

Table des matières

INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE : Les éléments figurés sanguins et leurs atteintes. Etiologie et répartition des causes toxiques selon les appels reçus au CNITV de Lyon entre 1991 et 2004.....	19
I La numération formule sanguine :.....	19
I A Numération formule sanguine chez l'animal sain	19
I B Modifications de la numération formule sanguine : répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)	20
I B 1 Chez le chien	20
I B 2 Chez le chat	20
II Modifications de l'hémogramme :.....	21
II A Erythropoïèse et durée de vie des hématies dans les conditions physiologiques..	21
II B Modifications morphologiques des hématies	22
II C L'anémie : caractéristiques et diagnostic différentiel des anémies non hémolytiques	25
II C 1 Caractéristiques d'une anémie	25
II C 2 Anémie non régénérative	25
II C 3 Anémie régénérative par perte sanguine.....	26
II D Les hématies face à l'oxydation et l'hémolyse	27
II D 1 Les systèmes de défense antioxydante	27
II D 2 La méthémoglobine	28
a) Définition	28
b) Conséquences.....	29
c) Répartition des appels reçus au CNITV sur la période 1991-2004.....	29
d) Diagnostic	31
e) Traitement	31
II D 3 Les corps de Heinz.....	33
a) Définition	33
b) Conséquences.....	33
c) Prévention, traitement	34
II D 4 Les eccentrocytes	35
a) Définition	35
b) Conséquences.....	35
II D 5 L'anémie régénérative par hyperhémolyse.....	35
III Modifications du leucogramme :.....	38
III A Myélopoïèse et durée de vie des leucocytes.....	38
III B Modifications qualitatives des leucocytes	39
III C Altérations quantitatives des leucocytes	40
III C 1 Leucocytose : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004).....	40
III C 2 Leucopénie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)	41
III D Altérations quantitatives des neutrophiles	42
III D 1 Neutropénie	42
a) Epidémiologie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)	42
b) Diagnostic différentiel	43

III D 2 Neutrophilie	44
a) Epidémiologie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)	44
b) Diagnostic différentiel	44
III E Altérations quantitatives des lymphocytes	45
III E 1 Lymphopénie	45
III E 2 Lymphocytose	45
III F Altérations quantitatives des éosinophiles	46
III F 1 Eosinophilie	46
a) Epidémiologie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)	46
b) Diagnostic différentiel	46
III F 2 Eosinopénie	46
III G Basophilie	46
III H Monocytose	47
IV Modifications de la numération plaquettaire :	47
IV A Formation et durée de vie des plaquettes	47
IV B Thrombocytopénie	47
IV B 1 Epidémiologie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)	47
IV B 2 Diagnostic différentiel	48
IV C Thrombocytose :	49
V Aplasie ou hypoplasie médullaire :	49
V A Myélogramme chez l'animal sain	49
V B Etiologie de l'aplasie médullaire	50
DEUXIEME PARTIE : Les anomalies d'origine centrale	53
I Les œstrogènes :	53
I A Généralités	53
I B Clinique	54
I C Examens complémentaires	55
a) Numération formule sanguine	55
b) Myélogramme	55
c) Lésions	56
d) Bilan de coagulation	56
e) Analyses biochimiques	56
I D Diagnostic différentiel	57
I E Physiopathologie	57
I F Traitement	58
I G Discussion	58
II La griséofulvine :	59
II A Généralités	59
II B Clinique	60
II C Examens complémentaires	60
a) Numération formule sanguine	60
b) Myélogramme	60
c) Analyses biochimiques	61
II D Diagnostic différentiel	61
II E Physiopathologie	61
II F Traitement	61
II G Discussion	61
III L'azathioprine :	63
III A Généralités	63

III B Clinique	63
III C Examens complémentaires	64
a) Numération formule sanguine.....	64
b) Myélogramme	64
c) Analyses biochimiques.....	64
d) Lésions	64
III D Diagnostic différentiel	64
III E Physiopathologie.....	65
III F Traitement	65
III G Discussion	65
IV Les molécules de chimiothérapie anticancéreuse :	66
IV A Généralités.....	66
IV B Clinique	66
IV C Examens complémentaires	66
IV D Diagnostic différentiel.....	67
IV E Physiopathologie	67
IV F Traitement	67
IV G Discussion	67
V Toxicité hématologique des anti-infectieux : comparaison chloramphénicol et triméthoprime-sulfamides	68
V A Généralités	68
V B Clinique.....	69
V C Examens complémentaires	70
a) Myélogramme	70
b) Numération formule sanguine.....	70
c) Analyses biochimiques.....	71
d) Bilan de coagulation	71
V D Diagnostic différentiel	71
V E Physiopathologie.....	71
V F Traitement	72
V G Discussion.....	72
VI Toxicité hématologique des anti-inflammatoires non stéroïdiens : comparaison phénylbutazone et aspirine.....	73
VI A Généralités.....	73
VI B Clinique	74
VI C Examens complémentaires	75
a) Hémogramme.....	75
b) Analyses biochimiques	76
c) Bilan de coagulation.....	76
VI D Diagnostic différentiel.....	76
VI E Physiopathologie	76
VI F Traitement	77
VI G Discussion	78
VII Le plomb :	80
VII A Généralités	80
VII B Clinique	80
VII C Examens complémentaires.....	81
a) Hémogramme	81
b) Lésions	81
c) Dosage du plomb.....	81

VII D Diagnostic différentiel	82
VII E Physiopathologie	82
VII F Traitement.....	83
VII G Discussion	85
VIII Bilan de la toxicité hématologique d'origine centrale :	85
TROISIEME PARTIE : Les anomalies d'origine périphérique ..	89
I Syndrome toxique dominé par la méthémoglobinémie.....	89
A Le paracétamol :	89
I A 1 Généralités	89
I A 2 Clinique	90
I A 3 Examens complémentaires.....	91
a) Hémogramme et numération formule sanguine	91
b) Analyse urinaire	91
c) Analyses biochimiques.....	91
d) Lésions	92
I A 4 Diagnostic différentiel.....	92
I A 5 Physiopathologie	92
I A 6 Traitement	93
a) Neutraliser le métabolite actif et favoriser son excrétion.....	93
b) Soutenir les fonctions cardiovasculaire et respiratoire	94
I A 7 Discussion	95
B Les chlorates :	96
I B 1 Généralités.....	96
I B 2 Clinique	96
I B 3 Examens complémentaires	96
a) Analyses de routine	96
b) Dosage spécifique	97
I B 4 Diagnostic différentiel.....	97
I B 5 Physiopathologie	97
I B 6 Traitement	98
I B 7 Discussion	98
C Les anesthésiques locaux :	98
I C 1 Généralités.....	98
I C 2 Clinique	99
I C 3 Examens complémentaires	99
a) Examen direct du sang	99
b) Hémogramme.....	99
c) Analyses biochimiques.....	100
I C 4 Diagnostic différentiel.....	100
I C 5 Physiopathologie	100
I C 6 Traitement	100
I C 7 Discussion	100
D Les nitrates et les nitrites :	101
I D 1 Généralités	101
I D 2 Clinique.....	101
I D 3 Examens complémentaires.....	101
I D 4 Diagnostic différentiel.....	102
I D 5 Physiopathologie	102
I D 6 Traitement et évolution	102

E Synthèse de la toxicité des molécules à l'origine de syndrome dominé par la méthémoglobinémie :	103
II Syndrome toxique dominé par l'hémolyse	104
A L'oignon et l'ail :	105
II A 1 Généralités	105
II A 2 Clinique	105
II A 3 Examens complémentaires	106
a) Hémogramme et numération formule sanguine	106
b) Frottis sanguin	106
c) Analyse urinaire	107
d) Analyses biochimiques	107
e) Lésions	107
II A 4 Diagnostic différentiel	107
II A 5 Physiopathologie	108
II A 6 Traitement	109
II A 7 Discussion	110
B Le zinc :	111
II B 1 Généralités	111
II B 2 Clinique	111
II B 3 Examens complémentaires	111
a) Hémogramme et numération formule sanguine	111
b) Analyses biochimiques	112
c) Analyse urinaire	112
d) Lésions	112
e) Examens divers	112
f) Diagnostic de certitude	112
II B 4 Diagnostic différentiel	113
II B 5 Physiopathologie	113
II B 6 Traitement	114
II B 7 Discussion	114
C Les envenimations par piqûres d'hyménoptères :	115
II C 1 Généralités	115
II C 2 Clinique	115
II C 3 Examens complémentaires	115
a) Hémogramme et numération formule sanguine	115
b) Analyse urinaire	115
c) Analyses biochimiques	116
II C 4 Diagnostic différentiel	116
II C 5 Physiopathologie	116
II C 6 Traitement	116
II C 7 Discussion	117
D Les envenimations ophidiennes par morsure de vipère :	117
II D 1 Généralités	117
II D 2 Clinique	117
II D 3 Examens complémentaires	118
a) Hémogramme et numération formule sanguine	118
b) Bilan de coagulation	119
c) Analyses biochimiques	119
d) Analyse urinaire	119
e) Lésions	119

II D 4 Diagnostic différentiel	119
II D 5 Physiopathologie.....	119
II D 6 Traitement.....	120
II D 7 Discussion.....	121
E Synthèse de la toxicité des molécules à l'origine de syndrome dominé par l'hyperhémolyse.....	122
III Exemple d'un toxique entraînant un syndrome mixte : le naphthalène.....	124
III A Généralités	124
III B Clinique	124
III C Examens complémentaires	124
III D Diagnostic différentiel	124
III E Physiopathologie.....	125
III F Traitement	125
III G Discussion	125
CONCLUSION	127
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	129
ANNEXES	141
ANNEXE I : Les modifications de numération formule sanguine, répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004).....	141
ANNEXE II : La méthémoglobulinémie, répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004).....	145
ANNEXE III : La leucopénie, répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004).	146
ANNEXE IV : La thrombopénie, répartition des appels reçus au CNITV chez le chien (1991-2004)	146

