inflammations d'origine multifactorielle.^[7, 35]

(ii) Thrombocytopénies d'origine virale.

Les infections virales à l'origine de thrombocytopénie se divisent en parvovirose et en maladie de Carré. Nous avons aussi inclus dans ce groupe les animaux atteints de toux du chenil (*Parainfluenza* et *Bordetella bronchiseptica*) ainsi que de gastro-entérites virales (*rotavirus*, *coronavirus*) bien qu'elles constituent des maladies dues à l'action pathogène simultanée de micro-organismes viraux et bactériens.

Les parvoviroses ont été mises en évidence à la faveur d'analyse de selles. Les maladies de Carré ont été confirmées par l'observation de corps d'inclusion intracytoplasmiques dans les cellules épithéliales (corps de Lentz présents sur un frottis conjonctival) ou par la concomitance de signes cliniques particuliers (symptômes digestifs et/ou respiratoires et/ou cutanés et/ou nerveux, ...).

Les sujets atteints de toux du chenil ont été diagnostiqués par l'observation d'une trachéo-bronchite infectieuse isolée, par une forte contagiosité aux animaux avec lesquels ils ont été en contact et parfois par la présence de quelques immunocytes circulants.

(iii) Thrombocytopénies d'origine rickettsienne.

La réalisation de frottis sanguins a parfois permis d'identifier, par la présence de morula dans les monocytes (*Ehrlichia canis*) ou dans les plaquettes (*Ehrlichia platys*), les infestations de certains chiens par les rickettsies. En général, une rémission suite à traitement à base de tétracycline et/ou une sérologie positive ont conduit les cliniciens vers un diagnostic d'ehrlichiose.

(iv) Thrombocytopénies d'origine mycosique.

Les tests diagnostics utilisés pour confirmer une infection à *Aspergillus fumigatus* ont été la radiologie (destruction des cornets nasaux, cavités nasales radiotransparentes), la sérologie ainsi que l'analyse histologique de ponction rostrale.

(c) Thrombocytopénies d'origine parasitaire.

Cette catégorie regroupe principalement les babésioses (ou piroplasmoses), les angiostrongyloses, et les leishmanioses.

Les babésioses ont été confirmées par la présence de *Babesia canis* dans les érythrocytes des frottis sanguins effectués en routine.

Le diagnostic des leishmanioses a été fait lors d'une ponction ganglionnaire ou de moelle osseuse positive en *Leishmania donovani infantum*, lors de sérologie ou bien par la concomitance de plusieurs symptômes essentiels (Furur amiantacé, dermatite, polyadénomégalie, amyotrophie, allongement des griffes, épistaxis, ...).

Des manifestations cardiaques et respiratoires ainsi que des opacifications radiologiques à bord flou et en pinceau de l'artère pulmonaire ont orienté la recherche en direction d'une angiostrongylose (*Angiostrongylus vasorum*). La confirmation a été donnée par la présence de larve de strongyloïdes à la coproscopie.

La coproscopie a aussi permis d'identifier une infestation massive par *Toxocara canis*, une contamination par des coccidies et une autre par des trichures.

(d) Thrombocytopénies à médiation immune.

Les maladies auto-immunes à expression cutanée sont déterminées par une histologie de la peau, une immunofluorescence directe positive ou bien un taux d'anticorps antinucléaires dépassant le seuil de 1/64.

Les thrombocytopénies associées aux anémies hémolytiques à médiation immune sont suspectées lors d'examen du frottis sanguin présentant une sphérocytose accompagnée ou non d'auto-agglutination d'érythrocytes. Elles sont ensuite confirmées par un test de Coombs direct positif. Les thrombocytopénies isolées à médiation immune découlent toujours d'un diagnostic d'exclusion.

La mise en évidence d'une polyarthrite principalement distale accompagnée de remaniements majeurs visibles sur la radiographie, ainsi que d'un syndrome inflammatoire présent sur l'hémogramme et sur les ponctions de liquide synovial a été fortement indicative d'une arthrite rhumatoïde.

(e) Thrombocytopénies d'origines diverses.

Cette catégorie regroupe des causes de thrombocytopénie trop hétérogènes pour avoir pu être intégrées dans les catégories précédentes. Nous avons alors distingué :

⇒ les thrombocytopénies liées à un traumatisme (fracture, accident sur la voie publique, bagarre, ...) et/ou une hémorragie (hémorragie opératoire, blessure...)

⇒ les thrombocytopénies associées à l'administration de substances toxiques, qu'elles soient intégrées dans une thérapie d'affection spécifique (traitement de cancer, intoxication iatrogène) ou bien qu'elles soient involontaires (intoxication accidentelle)

⇒ les thrombocytopénies concomitantes à des insuffisances fonctionnelles et métaboliques (insuffisance rénale (I.R) ou hépatique (I.H), pancréatique, thyroïdienne, surrénalienne)

⇒ les thrombocytopénies asymptomatiques et idiopathiques (la thrombopénie du Cavalier King Charles).

(f) Thrombocytopénies d'origine non déterminée.

Nous avons regroupé dans cette dernière catégorie les cas de thrombocytopénies dont le diagnostic établi dans le dossier ne pourrait expliquer le déficit en plaquette sanguine.

e) Traitement des données.

(1) Recueil des données.

Les données ont été récoltées manuellement puis retranscrites dans un gestionnaire de base de données (Microsoft Access 2000®). Les catégories ont été ensuite réalisées à l'aide d'un tableur informatique (Microsoft Excel 2000®) afin de faciliter les calculs statistiques ultérieurs.

(2) Analyse statistique.

En premier lieu, une étude statistique descriptive a été effectuée afin d'analyser l'ensemble des données sélectionnées.

Ensuite, les moyennes des valeurs hématologiques et d'âge de chaque catégorie ont été comparées ensemble par une analyse de variance (ANOVA). Lorsque ce test s'est révélé significatif, les moyennes ont été comparées deux à deux avec un test de Student associé à la correction de Bonferroni.

Le rapprochement entre les distributions a été estimé par un test global du Khi deux (χ^2). La correction de Bonferroni a été également employée lors de comparaison appariée de distribution à l'aide du test du Khi deux.

Pour l'ensemble des tests statistiques réalisés, on a estimé les résultats significatifs pour un risque (probabilité p) inférieur à 5%.

f) Limites de la méthode

Les limites de cette méthode tiennent, d'une part, au fait qu'un certain nombre de dossiers incomplets ou mal remplis ont dû être mis à l'écart (20 au total).

D'autre part, la période d'étude a été morcelée dans le temps du fait des contraintes administratives (vacances scolaires). Cette rupture temporelle a pu modifier la proportion de certaines affections saisonnières (babésiose) dans les catégories concernées.

Enfin, dans certains cas, lorsque deux causes de thrombocytopénies étaient présentes sur le même animal, le choix de la cause principale du déficit de plaquettes a été délicat et peut être sujet à discussion.

II.2. Résultats.

2.1. Données générales sur la population de chiens thrombocytopéniques.

En appliquant la méthode de détection précédemment exposée, nous avons recueilli au total 1279 fiches d'hématologie présentant une numération plaquettaire inférieure à $200 \cdot 10^9/L$ sur les six années (1994-2000) que couvre cette étude. En éliminant les fiches ne satisfaisant pas aux critères de sélection (fiches des dossiers incomplets et des suivis hospitaliers du même chien), seulement 836 cas ont été retenus.

Durant cette même période, 36200 chiens ont été présentés aux cliniques. Il en découle une prévalence de thrombocytopénies canine à l'E.N.V.T entre 1994 et 2000 mesurée de 2,3%.

Sur les 836 chiens thrombocytopéniques identifiés, on obtient la répartition par année donnée par la Figure 4. Cette distribution est significativement différente selon les années ($\chi^2=92,64$ avec 5 d.l.1, $p<0.05$).

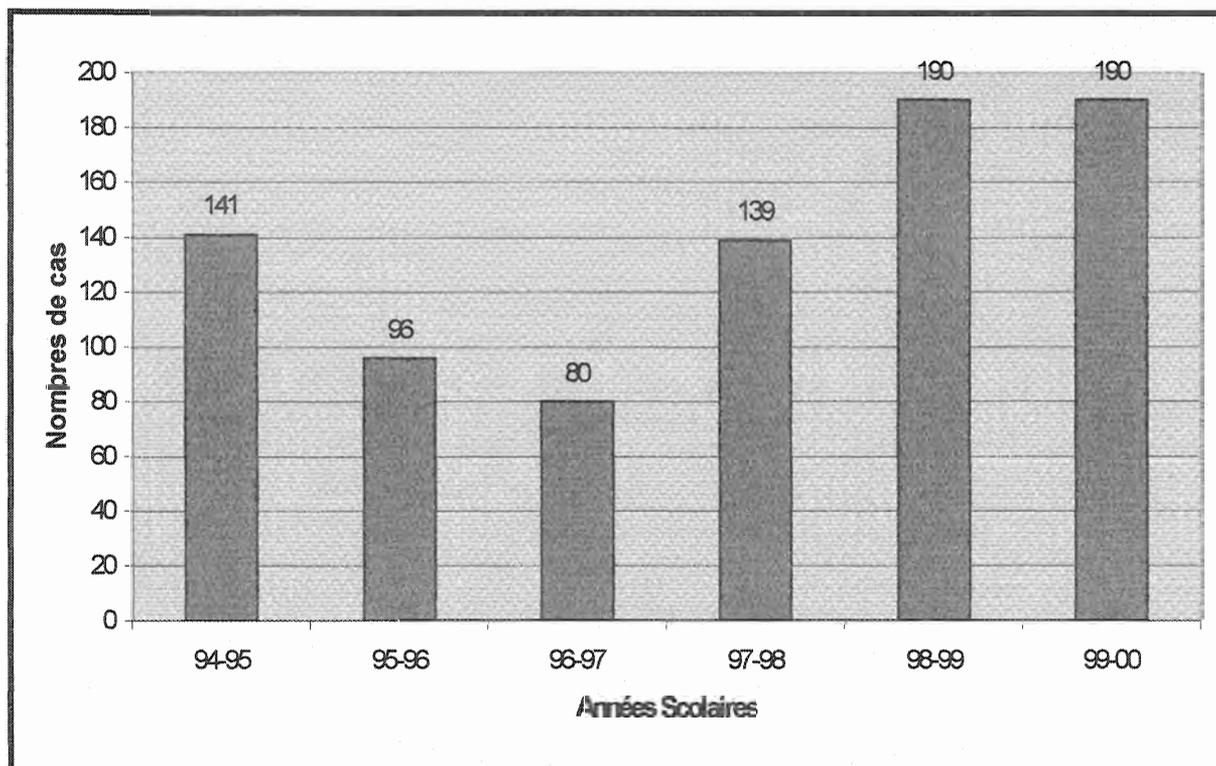


Figure 4. Nombres de Chiens thrombocytopéniques diagnostiqués par années scolaires.

La moyenne d'âge de cet échantillon est de 5,4 ans (SD ± 3,9) et l'âge des chiens s'échelonne de 2 mois à 18 ans. De plus, la moyenne d'âge de chaque année scolaire est comprise entre 4,8 et 6 ans (Tableau 4).

Tableau 4. Caractéristiques des chiens thrombocytopéniques par année.

Caractéristiques		94-95	95-96	96-97	97-98	98-99	99-00
Age	Moyenne	4,9	6	5,2	5,9	5,9	4,8
	Ecart Type	3,7	4	4	4	4	3,9
Sexe	Femelle	35%	38%	49%	41%	47%	46%
Race pure		80%	91%	80%	86%	85%	77%
Nombre total de cas par année		141	96	80	139	190	190

On distingue 479 mâles pour 357 femelles soit respectivement 57% et 43% de l'échantillon. La distribution des sexes est identique au cours des 6 années ($\chi^2=7,68$ avec 5 d.l.l, $p<0,05$). Les chiens croisés représentent 17,6% (147/836) des animaux étudiés. Les chiens de race en constituent la plus grande partie. Leur proportion au sein de tous les chiens thrombocytopéniques reste égale au cours des 6 ans que couvre la période d'étude ($\chi^2=10,65$ avec 5 d.l.l, $p<0,05$). On distingue parmi eux :

⇒ 10,5% (88/836) bergers allemands

⇒ 6,3% (53/836) caniches

⇒ Un éventail de 66 races avec un plus faible effectif (i.e., inférieur à 5% soit inférieur à 40 cas).

Les numérations plaquettaires observées s'échelonnent de $2 \cdot 10^9/L$ à $199 \cdot 10^9/L$, défini ici comme seuil de thrombocytopénie. La moyenne plaquettaire de l'échantillon total est de $122,78 \cdot 10^9/L$ (SD ± 57,53). L'intensité des déficits en plaquettes est majoritairement modérée (i.e., compris entre 150 et $199 \cdot 10^9/L$) (Figure 5).

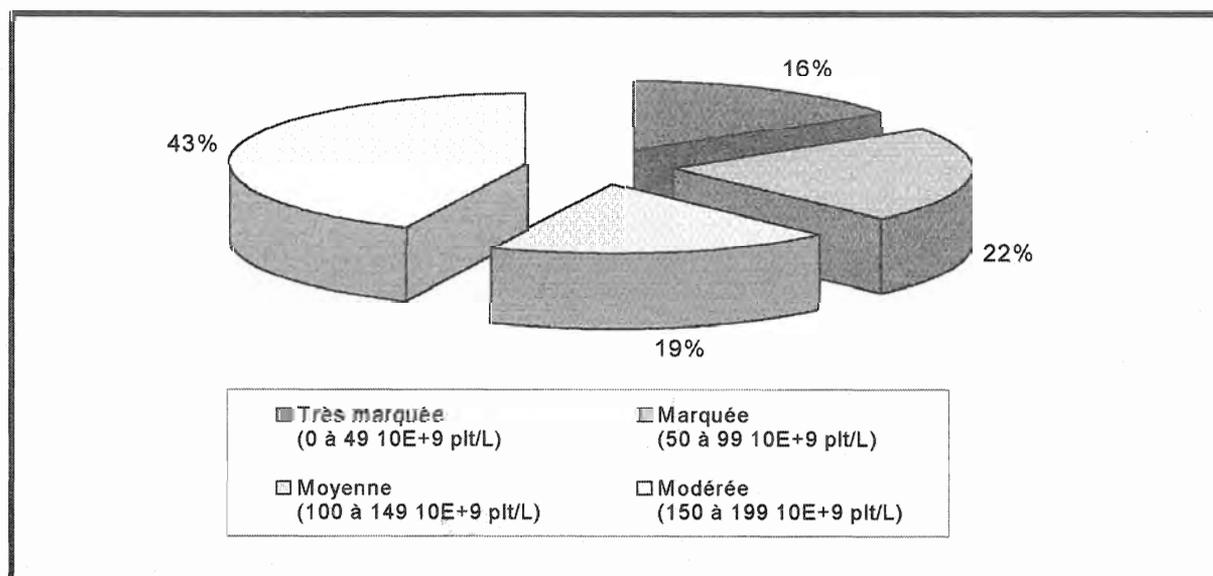


Figure 5. Intensité des thrombocytopénies dans la population totale.

2.2. Données sur les distributions dans les 6 catégories de thrombocytopénies.

Le classement des cas de thrombocytopénies selon leur cause aboutit la répartition suivante :

- ⇒ 33% (276/836) de thrombocytopénies d'origine parasitaire
- ⇒ 31% (262/836) de thrombocytopénies d'origine infectieuse
- ⇒ 15% (129/836) de thrombocytopénies d'origine tumorale
- ⇒ 3% (29/836) de thrombocytopénies à médiation immune
- ⇒ 14% (113/836) de thrombocytopénies d'origines diverses
- ⇒ 3% (27/836) de thrombocytopénies d'origine non déterminée

Tableau 5. Caractéristiques des 6 catégories de thrombocytopénies.

Caractéristiques des thrombocytopénies d'origine	Parasitaire	Infectieuse	Tumorale	Médiation immune	Diverses	Non déterminée
Age (an)	4,3	5,1	8,0	5,3	5,3	7,2
Ecart type	3,6	4,0	3,2	3,0	4,1	4,3
Femelle	40%	47%	47%	21%	40%	44%
Race pure	81%	82%	81%	86%	85%	89%
<u>Taille des chiens de race pure:</u>						
Petite	29%	32%	23%	24%	40%	29%
Moyenne	46%	46%	44%	48%	43%	50%
Grande	25%	22%	33%	28%	18%	21%
<u>Anomalies hématologiques associées à la thrombocytopénie:</u>						
Anémie * (Hb<12 g/dL)	60%	33%	47%	69%	47%	15%
Leucocytose ** (GB>17 10 ⁹ /L)	10%	38%	45%	52%	48%	7%
Leucopénie ** (GB<6 10 ⁹ /L)	32%	8%	11%	0%	2%	15%
Neutrophilie *** (PNN> 11,5 10 ⁹ /L)	11%	41%	51%	61%	58%	23%
Neutropénie *** (PNN< 3 10 ⁹ /L)	17%	3%	11%	0%	0%	8%
Grandes plaquettes ****	17%	23%	20%	23%	14%	16%

Nombre de cas total: *= 835 cas, **= 833 cas, ***= 812 cas, ****= 613 cas

La comparaison statistique des distributions des chiens de race pure et des sexes n'a pas laissé apparaître de différences significatives entre les grandes classes de thrombocytopénie (Tableau 5).

2.3. Données relatives à chaque cause de thrombocytopénie.

Pour chaque grande catégorie nous avons détaillé le classement en créant des sous catégories spécifiques (Tableau 6).

L'intensité des thrombocytopénies rencontrées dans chaque catégorie est résumée dans l'Annexe 1 (p76).

Tableau 6. Proportion des différentes causes de thrombocytopénies selon les catégories étiologiques.

Thrombocytopénies d'origine						
Parasitaire n= 276	Infectieuse n= 262	Tumorale n= 129	Médiation immune n= 29	Diverses n= 113	Non déterminée n= 27	
Babésioses 92%	Bactériennes ou inflammatoires aseptiques 72%	Carcinomes 31%	Thrombocytopénies et anémies à médiation immune 52%	Traumatismes et Hémorragies 56%	Associées à des anomalies cardiaques 26%	
Leishmanioses 5%	Virales 25%	Tumeurs hémolymphopoiétiques et apparantées 29%	Thrombocytopénies isolées à médiation immune 21%	Insuffisances fonctionnelles et métaboliques 27%	Associées à une épilepsie 15%	
Autres parasites 3%	Rickettsiennes 3%	Sarcomes 17%	Arthrites rhumatoïdes 14%	Intoxications iatrogènes/accidentelles 13%	Associées à des anomalies diverses 59%	
	Mycosiques 1%	Tumeurs begnines 11%	Lupus 10%	Héritaires 4%		
		Autres types de tumeur 5%	Pemphigus 3%			
		Tumeurs non classées 7%				

Les valeurs hématologiques moyennes des catégories de thrombocytopénies sont regroupées dans le Tableau 7.

a) Les parasitoses.