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Valeurs usuelles des paramètres sanguins chez les carnivores domestiques	19
Tableau 2 : Modifications morphologiques des hématies et leurs principales causes	22
Tableau 3 : Causes d'érythropoïèse insuffisante	26
Tableau 4 : Causes de myélodysplasie	26
Tableau 5 : Prédispositions raciales aux anomalies membranaires et déficits métaboliques...	35
Tableau 6 : Principales causes iatrogènes d'anémie hémolytique à médiation immune	36
Tableau 7 : Principales causes toxiques de corps de Heinz, méthémoglobine et eccentrocytes	37
Tableau 8 : Agranulocytoses d'origine médicamenteuse chez les carnivores	43
Tableau 9 : Principaux mécanismes de thrombopénie	48
Tableau 10 : Principales causes de thrombopénies iatrogènes	49
Tableau 11 : Résultats chiffrés du myélogramme chez l'animal sain	50
Tableau 12 : Etiologie des hypoplasies ou aplasies médullaires	51
Tableau 13 : Hypoplasie ou aplasie médullaire iatrogène chez les carnivores	51
Tableau 14 : Doses toxiques du cypionate d'œstradiol dans la littérature	57
Tableau 15 : Tableau récapitulatif de la toxicité des œstrogènes	59
Tableau 16 : Tableau récapitulatif de la toxicité de la griséofulvine	62
Tableau 17 : Toxicité de la griséofulvine dans 3 cas du CNITV	62
Tableau 18 : Tableau récapitulatif de la toxicité de l'azathioprine	65
Tableau 19 : Tableau récapitulatif de la toxicité des molécules de chimiothérapie anticancéreuse	68
Tableau 20 : Toxicité aiguë expérimentale du chloramphénicol	71
Tableau 21 : Toxicité comparée de l'association triméthoprime-sulfamides et du chloramphénicol dans les données de la littérature	73
Tableau 22 : Traitement des troubles digestifs lors d'intoxication aux AINS	78
Tableau 23 : Toxicité comparée de la phénylbutazone et de l'aspirine dans les données de la littérature	79
Tableau 24 : Toxicité de l'aspirine dans 4 cas du CNITV	80
Tableau 25 : Chélation du plomb par l'EDTA	83
Tableau 26 : Chélation du plomb par le dimercaprol	84
Tableau 27 : Chélation du plomb par la D-pénicillamine	84
Tableau 28 : Tableau récapitulatif de la toxicité du plomb	85
Tableau 29 : Données cliniques et résultats des analyses lors d'intoxication à toxicité médullaire spécifique d'espèce	85
Tableau 30 : Données cliniques et résultats des analyses lors d'intoxication à toxicité médullaire non spécifique	86
Tableau 31 : Toxicité du paracétamol dans 9 cas du CNITV	95
Tableau 32 : DL ₅₀ des chlorates dans différentes espèces	97
Tableau 33 : Toxicité des chlorates dans 5 cas du CNITV	98
Tableau 34 : Dose létale des nitrates et du nitrite de sodium dans différentes espèces	102
Tableau 35 : Tableau récapitulatif de la toxicité des principaux médicaments responsables de méthémoglobinémie	103
Tableau 36 : Tableau récapitulatif de la toxicité des principaux toxiques environnementaux responsables de méthémoglobinémie	104
Tableau 37 : Toxicité de l'oignon dans 5 cas du CNITV	110
Tableau 38 : Principaux composants du venin de <i>Apis mellifera</i>	116
Tableau 39 : Toxicité des composants du venin de vipère	120
Tableau 40 : Envenimation ophidienne dans 2 cas du CNITV	121

Tableau 41 : Tableau récapitulatif de la toxicité des envenimations à l'origine d'hémolyse	122
Tableau 42 : Tableau récapitulatif de la toxicité des principaux toxiques responsables d'hémolyse	123
Tableau 43 : Tableau récapitulatif de la toxicité du naphtalène	125

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Diagramme de la différenciation des cellules sanguines	21
Figure 2 : Etapes de maturation des réticulocytes dans l'espèce féline	24
Figure 3 : Formule du glutathion (GSH)	28
Figure 4 : Répartition des causes de méthémoglobine chez le chien	29
Figure 5 : Répartition des causes de méthémoglobine chez le chat	30
Figure 6 : Formule du bleu de méthylène	31
Figure 7 : Formule de la N-Acétylcystéine	32
Figure 8 : Band cell	40
Figure 9 : Neutrophile segmenté	40
Figure 10 : Neutrophile hypersegmenté	40
Figure 11 : Corps de Döhle	40
Figure 12 : Neutrophile toxique	40
Figure 13 : Répartition des causes de leucocytose chez le chien	40
Figure 14 : Répartition des causes de leucocytose chez le chat	41
Figure 15 : Répartition des causes de leucopénie chez le chien	41
Figure 16 : Répartition des causes de leucopénie chez le chat	42
Figure 17 : Répartition des causes de neutropénie chez le chat	42
Figure 18 : Répartition des causes de neutrophilie chez le chien	44
Figure 19 : Répartition des causes de thrombopénie chez le chien	48
Figure 20 : Formule du diéthylstilbestrol (DES)	54
Figure 21 : Formule de l'œstradiol	54
Figure 22 : Formule de la griséofulvine	59
Figure 23 : Formule de l'azathioprine	63
Figure 24 : Formule du chloramphénicol	69
Figure 25 : Formule de la sulfadiazine	69
Figure 26 : Formule du triméthoprim	69
Figure 27 : Formule de la phénylbutazone	74
Figure 28 : Formule de l'acide acétylsalicylique (aspirine)	74
Figure 29 : Formule du paracétamol	90
Figure 30 : Formation du métabolite toxique du paracétamol	93
Figure 31 : Formule du chlorate de sodium	96
Figure 32 : Formule de la lidocaïne	99
Figure 33 : Formule de la benzocaïne	99
Figure 34 : Formule de la tétracaïne	99
Figure 35 : Oignon cultivé	105
Figure 36 : Formule du n-propyle thiosulfate de sodium	108
Figure 37 : Formule du trans-1-propénylthiosulfate de sodium	108
Figure 38 : Formule du cis-1-propénylthiosulfate de sodium	108
Figure 39 : Formule de l'allicine	109
Figure 40 : Formule de l'ajoène	109
Figure 41 : Tête de vipère	117
Figure 42 : Formule du naphtalène	124

INTRODUCTION

Les animaux domestiques sont exposés à de nombreux produits potentiellement toxiques dans leur environnement. La toxicité hématologique se traduit par une augmentation ou une diminution du nombre de cellules sanguines périphériques d'une ou plusieurs lignées cellulaires. Ces cytopénies ont diverses conséquences : syndrome anémique, hémorragique, infectieux par immunosuppression... L'origine de cette modification de la numération sanguine peut être centrale par atteinte médullaire ou périphérique par destruction immune ou non.

Le but de ce travail n'est pas de rédiger une liste exhaustive des molécules générant ces atteintes toxiques sur le sang avec répercussion clinique, mais de rassembler des données sur les causes de syndromes hématologiques d'origine toxique les plus fréquemment rencontrées dans la pratique. Pour ce faire, nous nous appuierons sur les données fournies par la littérature et sur des informations et des cas cliniques recueillis au Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. Le CNITV est un centre antipoison, mais également un centre de pharmacovigilance vétérinaire, ouvert 24 heures sur 24 qui reçoit environ 15 000 appels par an. Les données étudiées et les cas cliniques extraits de ces appels donnent un aperçu de la fréquence et des diverses caractéristiques des intoxications en France. La période couverte s'étend de 1991 à 2004 pour des raisons pratiques : 1991 est la date à laquelle les fiches de renseignement du CNITV ont été informatisées et 2004 est l'année qui était déjà écoulée et dont les données étaient entièrement disponibles au moment du recueil des informations. Les cas cliniques exploités sont issus de fiches contenant une description précise des signes cliniques de l'animal et une attribution probable ou certaine des troubles au toxique incriminé, les cas pour lesquels l'imputabilité est peu probable ont été écartés. Nous excluons également de cette étude les coagulopathies secondaires à l'intoxication par les rodenticides anticoagulants (anti-vitamine K), qui sont les plus fréquentes, car elles ont déjà spécifiquement fait l'objet de nombreuses thèses, ainsi que les anémies par perte sanguine consécutive à l'ingestion d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sans toxicité hématologique.

Dans une première partie, nous rappellerons les conditions de production et la numération des cellules sanguines dans les conditions physiologiques. Nous nous intéresserons ensuite à l'origine des différentes variations de la numération et de la morphologie des constituants sanguins dans les données du CNITV et dans la littérature, pour rappeler le diagnostic différentiel des différents syndromes. En effet, les causes sont nombreuses et l'attribution des signes cliniques à l'absorption d'un toxique n'est pas toujours immédiate, il convient donc de considérer toute étiologie possible en se basant sur les éléments disponibles.

Dans une deuxième partie, nous effectuerons une étude clinique des principales intoxications iatrogènes ou accidentelles responsables d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire avec pour conséquence les diverses cytopénies. Ces intoxications sont les causes d'atteinte centrale toxique les plus fréquentes pour des animaux de compagnie.

Dans la troisième et dernière partie, nous nous intéresserons à l'étude clinique des syndromes hématologiques d'origine périphérique dans lesquels les cellules matures subissent les effets du toxique ou du médicament après leur passage dans le sang. Les syndromes seront abordés en fonction de l'effet principal sur les globules rouges : méthémoglobinémie ou hémolyse. Là encore, l'étude concerne des carnivores domestiques.

PREMIERE PARTIE : Les éléments figurés sanguins et leurs atteintes. Etiologie et répartition des causes toxiques selon les appels reçus au CNITV de Lyon entre 1991 et 2004

I La numération formule sanguine :

Les éléments figurés sanguins sont répartis en cellules de la lignée rouge (hématies, réticulocytes), de la lignée blanche (lymphocytes, granulocytes, monocytes) et plaquettes. Dans les conditions physiologiques, la proportion de chaque type cellulaire est comprise dans un intervalle déterminé pour chaque espèce. La quantité absolue ou relative des différents types cellulaires peut varier suite à l'exposition à un toxique ou dans les conditions pathologiques.

I A Numération formule sanguine chez l'animal sain

La numération sanguine correspond au comptage des hématies, leucocytes et plaquettes. La formule est la détermination du pourcentage de chaque type de globule blanc (granulocytes neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes) par rapport à la numération totale obtenue. L'hémogramme regroupe les paramètres se rapportant aux hématies et à l'hémoglobine (hématocrite, hémoglobine, VGM, CCMH, TCMH). Ces paramètres peuvent être exprimés en unité du système international, qui permet une comparaison simple des données issues de différentes sources, ou en unité usuelle, plus facile d'emploi dans la pratique.

Tableau 1 : Valeurs usuelles des paramètres sanguins chez les carnivores domestiques
D'après [110, 157, 194, 201]

Paramètres sanguins	Valeur en unité usuelle Chez le chat	Valeur en unité usuelle Chez le chien	Unité du système international
Hématies	5-10*10 ⁶ /μl	5,5-8,5*10 ⁶ /μl	10 ¹² /l
Hémoglobine	8-15g/dl	12-18 g/dl	g/l
Hématocrite	24-45%	37-55%	l/l
VGM Volume globulaire moyen	39-55 fl	60-77 fl	fl
CCMH Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine	31-35 g/dl	32-36 g/dl	g/l
TCMH Taux corpusculaire moyen en hémoglobine	13-17 pg	21-26,2 pg	pg
Plaquettes	300-800*10 ³ /μl	200-500*10 ³ /μl	10 ⁹ /l
Leucocytes	5500-19500/μl	6000-17000/μl	10 ⁹ /l
Granulocytes neutrophiles	2500-12800/μl (35-78%)	3000-11700/μl (60-70%)	10 ⁹ /l

Paramètres sanguins	Chez le chat	Chez le chien	Unité du SI
Lymphocytes	1500-7000/ μ l (20-55%)	1000-4800/ μ l (12-30%)	$10^9/l$
Monocytes	0-850/ μ l (1-4%)	150-1350/ μ l (3-10%)	$10^9/l$
Granulocytes éosinophiles	0-750/ μ l (2-12%)	100-750/ μ l (2-10%)	$10^9/l$
Granulocytes basophiles	0-200/ μ l (0-2%)	0-200/ μ l (0-2%)	$10^9/l$

I B Modifications de la numération formule sanguine : répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

Les appels reçus au CNITV sont une source de renseignements concernant les intoxications chez les animaux domestiques. Cependant, ils ne présentent pas de données exhaustives car toutes les intoxications ne donnent pas lieu à un appel par un particulier ou un vétérinaire. L'attribution des signes cliniques à un ou plusieurs toxiques est laissée à l'appréciation des membres du CNITV en fonction des données recueillies : anamnèse fruste (aucune information sur l'origine possible des troubles observés), incomplète (l'animal a ingéré des comprimés, joué avec un flacon, bu dans une flaque) ou précise (le propriétaire a administré à l'animal une quantité connue d'un produit dont la composition est certaine).

Le faible nombre de données concernant certaines leucopénies (éosinopénie, neutropénie) et leucocytoses (éosinophilie...) ne permet pas de généraliser les étiologies toxiques, mais seulement de conclure qu'elles sont rarement l'objet d'appels au CNITV.

I B 1 Chez le chien

Les modifications de la numération formule sanguine chez le chien liées à l'exposition à un toxique ont concerné un total de 587 appels au CNITV de Lyon entre 1991 et 2004. Parmi ces appels, les rodenticides anti-vitamine K sont les toxiques les plus souvent cités, avec 273 cas signalés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et notamment l'aspirine (22 cas), sont la deuxième cause avec 90 cas en 13 ans. Suivent par ordre décroissant de fréquence, les intoxications à l'oignon (30 cas), les envenimations par des vipères (28 cas) et les intoxications au paracétamol (17 cas).

De nombreux toxiques n'ont été évoqués lors des appels pour modifications de la numération formule sanguine qu'une seule fois sur la période de 13 ans étudiée (121 toxiques cf. Annexe 1). [1]

I B 2 Chez le chat

Les modifications de la numération formule sanguine chez le chat ont fait l'objet de 1021 appels au CNITV de Lyon entre 1991 et 2004. Parmi ces appels, les rodenticides anti-vitamine K sont les toxiques les plus souvent cités, avec 323 cas signalés. La deuxième cause est le paracétamol avec 71 cas, puis suivent les pesticides (46 cas). Par ordre décroissant d'importance arrivent ensuite, les intoxications aux AINS avec 43 cas en 13 ans, notamment l'aspirine (28 cas), et les intoxications au plomb (23 cas).

De nombreux toxiques n'ont été évoqués lors des appels pour modifications de la numération formule sanguine qu'une seule fois sur la période de 13 ans étudiée (160 toxiques cf. Annexe 1). [1]

II Modifications de l'hémogramme :

II A Erythropoïèse et durée de vie des hématies dans les conditions physiologiques

L'hématopoïèse est physiologiquement limitée à l'âge adulte à la cavité médullaire des os du squelette axial et de l'épiphyse des os longs, mais en cas d'augmentation de la demande en cellules, une hématopoïèse qualifiée d'extramédullaire peut s'étendre au foie, à la rate et aux nœuds lymphatiques. [201] Une population de cellules souches multipotentes non déterminées, les Colony Forming Unit spleen (CFU-s), est à l'origine de la production des érythrocytes, mais aussi des mégacaryocytes, granulocytes et monocytes. Ces cellules sont capables de former des colonies spléniques chez des souris irradiées à dose subléthale après injection de moelle isogénique. [67] Elles ont des capacités d'autorenouvellement, de prolifération et de différenciation et sont à l'origine des différents types cellulaires sous l'influence du microenvironnement et des facteurs de croissance. [110, 111, 201] Excepté les lymphocytes, les cellules sanguines ont une durée de vie limitée et sont incapables de se régénérer. La présence de précurseurs viables est une condition nécessaire au remplacement des cellules consommées ou lésées. [110]

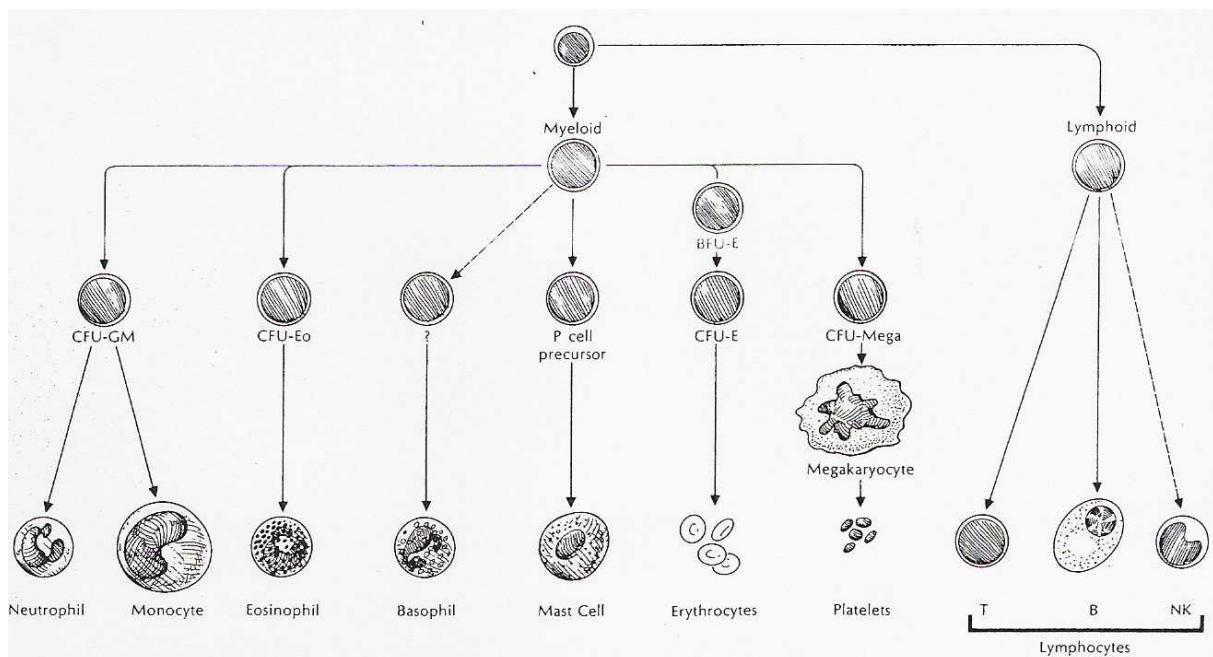


Figure 1 : Diagramme de la différenciation des cellules sanguines

D'après [110]

CFU-GM=Colony Forming Unit Granulocyte Macrophage, CFU-Eo=Colony Forming Unit Eosinophile, P cell=précurseur commun des basophiles et mastocytes, BFU-E=Burst Forming Unit Erythrocyte, CFU-E=Colony Forming Unit Erythrocyte, CFU-Mega=Colony Forming Unit Mégacaryocyte, Platelets=Plaquettes, NK=lymphocytes natural killer

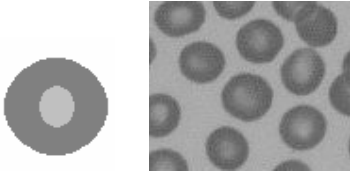


Les précurseurs des globules rouges sont les burst forming unit (BFU-E) et colony forming unit (CFU-E) érythrocytaires. L'érythropoïétine (EPO) stimule les BFU pour qu'elles se différencient en CFU, elles aussi sensibles à l'EPO, qui sont à l'origine des proérythroblastes, premiers précurseurs érythroïdes. Les proérythroblastes, après plusieurs divisions (3 ou 4), donnent naissance à 8 ou 16 cellules qui subissent une maturation progressive. Le passage à l'hématie requiert 4 à 7 jours chez l'animal sain, mais peut s'accélérer et ne prendre que 2 jours lors de stimulation de la moelle. Au cours de la maturation, la taille de l'hématie diminue progressivement, la chromatine nucléaire se condense et l'hémoglobine est formée. La production normale de globules rouges est de plusieurs milliards/kg/j. [201]



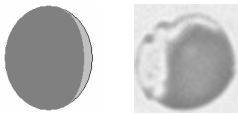



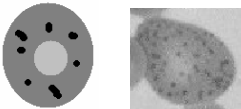
La durée de vie d'une hématie chez le chien dans les conditions physiologiques varie de 110 à 120 jours. Chez le chat, elle est plus courte, de 85 à 90 jours. Environ 0,9% des globules rouges chez le chien et 1,3% chez le chat sont extraits chaque jour de la circulation sanguine, la plupart par le système des phagocytes mononucléés (dans la rate, le foie et la moelle) ; cette proportion varie dans les conditions pathologiques. [153, 201]




II B Modifications morphologiques des hématies

Lorsque des hématies de forme morphologiquement différente sont visibles sur le frottis sanguin, on parle de poikilocytose, lorsque c'est par la taille qu'elles diffèrent, il s'agit d'anisocytose. Chaque modification reconnaît différentes causes qui peuvent orienter le praticien dans son approche diagnostique. L'examen du frottis est donc un élément réalisable avec peu de matériel (lame, microscope, kit de coloration usuelle), mais qui apporte des informations très utiles au vétérinaire.