Les parasites sont responsables du plus grand nombre de thrombocytopénies observées dans cette étude. La moyenne plaquettaire des animaux parasités est de $76,51 \cdot 10^9/L$ (SD ± 48.53). Comparée aux autres catégories, elle apparaît être la plus basse (ANOVA₈₃₀, F=84,06, p<0,05). De plus, les parasitoses semblent affecter les animaux les plus jeunes de la population concernée (ANOVA₈₃₀, F=16,85, p<0.05) (Tableau 5).

Avec 92% (254/276) des cas, la babésiose est la cause majeure de thrombocytopénie d'origine parasitaire (Tableau 6).

(1) La babésiose.

La babésiose (ou piroplasmose) est la première cause de thrombocytopénie, toutes causes confondues (Annexe 2 p77).

L'intensité des thrombocytopénies est marquée voire très marquée dans 82% (208/254) des cas (Figure 6). De grandes plaquettes ont été visualisées sur 19% (38/203) des frottis de chiens.

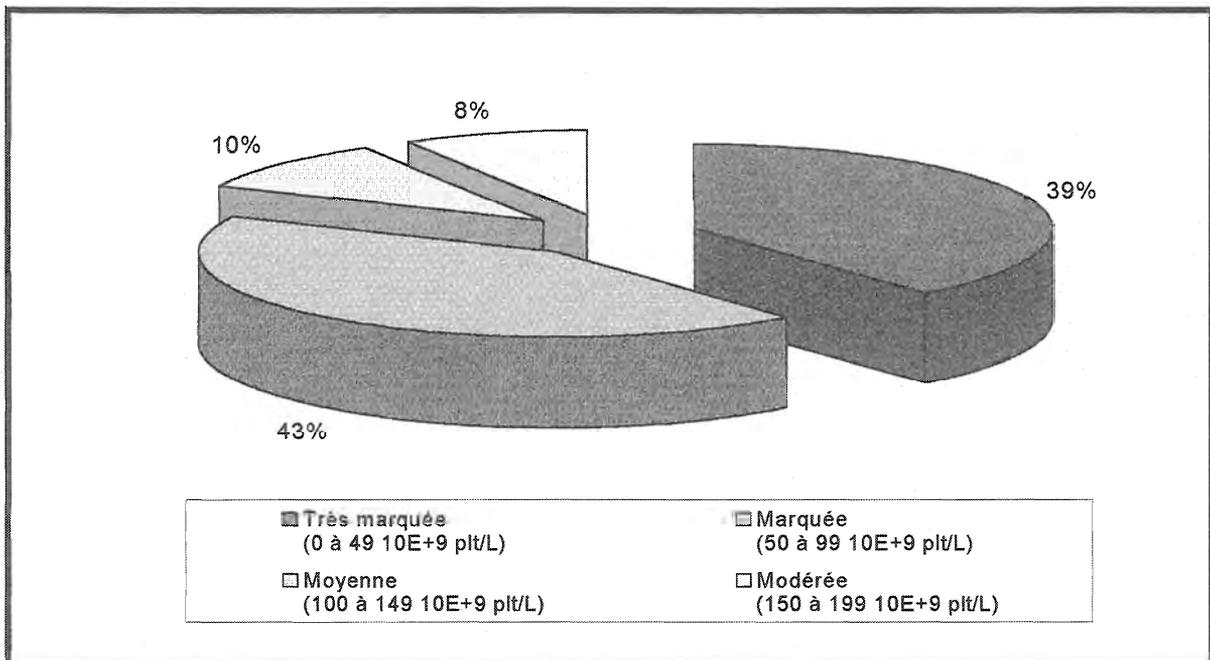


Figure 6. Intensité des thrombocytopénies lors de babésioses.

Les anomalies hématologiques les plus fréquemment observées sont une anémie dans 60% (152/254) des cas, une leucopénie dans 34% (85/250) des cas, une lymphopénie dans 34% (83/241) des cas et une monocytose dans 19% (46/241) des cas (Tableau 8). Les anémies sont régénératives (i.e., polychromatophilie et anisocytose visible sur le frottis sanguin) dans 38%(58/152) des cas. La babésiose a causé une coagulation intra-vasculaire disséminée ou C.I.V.D dans un cas.

Les races pures ne sont pas plus prédisposées aux babésioses que les chiens croisés ($\chi^2=0,38$, p<0.05). De plus, les races reconnues pour être plus sensibles (Cocker spaniel, Setter, Epagneul breton, Beauceron, Yorkshire terrier) ne sont pas sur-représentées dans la catégorie.

Le déficit plaquettaire dû à la babésiose touche indifféremment les deux sexes mais ces animaux sont plus jeunes que les chiens inclus dans les autres catégories (Tableau 8).

Tableau 7. Valeurs hématologiques moyennes des catégories de thrombocytopénies.

Paramètres hématologiques	Thrombocytopénies d'origine						Valeurs de références
	Parasitaire n= 276	Infectieuse n= 262	Tumorale n= 129	Immune n= 29	Diverses n= 113	Non déterminée n= 27	
Plaquettes (10 ⁹ /L) SD	76,51 48,93	149,67 42,48	136,16 47,7	118,38 64,61	150,87 46,56	157,96 42,97	200-500
Érythrocytes (10 ¹² /L) SD	4,85 1,44	5,84 1,41	5,18 1,59	4,14 2,04	5,46 1,63	6,32 1,26	5,5-8,5
Leucocytes (10 ⁹ /L) SD	10,06 9,19	17,73 13,32	23,04 24,57	23,49 13,11	18,49 9,66	9,73 5,46	6-17
Neutrophiles (10 ⁹ /L) SD	6,79 6,96	13,87 11,72	15,11 12,42	18,06 10,86	15,05 8,79	6,8 4,77	3-11,5
Hématocrite (%) SD	31,5 9,8	38,4 9,4	34,5 10,6	28,9 13,5	35,3 10,3	42,3 9,1	37-55
Hémoglobine (g/dL) SD	10,83 3,2	13,04 3,01	11,87 3,46	9,91 4,55	12,11 3,79	14,44 3,23	12-18
Temps de Quick (s) SD	14,4 19,4	7,9 8,5	12,3 15,2	6,4 1,85	13,74 17,27	5,2 0	5-7
Temps de céphaline (s) SD	17,6 13,5	16,2 8,3	22 17,3	12,6 1,7	23,4 17,1	12,4 0	10-14
Fibrinogène (g/L) SD	1 0	3,08 1,41	3,4 2,5	0 0	3,94 2,3	0 0	2-4
CIVD (nombre total)	2	16	15	1	14	0	

Tableau 8. Caractéristiques des chiens thrombocytopéniques atteints de babésiose (n=254).

Caractéristiques	Effectifs/Valeurs	Pourcentage
Plaquette (10 ⁹ /L)	69,6	
<i>Ecart type</i>	43,32	
Age (an)	4,3	
<i>Ecart type</i>	3,6	
Femelle	101	40%
Race pure	205	81%
<u>Anomalies hématologiques associées à la thrombocytopénie</u>		
Anémie (Hb<12 g/dL)	152	60%
Leucocytose * (GB>17 10 ⁹ /L)	24	9%
Leucopénie * (GB< 6 10 ⁹ /L)	85	34%
Neutrophilie ** (PNN> 11,5 10 ⁹ /L)	23	10%
Neutropénie ** (PNN< 3 10 ⁹ /L)	42	17%
Monocytose ** (M> 1,35 10 ⁹ /L)	46	19%
Grandes plaquettes ***	38	19%

Nombre de cas total: *=250 cas, **=241cas, ***=203 cas

(2) *La leishmaniose.*

La leishmaniose est impliquée dans 14 cas de thrombocytopénies. L'intensité du déficit est moyenne à modérée pour 93% (13/14) des chiens atteints.

Une anémie accompagne la thrombocytopénie dans 71% (10/14) des cas. Trois anomalies de la lignée blanche ont été observées : Une lymphopénie dans 71% (10/14) des cas, une éosinophilie dans 21% (3/14) des cas et une leucopénie dans 21% (3/14) des cas. Un cas de C.I.V.D s'est déclaré parmi ces chiens.

La leishmaniose a affecté ici préférentiellement des chiens de moyenne d'âge égale à 4,96 ans (SD ± 3.28) sans distinction de sexe. Les animaux concernés sont principalement de moyenne ou de grande taille. On distingue :

- ⇒ 5 Braques allemands
- ⇒ 1 Berger allemand
- ⇒ 1 Rottweiler
- ⇒ 1 Boxer
- ⇒ 1 Epagneul breton
- ⇒ 1 Doberman
- ⇒ 2 chiens croisés dont un croisé colley
- ⇒ 1 Pékinois
- ⇒ 1 Teckel

(3) Les autres parasites.

Cette catégorie regroupe 4 angiostrongyloses, 1 coccidiose, 1 trichurose et 1 toxocarose massive. Les thrombocytopénies sont toutes moyennes à modérées. Il y a peu d'anomalies hématologiques observables à l'exception de grandes plaquettes visibles sur 3 frottis des chiens atteints d'angiostrongylose.

b) Les maladies infectieuses.

Les chiens présentant une thrombocytopénie liée à une maladie infectieuse constituent, avec 262 cas identifiés, le deuxième plus grand groupe de thrombocytopénie. En classant ces maladies selon l'agent infectieux en cause, on obtient la distribution suivante (Tableau 6) :

- ⇒ 72% (188/262) d'infections bactériennes
- ⇒ 25% (65/262) d'infections virales
- ⇒ 3% (7/262) d'infections rickettsiennes
- ⇒ 1% (2/262) d'infections mycosiques

(1) Les infections bactériennes.

Les infections bactériennes étudiées ici sont très diverses et on dénombre plus de 35 maladies ou syndromes différents. Mais, le pyomètre est de loin la cause de thrombocytopénie majoritairement rencontrée dans cette catégorie.

(a) Le pyomètre

Le pyomètre représente la troisième maladie à l'origine de thrombocytopénie, toutes causes confondues (Annexe 2). On dénombre 14% (36/262) d'animaux atteints de pyomètre parmi ceux ayant déclaré une maladie infectieuse. Il s'agit d'une affection qui touche uniquement les femelles.

L'intensité du déficit plaquettaire lors de cette atteinte génitale est dans 89% (32/36) des cas moyenne ou modérée (Figure 7). De plus, de grandes plaquettes ont été observées sur 20% (5/25) des frottis réalisés.

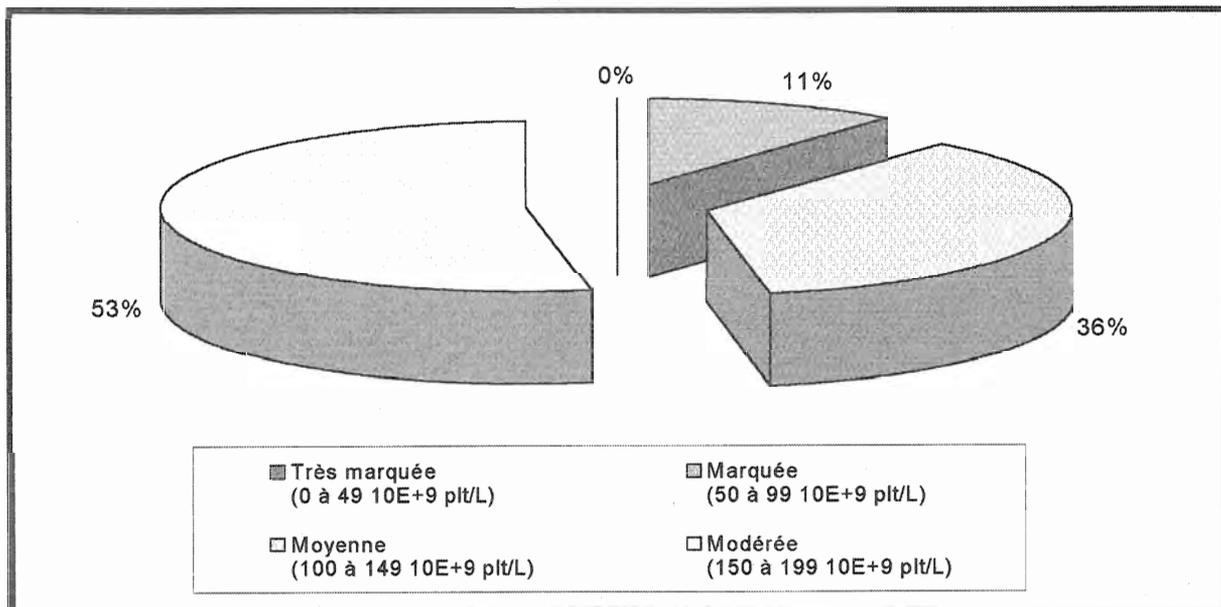


Figure 7. Intensité des thrombocytopénies lors de pyomètres.

Les troubles hématologiques associés à cette thrombocytopénie comprennent, par importance décroissante, une leucocytose dans 89% (32/36) des cas, une neutrophilie dans 89% (31/35) des cas, une monocytose dans 74% (26/35) des cas, une anémie dans 47% (17/36) des cas et une lymphopénie dans 29% (10/35) des cas. Six cas de C.I.V.D ont été identifiés à l'issue des examens (Tableau 9).

Tableau 9. Caractéristiques des chiens thrombocytopéniques atteints de pyomètres (n=36).

Caractéristiques	Effectifs/Valeurs	Pourcentage
Plaquette (10 ⁹ /L)	151,97	
Ecart type	32,66	
Age (an)	8,5	
Ecart type	3,8	
Race pure	32	89%
<u>Anomalies hématologiques associées à la thrombocytopénie</u>		
Anémie (Hb<12 g/dL)	17	47%
Leucocytose (GB>17 10 ⁹ /L)	32	89%
Leucopénie (GB<6 10 ⁹ /L)	1	3%
Neutrophilie * (PNN> 11,5 10 ⁹ /L)	31	89%
Neutropénie * (PNN<3 10 ⁹ /L)	1	3%
Monocytose * (M> 1,35 10 ⁹ /L)	26	74%
CIVD	6	17%
Grandes plaquettes **	6	24%

Nombre de cas: *= 35 cas, **=25cas

Les femelles présentant un pyomètre ont une moyenne d'âge de 8,5 ans (SD ± 3,8). Elles tendent à être plus âgées que la moyenne des chiens atteints d'infection bactérienne ($|Z|=3,58$, $p<0,05$) ainsi que la moyenne des chiens de la population totale ($|Z|=4,78$, $p<0,05$).

(b) Les autres infections bactériennes.

Parmi les 34 autres causes bactériennes recensées, les cystites, les abcès et les prostatites représentent les maladies les plus fréquentes après le pyomètre.

Les 14 cas de cystites présentent peu de troubles hématologiques si ce n'est une thrombocytopénie modérée dans 64% (9/14) des numérations et de grandes plaquettes dans 50% (5/10) des frottis.

On dénombre 11 cas d'abcès. L'intensité du déficit plaquettaire est modérée dans 91% (10/11) des cas.

Les prostatites touchent 9 chiens mâles d'âge moyen 8,7 ans (SD \pm 3,2). Leurs bilans hématologiques montrent une thrombocytopénie modérée dans 67% (6/9) des cas, une monocytose dans 67% (6/9) des cas et une leucocytose dans 44% (4/9) des cas. Deux C.I.V.D ont été diagnostiquées.

Les maladies infectieuses bactériennes ont causé au total 15 C.I.V.D réparties de la façon suivante :

- ⇒ 6 C.I.V.D liées à des pyomètres
- ⇒ 3 C.I.V.D liées à des septicémies
- ⇒ 2 C.I.V.D liées à des prostatites
- ⇒ 2 C.I.V.D liées à des pancréatites aiguës
- ⇒ 1 C.I.V.D liée à une péritonite
- ⇒ 1 C.I.V.D liée à une leptospirose

(c) Les phénomènes inflammatoires aseptiques.

On a recensé 17 phénomènes inflammatoires aseptiques. Ils se divisent en :

- ⇒ 8 infiltrations lymphoplasmocytaires digestives
- ⇒ 5 infiltrations éosinophiliques digestives
- ⇒ 3 pancréatites aiguës
- ⇒ 1 rhinite lymphoplasmocytaire chronique

L'intensité du déficit plaquettaire est moyenne à modérée dans 71% (12/17) des cas.

(2) Les infections virales.

Les virus sont incriminés dans 25% (65/262) des cas de thrombocytopénie d'origine infectieuse (Tableau 6).

Les cibles de ces maladies virales sont principalement les animaux jeunes. La moyenne d'âge des animaux contaminés est de 2,7 ans (SD \pm 3,3).

Les infections virales observées ici comprennent :

- ⇒ 40% (26/65) de maladies de Carré
- ⇒ 26% (17/65) de gastro-entérites virales
- ⇒ 22% (14/65) de trachéo-bronchites virales (ou toux du chenil).
- ⇒ 12% (8/65) de parvoviroses

(a) La maladie de Carré

Les maladies de Carré constituent avec les lymphomes la quatrième cause responsable de thrombocytopénie dans cette étude (Annexe 2).

Les numérations plaquettaires présentent une thrombocytopénie moyenne à modérée dans 77% (20/26) des cas et les frottis sanguins révèlent de grandes plaquettes dans 25% (4/16) des cas (Figure 8).

Les désordres hématologiques les plus fréquemment observés chez ces chiens contaminés par la maladie de Carré sont une lymphopénie dans 69% (18/26) des cas, une monocytose dans 27% (7/26) des cas, une leucopénie dans 23% (6/26) des cas et une leucocytose dans 19% (5/26) des cas (Tableau 10).

L'infection virale touche une proportion de chiens croisés beaucoup plus importante que les distributions observées dans les maladies infectieuses ($\chi^2=22,12$, $p<0.05$) et dans l'échantillon total ($\chi^2=26,57$, $p<0.05$)

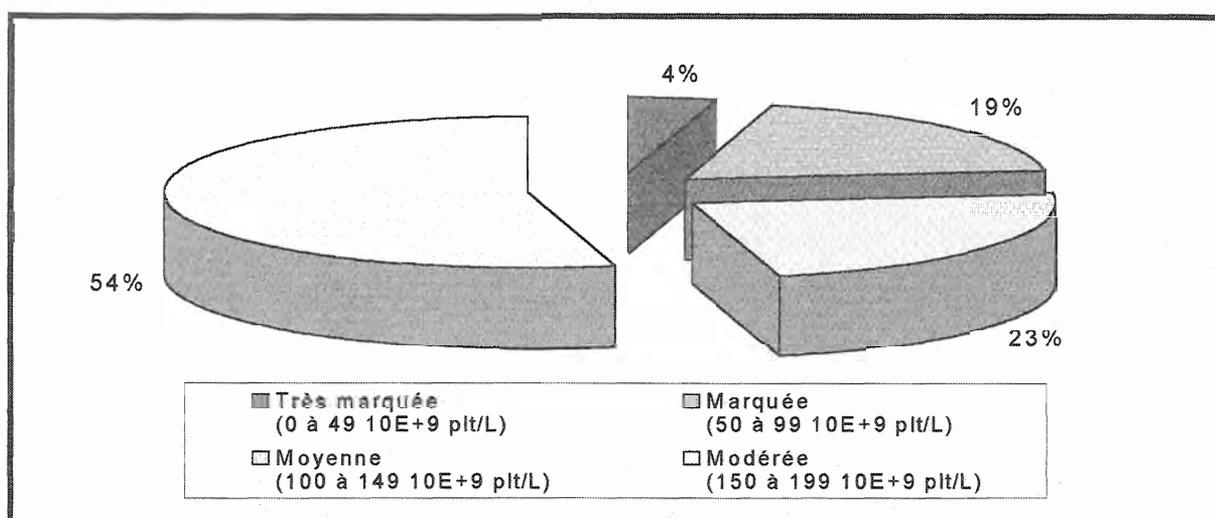


Figure 8. Intensité des thrombocytopénies lors de maladie de Carré.