Tableau 2 : Modifications morphologiques des hématies et leurs principales causes
D'après [2, 5, 39, 153, 194, 201, 207]

Nom	Aspect morphologique	Causes
Hématie normale	Hématie biconcave avec une pâleur centrale 	Physiologique
Acanthocyte	Hématie bourgeonnante avec une ou plusieurs proliférations en « doigts de gant » en périphérie 	Hépatopathie, glomérulonéphrite
Annulocyte	Hématie avec une pâleur centrale occupant presque toute la cellule 	Anémie ferriprive

Nom	Aspect morphologique	Causes
Cellule cible	Hématie dont la répartition de la couleur évoque une cible 	Insuffisance hépatique, shunt, anémie ferriprive, inflammation, maladie chronique
Corps de Heinz	Précipités d'hémoglobine oxydée qui adhèrent à la membrane et peuvent faire protrusion 	Oxydation de l'hémoglobine
Eccentrocyte	Hématie dans laquelle l'hémoglobine est concentrée à un pôle de la cellule, laissant une zone décolorée à l'autre pôle. 	Oxydation de la membrane avec adhésion des feuillettes interne et externe
Echinocyte	Hématie avec des spicules pointus en périphérie évoquant un oursin ou une mine de la Seconde Guerre Mondiale 	Artéfact de séchage, hyponatrémie, doxorubicine, insuffisance rénale sévère
Hématie fantôme	Hématie pâle contenant très peu d'hémoglobine	Hémolyse à médiation immune, à corps de Heinz, ou lésions de fragmentation
Kératocyte	Hématie dont un morceau est parti, laissant place à deux cornes 	Hémangiosarcome, coagulation intravasculaire disséminée, saignement chronique, anémie hémolytique à médiation immune
Ovalocyte, elliptocyte	Hématie allongée ovale ou en forme de cigare 	Insuffisance rénale ou hépatique, myélofibrose, modification membranaire, idiopathique, héréditaire
Ponctuations basophiles	Agrégation spontanée des ribosomes et autres organites en fines granulations dispersées de façon homogène dans la cellule 	Processus régénératif actif, intoxication au plomb chez le chien

Nom	Aspect morphologique	Causes
Schizocytes, schistocytes	Fragments d'hématie détachés des kératocytes 	Microangiopathie, coagulation intravasculaire disséminée, néoplasme vasculaire, carence en fer, myélofibrose
Sphérocyte	Hématie plus petite et plus dense, sans pâleur centrale ni biconcavité, indétectable chez le chat à cause du manque physiologique de pâleur centrale 	Anémie hémolytique à médiation immune, hémolyse par fragmentation
Stomatocyte	Hématie de gros volume en « sens interdit » dont la pâleur centrale est linéaire 	Héréditaire, artéfactuel

Des variations d'aspect des hématies sont également présentes de façon physiologique mais dans des proportions qui peuvent varier lors d'anémie : les réticulocytes. Il s'agit de jeunes hématies immatures contenant de l'ARN et des organites nécessaires aux synthèses protéiques. Elles sont plus grosses que les hématies matures et apparaissent bleutées à la coloration au nouveau bleu de méthylène ou bleu de crésyl brillant. Les réticulocytes sont libérés de façon prématurée par la moelle osseuse en réponse à une concentration élevée d'EPO et sont le reflet d'une érythropoïèse exacerbée, signe de régénération. [142, 194] Le facteur érythropoïétique rénal sécrété par le rein lors d'hypoxie tissulaire permet l'activation de l'érythropoïétinogène d'origine hépatique. [142, 153, 194] Il existe deux formes de réticulocytes chez le chat, la forme réticulée, dans laquelle l'ARN apparaît sous la forme de filaments après coloration usuelle, et la forme ponctuée, dans laquelle on observe des granulations d'ARN après utilisation de colorants vitaux. [142, 194, 201] La seconde fait suite à la première après une maturation d'une douzaine d'heures, puis subit à son tour une maturation de 10 à 12 jours. [201] Lors de régénération, un grand nombre de formes ponctuées sont produites mais sont le signe d'une régénération récente sans la dater, par contre les formes réticulées permettent de dater la régénération. [153, 201]

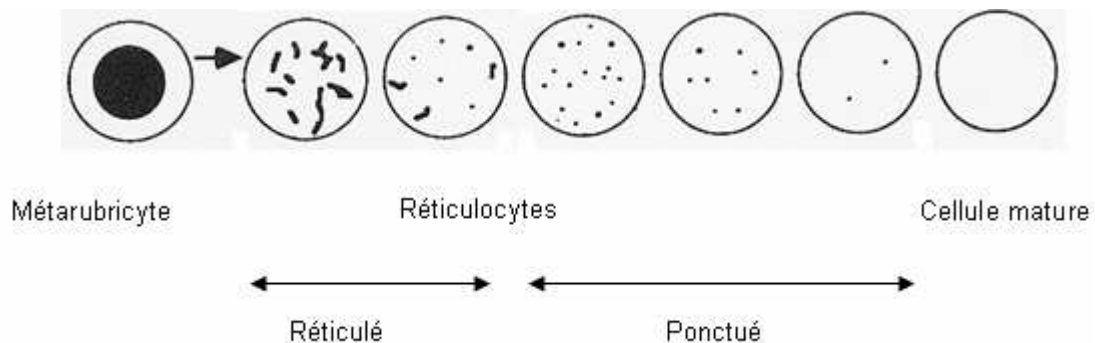


Figure 2 : Etapes de maturation des réticulocytes dans l'espèce féline
D'après [201]

II C L'anémie : caractéristiques et diagnostic différentiel des anémies non hémolytiques

II C 1 Caractéristiques d'une anémie

L'anémie est une diminution de la masse totale des globules rouges qui se traduit par une insuffisance de délivrance de l'oxygène aux tissus. [2] Les paramètres de l'hémogramme, VGM, TCMH, CCMH et IDR (indice de distribution des hématies qui apprécie la variation de taille ou anisocytose), permettent de caractériser une anémie. [194] On entend par anémie périphérique, les atteintes de la lignée rouge dans le sang circulant ou dans les organes du système réticulohistiocytaire (rate, nœuds lymphatiques...) sans implication de la moelle dans le processus d'anémie, mais avec intervention dans le processus de régénération. [129] On parle d'anémie d'origine centrale lorsque c'est la production médullaire de globules rouges qui diminue. Les anémies non régénératives sont classées en fonction de l'association normocytaire, microcytaire ou macrocytaire (selon le VGM), et normochrome ou hypochrome (selon la CCMH). [194] On qualifie une association de cytopénies de pancytopenie lors de baisse simultanée de l'hématocrite ($< 36\%$), du nombre de leucocytes ($< 6\,000/\mu\text{l}$) et du nombre de plaquettes ($< 100\,000/\mu\text{l}$). [180] Lors d'anémie sévère isolée ou associée à une pancytopenie, le myélogramme est indispensable. [194]

Quand les mécanismes de réponse médullaire à une stimulation sont intacts, la réticulocytose se met en place dans les 2 jours suivant l'apparition de l'anémie et atteint un pic en 5-6 jours chez le chien et 6-7 jours chez le chat. [142, 201] Une anémie est qualifiée de régénérative si le pourcentage de réticulocytes est supérieur à 1,5% chez le chien et 0,4% chez le chat ou si le nombre de réticulocytes est supérieur à $60\,000/\mu\text{l}$ chez le chien et $42\,000/\mu\text{l}$ chez le chat. Le pourcentage de réticulocytes est déterminé par comptage de 1000 hématies. Le nombre de réticulocytes est le produit du pourcentage de réticulocytes par le nombre d'hématies au microlitre. [129, 194, 201] Les hématies nucléées ou érythroblastes acidophiles accompagnent la réticulocytose lors d'anémie régénérative, mais elles ne sont pas la preuve d'une régénération en l'absence de réticulocytes. [2, 201] Lors de stimulation maximale de la moelle, la production d'hématie peut être doublée chez le chat par rapport à la normale, alors qu'elle n'est multipliée que par 1,2-1,5 chez le chien. [201] Le taux de réticulocytes corrigé, qui prend en compte l'intensité de la réponse médullaire, est égal au produit du pourcentage de réticulocytes et du rapport hématocrite du patient/hématocrite normal. Il doit être supérieur à 1% chez le chien et 0,4% chez le chat pour que l'anémie soit qualifiée de régénérative. [129, 194]

II C 2 Anémie non régénérative

Les anémies non régénératives proviennent d'une myélopoïèse insuffisante secondaire à une hypoplasie érythrocytaire ou médullaire globale. La cause non toxique la plus fréquente d'anémie non régénérative avec défaut quantitatif de production chez le chien est l'inflammation chronique ; la moelle s'épuise peu à peu et ne compense plus assez rapidement les pertes. Chez le chat, lors d'anémie, il faut toujours considérer le FeLV dans le diagnostic différentiel car 70% des chats anémiés sont positifs au test pour le FeLV.