Tableau 10. Caractéristiques des chiens atteints de maladie de Carré (n=26).

Caractéristiques	Effectifs/Valeurs	Pourcentage
Plaquette (10 ⁹ /L)	140,58	
<i>Ecart type</i>	48	
Age (an)	2,6	
<i>Ecart type</i>	3,4	
Femelle	14	54%
Race pure	11	42%
<u>Anomalies hématologiques associées à la thrombocytopénie</u>		
Anémie des animaux âgés de moins de 1 an (Hb<10 g/dL)	2	8%
Anémie des animaux âgés de plus de 1 an (Hb<12 g/dL)	4	15%
Leucocytose (GB>17 10 ⁹ /L)	5	19%
Leucopénie (GB<6 10 ⁹ /L)	6	23%
Neutrophilie (PNN> 11,5 10 ⁹ /L)	5	19%
Neutropénie (PNN<3 10 ⁹ /L)	3	12%
CIVD	0	0%
Grandes plaquettes *	4	25%

Nombre de cas: *= 16 cas

(b) Les gastro-entérites virales

Les gastro-entérites virales engendrent dans 76% des cas un déficit plaquettaire d'intensité moyenne à modérée.

On remarque une neutrophilie dans 40% (6/15) des cas et une lymphopénie dans 33% (5/15) des cas

Un cas de C.I.V.D a été décelé.

(c) Les trachéo-bronchites virales

Les chiens atteints des trachéo-bronchites virales présentent peu d'anomalies hématologiques à l'exception d'une thrombocytopénie modérée dans 79% (11/14) des cas

(d) La parvovirose

Le bilan sanguin des animaux infectés met en évidence une thrombocytopénie marquée dans 1 cas, moyenne dans 3 cas et modérée dans 4 cas. De plus, 6 chiots présentent une lymphopénie, 5 une leucopénie et 4 une monocytose.

On observe une proportion de chiens croisés supérieure aux distributions des maladies infectieuses et de la population totale.

(3) Les infections rickettsiennes.

L'ehrlichiose a causé 7 cas de thrombocytopénies. Six animaux ont été identifiés comme infectés par *Erhlichia platys* (frottis positif). Le dossier du dernier chien mentionne une ehrlichiose à *Erhlichia canis* mise en évidence par une sérologie. Peu d'anomalies sont observables sur l'hémogramme. L'intensité de la thrombocytopénie est variable. Elle est marquée voire très marquée dans 4 cas et moyenne à modérée dans 3 autres cas.

L'ehrlichiose a infecté 6 mâles et une femelle.

(4) Les infections mycosiques.

Seulement 2 cas de thrombocytopénies ont été attribués à une contamination mycosique (aspergillose). Ces 2 chiens mâles présentent une éosinophilie, une monocytose et une anémie.

c) Les tumeurs.

Les 129 cas de tumeurs associées à une thrombocytopénie ont été classés dans 6 sous-catégories en fonction du résultat de l'histologie et/ou de la cytologie. On observe la distribution suivante (Tableau 6) :

- ⇒ 31% (40/129) de carcinomes
- ⇒ 29% (37/129) de tumeurs hémolymphopoiétiques et apparentées
- ⇒ 17% (22/139) de sarcomes
- ⇒ 11% (14/129) de tumeurs bénignes
- ⇒ 5% (7/129) de tumeurs d'autres types (Sertolinome, schawwnome, ...)
- ⇒ 7% (9/129) de tumeurs non classées.

Les animaux appartenant à cette catégorie tendent à être plus âgés que les chiens des autres groupes à l'exception des cas de thrombocytopénies d'origine non déterminée (Tableau 5).

Les thrombocytopénies rencontrées sont en majorité modérées (Figure 9).

On remarque aussi que les hémogrammes de cette catégorie présentent un des taux moyens de leucocytes les plus élevés avec ceux des thrombocytopénies à médiation immune (Tableau 7).

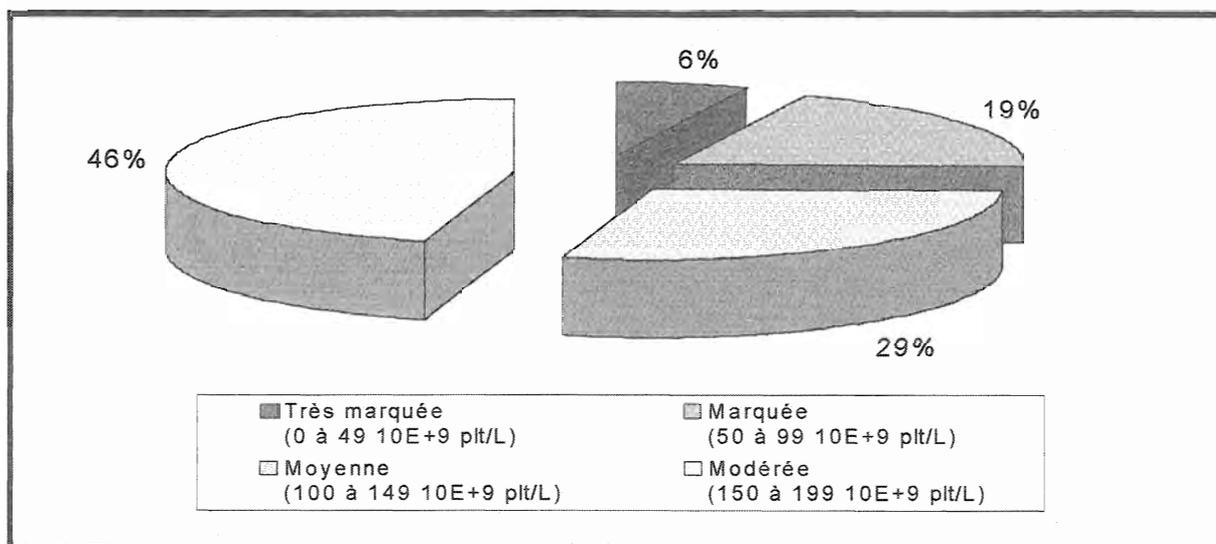


Figure 9. Intensité des thrombocytopenies d'origine tumorale.

Tableau 11. Caractéristiques des différentes familles de tumeurs associées aux thrombocytopenies (n=129)

Type de tumeur	Pourcentage	Plaquettes		Grandes plaquettes	CVD	Age		sexe Femelle
		Moyenne	Ecart type			Moyenne	Ecart type	
Carcinome	31%	140,48	40,7	23%	23%	8,5	2,7	68%
Sarcome	17%	127,82	49,66	21%	18%	9,3	3,0	32%
Tumeur hémolymphopoiétiques et apparentées	29%	127,97	47,34	17%	3%	6,3	3,1	30%
Autres tumeurs	5%	154,29	36,33	0%	0%	6,9	4,2	29%
Tumeurs bénignes	11%	154,5	45,13	27%	0%	8,4	3,5	50%
Tumeurs non classées	7%	128,33	58,05	13%	11%	10,3	2,8	78%
Total	100%	136,16	47,7	20%	12%	8,0	3,2	47%

Tableau 12. Tumeurs associées aux thrombocytopenies les plus fréquentes.

Type de tumeur	Effectifs	Pourcentage	Plaquettes		Age		sexe Femelle
			Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
Lymphome	26	20%	131,69	46,62	6,5	2,7	38%
Adénocarcinome mammaire	19	15%	126,11	51,8	9,5	2	100%
Hémangiosarcome	14	11%	119	52,26	9,8	2,2	29%
Circumanaalome	4	3%	157,75	37,64	10,5	1,7	25%
Histiocytome	4	3%	144,5	38,6	6,3	3,8	25%
Leucémie	4	3%	84,5	59,46	2,8	2,4	0%
Sertolinome	4	3%	165	29,52	8,5	4,4	0%

(1) Les carcinomes.

Les carcinomes sont le premier type de tumeur à l'origine de thrombocytopénie (Tableau 6).

(a) Les adénocarcinomes mammaires.

Les adénocarcinomes mammaires sont les carcinomes les plus fréquemment rencontrés dans cette étude. Ils constituent la deuxième cause tumorale de thrombocytopénie après les lymphomes (Tableau 12). Cette affection touche uniquement des femelles. L'âge moyen des chiennes est de 9.5 ans (SD ± 2).

Parmi ces 19 cas, 14 femelles (soit 74%) présentent une thrombocytopénie moyenne à modérée et 8 femelles (soit 42%) ont développé une anémie. Ces anémies sont régénératives pour 4 animaux. De plus, une pancytopenie a été observée chez 2 autres chiens. On a observé 5 C.I.V.D liés à des adénocarcinomes mammaires.

(b) Les autres carcinomes.

Les autres carcinomes à l'origine de déficit plaquettaire se divisent en :

- ⇒ 3 carcinomes gastriques
- ⇒ 3 carcinomes pancréatiques ou insulinomes
- ⇒ 3 carcinomes hépatiques
- ⇒ 3 carcinomes nasaux
- ⇒ 2 cholangio-carcinomes
- ⇒ 2 carcinomes pulmonaires
- ⇒ 1 carcinome transitionnel de la vessie
- ⇒ 1 carcinome bronchique
- ⇒ 1 carcinome rectal
- ⇒ 1 épithélioma basal
- ⇒ 1 carcinome thyroïdien

(2) Les tumeurs hémolymphopoiétiques et apparentées.

Les tumeurs hémolymphopoiétiques et apparentées représentent le deuxième type de tumeur à l'origine de thrombocytopénie (Tableau 6). La moyenne d'âge des chiens de cette catégorie est la plus basse des moyennes d'âge des chiens atteints de tumeurs (Tableau 11).

(a) Les hémopathies malignes.

Les hémopathies malignes regroupent ici 26 lymphomes et 4 leucémies.

Les lymphomes sont les tumeurs les plus fréquemment observées dans cette étude, tous types de tumeur confondus (Tableau 12). Les thrombocytopénies observées sont moyennes à modérées pour 69% (18/26) des cas (Figure 10). Les anomalies hématologiques rencontrées lors de ces lymphomes sont, par ordre d'importance, une éosinopénie (44%, soit 11/25), une monocytose (40%, soit 10/25), une neutrophilie (36%, soit 9/25), une leucocytose (34%, soit 9/26), une lymphopénie (32%, soit 8/25) et une anémie (31%, soit 8/26). Un cas de C.I.V.D est reporté. Les mâles représentent 62% (16/26) de la population atteinte de lymphome.

Les cas de leucémie ont une moyenne plaquettaire basse et touche aussi des animaux jeunes (Tableau 12).

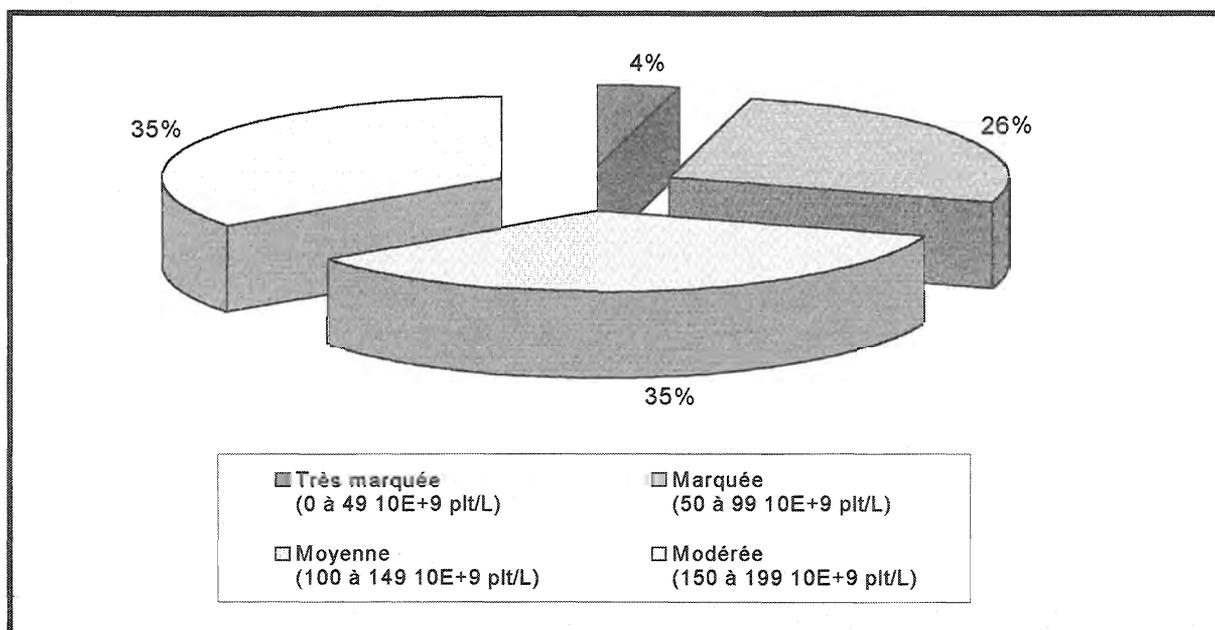


Figure 10. Intensité des thrombocytopenies lors de lymphomes.

(b) Les tumeurs hémolymphoïétiques apparentées à expression cutanée.

Les histiocytoses et les mastocytomes constituent la totalité de ce groupe. On en dénombre respectivement 4 cas et 3 cas.

L'intensité du déficit en plaquettes est moyenne à modérée dans 5 cas. Une anémie est observée chez 4 chiens. Les mâles (6/7) sont plus nombreux que les femelles. Parmi les cas d'histiocytose, on observe deux Bouviers bernois et un Rottweiler.

(3) Les sarcomes.

Les sarcomes répertoriés dans cette étude sont majoritairement des hémangiosarcomes.

(a) Les hémangiosarcomes.

Avec 14 cas recensés, les hémangiosarcomes sont la troisième cause tumorale de thrombocytopenie (Tableau 12). On distingue :

- ⇒ 11 hémangiosarcomes de la rate
- ⇒ 1 hémangiosarcome pulmonaire
- ⇒ 1 hémangiosarcome osseux responsable d'une fracture spontanée
- ⇒ 1 hémangiosarcome cutané.

La moyenne plaquettaire de ce groupe est de $119 \cdot 10^9/L$ ($SD \pm 52,26$) et l'intensité de la thrombocytopenie est moyenne à modérée pour 57% (8/14) des cas. Le déficit plaquettaire est accompagné d'une anémie et d'une neutrophilie dans 86% (12/14) des cas, d'une leucocytose dans 64% (9/14) des cas et d'une monocytose dans 57% (8/14) des cas. Deux C.I.V.D. ont été identifiées pour des hémangiosarcomes de la rate. L'examen des frottis sanguins a révélé des schyzocytes pour 5 d'entre eux dont 4 n'ayant aucun rapport avec une C.I.V.D. déclarée. Les mâles représentent 71% (10/14) de l'effectif total.

(b) Les autres sarcomes.

L'histologie a mis en évidence d'autres types de sarcomes responsables de thrombocytopénie tels que :

- ⇒ 2 ostéosarcomes
- ⇒ 2 léiomyosarcomes
- ⇒ 1 liposarcome
- ⇒ 1 chondrosarcome
- ⇒ 1 synoviosarcome
- ⇒ 1 hémangiome caverneux

(4) Les tumeurs bénignes.

Les tumeurs bénignes sont au nombre de 14 :

- ⇒ 4 circumanalomes
- ⇒ 2 lipomes
- ⇒ 2 hémangiomes bénins
- ⇒ 2 adénomes
- ⇒ 1 épulis
- ⇒ 1 xanthogranulome juvénile

L'intensité de la thrombocytopénie est majoritairement (57%, soit 8/14) modérée. Il n'y a pas de C.I.V.D déclarée dans ce groupe.

(5) Les tumeurs d'autres types.

Les tumeurs correspondant à cette catégorie dérivent de cellules souches différentes de celles déjà abordées. On y a regroupé :

- ⇒ 4 sertolinomes
- ⇒ 1 thécome
- ⇒ 1 néphroblastome
- ⇒ 1 schwannome

La thrombocytopénie est modérée pour 4 des 7 tumeurs bénignes. Il n'y a pas de cas de C.I.V.D pour ce groupe

Aucun cas de sertolinome ne présente de pancytopenie vraie, seul un cas associe une légère leucopénie ($5,5 \cdot 10^9/L$), une légère anémie (Hémoglobine = 11,7 g/dL) et une légère thrombocytopénie ($187 \cdot 10^9/L$).

(6) Les tumeurs non classées.

Les tumeurs non classées concernent les processus tumoraux pour lesquels une histologie n'a pas été réalisée ou pour lesquels l'autopsie n'a pas été demandée par le propriétaire après l'euthanasie.

Les dossiers appartenant à ces chiens mentionnent :

- ⇒ 3 tumeurs abdominales
- ⇒ 2 tumeurs cutanées
- ⇒ 1 tumeur hépatique
- ⇒ 1 tumeur mammaire
- ⇒ 1 tumeur médiastinale
- ⇒ 1 tumeur de la face

La tumeur mammaire est responsable d'une C.I.V.D.

d) Les maladies à médiation immune.

La catégorie réunissant les cas de thrombocytopénies d'origine immune regroupe un des plus petit effectifs de cette étude : 29 cas. Les causes spécifiques de ces phénomènes à médiation immune se répartissent de la façon suivante (Tableau 6) :

- ⇒ 52% (15/29) de thrombocytopénies et anémies à médiation immune
- ⇒ 21% (6/29) de thrombocytopénies isolées à médiation immune
- ⇒ 14% (4/29) d'arthrites rhumatoïdes
- ⇒ 10% (3/29) de lupus
- ⇒ 3 % (1/29) de pemphigus

Les leucocytes de chiens atteints de maladies à médiation immune ont, de manière significative, une moyenne supérieure aux moyennes des autres catégories à l'exception des thrombocytopénies d'origine tumorale (ANOVA₈₂₇, F=20,62, p<0.05). De plus, cette catégorie est la seule où aucune leucopénie n'a été observée (Tableau 5). Les animaux de ce groupe présentent aussi une hémoglobiniémie moyenne inférieure aux valeurs de référence ainsi qu'aux moyennes des autres catégories à l'exception des thrombocytopénies d'origine parasitaire (ANOVA₈₂₉, F=16,95, p<0.05).

(1) Les anémies et thrombocytopénies à médiation immune.

Les animaux inclus dans cette catégorie sont tous caractérisés une hémolyse ainsi que par hémoglobiniémie inférieure à 12 g/dL. Leur anémie est toujours régénérative (i.e., polychromatophilie et anisocytose visibles sur le frottis sanguin). Une thrombocytopénie modérée l'accompagne dans 66% (10/15) des cas. On observe 33% (5/15) de frottis sanguins riches en grandes plaquettes

Les fiches hématologiques de ces chiens montrent aussi une leucocytose dans 73% (11/15) des cas, une monocytose dans 67% (10/15) des cas et une lymphopénie dans 27% (4/15) des cas. Ce phénomène à médiation immune a été diagnostiqué chez 12 mâles et chez 3 femelles.

(2) Les thrombocytopénies isolées à médiation immune.

Six cas, 5 mâles et 1 femelle, de thrombocytopénies isolées ont été mis en évidence. L'intensité du déficit plaquettaire est très marquée pour 4 cas, marquée pour 1 cas et moyenne pour 1 dernier cas. Un chien présente une leucocytose et un autre une légère anémie (i.e., hémoglobine=11,7 g/dL). Aucune grande plaquette n'a été visualisée sur les frottis réalisés.

(3) Les polyarthrites rhumatoïdes.

La polyarthrite rhumatoïde a causé 4 cas de thrombocytopénie, tous sur des chiens mâles. Deux d'entre eux présentent une thrombocytopénie très marquée, les deux autres une thrombocytopénie modérée. Les anomalies hématologiques recensées sont une anémie, une leucocytose et une monocytose chez 2 individus

(4) Les maladies auto-immunes à expression cutanée.

Les maladies auto-immunes à expression cutanée sont aussi responsables de thrombocytopénies. On a identifié :

- ⇒ 3 lupus
- ⇒ 1 pemphigus

La thrombocytopénie observée est moyenne à modérée.

e) Les autres causes de thrombocytopénies.

Cette catégorie regroupe 113 cas de thrombocytopénie répartis de la manière suivante :

- ⇒ 56% (63/113) de traumatismes et/ou d'hémorragies
- ⇒ 27% (30/113) d'insuffisances fonctionnelles et métaboliques
- ⇒ 13% (15/113) d'intoxications iatrogènes ou accidentelles
- ⇒ 4% (5/113) de thrombocytopénies idiopathiques et asymptomatiques

L'intensité du déficit plaquettaire est dans 65% des cas modérée.

(1) Les traumatismes et les hémorragies.

Les thrombocytopénies d'origine traumatique ou hémorragique correspondent aux déficits plaquettaires dus aux lésions causées par des agressions physiques telles que :

- ⇒ des accidents sur la voie publique
- ⇒ des actes chirurgicaux
- ⇒ des corps étrangers digestifs accompagnés ou non d'occlusion
- ⇒ des morsures suite à une bagarre
- ⇒ des fractures
- ⇒ des hernies discales

Les traumatismes et les hémorragies correspondent à la deuxième cause globale de thrombocytopénies.(Annexe 2)

Les chiens présentent dans 68% (43/63) des cas une thrombocytopénie modérée. Seulement 11% (4/38) des frottis révèlent de grandes plaquettes (Figure 11).

Le déficit plaquettaire observé est accompagné d'une anémie dans 44% (28/63) des cas. Elle est régénérative dans 42% (12/28) des ces cas. La lignée leucocytaire est caractérisée par les anomalies suivantes : une éosinopénie dans 56% (35/63) des cas, une leucocytose dans 46% (29/63) des cas, une lymphopénie dans 42% (27/63) des cas et une monocytose dans 38% des cas. Ces agressions physiques ont aussi conduit au diagnostic de 9 C.I.V.D (Tableau 13).

(2) Les insuffisances fonctionnelles et métaboliques.

Cinq types d'insuffisances fonctionnelles et métaboliques ont été rencontrés :

- ⇒ Insuffisance rénale : 63% (19/30) des cas
- ⇒ Insuffisance hépatique : 27% (8/30) des cas
- ⇒ Insuffisance pancréatique : 3% (1/30) des cas
- ⇒ Insuffisance thyroïdienne : 3% (1/30) des cas
- ⇒ Insuffisance surrénalienne : 3% (1/30) des cas

L'intensité du déficit plaquettaire est modérée pour 67% (20/30) des chiens. Une anémie est décelée dans 43% (13/30) des cas et semble régénérative dans 54% (7/13) de ces cas. Les autres troubles hématologiques concomitants à ces insuffisances sont une leucocytose dans 50% (15/30) des cas, une éosinopénie dans 50% (15/30) des cas, une lymphopénie dans 47% (14/30) des cas et une monocytose dans 60% (18/30) des cas. On a observé 5 C.I.V.D toutes secondaires à des insuffisances rénales.

(3) Les intoxications iatrogènes et accidentelles.

Des substances toxiques sont à l'origine de 15 cas de thrombocytopénie :

- ⇒ 7 intoxications aux anti-vitamines K
- ⇒ 3 intoxications iatrogènes à l'adriamycine (Adriblastine)
- ⇒ 2 intoxications au paracétamol
- ⇒ 1 intoxication à l'association fipronil/lindane
- ⇒ 1 intoxication au cholécalférol
- ⇒ 1 intoxication aux graines de ricin

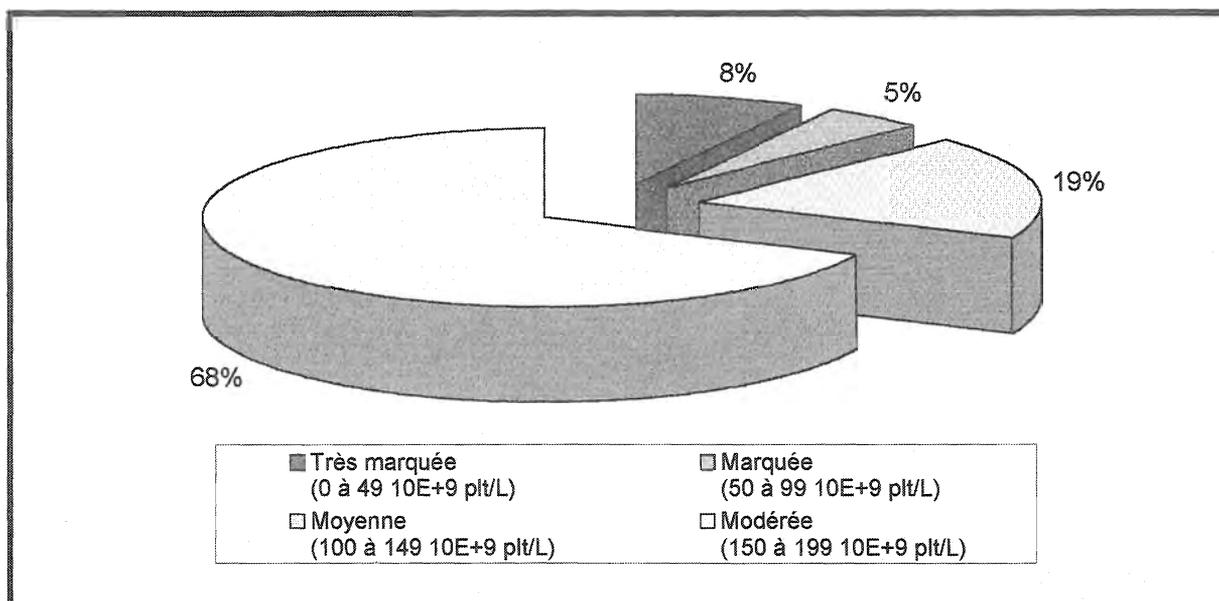


Figure 11. Intensité des thrombocytopénies lors de traumatismes et d'hémorragies.

Tableau 13. Caractéristiques des chiens thrombocytopéniques ayant subi des traumatismes et des hémorragies (n=63).

Caractéristiques	Effectifs/Valeurs	Pourcentage
Plaquette ($10^9/L$)	152,54	
<i>Ecart type</i>	48,1	
Age (an)	4,9	
<i>Ecart type</i>	4,1	
Femelle	24	38%
Race pure	51	81%
<u>Anomalies hématologiques associées à la thrombocytopénie</u>		
Anémie (Hb<12 g/dL)	28	44%
Leucocytose (GB>17 $10^9/L$)	29	46%
Leucopénie (GB< 6 $10^9/L$)	1	2%
Neutrophilie (PNN> 11,5 $10^9/L$)	36	57%
Neutropénie (PNN< 3 $10^9/L$)	0	0%
Grandes plaquettes *	4	11%
CIVD	9	14%

Nombre de cas total: *= 38 cas

Ces intoxications ont provoqué une thrombocytopénie modérée dans 60% (9/15) des cas et une anémie dans 53% (8/15) des cas dont les $\frac{3}{4}$ sont des anémies régénératives. Les anomalies sanguines liées à l'absorption de ces substances sont, par ordre d'importance, une éosinopénie dans 73% (11/15) des cas, une leucocytose dans 53% (8/15) des cas, une lymphopénie dans 53% (8/15) des cas et une monocytose dans 47% (7/15) des cas.

(4) Les thrombocytopénies asymptomatiques et idiopathiques.

Les thrombocytopénies asymptomatiques et idiopathiques comptabilisent 5 chiens. Ils appartiennent tous à la même race : Cavalier King Charles. Ces animaux n'ont pas présenté de signes cliniques et leur thrombocytopénie a été découverte à l'issue d'un examen sanguin de routine. Leur hémogramme est caractérisé par une thrombocytopénie moyenne ou modérée sauf pour 1 cas et un frottis riche en grandes plaquettes.

f) Les thrombocytopénies d'origine non déterminée.

Nous avons regroupé 27 cas de thrombocytopénies dont les diagnostics établis ne correspondent aux critères des catégories précédentes. Parmi eux, on distingue :

- ⇒ 7 cas liés à une cardiomyopathie décompensée
- ⇒ 5 affections du chien âgé (arthrose, parésie, sénescence, ...)
- ⇒ 4 cas liés à une épilepsie
- ⇒ 1 cas d'aplasie médullaire d'origine non déterminée
- ⇒ 1 cas d'hyperplasie de la rate d'origine non déterminée
- ⇒ 1 cas de potomanie
- ⇒ 1 cas de carence en zinc
- ⇒ 1 cas lié à une vaccination récente sans certitude
- ⇒ 6 cas ayant des symptômes divers sans cause déterminée malgré les examens complémentaires

II.3. Discussion.

3.1. Prévalence de la thrombocytopénie canine.

La prévalence de la thrombocytopénie canine basée sur les admissions des cliniques de l'E.N.V.T de 1994 à 2000 est de 2,3% (836/36200). Cette fréquence est sous estimée puisque tous les chiens admis en consultation n'ont pas subi de numération plaquettaire. Un certain nombre de cas de thrombocytopénie ont dû ainsi échapper aux cliniciens. Il est également possible d'estimer la prévalence de la thrombocytopénie canine en se basant sur les hémogrammes réalisés aux cliniques de l'E.N.V.T de 1994 à 2000. Elle est de 10% (836/8327). Ce dernier résultat est aussi contestable car cette fois-ci, nous obtenons une sur estimation de la fréquence de thrombocytopénie dans la population totale. Nous retiendrons donc la prévalence basée sur les admissions comme l'approximation la plus juste.

Nous disposons de peu d'information sur la fréquence de la thrombocytopénie chez les chiens car peu d'étude de ce type ont abordé sa prévalence. Cependant, récemment, une enquête épidémiologique américaine sur la thrombocytopénie canine a été réalisée sur les admissions canines dans un hôpital vétérinaire pendant 6 ans. Les auteurs ont rapporté une thrombocytopénie dans 5% (987/18910) des admissions. [28]

Chez l'homme, l'incidence de la thrombocytopénie a été évaluée au cours d'une étude effectuée dans le service d'urgence d'un hôpital. Elle révèle une thrombocytopénie chez 1% des patients admis.

3.2. Distribution des différentes causes de thrombocytopénies

La distribution des causes de thrombocytopénies parmi les 836 cas référencés est la suivante :

- ⇒ 33% (276/836) de thrombocytopénies d'origine parasitaire
- ⇒ 31% (262/836) de thrombocytopénies d'origine infectieuse
- ⇒ 15% (129/836) de thrombocytopénies d'origine tumorale
- ⇒ 3% (29/836) de thrombocytopénies à médiation immune
- ⇒ 14% (113/836) de thrombocytopénies d'origines diverses
- ⇒ 3% (27/836) de thrombocytopénies d'origine non déterminée

Dans une enquête réalisée aux Etats Unis, les auteurs ont classé des cas de thrombocytopénies selon 4 groupes étiologiques principaux et ont obtenu la répartition suivante^[28] :

- ⇒ 59% (585/987) de thrombocytopénies d'origine diverse et non déterminée
- ⇒ 23% (224/987) de thrombocytopénies d'origine infectieuse et parasitaire
- ⇒ 13% (130/987) de thrombocytopénies d'origine tumorale
- ⇒ 5% (48/987) de thrombocytopénies à médiation immune

Les catégories définies ci dessus ne sont pas tout à fait identiques aux nôtres mais il sera tout de même possible de les comparer entre elles au cours de la discussion.

La première catégorie est la plus conséquente de cette étude car les auteurs ont préféré y regrouper 304 cas de thrombocytopénies d'origines inconnues plutôt que de les exclure de l'enquête.

a) Les parasitoses

Les parasitoses sont associées à 33% (276/836) des thrombocytopénies rencontrées dans cette étude. Elles constituent, ainsi, la cause de thrombocytopénie la plus fréquente. Dans d'autres études semblables réalisées aux Etats Unis, la part des parasitoses ne représente que 6% à 16% des cas de thrombocytopénies.^[14, 28]

La différence entre ces distributions peut s'expliquer, d'une part, par la variabilité de la répartition géographique de certains parasites : L'agent majeur à l'origine de babésiose canine dans le sud de la France est *Babesia canis canis* alors qu'en Amérique du Nord, il s'agit de *Babesia canis vogeli*, une souche beaucoup moins virulente.^[74] De même, *Dirofilaria immitis* est responsable de la quasi-totalité des parasitoses des artères pulmonaires chez le chien en Amérique du Nord alors qu'on diagnostique aussi des infections à *Angiostrongylus vasorum* en France.^[1] La part de chaque famille de parasite à l'origine de thrombocytopénie varie donc d'un continent à l'autre.

D'autre part, les variations de distributions de ces parasites peuvent aussi se justifier par des mécanismes physiopathologiques différents qui aboutissent à un déficit plaquettaire lors des babésiose ou de dirofilariose : *Dirofilaria immitis* induit une baisse chronique de la numération plaquettaire par des phénomènes de consommation plaquettaire tels que des C.I.V.D locales et des thromboembolies pulmonaires.^[14] *Babesia canis canis* provoque, quant à lui, des thrombocytopénies aiguës par destruction des plaquettes lors de processus à médiation immune secondaire, thrombocytopénies aiguës par séquestration hépatique ou splénique de plaquettes ainsi que des thrombocytopénies aiguës par consommation de plaquettes lors de C.I.V.D systémiques.^[74] Ces derniers processus lui confèrent une virulence beaucoup plus importante que pour *Dirofilaria immitis* et se traduisent par une thrombocytopénie plus prononcée et plus fréquente.

(1) La babésiose.

La babésiose est la cause majeure de thrombocytopénie, toutes causes confondues, avec 30,4% (254/836) des cas de l'étude (Annexe 2). Elle induit un déficit plaquettaire marqué voire très marqué dans 82% des cas. On observe des modifications similaires dans deux autres études sur la babésiose canine réalisées près de Toulouse.^[60, 61] Dans la première étude portant sur 133 chiens, la numération plaquettaire révèle une valeur moyenne de $47 \cdot 10^9/L$ (SD ± 44). Dans la seconde, 93% (141/153) des malades ont moins de $100 \cdot 10^9$ plaquettes par litres. De plus, les auteurs ont mis en évidence une corrélation positive entre l'intensité de la thrombocytopénie et l'intensité de l'hémolyse (paramètre couleur des urines) et l'expliquent par l'intervention de mécanismes de destruction cellulaire à médiation immune communs aux thrombocytes et aux érythrocytes. Notre étude n'ayant pas pris en compte les paramètres relatifs à l'hémolyse (couleur des urines, bilirubine, ...), il n'est pas possible de vérifier cette corrélation au sein de notre échantillon. Mais on note tout de même que les thrombocytopénies très marquées sont généralement associées à un taux d'hémoglobine faible. Il aurait été alors intéressant de chercher et de doser les anticorps anti-plaquettaires dans le sérum de ces animaux atteints afin de confirmer la présence de processus de séquestration splénique et de destruction à médiation immune.

Les anomalies hématologiques fréquemment rencontrées avec nos 254 cas de thrombocytopénies dues à la babésiose sont une anémie (60%), une leucopénie (34%), une lymphopénie (34%), et une monocytose (19%). On retrouve les mêmes perturbations de la formule sanguine dans les études similaires avec quelques différences dans l'amplitude des variations.^[1, 60, 61, 74] Un cas de C.I.V.D a été observé dans notre étude. Peu de C.I.V.D sont diagnostiquées lors d'observations similaires. Mais les auteurs n'excluent pas la possibilité que les troubles générés par la babésiose puissent aisément se compliquer de C.I.V.D.^[48, 74]

Dans notre étude, la population infestée par la babésiose est constituée à 41% (105/254) d'animaux jeunes (i.e., âge inférieur ou égal à 2 ans). Cette susceptibilité particulière des jeunes chiens se retrouve également dans les observations citées précédemment. Leur proportion varie de 54% (72/133) à 63% (96/153) de l'ensemble des chiens concernés.^[60, 61] En Afrique du Sud, une étude semblable révèle une proportion allant jusqu'à 77% des animaux atteints.^[77] Ces résultats sont difficiles à interpréter. Cette caractéristique pourrait être la conséquence d'une plus grande sensibilité à l'infection chez le jeune ou bien la conséquence de facteurs éthologiques et épidémiologiques conditionnant les risques de contamination. Certains pensent aussi que ces observations sont biaisées : Pour eux, il y a moins de babésiose chez les sujets âgés car ils sont tout simplement moins nombreux.^[55] Aucune étude n'a, pour l'instant, permis de répondre à ces questions. Cependant, les séroprévalences effectuées aux Etats Unis et en Afrique du Sud amènent quelques éclaircissements. Elles montrent, d'une part, que les séroprévalences sont plus élevées chez les animaux adultes et d'autre part, que les chiots ne sont protégés par les anticorps maternels que jusqu'à l'âge de 2 mois.^[74]

Le sexe des animaux infectés est indifférent sur notre effectif. D'autres, par contre, ont mis en évidence une plus grande proportion de chiens mâles.^[55, 60, 61] Aucune prédisposition à la babésiose liée au sexe n'avait été établie jusqu'à maintenant si ce n'est une susceptibilité augmentée due à une résistance affaiblie lors de gestation ou de lactation. Cependant, un auteur tempère ses observations en attirant l'attention sur le fait que les mâles sont aussi en nombre plus important dans la population totale qu'il étudiait.^[55] Les autres semblent attribuer ce phénomène à la conjonction de facteurs comportementaux et épidémiologiques sans véritable preuve.