Tableau 3 : Causes d'érythropoïèse insuffisante
D'après [50, 129, 142, 194, 201]

Anomalie	Affection responsable	Mécanisme
Déficit en érythropoïétine (EPO) et cytokines	-Inflammation chronique -Insuffisance rénale chronique -Hypothyroïdie, hypocorticisme -Affection hépatique	Faible réponse médullaire, séquestration du fer par le système des phagocytes mononucléés, diminution de la durée de vie des globules rouges et/ou manque de réponse à l'EPO
Atteinte des précurseurs	Cf. Aplasie médullaire en partie V B	Hypoplasie ou aplasie médullaire
Atteinte mixte	Virus leucémogène félin (FeLV)	-Hypoplasie érythroïde, -Aplasie médullaire, -Myélodysplasie, -Désordre myéloprolifératif, -Hémolyse (corps de Heinz, Hémobartonellose, à médiation immune).

La production de cellules par la moelle peut être normale quantitativement mais un défaut qualitatif de celles-ci est incompatible avec leur survie : la moelle est alors dite myélodysplasique. C'est le cas lors d'intoxications qui affectent le fonctionnement des enzymes impliquées dans la synthèse de l'hème : chloramphénicol et plomb. [64, 142, 194]

Tableau 4 : Causes de myélodysplasie
D'après [50, 64, 103, 142, 194]

Origine	Etiologie
Anomalie de synthèse de l'hémoglobine Anémie microcytaire hypochrome	
Métabolique	Déficit en Fer, en cuivre ou en vitamine B6 (pyridoxine)
Génétique	Porphyrie héréditaire féline : Siamois, Shorthair
Inflammatoire	Inflammation chronique
Toxique	Plomb, chloramphénicol
Anomalie de synthèse des acides nucléiques	
Métabolique	Déficit en vitamines B9 (folates) et B12 (cobalamine) : Schnauzer géant
Infectieuse	FeLV
Néoplasique	Hémopathie ou syndrome myéloprolifératif

II C 3 Anémie régénérative par perte sanguine

L'anémie est due à un trouble de l'hémostase ou une rupture vasculaire externe ou interne. Elle est régénérative en phase aiguë puis non régénérative et ferriprive si le saignement n'est pas arrêté. La perte sanguine peut être interne, intracavitaire (peut se

comporter cliniquement comme une anémie hémolytique) ou externe. Tous les constituants sanguins sont perdus simultanément. [194, 201]

La perte sanguine peut être secondaire à une coagulopathie affectant la voie de l'hémostase primaire par thrombopénie (Cf. partie IV B 2) ou anomalie congénitale (Maladie de Von Willebrand). Elle peut aussi affecter l'hémostase secondaire de façon congénitale (hémophilie, hépatopathie) ou acquise par intoxication aux antivitamines K, hépatopathie ou coagulation intravasculaire disséminée. [77, 168, 194, 201] Lorsque la cascade de coagulation se déroule normalement, la perte sanguine est due à une lésion traumatique, une tumeur ou une infestation parasitaire. Les ulcères gastro-intestinaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens rentrent dans le diagnostic différentiel de l'anémie par perte de sang. [77, 142, 168, 194, 201]

II D Les hématies face à l'oxydation et l'hémolyse

La toxicité hématologique d'origine oxydative sur les globules rouges survient plus fréquemment que les dommages oxydatifs dans d'autres tissus. [204] En effet, par leur rôle de transporteur d'oxygène, les hématies sont continuellement exposées à des radicaux libres oxygénés. Le sang étant le vecteur des xénobiotiques oxydants après leur absorption, les hématies sont également soumises à un stress oxydatif. [204] L'oxydation qui en résulte peut concerner l'hémoglobine ou la membrane érythrocytaire.

II D 1 Les systèmes de défense antioxydante

L'oxydation implique le retrait d'un électron à partir d'une molécule ; elle est toujours couplée à une réduction (gain d'un électron) sur une autre. Certaines réactions entraînent la formation de liaison covalente entre l'agent oxydant et les protéines des membranes cellulaires altérant l'intégrité de la membrane et les fonctions enzymatiques. Si ce problème n'est pas résolu, il conduit à la lyse cellulaire. [204]

L'hémoglobine est une molécule tétramérique composée de l'association de 4 sous-unités de type α_1 , α_2 , β_1 ou β_2 contenant du fer dans la porphyrine de l'hème, normalement sous forme réduite Fe^{2+} . [71, 118, 204] Elle doit rester à l'état réduit pour assurer sa fonction de transporteur d'oxygène, or elle est constamment oxydée à bas-bruit par l'oxygène qu'elle transporte, les radicaux superoxydes et les peroxydes d'hydrogène générés dans la cellule. [22, 52, 88] L'oxydation peut survenir en deux sites particulièrement sensibles : l'hème pour former la méthémoglobine et les groupements thiols des chaînes de globines pour former des corps de Heinz. [52, 71, 88,] Physiologiquement, divers systèmes de protection contre l'oxydation assurent le retour à l'état réduit des constituants cellulaires. [22, 49, 52, 75, 204] Malgré la multiplicité des systèmes de défense, avec leur absence de noyau, les hématies ne peuvent pas synthétiser de nouvelles protéines. Lorsque les enzymes sont altérées avec le temps, les cellules âgées sont moins bien protégées et sont donc plus sensibles à l'oxydation que les cellules immatures. De plus, les globules rouges manquent de mitochondries pour générer l'énergie et les cofacteurs nécessaires aux réactions protectrices. [56, 200, 204] Une déficience ou interférence avec l'une des voies métaboliques augmente également la sensibilité à l'oxydation. [52, 75]

Le système prépondérant contre l'oxydation des globines est le couple glutathion-glutathion réductase : le glutathion (GSH) est oxydé préférentiellement par rapport à l'hémoglobine, laissant les groupements thiols à l'état fonctionnel. La réaction inverse

catalysée par la glutathion réductase utilise le NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit) comme donneur d'électron et régénère le pool de glutathion. [22, 52, 56, 73, 88, 200, 213] La voie des pentoses est source de NADPH dans les hématies matures. [52, 73, 153] Le glutathion réduit est quantitativement l'antioxydant cellulaire le plus important. Il a un rôle clef dans toutes les cellules pour la préservation des groupements protéiques thiols et la prévention des dommages oxydatifs en général. [33, 52, 73, 204] Il peut aussi métaboliser des xénobiotiques potentiellement toxiques en intermédiaires non toxiques en formant des conjugués de l'acide mercapturique. Le glutathion oxydé est cytotoxique s'il n'est pas rapidement réduit. [204]

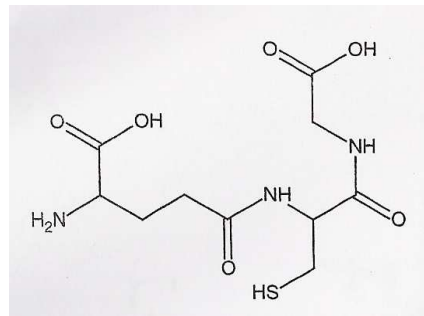


Figure 3 : Formule du glutathion (GSH)
D'après [161]

Le système cytochrome-b5 réductase, encore appelé méthémoglobine réductase ou diaphorase I, est prédominant (95-99%) dans la réduction physiologique de la méthémoglobine en hémoglobine. Le donneur d'électron primaire est le NADH (Nicotinamine adénine dinucléotide), cofacteur de cette enzyme cytosolique issu de la glycolyse. [9, 71, 75, 118, 153, 204] La NADPH diaphorase a une haute affinité pour les colorants comme le bleu de méthylène, qu'elle réduit en présence de NADPH pour qu'ils réduisent à leur tour la méthémoglobine. Le rôle primaire de cette enzyme est probablement de métaboliser les xénobiotiques oxydants et non pas la méthémoglobine formée de façon physiologique. [118, 204]

D'autres systèmes qui interviennent de façon mineure physiologiquement prennent le relais lors d'oxydation pathologique ou de déficit enzymatique. La superoxyde dismutase catalyse la dismutation de deux radicaux superoxydes en H_2O_2 et O_2 . [22, 73] La glutathion peroxydase est capable de dégrader l'eau oxygénée H_2O_2 et a aussi la capacité de faire réagir le glutathion avec les autres peroxydes générés par l'oxydation des composants lipidiques membranaires. [22, 52, 73, 104, 116, 200] La catalase dégrade H_2O_2 mais n'est malgré tout pas essentielle pour la survie des globules rouges. Le chat et l'Homme ont des activités catalytiques proches, alors que celle du chien est moindre. [73, 204] Les enzymes de sulfoconjugaïson, l'acide ascorbique et le glutathion interviennent dans la détoxification des chimiques oxydants exogènes et préviennent donc indirectement la méthémoglobine. [204]

II D 2 La méthémoglobine

a) Définition

La méthémoglobine résulte de l'oxydation dans l'hème de l'ion ferreux Fe^{2+} en ion ferrique Fe^{3+} au sein de la molécule d'hémoglobine avec production locale de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . [14, 44, 52, 71, 75, 88, 118, 159, 200, 204, 205] Lors d'exposition à un oxydant, une oxydation partielle de la molécule prédomine. La portion non oxydée du tétramère a une forte affinité pour l'oxygène et décale la courbe de dissociation de l' O_2 vers la gauche : l' O_2

transporté est lié de façon plus solide et relargué plus difficilement aux tissus. [38, 44, 71, 204, 205]