En étudiant un effectif de 3090 chiens sur une période de 2 ans, un auteur a mis en évidence l'existence de race sensible à la babésiose telles que l'Épagneul breton, le Cocker spaniel, le doberman, le Yorkshire terrier et inversement l'existence de races nettement plus résistantes telles que le Beagle, le Fox terrier et le Teckel.^[55] Notre étude ne montre aucune susceptibilité de race vis à vis de *Babesia canis*.

Sur les 6 ans que couvre cette étude, 3,5% (9/254) des animaux atteints de babésiose ont été ramenés à l'E.N.V.T en raison d'une récurrence. Bien que cette prévalence soit sous-estimée (on peut supposer que les animaux récidivistes ne sont pas tous revenus aux cliniques), elle rejoint les résultats d'une enquête épidémiologique réalisés auprès de 700 vétérinaires qui mentionnait un taux de rechute inférieur à 5% chez 72% des cabinets français.^[23] Ce taux peut monter jusqu'à 10 à 20% dans les régions fortement contaminées. Une autre étude effectuée dans la région toulousaine révèle même que 34,6% des chiens concernés ont déjà présenté un épisode piroplasmique.^[61] Les auteurs proposent l'explication suivante : lors d'une infection à *Babesia canis*, les animaux chez qui le système immunitaire est capable d'éliminer le parasite, dits « bons répondeurs », présentent une réponse efficace mais sans véritable mémoire immunologique et à l'opposé, les animaux chez qui le système immunitaire n'est pas capable d'éliminer le parasite au niveau des organes profonds, dits « mauvais répondeurs », présentent une stimulation immunitaire longue et restent porteurs chroniques. Les « bons répondeurs » sont 9% à récidiver du fait des réinfections naturelles. Les « mauvais répondeurs » sont 28% à récidiver du fait des réinfections naturelles et des rechutes liées à l'état porteur chronique.

Une saisonnalité dans l'apparition des cas de babésiose a été démontrée dans de nombreuses études réalisées sur divers continents.^[48, 55, 66] En France, les cas sont plus importants au printemps et en automne. Nous n'avons pas pu vérifier ce paramètre du fait de la discontinuité des admissions au sein des cliniques de l'E.N.V.T (vacances scolaires estivales, vacances de Noël et de printemps).

(2) *La leishmaniose.*

La leishmaniose a été diagnostiquée chez 14 chiens soit 1,7% de l'effectif total. Les études nord américaines ne mentionnent pas de thrombocytopénie liée à une infection à *Leishmania donovani infantum* car cette parasitose n'existe pas à l'état naturel dans ce pays.

Les thrombocytopénies que nous avons pu observer sont, pour 93% (13/14) des cas, moyennes à modérées. Des auteurs européens ont abouti au même constat en étudiant des chiens naturellement ou artificiellement infectés. Les numérations plaquettaires qu'ils ont mesurées sont généralement supérieures à 100 10⁹/L.^[8, 76] Ce sont des phénomènes de consommation de plaquettes lors de C.I.V.D compensées ainsi que des processus de destruction de plaquettes à médiation immune, tous deux liés aux importants complexes immuns circulants, qui sont ici mis en cause.^[44, 69, 76] Cependant, la faible intensité des déficits plaquettaires observés ne peuvent pas expliquer le syndrome hémorragique présent lors de leishmaniose. Certains ont mis en évidence des anomalies des fonctions plaquettaires associées à la thrombocytopénie qui pourrait répondre à cette interrogation. Cette thrombocytopathie serait due aux conséquences de l'insuffisance rénale et de l'hypergammaglobulinémie secondaires à l'infection parasitaire. Le syndrome urémique provoque des troubles fonctionnels incluant une baisse dans l'agrégation plaquettaire, une baisse de l'adhésion plaquettaire ainsi que des perturbations dans la sécrétion de facteur plaquettaire 3 et dans le métabolisme des prostaglandines.^[56]

L'anémie que nous avons diagnostiquée chez 71% (10/14) des chiens est aussi une observation constante dans les autres études. Elle découle de phénomènes physiopathologiques tels que la nature inflammatoire chronique de la maladie, les processus à médiation immune, l'insuffisance rénale et les hémorragies.^[8, 44, 56, 69, 76]

La lignée blanche des chiens de notre étude présente une lymphopénie dans 71% (10/14) des cas. Elle s'explique par l'interaction précoce entre le parasite et les lymphocytes T-helper-2 qui diminue définitivement la réponse lymphocytaire à l'infection leishmanienne. Il y a tout de même production d'immunoglobuline mais cette réponse humorale n'est pas protectrice : les macrophages ne peuvent pas détruire les parasites phagocytés.^[44, 69]

Les chiens thrombocytopénies atteints par *Leishmania donovani infantum* sont principalement de moyenne ou de grande taille. Nous pouvons rapprocher cette remarque des facteurs épidémiologiques spécifiques de la leishmaniose. En effet, la contamination des animaux se fait par le phlébotome, moustique hématophage dont l'activité est principalement crépusculaire ou nocturne.^[53] Ainsi, pour être en contact avec le vecteur les chiens doivent vivre à l'extérieur de façon quasi permanente. Les chiens de moyenne à grande taille étant plus prédisposés à ce genre d'habitude, il n'est donc pas étonnant que leur proportion parmi la totalité des animaux malades soit élevée.

(3) *L'angiostrongylose.*

L'angiostrongylose est à l'origine de 4 thrombocytopénies (Soit 0,5% de l'effectif total). Elles sont modérées à moyennes. Cette parasitose est localisée en Europe et plus particulièrement en France. Il est donc normal qu'elle ne figure nulle part dans les études outre-atlantiques. Cependant, il existe aux U.S.A d'autres parasites des artères pulmonaires tels que *Dirofilaria immitis* capables d'induire des déficits plaquettaires selon les mêmes mécanismes physiopathologiques. La dirofilariose est dans ce pays responsable de 6% (60/987) à 16% (10/62) des cas de thrombocytopénies.^[14, 28]

Angiostrongylus vasorum provoque une thrombocytopénie chez le chien par le biais de phénomènes de consommation et de destruction plaquettaire. Il se met en place, d'une part, une coagulation intra-vasculaire disséminée chronique secondaire à la libération continue d'antigènes au niveau des poumons (libération d'œufs dans les capillaires et passage de larves dans les alvéoles). Dans notre étude, aucun chien ne présente de signe de C.I.V.D. Cependant, l'auteur explique que, la C.I.V.D. étant faible et localisée au poumon, le foie peut produire les facteurs de coagulation en quantité assez suffisante pour couvrir la consommation. Seule la capacité de production plaquettaire de la moelle osseuse constitue un facteur limitant au retour à la normale.^[64] D'autre part, il existe aussi un phénomène de destruction plaquettaire à médiation immune avec production d'anticorps anti-plaquettes.^[25] N'ayant pas de technique de détection de tels anticorps à disposition, nous n'avons pas pu confirmer cette observation.

b) Les maladies infectieuses.

Les maladies infectieuses sont à l'origine de 31% (262/836) des thrombocytopénies relevées. Cette catégorie correspond au deuxième plus grand groupe de l'étude. On y distingue la répartition suivante :

- ⇒ 72% (188/262) d'infections bactériennes
- ⇒ 25% (65/262) d'infections virales
- ⇒ 3% (7/262) d'infections rickettsiennes
- ⇒ 1% (2/262) d'infections mycosiques

Dans une étude rétrospective sur 987 cas de thrombocytopénies, les maladies infectieuses représentent 17% (164/987) de l'effectif total. Elles constituent aussi la deuxième cause de thrombocytopénies derrière les causes de thrombocytopénies d'origine diverse. Les thrombocytopénies d'origine bactérienne sont également les plus nombreuses avec 73% (119/164) des cas infectieux, les thrombocytopénies d'origine rickettsienne sont plus importantes que celles d'origine virale avec respectivement 15% (25/164) et 12% (20/164) des cas et il n'y a pas de mycose responsable de thrombocytopénie.^[28]

Le mécanisme général qui contribue au déficit plaquettaire est multiple : Les agents infectieux peuvent endommager directement les plaquettes et les mégacaryocytes ou indirectement par l'intermédiaire d'immunoglobulines fixées sur leurs membranes. De plus, souvent il existe des complications comme, par exemple, une C.I.V.D. qui aggrave la thrombocytopénie déjà existante.^[41]

(1) Les infections bactériennes.

Les bactéries sont les agents infectieux les plus fréquemment à l'origine de thrombocytopénies dans notre étude mais aussi dans les travaux de Grindem.^[28] Elles s'expriment cliniquement de façons variées et donnent lieu ici à l'observation de plus de 35 maladies ou syndromes différents.

(a) Le pyomètre.

Les chiennes ayant présenté un pyomètre accompagné d'un déficit plaquettaire constituent 4,3% (36/836) de l'effectif total. Le pyomètre se place alors ici à la troisième place des causes globales de thrombocytopénie (Annexe 2).

La diminution des plaquettes est liée à la bactériémie fréquente lors de cette infection de l'utérus. Ce passage dans le sang des bactéries et de leurs toxines entraîne une destruction directe des plaquettes et une destruction indirecte via des processus à médiation immune (Complexes immuns circulants). Lors de septicémie avancée, l'agent infectieux engendre des dommages vasculaires qui vont amplifier la baisse des thrombocytes existante par leur consommation excessive au cours d'une C.I.V.D.^[41] D'ailleurs, 6 C.I.V.D ont été identifiées parmi nos 36 cas de pyomètre.

Lors de pyomètre, nous avons trouvé des anomalies hématologiques telles qu'une leucocytose, une neutrophilie, une monocytose et une anémie. La leucocytose et principalement la neutrophilie s'explique par l'effet chimiotactique de l'infection au niveau de l'utérus.^[65] La monocytose suggère aussi la présence d'une inflammation exsudative ou suppurative qui utilise beaucoup de macrophages.^[54] L'anémie est, quant à elle, à relier à différents phénomènes tels qu'une inhibition de la production érythrocytaire médullaire par les toxines bactériennes, une destruction à médiation immune, voire un passage dans la lumière utérine lors de diapédèse.^[65]

La moyenne d'âge des femelles atteintes (8,5 ans \pm 3,8) est similaire aux âges rapportés par les autres auteurs.^[58, 65, 79] Ceci confirmerait que cette affection utérine est bien une maladie de la chienne d'âge moyen. Les fox terriers et les montagnes des Pyrénées semblent sur-représentés dans cette catégorie mais étant donné le petit effectif que constituent les chiens atteints de pyomètre, nous ne pouvons pas conclure à une réelle prédisposition raciale. Cependant, certains ont observé un risque augmenté pour 17 races canines.^[58] Les fox terriers et les montagnes des Pyrénées n'y figurent pas. Il est donc difficile d'interpréter ces résultats surtout en sachant que, d'une part, d'autres auteurs affirment qu'aucune prédilection

raciale n'est apparente et que, d'autre part, la démonstration d'une prédisposition raciale vis à vis d'une affection nécessite des procédures précises d'estimation (odds ratio).^[79]

(b) Les autres infections bactériennes.

Nous avons identifié 34 autres types d'infections bactériennes associés à une thrombocytopénie. Parmi elles, les maladies ayant engendré les cas les plus nombreux sont :

- ⇒ les cystites (14 cas)
- ⇒ les abcès (11 cas)
- ⇒ les prostatites (9 cas)
- ⇒ les gastrites (7 cas)
- ⇒ les leptospiroses (6 cas)
- ⇒ les pyodermites (6 cas)
- ⇒ les endocardites (5 cas)
- ⇒ les métrites (5 cas)
- ⇒ les péritonites (5 cas)
- ⇒ les septicémies (5 cas)

Les facteurs aboutissant à la thrombocytopénie lors de ces phénomènes infectieux sont nombreux. Cependant, bien que ces maladies bactériennes aient des mécanismes pathogéniques propres, on retrouve les mêmes processus à l'origine de la diminution des plaquettes.

La forte probabilité de bactériémie au cours des maladies citées précédemment est un premier point commun. En effet, si les prostatites, les abcès, les pyodermites, les gastrites et les métrites se révèlent être des portes d'entrée privilégiées pour les bactéries, les cystites, les endocardites, les péritonites et les septicémies résultent généralement d'une embolisation bactérienne secondaire.^[10, 37] Le passage dans le sang des agents infectieux déclenche une réponse immunitaire cellulaire et humorale importante. Cette réponse a un rôle protecteur pour l'organisme mais possède aussi des effets délétères. Les séquelles sur les plaquettes se résument à une réduction de la durée de vie par une phagocytose accrue et une destruction par la fixation de complexes immuns circulants et du complément. Il est possible de confirmer de tels processus par la réalisation de test de Coomb's ou de détection d'anticorps antinucléaires. Nous n'avons pas pratiqué ces tests en routine lors du diagnostic de maladies infectieuses.^[6, 10, 41]

Les toxines synthétisées par les bactéries sont aussi responsables du tableau hématologique observé lors d'infections. Elles sont capables d'interagir avec les cellules du sang (leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales) en se fixant sur leurs récepteurs membranaires. Une libération plus importante d'endotoxines conduit à une augmentation de concentration des médiateurs produits par ces cellules cibles. On observe alors en particulier une concentration élevée de facteurs d'activation plaquettaire ainsi que de thromboxane engendrant une hyperactivité et hyperagrégabilité des plaquettes. L'état d'hyper-coagulabilité se traduit par une consommation plaquettaire lors de mécanismes hémostatiques compensés. Lors de dommages vasculaires importants, une coagulation intra-vasculaire disséminée se met en place.^[10, 27]

(c) Les phénomènes inflammatoires aseptiques.

Peu de données relatives aux thrombocytopénies liées à des infiltrations digestives sont disponibles en médecine vétérinaire. Il est donc difficile d'interpréter les résultats obtenus.

(2) Les infections virales.

Dans cette étude, 65 cas de thrombocytopénie ont été rattachés à une infection virale. Les animaux jeunes (i.e., âge < 3 ans) constituent, avec 72% (47/65) de l'effectif, la cible privilégiée des virus. Cela peut s'expliquer, d'une part, par la susceptibilité engendrée lors de la perte des anticorps maternels protecteurs vers l'âge de 2 mois, et, d'autre part, par une affinité particulière des virus pour les tissus à division rapide, très nombreux chez le jeune animal (tissu en croissance).

La maladie de Carré constitue la quatrième cause de thrombocytopénie, toutes causes confondues (Annexe 2). Le déficit en plaquette est moyen à modéré dans 77% (20/26) des cas. Cette thrombocytopénie est le résultat de phénomènes précoces de destruction plaquettaire à médiation immune liés aux dépôts membranaires de complexes virus-anticorps et de phénomènes tardifs de diminution progressive de la production mégacaryocytaire.^[1, 6] Une lymphopénie a été révélée chez 68% (18/26) des animaux infectés. Ce trouble hématologique est à relier aux lésions virales des tissus lymphoïdes affectant autant les lymphocytes T que les lymphocytes B.^[26]

Les coronavirus ou les rotavirus sont probablement les agents responsables des 17 cas de gastro-entérites virales recensées. Les anomalies hématologiques sont beaucoup moins marquées que lors d'une infection à parvovirose. Les processus ayant conduit à ces thrombocytopénies ne sont pas connus mais on peut supposer l'intervention de phénomènes à médiation immune.

Le *parainfluenza* canin, agent viral de la trachéo-bronchite infectieuse canine (Toux du chenil), a été diagnostiqué chez 14 chiens thrombocytopéniques. Le déficit en plaquette est modéré dans 79% (11/14) des cas. Les mécanismes responsables sont inconnus. Cependant, il est envisagé que le *parainfluenza*, comme certains virus de la famille des paramyxovirus à laquelle il appartient, puissent agglutiner et agréger les plaquettes par l'action de neuraminidase et/ou d'hémolysine.^[1, 78]

8 chiens ont présenté une parvovirose. Les thrombocytopénies observées peuvent découler d'une destruction à médiation immune mais aussi d'une baisse de production mégacaryocytaire. En effet, le parvovirus a la capacité d'infecter la moelle osseuse et de détruire les précurseurs des cellules sanguines.^[36] Cependant, dans notre étude, des ponctions de moelle osseuse n'ont pas été réalisées afin de confirmer l'hypothèse de la thrombocytopénie centrale.

(3) Les infections rickettsiennes

Les infections rickettsiennes ont causé 7 cas de thrombocytopénie. L'ehrlichiose à *Ehrlichia platys* est la plus fréquemment diagnostiquée. Dans une étude américaine, les rickettsioses observées sont attribuées à *Ehrlichia canis* et *Rickettsia rickettsii*, agent de la fièvre des Montagnes Rocheuses localisé uniquement sur le continent américain. Ces maladies infectieuses ont une place beaucoup plus importante dans la catégorie des thrombocytopénies d'origine infectieuse puisqu'elles sont plus nombreuses que les maladies virales.^[28]

Les thrombocytopénies générées par *Ehrlichia platys* sont soit marquées soit modérées. Il est possible que les variations entre les numérations plaquettaires correspondent à des moments différents des épisodes thrombocytopéniques de l'infection. En effet, la contamination par *Ehrlichia platys* est caractérisée par l'apparition de parasitémie et de

thrombocytopénie récurrentes toutes les 1 à 2 semaines. On observe alors des phases de destruction plaquettaire suivies de phases de rémission.^[57] Cependant, aucun suivi de numération plaquettaire n'a été réalisé afin de confirmer cette hypothèse.

Les autres lignées cellulaires sont peu perturbées par ces infections rickettsiennes.

c) Les tumeurs.

Les tumeurs ont occasionné une thrombocytopénie dans 15% (129/836) des cas examinés dans notre étude. Dans une enquête épidémiologique similaire, la part des tumeurs représente 13% (130/987) de l'effectif total.^[28] De plus, les mêmes auteurs précisent dans une autre étude que les thrombocytopénies sont présentes chez 10% (214/2059) des chiens atteints de tumeurs et chez 12% (208/1753) des chiens atteints de tumeurs malignes.^[29] Malheureusement, nous ne pouvons pas comparer ces dernières données avec les prévalences spécifiques de la population des chiens soignés à l'E.N.V.T. puisque aucun résultat n'est disponible sur l'ensemble des animaux atteints de tumeurs.

Les tumeurs diagnostiquées ici se répartissent de la manière suivante :

- ⇒ 31% (40/129) de carcinomes
- ⇒ 29% (37/129) de tumeurs hémolymphopoiétiques et apparentées
- ⇒ 17% (22/139) de sarcomes
- ⇒ 11% (14/129) de tumeurs bénignes
- ⇒ 5% (7/129) de tumeurs d'autres types (Sertolinome, schawnnome, ...)
- ⇒ 7% (9/129) de tumeurs non classées.

Dans les enquêtes citées précédemment, les types prépondérants de tumeurs à l'origine de déficit plaquettaire sont les mêmes mais leur distribution est différente. Dans la première, les phénomènes néoplasiques observés se composent de 60% (78/130) de sarcomes, de 27% (35/130) de carcinomes et de 5% (7/130) de tumeurs hémolymphopoiétiques et apparentées.^[28] Dans la seconde, les tumeurs hémolymphopoiétiques et apparentées sont majoritaires avec 29% (62/214) des cas, suivent les carcinomes avec 28% (60/214) puis les sarcomes avec 20% (42/214).^[29] Cette disparité dans les répartitions respectives des types de tumeurs lors de thrombocytopénie n'est pas aisément interprétable. Pour cela, il faudrait, tout d'abord, connaître leurs distributions dans les populations totales d'où sont tirés ces échantillons de chiens thrombocytopéniques. Une fois connues, on pourrait alors estimer puis comparer les risques relatifs de chaque famille de tumeur à développer une thrombocytopénie entre les études concernées.

La thrombocytopénie au cours des processus tumoraux résulte de l'association de plusieurs mécanismes :

- ⇒ une baisse de production plaquettaire secondaire à un envahissement de la moelle osseuse par du tissu cancéreux (myélophthisie)
- ⇒ une destruction directe (microangiopathie) ou indirecte (médiation immune) des plaquettes
- ⇒ une consommation de plaquettes par des phénomènes de coagulation intravasculaires localisées ou disséminées ou lors d'hémorragies
- ⇒ une séquestration de plaquettes dans les lumières vasculaires tumorales (rate, foie, tumeur volumineuse, ...).

La moyenne d'âge observée sur notre échantillon est de 8 ans (SD \pm 3,2). Elle est comparable aux moyennes d'âge trouvées dans d'autres travaux : 8,6 et 8,5 ans.^[28, 29] Cette remarque rejoint l'idée que les tumeurs touchent préférentiellement les animaux âgés.

Nos calculs ne montrent pas de prédisposition raciale vis à vis d'une tumeur associée à une thrombocytopénie contrairement à ce qui est démontré dans une autre enquête où les Golden Retriever et les Dobermans Pinschers sont sur représentés.^[28]

(1) Les carcinomes.

Les carcinomes sont les tumeurs qui ont généré le plus de cas de thrombocytopénies. L'intensité des déficits induits est plus faible (i.e., $140,48 \pm 40,7$) que celui annoncé par Grindem et al. ($122,66 \pm 54,2$).^[29] Cette variation peut s'expliquer par des différences dans les types de carcinomes qui composent cette catégorie. Les carcinomes les plus rencontrés ici sont les adénocarcinomes mammaires (19/40) puis viennent les carcinomes gastriques (3/40), pancréatiques (3/40), hépatiques (3/40) et nasaux (3/40). De son côté, l'étude américaine révèle 60 carcinomes dont, entre autres, 35 mélanomes, 7 carcinomes des cellules squameuses, 5 carcinomes nasaux et 5 carcinomes pulmonaires.^[29]

Or, à stade égal, un mélanome est plus agressif pour l'organisme et les plaquettes qu'un adénocarcinome mammaire.

De plus, il existe une véritable sensibilisation de la clientèle vis à vis des conséquences d'une tumeur mammaire sur la vie de leur chien. Ces informations préventives conduisent au dépistage et au traitement de ces tumeurs à un stade beaucoup plus précoce que pour les autres processus tumoraux. Or, l'ampleur des troubles hémostatiques semble corrélé avec l'avancement du stade de l'adénocarcinome mammaire.^[71]

Il est donc possible que le stade tumoral, les variations de type tumoral et les conséquences physiopathologiques qui en découlent aient influé sur les résultats.

Il existe un autre biais qu'il faut prendre en compte: Même si nous ne disposons pas de résultats propres à la population de chien à l'E.N.V.T., nous pouvons admettre sans prendre beaucoup de risque que les adénocarcinomes mammaires sont les types de tumeurs le plus fréquent chez le chien (environ 10% des tumeurs).^[21] Dans ce cas, il est nécessaire de relativiser le nombre important de déficits plaquettaires associé à ces tumeurs mammaires obtenus car le risque de déclarer une thrombocytopénie avec un adénocarcinome mammaire est sûrement surestimé.

(2) Les tumeurs hémolympopoïétiques et apparentées.

(a) Le lymphome.

Le lymphome constitue la plus grande part des tumeurs hémolympopoïétiques et apparentées. Avec 3,1% (26/836) des cas de l'effectif total, il est la première cause tumorale responsable de thrombocytopénies dans cette étude et se place ainsi à la 3^{ème} place des causes de thrombocytopénie, toutes causes confondues (Annexe 2).

Grindem et al. ont dénombré 29% (62/214) de lymphomes parmi les tumeurs ayant engendrées des thrombocytopénies, ce qui en fait aussi le type de tumeur le plus important dans leur étude.^[29] Il est aussi intéressant de noter que le Programme de Donnée Médicale Vétérinaire (V.M.D.P.) basé aux U.S.A. a classé le lymphome en 3^{ème} position des tumeurs les plus fréquentes (7,8% des tumeurs).^[21] Ce dernier élément pourrait faire apparaître un biais dans l'interprétation des résultats comme il en été question pour les adénocarcinomes mammaires. Cependant, il semble que la part importante occupée par les lymphomes

observées dans les études épidémiologiques soit plutôt corrélée à la présence d'importants phénomènes de destruction plaquettaire voire mégacaryocytaire à médiation immune liés au syndrome lymphoprolifératif.^[13, 51] Aucune recherche d'anticorps anti-plaquettes n'a été réalisée dans notre étude afin de confirmer cette remarque.

Chez 75 chiens atteints de lymphome examinés dans une étude américaine, les auteurs retrouvent les mêmes modifications du bilan hématologique que l'on avait observées : une éosinopénie (48%, soit 36/75), une lymphopénie (41%, soit 31/75), une anémie (35%, soit 26/75) et une monocytose (17%, soit 13/75).^[51]

Le lymphome touche une population de chiens plus jeunes que les autres familles de tumeur. Dans notre étude, l'âge moyen est de 6,5 ans (SD \pm 2,7). Ailleurs, il varie de 6,17 à 7,7 ans.^[14, 29, 51]

Les mâles sont prépondérants (62%, soit 16/26) dans la population de chiens atteints de lymphomes sur laquelle nous sommes penchés. L'interprétation de cette répartition inégale est délicate car aucune prédisposition sexuelle n'a été signalée jusqu'à maintenant.

(b) Les autres tumeurs hémolymphopoiétiques et apparentées.

Quatre cas de leucémie ont été identifiés comme étant la cause de la thrombocytopénie observée. L'âge moyen des chiens atteints est le plus bas de la catégorie tumorale : 2,8 ans (SD \pm 2,4).

L'histiocytose est responsable de 4 cas de thrombocytopénie. Ce terme regroupe deux syndromes très proches : l'histiocytose maligne qui est une tumeur systémique progressive causée par la prolifération d'histiocytes atypiques et l'histiocytose systémique qui est un trouble immunologique conduisant à une prolifération histiocytique. Ces deux maladies ont pronostic grave. Elles sont souvent diagnostiquées chez les Bouviers bernois (maladie familiale) ainsi que chez les mâles.^[62] Deux Bouviers bernois et trois mâles font partie des animaux recensés. La thrombocytopénie est principalement le résultat d'une clairance plaquettaire augmentée par une phagocytose exacerbée (histiocytes en grand nombre).

Les mastocytomes sont à l'origine de 3 cas de thrombocytopénies. La sécrétion accrue d'héparine par les mastocytes, les phénomènes de destruction à médiation immune et les coagulations intra-vasculaires localisées ou disséminées sont les explications les plus vraisemblables des diminutions des plaquettes sanguines observées lors de mastocytomes.^[59]

(3) Les sarcomes.

Les hémangiosarcomes sont les sarcomes les plus fréquemment associés à une thrombocytopénie (64%, soit 14/22) dans notre étude. Cette tendance se retrouve dans une enquête similaire où les hémangiosarcomes sont prépondérants avec 43% des sarcomes observés lors de déficit plaquettaire.^[29]

Les numérations plaquettaires moyennes générées par les hémangiosarcomes varient de 69,11 $10^9/L$ (SD \pm 43,18) à 83,77 $10^9/L$ (SD \pm 41,19).^[29, 31] Cette intensité dans les déficits plaquettaires recoupe nos observations (119 $10^9/L \pm$ 52,26) et peut s'expliquer par l'union fréquente de phénomènes de consommation plaquettaire (coagulation intra-vasculaire localisée ou disséminée) et de destruction plaquettaire (anémie et thrombocytopénie microangiopathique) lors d'hémangiosarcomes.^[31] De plus, l'examen des frottis sanguins a permis de mettre en évidence des schyzocytes (témoin d'une anémie et d'une

thrombocytopénie microangiopathique) chez 5 animaux atteints. Enfin, 2 C.I.V.D se sont déclarées.

Les hémangiosarcomes touchent la même tranche d'âge dans notre échantillon (9,8 ans \pm 2,2) que dans les études similaires (9,6 ans \pm 2,9).^[29]

Il est difficile de commenter l'inégalité que nous avons obtenue dans la répartition des sexes lors d'hémangiosarcomes, surtout en sachant que des auteurs ont observé une distribution totalement contraire sur leur échantillon.^[29]

(4) Les tumeurs bénignes.

Les tumeurs bénignes sont à l'origine de thrombocytopénies moyennes à modérées dans 86% (12/14) des cas. Leur localisation et leur faible agressivité peuvent expliquer, en partie, l'intensité modérée du déficit plaquettaire mais les mécanismes conduisant à la thrombocytopénie sont plus discrets que pour les tumeurs malignes.

Les circumanalomes sont les tumeurs les plus rencontrées dans cette catégorie (4 cas). L'ulcération fréquente de ces processus tumoraux semblerait entretenir une consommation chronique de plaquette par perte de sang.

(5) Les tumeurs d'autres types.

Cette catégorie rassemble les tumeurs dérivant de types cellulaires différents de ceux que nous avons abordés auparavant.

Les sertolinomes sont ici les plus nombreux (4 cas). Le sertolinome est une tumeur qui sécrète des oestrogènes, hormones toxiques pour la moelle osseuse. On peut observer alors une myelotoxicose qui se traduit par une diminution sévère de toutes les lignées cellulaires sanguines.

Dans notre étude, la thrombocytopénie engendrée est modérée chez 3 animaux et un seul chien présente des signes débutant d'une pancytopenie. Donc, contrairement à ce que nous pouvions attendre, les désordres hématologiques associés aux sertolinomes observés sont très légers. Il faut tout de même ne pas faire de conclusions rapides car notre effectif est très réduit. De plus, nous n'avons pas relevé dans les dossiers si le testicule incriminé était intra ou extra scrotal car il semble que la myelotoxicose soit plus fréquente chez les chiens ayant un sertolinome extra scrotal.^[68]

d) Les maladies à médiation immune.

Les maladies à médiation immune regroupent le plus petit effectif de l'étude avec 29 cas, soit 3% des thrombocytopénies totales. Dans deux études similaires, cette catégorie représente de 5% à 8,1% de la population observée.^[14, 28] La prévalence de thrombocytopénies lors de maladies à médiation immune semble faible chez les chiens.

La distribution des différentes maladies à médiation immune varie d'une étude à l'autre. Deux tendances apparaissent : la première où, comme il est observé dans notre étude, les anémies et thrombocytopénies à médiation immune sont plus importantes que les thrombocytopénies isolées. D'autres auteurs n'ont même relevé que des anémies et thrombocytopénies à médiation immune.^[14] Et la deuxième où ce sont les thrombocytopénies isolées qui sont majoritaires dans cette catégorie.^[28, 38, 43]

La thrombocytopénie à médiation immune affecte en général des animaux d'âge moyen (6 ans). Elle touche les deux sexes mais elle est plus commune chez les femelles que chez les mâles. De plus, certains auteurs ont observé une prédisposition des Caniches, des Cockers Spaniels et des Bobtails.^[49]

Ces données épidémiologiques sont en partie vérifiées sur notre effectif puisque la moyenne d'âge est de 5,3 ans (SD \pm 3). Cependant, les mâles sont prédominants dans cette catégorie et aucune prédisposition raciale n'a été démontrée. Ceci peut s'expliquer par la taille réduite et donc peu représentative de notre effectif et surtout par le fait que nos statistiques ne concernent que les animaux ayant présentés des thrombocytopénies à médiation immune primaires ce qui n'était pas le cas des données épidémiologiques citées précédemment (thrombocytopénies à médiation immune primaires et secondaires).

(1) Les anémies et thrombocytopénies à médiation immune.

L'association d'une anémie et d'une thrombocytopénie à médiation immune, appelée syndrome d'Evans, a été diagnostiquée chez 15 chiens. A chaque fois, aucune cause n'a pu leur être rattachée.

Contrairement à des observations américaines où l'intensité du déficit plaquettaire lors de syndrome d'Evans est toujours sévère, la thrombocytopénie est ici modérée dans 66% (10/15) des cas.^[38, 43]

Les mâles semblent plus prédisposés à cette maladie. Cette tendance se retrouve dans les enquêtes du même type sans qu'une explication ne soit trouvée.^[38, 43]

(2) Les thrombocytopénies isolées à médiation immune.

La thrombocytopénie isolée à médiation immune a touché 6 animaux. L'intensité du déficit est marquée voire très marquée dans 5 cas. Cette caractéristique est constante dans les études semblables.^[1, 38, 43]

Aucune grande plaquette n'a été décelée sur nos frottis. Les mégathrombocytes sont pourtant un indicateur spécifique d'une activité thrombopoïétique accrue répondant à une destruction plaquettaire. Cependant, les microthrombocytes sont souvent corrélés à la présence d'une thrombocytopénie à médiation immune. Ils résulteraient d'une destruction préférentielle des plaquettes plus grosses et plus sensibilisées ou d'une fragmentation des plaquettes survenant lors de leur destruction par le système phagocytaire mononucléé.^[1, 41, 72] Nous n'avons pas pu vérifier cette dernière hypothèse car le volume plaquettaire moyen n'est pas mesuré lors de l'hémodiagramme de routine.

Les thrombocytopénies regroupées dans cette catégorie découlent toujours d'un diagnostic d'exclusion. Or, il arrive que des thrombocytopénies et plus particulièrement des thrombocytopénies d'origine infectieuse (Ehrlichiose, virus) se déclarent chez un individu et soient ensuite entretenues par un processus immun. Après plusieurs accès ou une période de stimulation importante, il existe toujours une thrombocytopénie sans que l'agent infectieux soit mis en évidence. Dans ce cas, seuls certains test comme une P.C.R pourrait encore relier la cause à la conséquence. Cependant ce test n'a pas été utilisé dans cette étude.

e) Les autres causes de thrombocytopénies.

(1) Les traumatismes et les hémorragies.

Les traumatismes et les hémorragies sont la deuxième cause de thrombocytopénies toutes causes confondues avec 7,5% (63/836) de l'effectif total (Annexe 2). Dans une étude rétrospective sur 987 thrombocytopénies, cette catégorie représente 10% (99/987) de la population étudiée et constitue la troisième cause de thrombocytopénie.^[28] Les traumatismes et les hémorragies représentent donc une part importante des thrombocytopénies cependant peu d'études s'y intéressent. Il est vrai que les mécanismes sont simples (consommation plaquettaire) et que dans la plupart des cas la thrombocytopénie est modérée et transitoire, le temps que des phénomènes compensatoires se mettent en place. De plus, c'est toujours l'hémorragie qui est à l'origine du déficit plaquettaire et non l'inverse comme on peut l'observer dans d'autres affections.

Une anémie accompagne la thrombocytopénie dans 44% (29/63) des cas et peut aussi s'expliquer par une perte importante de sang. Les leucocytoses, les neutrophilies, les éosinopénies, les lymphopénies et les monocytoses présentes dans les hémogrammes sont caractéristiques d'une formule de stress liée le plus souvent aux circonstances brutales et anxiogènes à l'origine des traumatismes et des hémorragies.

Neuf C.I.V.D se sont déclarées dont 4 cas suite à des actes chirurgicaux.

(2) Les insuffisances fonctionnelles et métaboliques.

L'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont les insuffisances fonctionnelles et métaboliques prédominantes dans ce groupe. Grindem et al ont abouti aux mêmes observations dans leur enquête épidémiologique.^[28]

Le rein est l'organe dont la défaillance a provoqué le plus de thrombocytopénie avec 63% (19/30) des cas de cette catégorie. L'origine de la thrombocytopénie est diverse. Tout d'abord, lorsque l'insuffisance rénale est compliquée par un syndrome néphrotique, la fuite urinaire de substances telles que l'antithrombine III et l'albumine conduit à un état d'hypercoagulabilité très consommateur en plaquette. Dans les cas non compliqués, l'insuffisance rénale (I.R.) amène, au contraire, l'organisme à un état d'hypocoagulabilité. Une thrombocytopathie s'installe et provoque à terme une thrombocytopénie par perte de plaquettes au travers des brèches vasculaires non colmatées. L'accumulation des toxines urémiques est responsable du dysfonctionnement des plaquettes : l'urémie induit un déséquilibre entre la synthèse de prostacycline (PGI_2) et de thromboxane (TXA_2) inhibant l'agrégation plaquettaire. Les peptides de faibles poids moléculaires exprimant une séquence dite GRD, nombreux lors d'I.R., présentent une affinité particulière pour les intégrines $\alpha_{IIb}\beta_3$ des surfaces essentielles pour l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. L'augmentation de l'activation par la thrombine et la plasmine conduit à une synthèse accrue de PGI_2 et de NO, inhibiteurs de l'hémostase ainsi qu'à la dégradation du facteur de VonWillebrand et de ses récepteurs plaquettaires.^[15, 16] Ne connaissant ni l'origine des insuffisances rénales ni leur stade d'évolution, il est impossible de vérifier ces mécanismes dans notre étude.