Une certaine quantité de méthémoglobine se forme physiologiquement lors de l'auto-oxydation de l'hémoglobine mais les différents systèmes de réduction endogènes la maintiennent à l'état réduit de sorte qu'elle ne dépasse pas 1 à 3% chez les individus sains. [44, 71, 104, 118, 137, 204]

b) Conséquences

La méthémoglobine donne une coloration marron au sang qualifiée de brun chocolat. [37, 44, 71, 200] Elle est chargée positivement par rapport à l'hémoglobine et a une affinité élevée pour les anions comme les cyanures, les fluorures ou les chlorures (CN^- , F^- , Cl^-). [204] La réaction affecte également la capacité de l'hémoglobine à transporter l' O_2 et le CO_2 , conduisant à l'hypoxémie ; les symptômes peuvent varier de la tachypnée et l'acidose au coma ou à la mort, en passant par la cyanose et ne sont pas toujours corrélés à la méthémoglobinémie. [71, 200, 204, 205] D'autres facteurs comme le taux d'absorption et le cycle entérohépatique (cas de la dapsone) influencent la durée de la méthémoglobinémie. [204] La méthémoglobinémie d'origine toxique peut en outre être compliquée par les effets toxiques des substances sur d'autres organes. La préexistence de pathologie cardiaque, pulmonaire, sanguine (anémie) ou une acidose sous-jacente peut exacerber la toxicité et la gravité des symptômes pour un même niveau de méthémoglobinémie, parce que la capacité à transporter l'oxygène du patient est plus faible et plus facilement compromise. [204] Chez les humains la cyanose est clinique à partir de 1,5 g/dl soit environ 15-20% de l'hémoglobine ; des niveaux supérieurs à 70% de méthémoglobine sont souvent mortels. [104, 204]

c) Répartition des appels reçus au CNITV sur la période 1991-2004

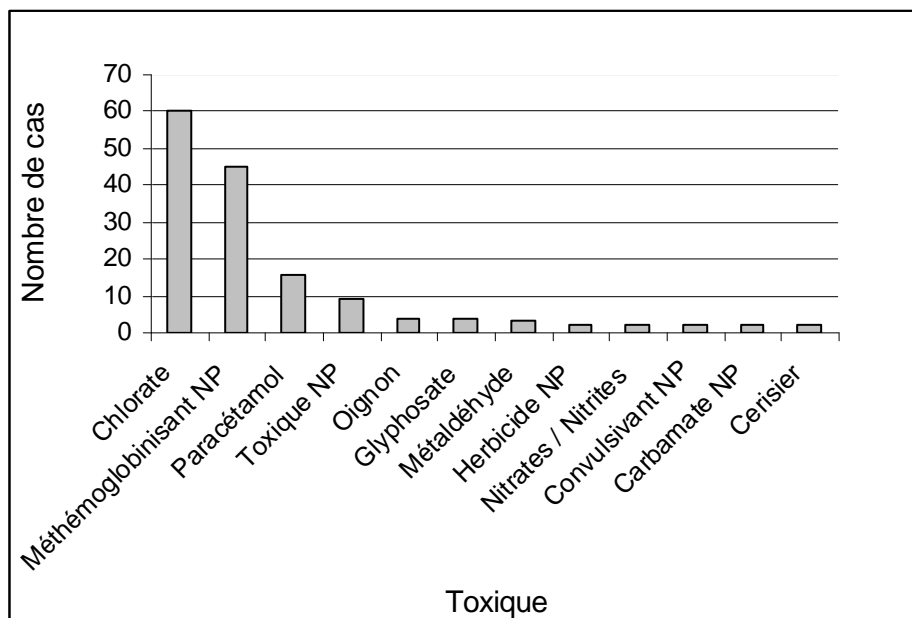


Figure 4 : Répartition des causes de méthémoglobine chez le chien

Données du CNITV 1991-2004 [1], NP = Non Précisé

Dans les données du CNITV, la méthémoglobinémie n'est pas un critère de recherche sous cet intitulé, on la retrouve en recherchant le signe « sang brun chocolat » ; cependant,

cette description peut également mais plus rarement correspondre à la formation de sulfhémoglobine.

L'absorption de chlorates est la 1^{ère} cause de méthémoglobinémie chez le chien avec 60 appels, soit 41,1% des cas. Dans de très nombreuses situations (37%), la cause n'est pas connue. La 2^{ème} cause identifiée est le paracétamol : 16 appels, soit 11% des cas. Puis suivent l'oignon et le glyphosate avec 4 cas chacun. Si l'on s'en tient aux 35 intoxications pour lesquelles la suspicion a été remplacée par un diagnostic de certitude, le chlorate est la 1^{ère} cause avec 20 appels suivi du paracétamol avec 10 appels.

Le cas du glyphosate, herbicide organophosphoré large spectre peu toxique, est particulier. Dans les cas du CNITV, le glyphosate figure au 3^{ème} rang ex aequo comme cause de « sang brun chocolat » chez le chien et au 4^{ème} rang pour les modifications de numération et formule sanguine chez le chat (24 cas). Paradoxalement, dans la littérature, aucune formation de méthémoglobine n'est signalée parmi les signes de toxicité de cette molécule. [189, 212] Pourtant, on retrouve cette conséquence dans quelques notices d'utilisation de produits contenant du glyphosate mélangé à d'autres produits. L'herbicide CanyonND, mélange de glyphosate, de diuron et de diflufenican du laboratoire Bayer, peut provoquer une méthémoglobinémie chez l'homme. [108] Cet exemple confirme qu'il faut s'appuyer sur les données cliniques pour interpréter les données statistiques ; les animaux concernés ont très probablement ingéré des produits contenant du glyphosate, mais c'est une autre molécule du produit qui est à l'origine de la méthémoglobinémie. En effet, dans les fiches du CNITV, tous les produits auxquels l'animal a été exposé sont répertoriés. On évalue ensuite l'imputabilité des signes cliniques selon sa probabilité.

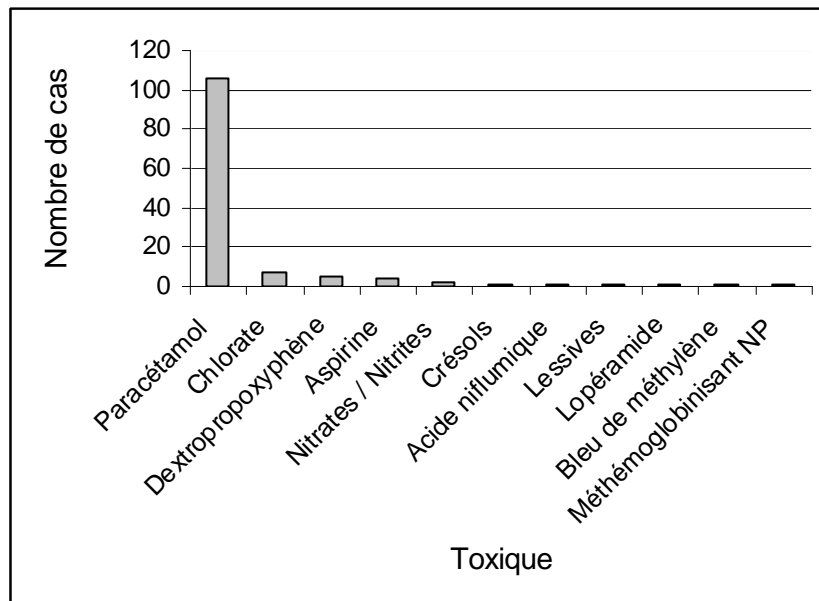


Figure 5 : Répartition des causes de méthémoglobine chez le chat
Données du CNITV 1991-2004 [1], NP = Non Précisé

Le paracétamol est la 1^{ère} cause de méthémoglobinémie d'origine toxique chez le chat. Loin devant les autres, avec 106 cas, il concerne quasiment 90% des appels reçus. Cela s'explique par la sensibilité extrême du chat à cette molécule et par la facilité d'exposition : contenu dans de nombreux médicaments humains vendus sans ordonnance, il est présent dans la plupart des foyers. La 2^{ème} cause de méthémoglobinémie appartient au groupe des pesticides : les chlorates (de sodium ou de potassium) avec 7 appels seulement en 13 ans. D'autres causes sont rencontrées ponctuellement, mais n'ont pas d'importance significative d'un point de vue épidémiologique (Cf. Annexe 2).

d) Diagnostic

Pour différencier la déoxyhémoglobine de la méthémoglobine au chevet du patient, il suffit de placer quelques gouttes de sang sur un papier filtre ; la méthémoglobine donne une coloration brune, visible à partir de 15%, stable dans le temps alors que la déoxyhémoglobine rouge violette, s'éclaircit au contact de l'air (oxyhémoglobine). [9, 71, 204]

De nombreux médicaments induisant une méthémoglobine peuvent également induire la formation de sulfhémoglobine qui peut être confondue avec la précédente. [204] Le test au cyanure de potassium permet de les distinguer. La méthémoglobine réagit pour former de la cyanométhémoglobine, rouge brillant. La sulfhémoglobine est inerte et conserve sa coloration brun chocolat comme celle de la méthémoglobine au départ. [204]

e) Traitement

Une forte méthémoglobinémie entraînant des signes d'hypoxie doit être traitée rapidement, néanmoins toutes les méthémoglobinémies ne nécessitent pas un traitement avec antidote, mais seulement un traitement de soutien. [44, 71, 204] Chez l'homme, le seuil de traitement est estimé à 20% d'hémoglobine anormale chez les patients symptomatiques et 30% chez les patients asymptomatiques. Les individus ayant une affection intercurrente qui compromet la délivrance de l'O₂ (maladie cardiaque ou pulmonaire, intoxication au monoxyde de carbone, anémie) doivent être traités entre 10 et 30% de méthémoglobine. [44, 204]

➤ Le bleu de méthylène est le traitement de choix d'une méthémoglobinémie aiguë. Paradoxalement, ce colorant est en réalité un oxydant : c'est l'un de ses métabolites formé par la diaphorase en présence de NADPH, le leuco-dérivé (leuco bleu de méthylène) qui agit en agent réducteur. [9, 23, 44, 118, 164, 204] Les chats sont sensibles à la formation de méthémoglobine par le bleu de méthylène ; par conséquent, il est recommandé de commencer avec une faible dose de 1,5 mg/kg par voie intraveineuse lente et de faire une titration pour réduire la méthémoglobinémie (QSP) ou d'utiliser un autre traitement. [9, 29, 34, 44, 46, 53, 71, 106, 164, 170, 181, 197, 204] Chez le chien, moins sensible, la dose recommandée est de 4 mg/kg par voie intraveineuse lente dans une solution diluée entre 2 et 4%. [9, 23, 25, 44, 46, 161, 181]