Toutes les C.I.V.D. de cette catégorie sont liées à une insuffisance rénale. Il est possible que les dommages vasculaires secondaires au syndrome urémique soient le point de départ de cette réaction en chaîne de l'hémostase.

L'insuffisance hépatique (I.H.) est responsable de 8 cas de thrombocytopénies. L'intensité de la thrombocytopénie est modérée pour 7 cas. Le déficit plaquettaire s'explique

en partie par des phénomènes de séquestration hépatique mais surtout par des prédispositions hémorragiques de l'organisme. La diathèse hémorragique lors d'I.H. est à rattacher à une biosynthèse hépatique défailante (facteurs de la coagulation, inhibiteurs de la coagulation, ...) ou aberrante (fibrinogène, ...), à une clairance hépatique inadéquate (produits de dégradation de la fibrine, ...) et à une thrombocytopathie (baisse du nombre de glycoprotéine Ib sur la surface plaquettaire).^[16, 39]

(3) Les intoxications iatrogènes et accidentelles.

Les anti-vitamines K constituent la cause toxique de thrombocytopénie la plus fréquente avec 7 cas. L'intensité du déficit plaquettaire est moyenne pour 3 chiens et modérée pour les 4 autres. Cette tendance se retrouve dans 2 études sur les thrombocytopénies induites par des empoisonnements aux rodenticides : Les thrombocytopénies sont généralement légères et transitoires mais peuvent être très marquées dans les intoxications sévères.^[47, 67] La diminution de la numération plaquettaire résulte principalement des hémorragies secondaires à une hémostase défailante (inhibition de la synthèse de facteurs de coagulation actifs par les anti-vitamines K).

L'adriamycine (Adriblastine) est responsable de 3 cas de thrombocytopénie. Cette substance est souvent employée en chimiothérapie cancéreuse car son spectre d'activité s'étend des leucémies aux tumeurs solides. Elle a une très forte affinité pour l'ADN cellulaire dont elle perturbe la synthèse et la transcription. L'adriamycine peut entraîner une hypoplasie voire une aplasie médullaire dose-dépendante et réversible se traduisant en outre par une thrombocytopénie.^[52] Cependant, même si l'intoxication ne fait aucun doute, il est difficile de connaître la part de l'adriamycine et celle des tumeurs traitées dans les thrombocytopénies observées.

Les mécanismes ayant conduit à une thrombocytopénies dans les autres cas d'intoxication ne sont pas connus. On peut, tout de même, suspecter l'intervention de phénomènes d'hypersensibilité à l'origine de destruction plaquettaire.^[32]

(4) Les thrombocytopénies asymptomatiques et idiopathiques.

Les Cavaliers King Charles sont les seuls chiens pour lesquels une thrombocytopénie asymptomatique et idiopathique a été diagnostiquée dans notre étude. Cette race semble prédisposée à ce genre d'anomalies hématologiques puisqu'une enquête suédoise portant sur 102 Cavaliers King Charles sains avait trouvé une numération plaquettaire (effectuée manuellement) inférieure à $100 \cdot 10^9/L$ chez 31% d'entre eux.^[22] Aucun signe clinique n'est visible et aucune cause ne peut être rattachée à ce déficit plaquettaire. Les frottis sanguins sont très riches en mégathrombocytes sans que l'on puisse faire le lien avec des phénomènes de destruction et de compensation médullaire qui y sont généralement corrélés. Certains auteurs pensent d'ailleurs qu'une partie des thrombocytopénies serait due à une erreur analytique liée à la sous estimation du nombre de plaquette par les appareils automatisés qui ne prennent pas en compte les plaquettes volumineuses, nombreuses dans cette race.

Bien qu'aucune macrothrombocytopénie congénitale n'ait été rapportée jusqu'à maintenant, des auteurs avancent l'hypothèse qu'il s'agirait d'un désordre congénital spécifique aux Cavaliers King Charles semblables à ceux observés dans de rares cas chez l'homme et chez le rat.^[70]

Des enquêtes épidémiologiques ont permis d'identifier d'autres races telles que les Greyhound et les Shiba Inu qui, comme les Cavaliers King Charles, présentent, de manière

asymptomatique et idiopathique, des numérations plaquettaires plus basses que la moyenne. Cependant, notre étude n'a recensé aucun animal appartenant à ces races dans l'effectif de chiens thrombocytopéniques.^[46]

f) Les thrombocytopénies d'origine non déterminée.

Des thrombocytopénies ont été reliées à une cardiomyopathie décompensée dans 7 cas. L'origine du déficit n'est pas connue mais on peut supposer que les perturbations hémodynamiques (stase, hypertension congestive, endocardiose, ...) et l'anoxie secondaires à la décompensation contribuent à une séquestration de plaquette dans le foie, la veine porte et la rate ainsi qu'une consommation accrue en favorisant l'altération de la paroi des vaisseaux.^[11] Les traitements administrés lors de cardiomyopathie sont aussi suspectés.

L'épilepsie a été associée à 4 cas de thrombocytopénies sans qu'une cause précise soit mentionnée. Les soupçons se portent sur le phénobarbital qui est utilisé pour traiter l'épilepsie. Cette substance médicamenteuse pourrait comme d'autres anticonvulsivants générer une thrombocytopénie liée entre autre à une séquestration plaquettaire splénique mais tous les mécanismes ne sont pas encore connus.^[16, 32]

3.3. Jugement de la qualité et de la validité des résultats.

De nombreux animaux rencontrés dans cette étude ont présenté une thrombocytopénie sans que des signes cliniques hémorragiques soient apparus. Il est envisageable qu'au cours de ces 6 ans que couvre l'enquête, des cas de thrombocytopénies n'aient pas été détectés. En outre, parmi les animaux comptabilisés aux entrées des cliniques de l'E.N.V.T, figurent les chiens malades mais aussi les chiens présentés pour une vaccination ainsi que ceux amenés pour une chirurgie de convenance. Ce mode de dénombrement insère une proportion non négligeable d'animaux sains parmi les animaux que nous avons considérés comme malades. De plus, les statistiques relatives aux admissions montrent qu'un même chien est présenté en moyenne 1,4 fois par an. Un animal malade peut être recensé plusieurs fois alors qu'il s'agit d'un suivi de la même maladie. L'addition de ces trois éléments accentue la sous estimation de la prévalence de la thrombocytopénie canine à l'E.N.V.T basée sur le total des admissions.

Certaines affections comme, par exemple, la babésiose donne lieu préférentiellement à une numération plaquettaire. Il existe donc un risque d'introduire un biais en favorisant une sur-représentation de cette maladie par rapport à d'autres causes où la thrombocytopénie est souvent une découverte fortuite.

L'intensité de la thrombocytopénie de la population observée est, dans 43% (363/836), modérée (i.e., comprise entre 150 et 199 $10^9/L$). Il est possible que, parmi ces animaux, certains chiens aient été classés comme thrombocytopénique alors qu'il s'agissait uniquement d'une erreur sous estimant le nombre réel de plaquettes. En effet, plusieurs artéfacts peuvent modifier une numération plaquettaire et ainsi amener à une interprétation erronée : Lors d'une prise de sang, le site, la quantité et la qualité de la ponction peuvent influencer sur le nombre de plaquettes présentes (activation et consommation des plaquettes). De plus, si une faible agitation du tube de sang peut conduire à une consommation de plaquette par mauvaise diffusion de l'anticoagulant, une agitation trop énergique peut provoquer une destruction cellulaire. Enfin, les méthodes de comptage peuvent amener à sous évaluer le nombre total de plaquette. Ainsi, un comptage manuel ne donne qu'un résultat approximatif de la valeur réelle et un comptage automatique peut être modifié par la présence de mégathrombocytes ou de plaquettes agrégées qu'il n'assimile pas à des plaquettes. Il aurait été donc nécessaire de contrôler systématiquement par la réalisation de frottis sanguin et de suivi hématologique la

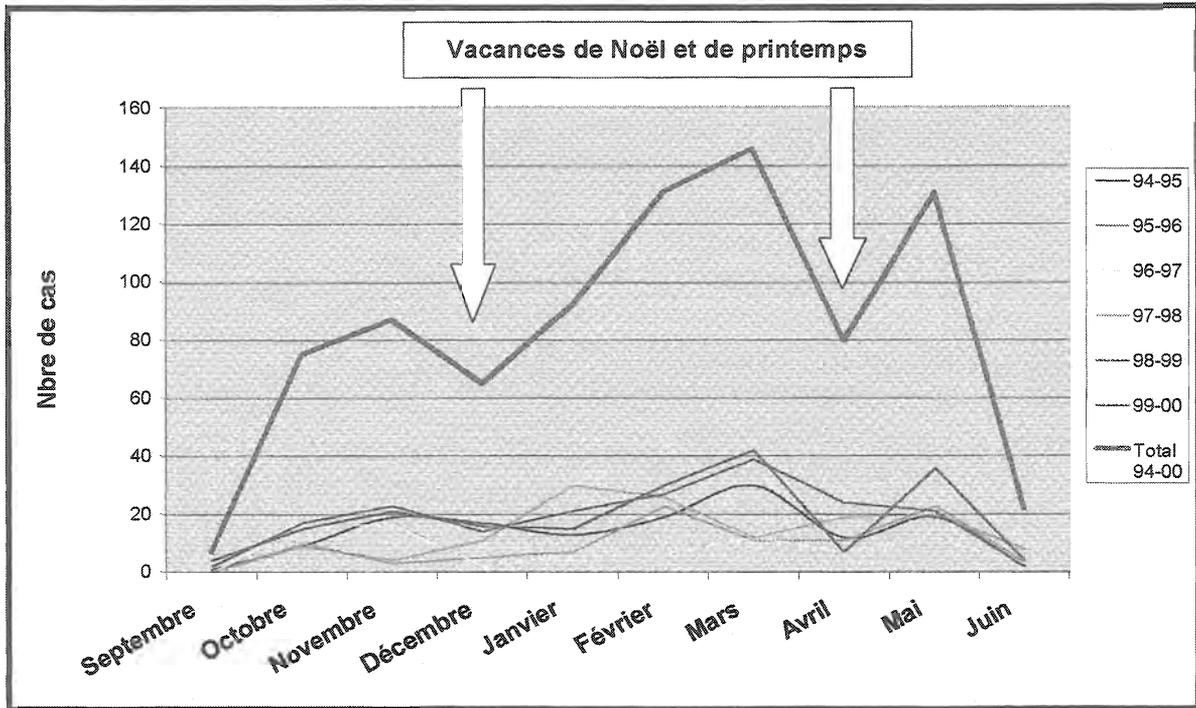


Figure 12. Répartition des cas de thrombocytopenies selon les mois.

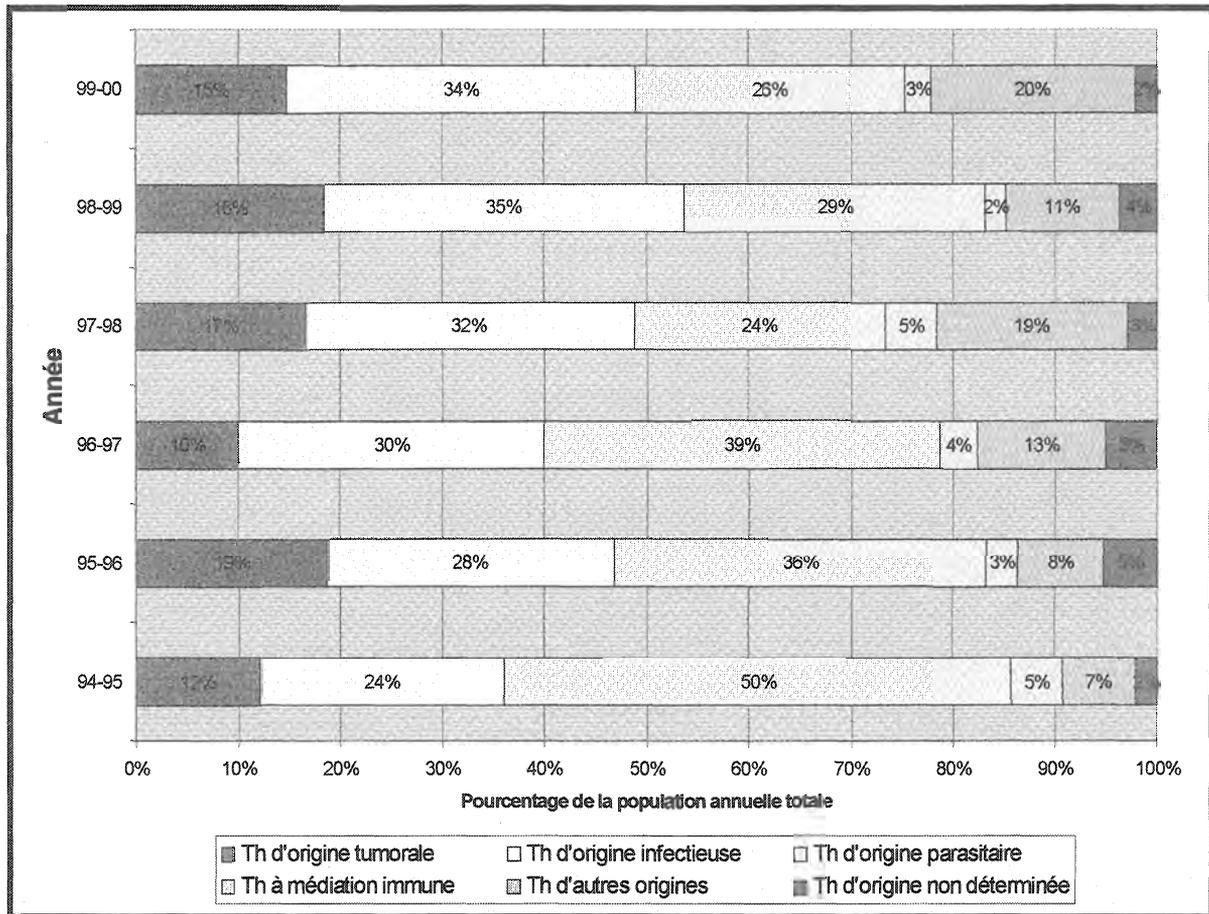


Figure 13. Proportion de chaque catégorie de thrombocytopenie par année d'étude.

vraisemblance de toutes les thrombocytopénies observées afin d'exclure les animaux faux positifs. Cependant, cette remarque n'est pas toujours applicable en clinique.

Dans cette enquête, la période d'étude s'étend de 1994 à 2000. Cependant, cet intervalle est discontinu puisque, pour des raisons administratives, les cliniques sont fermées 4 mois par an (3 mois en été, 15 jours à Noël et 15 jours à Pâques). Ainsi, le caractère saisonnier de ces interruptions a pu amplifier la part de certaines maladies comme, par exemple, la babésiose qui s'exprime rarement l'été dans notre région (Figure 12).

De plus, au cours de la même période, le laboratoire d'hématologie du service de médecine interne de l'E.N.V.T a réalisé en collaboration avec des étudiants des programmes d'étude sur des thèmes divers comme l'hématologie du chien âgé ou certaines caractéristiques hématologiques présentes lors d'affection spécifique (babésiose). On peut alors penser que les hémogrammes effectués spécialement aient pu modifier la proportion de certaines catégories de chien ou de maladies (babésiose, tumeur, ...) (Figure 13).

Conclusion.

A partir du recensement des thrombocytopénies observées chez le chien à l'E.N.V.T de 1994 à 2000, nous avons pu apprécier la fréquence de cette anomalie hématologique. Sa prévalence varie de 2,3% à 10% selon que l'on se base sur les admissions ou les hémogrammes pour son estimation.

Cette étude a permis également de répertorier les affections et les maladies jugées responsables de thrombocytopénie. La classification des chiens selon les groupes étiologiques à l'origine de déficit plaquettaire a révélé la répartition suivante : 33% (276/836) de thrombocytopénies d'origine parasitaire, 31% (262/836) de thrombocytopénies d'origine infectieuse, 15% (129/836) de thrombocytopénies d'origine tumorale, 3% (28/836) de thrombocytopénies à médiation immune, 14% (113/836) de thrombocytopénies d'origines diverses et 3% (27/836) de thrombocytopénies d'origine non déterminée. Il aurait été aussi intéressant d'aborder les thrombocytopénies selon un angle de vue différent en essayant d'apprécier la fréquence de cette anomalie au cours de maladies données (babésiose, lymphome, ...) ou dans un groupe donné (Cavalier King Charles).

En outre, ce recensement a contribué à l'identification de causes de thrombocytopénies non citées classiquement telles que certaines affections organiques (insuffisances rénales, cardiomyopathies) ou certaines maladies digestives (infiltrations éosinophiliques ou lymphoplasmocytaires). Une exploration plus spécifique et une étude approfondie des cas de thrombocytopénies associés à ces affections et maladies moins courantes permettraient d'en éclairer les mécanismes physiopathologiques comme, par exemple, la possibilité d'effets secondaires des traitements lors de cardiomyopathie ou bien l'implication éventuelle de phénomènes à médiation immune lors d'infiltration digestive.

A travers cette enquête, nous avons pu apprécier les caractères particuliers de la thrombocytopénie, associée ou non à d'autres modifications hématologiques, en fonction de la cause. Ces observations apportent des informations précieuses à l'élaboration de diagnostics. Pour bénéficier d'une vision plus complète, nous aurions dû également aborder l'association entre la thrombocytopénie et les manifestations cliniques d'une part et la relation entre la thrombocytopénie et le motif de la demande de l'hémogramme d'autre part. Cependant, des contraintes de temps et de gestion de données (absence ou manque d'uniformité des données) ne nous ont pas permis de réaliser cette approche des thrombocytopénies.

L'analyse des 836 cas de thrombocytopénies canine a mis en évidence 2 éléments particuliers : la présence d'une C.I.V.D dans 5,7% (48/836) des cas et d'une pancytopenie dans 9,6% (81/836) des cas. La C.I.V.D apparaît comme un mécanisme non négligeable à l'origine de déficit plaquettaire. De plus, dans cette enquête, pour chaque cas, nous n'avons pris en compte que l'hémogramme relatif à la première numération plaquettaire inférieure au seuil fixé. Or, la C.I.V.D est plutôt une complication tardive d'une maladie ou d'une affection primitive. Nous avons dû exclure des animaux où la C.I.V.D. était venu aggraver une thrombocytopénie déjà existante. Sa fréquence parmi les chiens thrombocytopéniques est donc sous estimée. La pancytopenie, quant à elle, constitue une anomalie de fréquence relativement importante dans cette population de chiens thrombocytopéniques. Cependant l'interprétation de ces données nécessiterait des informations plus précises sur l'état des animaux concernés (ponction de moelle osseuse, suivi hématologique, réponse au traitement).

Enfin, la conduite de cette enquête a mis en évidence plusieurs difficultés. Le recueil des données fut fastidieux puisqu'il a fallu croiser plusieurs bases de données sur support papier détenues par différents services afin de sélectionner les cas concernés, compléter les informations des dossiers et gérer les incohérences. La mise en place de base de données informatiques croisées ou non permettrait sûrement d'effectuer des recherches simplifiées et rapides et ainsi d'exploiter au mieux les informations recueillies au sein de cet établissement hospitalier. La classification des cas de thrombocytopénies en fonction de groupes étiologiques fut parfois difficile car la cause à l'origine du déficit plaquettaire observé pouvait être multiple ou bien, au contraire, indéterminée malgré les examens réalisés. La décision fut alors arbitraire et sujette à discussion. La mise au point en vue d'une utilisation plus courante de nouveau test tels que la P.C.R (pour le diagnostic de l'ehrlichiose (*Ehrlichia canis* et *Ehrlichia platys*), de la leishmaniose, de la leptospirose, ...) et la détection des anticorps antiplaquettes permettraient d'affiner un diagnostic souvent difficile à établir mais aussi d'appréhender les mécanismes en jeu afin d'appliquer une thérapeutique adéquate lors de thrombocytopénies canines.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, M. BONNES, Directeur par intérim de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

M. VERDIER Grégory

a été admis(e) sur concours en : 1995

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 8 juillet 1999

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Jean-François GUELFI, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

déclare que j'ai lu la thèse de :

M. VERDIER Grégory

intitulée :

"Les thrombocytopenies du chien : Etude rétrospective de 836 cas examinés à l'E.N.V.T. de 1994 à 2000.

et que je prends la responsabilité de l'impression.

Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Professeur Jean-François GUELFI

Vu :
Le Directeur par intérim
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

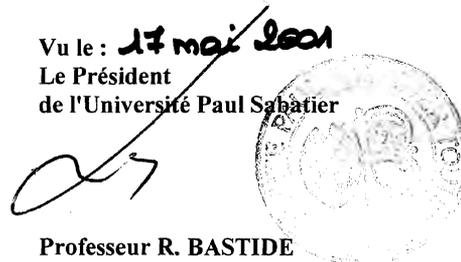


Professeur Jean-Benoît BONNES

Vu :
Le Président de l'Esc
Professeur ELISABETH ARLET - SUAU
Service de Médecine Interne
CLINIQUE DIEULAFOY
HÔPITAL PURPAN
F - 31059 TOULOUSE CEDEX

Professeur Elisabeth ARLET-SUAU

Vu le : **17 mai 2001**
Le Président
de l'Université Paul Sabatier



Professeur R. BASTIDE

Bibliographie.

1. **AUBERT, I., DAMINET, S.**
Diagnostic de la thrombocytopénie à médiation immunitaire : revue de littérature et étude rétrospective.
Med. Vet. Que., 1996, **26**, 4, 152-3.
2. **AXTHELM, M.K., KRAKOWKA, S.**
Canine distemper virus induced thrombocytopenia.
Am. J. Vet. Res., 1987, **48**, 8, 1269-75.
3. **BLUE, J.T.**
Disorders of the spleen.
In: MORGAN, R.V.
Handbook of small animal practice. 3^{ème} édition.
Philadelphia : W.B. Saunders Compagny, 1997, 730-7.
4. **BOLT, G., MONRAD, J., KOCH, J., JENSEN, A.L.**
Canine angiostrongylosis: a review.
Vet. Rec., 1994, **135**, 15, 447-452.
5. **BOUDREAUX, M.K.**
Platelets and coagulation. An update.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 1996, **26**, 5, 1065-87.
6. **BREITSCHWERDT, E.B.**
Infectious thrombocytopenia in dogs.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 1988, **10**, 10, 1177-90.
7. **BURROWS, C.F.**
Gastric disease.
In : THOMAS, D.A., SIMPSON, J.W., HALL, E.J.
Manual of canine and feline gastroenterology. 1^{ère} édition.
Cheltenham : BSAVA, 1996, 90-113.
8. **CABASSU, J.P., GERVAIS, P., SEGURET, N. et al.**
Bilan biologique chez le chien leishmaniose.
Prat. Med. Chir. Anim. Cie., 1988, Numéro special 5, 35-41.
9. **CAIN, R., FELDMAN, B.F., KAWAKAMI, T.G., JAIN, N.C.**
Platelet dysplasia associated with megakarioblastic leukemia in a dog.
J. Am. Vet. Med. Ass., 1986, **188**, 5, 529-30.
10. **CALVERT, C.A.**
Cardiovascular infections.
In: GREENE, C.E.
Infectious disease of dog and cat. 2^{nde} édition.
Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1998, 567-82.
11. **CATALFANO, J.L., DODDS, W.J.**
Hereditary and acquired thrombopathias.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 1988, **18**, 1, 185-93.
12. **CHABANNE, L., PEYRONNET, L., FOURNEL, C., MEYER, F., RIGAL, D.**
Les groupes sanguins des carnivores domestiques. Transfusion et maladies hémolytiques néonatales.
Point Vet., 1994, **25**, 157, 819-32.
13. **CHISHOLM-CHAIT, A.**
Mechanisms of thrombocytopenia in dogs with cancer.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 2000, **22**, 11, 1006-17.

- 14. COCKBURN, C., TROY, G.C.**
A retrospective study of sixty-two cases of thrombocytopenia in the dog.
Southwest. Vet., 1986, **37**, 2, 133-41.
- 15. DE GOPEGUI, R.R., FELDMAN, B.F.**
Acquired and inherited platelet dysfunction in small animals.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 1998, **20**, 9, 1039-52.
- 16. DE GOPEGUI, R.R., FELDMAN, B.F.**
Platelets and von Willebrand's disease.
In: ETTINGER, S.J, FELDMAN, E.C.
Textbook of veterinary internal medicine. 5^{ème} edition.
Philadelphia: WB Saunders Compagny, 2000, 1817-28.
- 17. DELOBEL, J.**
Thrombopénies (à l'exception des purpuras thrombopéniques idiopathiques et des purpuras thrombotiques thrombocytopéniques).
Encycl. Méd. Chir., Paris, Elsevier, Hématologie, 13-020-B-10, 1997, 7p.
- 18. DELVERDIER, M.**
La coagulation intra-vasculaire disséminée.
Cours d'anatomie pathologique, 1997, E.N.V.T.
- 19. DiFRUSCIA, R.**
Immuno-physio-pathologies chez les petits animaux : thrombocytopénies et lupus érythémateux.
Med. Vet. Que., 1996, **26**, 3, 85-7.
- 20. DOLIGER, S.**
Cancers et troubles de l'hémostase.
Point Vet., 1996, **28**, 179, 721-7.
- 21. DORN, C.R, PRIESTER, W.A.**
Epidemiology.
In: THEILEN, G.H., MADEWELL, B.R.
Veterinary cancer medicine. 2^{nde} edition.
Philadelphia: Lea & Febriger, 1987, 27-52.
- 22. EKSEEL, P., HÄGGSTRÖM, J., KVART, C., KARLSSON, A.**
Thrombocytopenia in the Cavalier King Charles Spaniel.
J. Small Anim. Pract., 1994, **34**, 153-5.
- 23. FAYET, G., PAGES, J.P., TROUILLET, J.L.**
Babésiose canine : résultats d'une enquête réalisée auprès de 700 vétérinaires praticiens.
Prat. Med. Chir. Anim. Cie., 1986, **21**, 2, 69-72.
- 24. FELDMAN, B.F., THOMASON, K.J., JAIN, N.C.**
Quantitative platelet disorders.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 1988, **18**, 1, 35-49.
- 25. GOULD, M., MCINNES, E.L.**
Immune-mediated thrombocytopenia associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in a dog.
J. Small Anim. Pract., 1999, **40**, 227-32.
- 26. GREENE, C.E., APPEL, M.J.**
Canine distemper.
In: GREENE, C.E.
Infectious disease of dog and cat. 2^{nde} edition.
Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1998, 9-21.

- 27. GREENE, C.E., MILLER, M.A., BROWN, C.A.**
 Leptospirosis.
 In: GREENE, C.E.
 Infectious disease of dog and cat. 2nd edition.
 Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1998, 273-81.
- 28. GRINDEM, C.B., et al.**
 Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: a report on 987 cases.
Vet. Clin. Pathol., 1991, **20**, 2, 38-43.
- 29. GRINDEM, C.B., BREITSCHWERDT, E.B., CORBETT, W.T., et al.**
 Thrombocytopenia associated with neoplasia in dogs.
J. Vet. Inter. Med., 1994, **8**, 6, 400-5.
- 30. GRINDEM, C.B., BREITSCHWERDT, E.B., PERKINS, P.C. et al.**
 Platelet associated immunoglobulin (antiplatelet antibody) in canine rocky montain spotted fever and ehrlichioses.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1999, **35**, 56-61.
- 31. HAMMER, A.S, COUTO, C.G, SWARDSON, C., GETZY, D.**
 Hemostatic abnormalities in dogs with hemangiosarcoma.
J. Vet. Inter. Med., 1991, **5**, 11-4.
- 32. HANDAGAMA, P., FELDMAN, B.F.**
 Thrombocytopenia and drugs.
Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract., 1988, **18**, 1, 51-65.
- 33. HARREL, K.A., KRISTENSEN, A.T.**
 Canine transfusion reactions and their management.
Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract., 1995, **25**, 6, 1333-61.
- 34. HELFAND, S.C.**
 Platelets and neoplasia.
Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract., **18**, 1, 131-55.
- 35. HESS, R.S., SAUNDERS, M., VAN WINKLE, T.J, SHOFER, F.S, et al.**
 Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995).
J. Am. Vet. Med. Ass., 1998, **213**, 5, 665-70.
- 36. HOSKINS, J.D.**
 Canine viral enteritis.
 In: GREENE, C.E.
 Infectious disease of dog and cat. 2nd edition.
 Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1998, 40-9.
- 37. IHRKE, P.J.**
 Bacterial infections on the skin.
 In: GREENE, C.E.
 Infectious disease of dog and cat. 2nd edition.
 Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1998, 541-7.
- 38. JACKSON, M.L., KRUTH, S.A.**
 Immune mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia in the dog: a retrospective study of 55 cases diagnosed from 1969 though 1983 at the western college of veterinary medicine.
Can. Vet. J., 1985, **26**, 245-50.

- 39. JAIN, N.C.**
Coagulation and its disorders.
In: JAIN, N.C.
Essentials of veterinary hematology. 1^{ère} édition
Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 82-104.
- 40. JAIN, N.C.**
Comparative hematology of common domestic animals.
In: JAIN, N.C.
Essentials of veterinary hematology. 1^{ère} édition.
Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 19-53.
- 41. JAIN, N.C.**
The platelets.
In: JAIN, N.C.
Essentials of veterinary hematology. 1^{ère} édition
Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 105-32.
- 42. JONES, B.-E.V.**
Platelet aggregation in dogs after live-virus vaccination.
Acta. Vet. Scand., 1984, **25**, 504-9.
- 43. KOHN, B., ENGELBRECHT, R., LEIBOLD, W., GIGER, U.**
Clinical findings, diagnostics in primary and secondary immune mediated thrombocytopenia in the dog.
Kleintierpraxis, 2000, **12**, 893-907.
- 44. KOUTINAS, A.L., POLIZOPOULOU, Z.S., et al**
Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective of 158 cases (1989-1996).
J. Am. Anim; Hosp. Ass., 1999, **35**, 5, 376-83.
- 45. KRISTENSEN, A.T., WEISS, D.J., KLAUSNER, J.S.**
Platelet dysfunction associated with immune mediated thrombocytopenia in dogs.
J. Vet. Inter. Med., 1994, **8**, 5, 323-7.
- 46. LEWIS, D.C.**
Disorders of platelet number.
In: DAY, M., MACKIN, A., LITTLEWOOD, J.
Manual of canine and feline haematology and transfusion medicine.
Quedgeley: BSAVA, 2000, 183-95.
- 47. LEWIS, D.C., BRUYETTE, D.S., KELLERMAN, D.L., SMITH, S.A.**
Thrombocytopenia in dogs with anticoagulant rodenticide induced hemorrhage: eight cases (1990-1995).
J. Am. Anim; Hosp. Ass., 1997, **33**, 417-22.
- 48. LOBETTI, R.G**
Canine babesiosis.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 1998, **20**, 4, 418-31.
- 49. MACKIN, A.**
Canine immune mediated thrombocytopenia: part 1.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 1995, **17**, 3, 353-64.
- 50. MACKIN, A.**
Canine immune mediated thrombocytopenia: part 2.
Compend. Contin. Educ. Pract. Vet., 1995, **17**, 4, 515-35.

- 51. MADEWEL, B.R.**
Hematological and bone marrow cytological abnormalities in 75 dogs with malignant lymphoma.
J. Am. Anim. Hosp. Ass., 1986, **22**, 235-40.
- 52. MAGNOL, J.P., MARCHAL, T. et al.**
Cancérologie clinique du chien. 1^{ère} édition.
Lezay : Pairault, 1998, 426 p.
- 53. MARTY, P., LE FICHOUX, Y.**
Epidémiologie de la leishmaniose dans le Sud de la France.
Prat. Med. Chir. Anim. Cie., 1988, Numéro special 5, 11-5.
- 54. MENON, M.A., MICKELSEN, W.D**
Diagnosis and treatment of closed-cervix pyometra in a bitch.
J. Am. Vet. Med. Ass. 1993, **203**, 4, 509-12.
- 55. MOREAU, Y., LAURENT, N., MARTINOD, S. et al.**
Immunologie- Immunopathologie et essais d'immunoprévention de la piroplasmose canine.
Prat. Med. Chir. Anim. Cie., 1986, **21**, 2, 85-95.
- 56. MORENO, P., LUCENA, R., GINEL, P.J.**
Evaluation of primary haemostasis in canine leishmaniasis.
Vet. Rec., 1998, **142**, 4, 81-83.
- 57. NEER, T.M., HARVEY, J.W., LAPPIN, M.R.**
Ehrlichiosis.
In: GREENE, C.E.
Infectious disease of dog and cat. 2^{nde} édition.
Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1998, 139-54.
- 58. NISKANEN, M., THRUSFIELD, M.V.**
Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs.
Vet. Rec., 1998, **143**, 18, 493-8.
- 59. O'KEEFE, D.A, COUTO, C.G., BURKE-SCHWARTZ, C., JACOBS, R.**
Systemic mastocytosis in 16 dogs.
J. Vet. Inter. Med., 1987, **1**, 75-80.
- 60. PAGES, J.P., TROUILLET, J.L.**
Thrombocytopénie dans la babésiose du chien.
Prat. Med. Chir. Anim. Cie., 1984, **19**, 3, 222-7.
- 61. PAGES, J.P., VIDOR, E., TROUILLET, J.L et al.**
Description clinique, hématologique et sérologique de 133 cas de babésiose canine.
Prat. Med. Chir. Anim. Cie., 1990, **25**, 1, 89-97.
- 62. PATERSON, S., BOYDELL, P., PIKE, R.**
Systemic histiocytosis in Bernese mountain dog.
J; Small Anim. Pract., 1995, **36**, 233-6.
- 63. PELLERIN, J.L., FOURNEL, C., CHABANNE, L.**
Les anémies hémolytiques auto-immunes des carnivores domestiques.
Point Vet., 1994, **26**, 162, 343-52.
- 64. SCHELLING, C.G., GREENE, C.E., PRESTWOOD, A.K., TSANG, V.W.**
Coagulation abnormalities associated with acute *Angiostrongylus vasorum* infection in dogs.
Am. J. Vet. Res., 1986, **47**, 12, 2669-73.

- 65. SEVLIUS, E., TIDHOLM, A., THOREN-TOLLING, K.**
Pyometra in the dog.
J. Am. Anim. Hosp. Ass., 1990, **26**, 33-8.
- 66. SHAKESPEARE, A.S.**
The incidence of canine babesiosis amongst sick dogs presented to the Onderstepoort Veterinary Academic Hospital.
J. S. Afr. Vet. Assoc., 1995, **66**, 4, 247-50.
- 67. SHEAFOR, S.E., COUTO, G.C.**
Anticoagulant rodenticide toxicity in 21 dogs.
J. Am. Anim. Hosp. Ass., **35**, 38-46.
- 68. SHERDING, R.G., WILSON, G.P, KOCIBA, G.J.**
Bone marrow hypoplasia in eight dogs with sertoli cell tumor.
J. Am. Vet. Med. Ass., 1981, **178**, 5, 497-501.
- 69. SLAPPENDEL, R.J, FERRER, L.**
Leishmaniasis.
In: GREENE, C.E.
Infectious disease of dog and cat. 2nd edition.
Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1998, 450-7.
- 70. SMEDILE, L.E., HOUSTON, D.M., TAYLOR, S.M., POST, K., SEARCY, G.P.**
Idiopathic, asymptomatic thrombocytopenia in Cavalier King Charles Spaniels: 11 cases (1983-1993).
J. Am. Anim. Hosp. Ass., 1997, **33**, 5, 411-5.
- 71. STOCKHAUS, C., KHON, B., RUDOLPH, R., BRUNNBERG, L., GIGER, U.**
Correlation of haemostatic abnormalities with tumour stage and characteristics in dogs with mammary carcinoma.
J. Small Anim. Pract., 1999, **40**, 326-31.
- 72. SULLIVAN, P.S., MANNING, K.L., McDONALD, T.P.**
Association of mean platelet volume and bone marrow megakaryocytopoiesis in thrombocytopenic dogs: 60 cases (1984-1993).
J. Am. Vet. Med. Ass., 1995, **206**, 3, 332-4.
- 73. TABAODA, J.**
Canine babesiosis.
In: BONAGURA, J.D., KIRK, R.W.
Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice. 12^{eme} edition
Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1995, 315-9.
- 74. TABOADA, J.**
Babesiosis.
In: GREENE, C.E.
Infectious disease of dog and cat. 2nd edition.
Philadelphia: W.B. Saunders Compagny, 1998, 473-81.
- 75. TVEDTEN, H.**
Anomalies des leucocytes.
In: WILLARD, M.D, TVEDTEN, H., TURNWALD, G.H.
Le laboratoire en clinique Vétérinaire.
Paris : Maloine, 1993, 81-125.
- 76. VALLADARES, J.E et al.**
Study of haemostatic disorders in experimentally induced leishmaniasis in Beagle dogs.
Res. Vet. Sci., 1998, **64**, 3, 195-8.

77. VAN ZYL, M.

An analysis of hospitalised cases of canine babesiosis.
Proc. 19th World Small Anim. Vet. Assoc. Cong., 1994, 778 p.

78. WESKSLER, B.B.

In: GALLIN, J.I, GOLDSTEIN, I.M., SNYDERMAN, R.
Inflammation: Basic principles and clinical correlates.
New York: Raven Press, 1992, 727-46.

79. WHEATON, L.G., JOHNSON, A.L., PARKER, A.J., KNELLER, S.K.

Results and complications of surgical treatment of pyometra: a review of 80 cases.
J. Am. Anim; Hosp. Ass., 1989, **25**, 563-8.