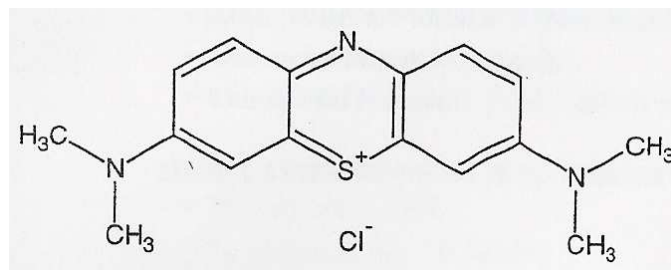


Figure 6 : Formule du bleu de méthylène

D'après [164]

Les rechutes sont dues soit à une décontamination inefficace, soit à l'ingestion d'un agent qui produit une méthémoglobinémie rebond comme la dapsone, l'aniline ou la benzocaïne, quelques heures après un traitement au bleu de méthylène efficace : la molécule oxydante initiale est restaurée après une succession de réactions d'oxydo-réduction. [204]

➤ Des mesures adjuvantes complètent le traitement à mettre en place. L'utilisation d'agents anti-oxydants est utile pour limiter les dommages oxydatifs, le bleu de méthylène

n'est à utiliser que lors de présence avérée de méthémoglobine car il peut en être la cause chez un individu sain. [11, 38, 49, 118, 183, 204, 212] [1]

- L'apport de dextrose est une mesure simple dont l'importance est souvent négligée. C'est la 1^{ère} source de NADH dans le globule rouge et le catabolisme du sucre à travers la glycolyse. Il faut donc que le sucre soit présent en quantité suffisante pour que les enzymes de réduction endogènes soient efficaces. Le dextrose sert aussi à former le NADPH nécessaire pour l'action du bleu de méthylène. [204]

- L'altération du métabolisme du toxique, quand elle est possible, permet de limiter ses effets néfastes. [204] La cimétidine, à la dose de 5-10 mg/kg/6h par voie orale ou intraveineuse pendant 48h [29, 72, 150, 161], bloque l'activité de certaines enzymes cytochrome P₄₅₀-dépendantes pour les substances dont les métabolites sont toxiques. [23, 29, 57, 77, 124, 130, 131, 176] Le charbon activé, administré de façon répétée (2 g/kg/6h), permet de rompre le cycle entérohépatique présumé ou connu de certains toxiques (phénylbutazone, ...). [105, 163]

- La N-Acétyl-L-Cystéine (NAC) est l'antidote de choix lors d'intoxication au paracétamol, elle est employée de façon empirique dans les autres cas d'intoxication. Elle est rapidement hydrolysée en L-cystéine par des désacétylases localisées principalement dans les reins. [25, 41, 87, 104] La dose recommandée est de 140 mg/kg par voie orale ou intraveineuse lente pour la première administration, puis 70 mg/kg/6h pour au moins 7 traitements consécutifs. [1, 9, 34, 41, 44, 29, 54, 57, 71, 77, 87, 124, 130, 161, 164, 184]

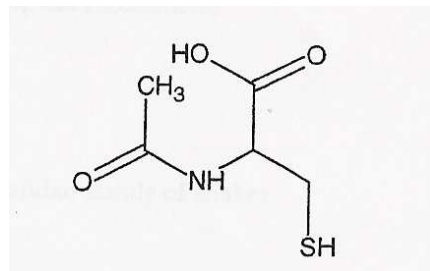


Figure 7 : Formule de la N-Acétylcystéine
D'après [164]

Le glutathion érythrocytaire est synthétisé in situ à partir de cystéine, d'acide glutamique et de glycine. Les deux derniers étant produits par diverses voies métaboliques, c'est la cystéine qui constitue le substrat limitant. [41] Contrairement au glutathion, celle-ci traverse les membranes cellulaires. [204, 205] Elle peut alors agir comme précurseur de la synthèse du glutathion ou être oxydée dans le foie en sulfate inorganique. [23, 25, 41, 57, 87, 104, 164, 176, 197, 204, 205] La NAC est également une source de groupements thiols pour les réactions métaboliques [9, 34, 164, 204, 104, 176] et peut agir directement sur le métabolisme du xénobiotique en favorisant la formation d'un intermédiaire non toxique ou en réduisant directement le métabolite toxique. [9, 23, 25, 34, 41, 104, 205]

- L'acide ascorbique ou vitamine C intervient dans la réduction non enzymatique lente de la méthémoglobine en hémoglobine utilisée quand les mécanismes de défenses classiques sont dépassés et prévient la formation de liaisons covalentes des métabolites réactifs du paracétamol avec les composés cellulaires. [23, 25, 41, 44, 57, 71, 77, 87, 118, 130, 131, 161, 205] Elle est d'abord dégradée en acide déhydroascorbique, puis pénètre dans les cellules où elle est à nouveau réduite en acide ascorbique. [73] La dose recommandée est de 20 à 30 mg/kg/6h pendant 7 traitements par voie orale ou parentérale (intramusculaire ou sous cutanée lente). [1, 9, 28, 29, 41, 44, 87, 104, 106, 124, 181] Son efficacité chez le chat est probablement inférieure car elle est prise en charge lentement par les hématies. [34]

Remarque : La sulfhémoglobine ne peut pas être réduite en hémoglobine et ne répond pas au traitement au bleu de méthylène. Le traitement est symptomatique et les symptômes se prolongent de 1 à 6 mois. [204]

II D 3 Les corps de Heinz

a) Définition

Les corps de Heinz sont des produits de dégradation de l'hémoglobine relativement insolubles qui précipitent dans l'hématie [22, 33, 34, 35, 40, 50, 71, 86, 158, 159, 160, 173, 175, 183] et qui résultent de l'oxydation de groupements thiols des chaînes de globines [52, 88, 171] : l'hémoglobine perd sa structure tertiaire et précipite. [34, 52, 71, 171] Les corps de Heinz apparaissent comme des inclusions de forme (circulaire ou irrégulière), taille (0,5-3µm) et localisation variables, pouvant adhérer à la membrane interne des globules rouges et faire protrusion à leur surface. [12, 49, 71, 93, 175, 183] Des colorants vitaux : bleu de crésyl brillant, cristal violet et nouveau bleu de méthylène permettent de mieux visualiser ces inclusions sur frottis non fixé sous la forme d'inclusions réfringentes vert brillant. [12, 49, 50, 71, 93, 173, 175, 212] A la coloration de Romanowsky, ils apparaissent comme des structures rondes pâles en périphérie de la cellule. [12, 49, 50, 71, 175, 183]

Les corps de Heinz proviennent d'une succession d'étapes d'oxydation dans lesquelles la méthémoglobine peut jouer un rôle essentiel avant que les lésions d'oxydation ne deviennent irréversibles. [52, 104, 116, 137] Au contraire, la conversion de l'hémoglobine en cyanméthémoglobine inhibe la formation de corps de Heinz lors d'exposition à un oxydant. [121]

La présence de corps de Heinz est beaucoup plus fréquente chez le chat que chez le chien. [13, 46] En effet, les chaînes de globines des chats contiennent au moins huit groupements thiols, alors qu'il n'y en a que deux ou quatre dans les autres espèces. [7, 12, 22, 33, 34, 36, 49, 50, 56, 71, 86, 88, 103, 153, 160, 173, 175] La dissociation de l'hémoglobine de tétramère en dimère est dix fois plus rapide chez le chat. [36, 103, 160] De plus, la rate n'élimine pas tous les globules rouges affectés dans l'espèce féline. [7, 33, 34, 35, 36, 37, 50, 71, 93, 160] Enfin, un déficit métabolique dans les voies de détoxification (faible activité méthémoglobine et glutathion réductases) et de conjugaison (glucuronoconjugaisons) limite l'élimination des toxiques oxydants. [34, 49, 104, 171] Chez les chats sains, dans l'étude de Beritic *et al* sur 94 animaux, le pourcentage de corps de Heinz varie de 0% à 96,1% des hématies ; parmi ces chats, un seul n'avait pas de corps de Heinz. [12] La présence de corps de Heinz non associée à une anémie n'est donc pas pathologique alors qu'elle l'est toujours chez le chien. [33, 37, 49, 85, 93, 160] Les inclusions ont la même morphologie qu'elles soient physiologiques (corps de Schmauch) ou pathologiques (corps de Heinz). [12, 102, 175]

b) Conséquences

➤ Les corps de Heinz induisent une perte locale de la structure bilamellaire de la membrane plasmique et la surface cellulaire apparaît alors plissée et déformée. [137, 159] Les érythrocytes sont moins déformables car leur membrane est rigidifiée aux points d'attache. [36, 49, 52, 71, 88, 93, 116, 121, 158, 159, 173] Or, les hématies sont physiologiquement amenées à passer dans des capillaires plus étroits que leur diamètre en se déformant sans subir de dommage. [93, 121] La durée de vie d'une hématie rigidifiée est donc diminuée. [7, 34, 35, 36, 50,

71, 85, 86, 93] D'autre part, certaines enzymes sont inactivées (enzymes à groupement thiol notamment) et des ponts disulfures se forment entre l'hémoglobine et la membrane plasmique dont les lipides subissent des peroxydations. [52, 71, 86, 137, 162, 178, 183]

➤ Le passage des globules rouges à corps de Heinz dans les capillaires sinusoïdes et les cordons spléniques est ainsi compromis. [158] La rate des chiens élimine les globules rouges atteints par la combinaison de deux phénomènes : une séquestration mécanique et une érythrophagocytose active. Lors de leur passage des cordons spléniques aux capillaires sinusoïdes, les hématies sont comprimées entre les éléments cellulaires et les membranes basales fenestrées. [93, 137, 158, 212] La rate séquestre de façon sélective les érythrocytes moins déformables lésés par l'oxydant qui sont alors concentrés. [158] Les corps de Heinz sont détachés sélectivement puis les globules rouges relargués dans la circulation générale. [52, 35, 40, 116, 171, 175, 183, 212, 93, 121] Ces sphérocytes, qui ont perdu une portion de membrane au retrait du corps de Heinz, peuvent subir une destruction prématurée spontanée dans la microcirculation splénique ou d'autres capillaires : il s'agit d'un phénomène d'hémolyse intravasculaire. [33, 40, 49, 52, 71, 85, 93, 137, 121, 158, 171, 175, 183] Les globules rouges exposés à un oxydant subissent une série de modifications qui incluent à la fois la membrane plasmique et l'hémoglobine. Ils sont ainsi repérables par le système réticuloendothélial qui phagocyte partiellement ou totalement la cellule pour la lyser : il s'agit d'une hémolyse extravasculaire. [49, 52, 71, 88, 116, 158, 171, 173, 183, 212]

➤ Les globules rouges modérément altérés (présents lors d'une faible exposition) sont sélectivement extraits de la circulation par la rate alors que ceux qui sont fortement endommagés (présents lors d'une exposition forte) sont pris en charge par le système réticuloendothélial dans son ensemble (y compris la rate). [121, 158, 171] Le foie joue dans ce dernier cas un rôle prépondérant étant donné sa taille et le flux sanguin qui le traverse. [158] Ce n'est pas parce que les capacités de la rate sont dépassées, mais parce que le foie est moins sensible à une modification de déformabilité des hématies en raison de l'anatomie de ses vaisseaux, les capillaires sinusoïdes hépatiques étant plus larges. [158] Les cellules de Küpffer phagocytent et détruisent les érythrocytes fortement modifiés mais il n'y a aucune preuve d'une séquestration extracellulaire comparable à celle de la rate ni de fantôme d'hématie intravasculaire. [121, 158]

➤ Le cas du chat est particulier : la rate élimine mal les corps de Heinz [22], une extrusion active avec intervention des protéases est envisagée comme mécanisme participant à l'hémolyse. [36]

c) Prévention, traitement

Quand la cause primaire n'est pas identifiée ou traitée, les corps de Heinz peuvent persister et croître en nombre et en taille. La prise en charge de l'animal a pour but d'éliminer la source, si possible, et de soutenir les grandes fonctions. [86]

Une approche préventive est l'augmentation des concentrations intracellulaire, membranaire et plasmatique d'antioxydants : NAC, vitamines C et E. L'ascorbate (vitamine C) piège les radicaux libres dans le cytosol et le plasma et régénère l'alpha tocophérol (vitamine E) à partir de la forme radicalaire alpha tocophéroxy. [86] La vitamine E agit pour protéger la membrane plasmique des peroxydations lipidiques. [53, 86, 184] Les antioxydants exogènes agissent parfois à travers leurs effets sur les antioxydants endogènes comme le glutathion réduit. [86] Les corps de Heinz disparaissent progressivement sur 3 à 4 semaines. [34]

II D 4 Les eccentrocytes

a) Définition

Les eccentrocytes ou « hématies semi fantôme » sont des hématies dans lesquelles l'hémoglobine est concentrée d'un côté de la cellule, laissant apparaître un espace clair excentré sous la forme d'une ligne, d'un croissant ou d'un demi cercle alors que la pâleur centrale normale n'est plus visible. [22, 37, 41, 49, 53, 71, 116, 201] Ils sont formés en réponse à un dommage oxydatif direct sur la membrane plasmique et le cytosquelette de l'hématie avec adhésion de la face interne cytoplasmique de la membrane au feuillet externe. [22, 53, 116]

b) Conséquences

Les eccentrocytes sont sphéroïdes, plus rigides, moins déformables que les hématies normales et sensibles au piégeage et au retrait par le système des phagocytes mononucléés. [41, 53, 116] Les membranes effondrées des eccentrocytes sont extraites sélectivement par le système réticuloendothélial comme les corps de Heinz et les régions sphéroïdes résiduelles ont une fragilité osmotique augmentée qui conduit à une hémolyse intravasculaire. [53]

II D 5 L'anémie régénérative par hyperhémolyse

➤ L'hémolyse résulte d'un déséquilibre entre les mécanismes de protection des hématies et les attaques qu'elles subissent. Les mécanismes de défense peuvent être insuffisants de façon absolue par anomalie des constituants du globule rouge ou de ses systèmes de défense. L'origine de cette déficience est héréditaire ou congénitale et concerne l'hémoglobine (porphyrie féline), les membranes ou les voies métaboliques intervenant dans la protection antioxydante. [50, 64, 77, 103, 135, 168, 194, 201] Ces perturbations de l'homéostasie des globules rouges impliquent une plus grande sensibilité aux atteintes toxiques notamment oxydatives.

Tableau 5 : Prédispositions raciales aux anomalies membranaires et déficits métaboliques

D'après [50, 64, 71, 103]

Anomalie membranaire	Races prédisposées
Stomatocytose	<u>Chiens</u> : Alaskan malamute et Schnauzer nain
Augmentation de la fragilité osmotique	<u>Chiens</u> : Springer anglais et croisés <u>Chats</u> : Abyssin, Somali, ou domestiques
Anémie hémolytique familiale non sphérocytaire	<u>Chiens</u> : Caniche et Beagle
Poïkylocytose	<u>Chats</u> : domestiques
Déficit métabolique	Races prédisposées
Pyruvate kinase (PK)	<u>Chiens</u> : West Highland White Terrier (Westie), Basenji, Teckel, Beagle, Chihuahua, Cairn Terrier, Carlin, Caniche nain <u>Chats</u> : Abyssin, Somali et domestiques
Phosphofructokinase (PFK)	<u>Chiens</u> : Springer anglais, Cocker, croisés
Méthémoglobine réductase	<u>Chiens</u> : Chihuahua, Barzoï, Setter anglais, Caniche, Corgi, Spitz
Vitamine B12 (cobalamine)	<u>Chiens</u> : Schnauzer géant, Border collie

➤ L'anémie hémolytique à médiation immune provient d'une réaction immunitaire avec formation d'anticorps dirigés contre les antigènes de surface des hématies, à la suite d'une modification membranaire ou de la fixation d'un agent exogène sur la membrane érythrocytaire. Cette réaction de défense de l'organisme dirigée contre des éléments du soi est initiée par un agent infectieux (viral, bactérien ou parasitaire), un processus tumoral (hémopathie ou tumeur solide), une affection immunitaire (lupus) ou l'exposition à un toxique. [45, 64, 77, 103, 135, 142, 168, 194, 201, 203] Les principaux toxiques responsables d'anémie hémolytique à médiation immune sont des médicaments et les hémagglutinines du venin de serpent ou d'abeille.

Tableau 6 : Principales causes iatrogènes d'anémie hémolytique à médiation immune
D'après [103, 146, 150, 189, 194, 201]

Famille	Médicaments
Antibiotiques	Pénicillines, Céphalosporines
Antiparasitaire	Lévamisole
Antithyroïdiens	Méthimazole, propylthiouracyl
Divers	Héparine, procaine, quinine et quinidine

➤ Les réactions immunes vis-à-vis des hématies peuvent être spontanées suite à une perturbation immunitaire : anémie hémolytique auto-immune primaire idiopathique (Cocker américain, Caniche, Setter irlandais, Springer spaniel, Teckel) [142, 168, 194], érythrolyse néonatale lorsque la mère et le petit n'ont pas le même groupe sanguin [45, 103] et réaction post transfusionnelle. [45, 103]

➤ Dans le cas d'anémie par lésion oxydative, c'est un déficit relatif des systèmes de défense car ceux-ci fonctionnent normalement mais leurs capacités sont dépassées par le stress oxydatif. L'hémolyse induite par les substances oxydantes est généralement considérée comme la succession de séquences de décomposition de l'hémoglobine et d'inactivation des systèmes antioxydants dans l'érythrocyte. [3] De nombreux toxiques, médicaments ou aliments oxydants génèrent un stress oxydatif et peuvent être à l'origine d'une anémie hémolytique. Mais des causes endogènes ont le même résultat, notamment chez le chat : diabète sucré et acidocétosique, hyperthyroïdie, lymphome, hypophosphatémie, lipidose hépatique. [77, 142, 168, 194, 201]

- La méthémoglobinémie est principalement due à l'exposition à un agent oxydant et/ou un dysfonctionnement des systèmes de défense de l'hémoglobine. [22] Elle est fréquemment associée à une acidose métabolique car la réduction endogène de la méthémoglobine est inhibée à pH acide. [204] L'hémolyse induite par les oxydants méthémoglobinémiants est fréquemment retardée de 12 à 24 heures par rapport à l'exposition. [204] Les agents directs oxydent directement l'hémoglobine tandis que les agents indirects sont de puissants réducteurs réduisant l'O₂ en radical O²⁻ ou en H₂O₂ qui à leur tour oxydent l'hémoglobine. [14, 204] De nombreux médicaments sont métabolisés en radicaux libres oxydants (dérivés du benzène, aniline...). [14, 204]

- Les chats souffrant d'une maladie à l'origine d'un stress oxydatif endogène générant des corps de Heinz sont plus sensibles aux dommages oxydatifs exogènes (iatrogène, toxique...). [22, 33, 34, 38, 71, 85, 160] Ces affections (diabète sucré et acidocétosique, hyperthyroïdie, lymphome) comptent pour près de 40% des chats ayant des corps de Heinz dans les cas étudiés par MM Christopher (1989). [33] Les inflammations (abcès, pathologie urinaire ou digestive, péritonite, affection des voies aériennes supérieures, lipidose hépatique)

sont d'autres situations cliniques dans lesquels on rencontre des corps de Heinz. [3, 22, 38, 49] Les toxiques oxydants entraînant la formation de corps de Heinz semblent agir comme intermédiaire permettant au potentiel oxydatif de l'oxygène moléculaire ou de composés à potentiel d'oxydoréduction intermédiaire d'agir sur l'hémoglobine. Il semble cohérent alors que les corps de Heinz se situent en périphérie de la cellule et donc à proximité de la source d'O₂ ou à proximité des groupes de mitochondries dans les réticulocytes. [159]

Seules les cellules érythrocytaires matures sont sensibles à la formation de corps de Heinz, les cellules nucléées et les jeunes réticulocytes semblent résistants même après exposition prolongée in vivo à un agent oxydant. Le gradient de sensibilité croissante à l'oxydation des cellules de la lignée rouge avec l'âge pourrait être lié à une diminution de l'efficacité des systèmes de protection et de réparation face à l'oxydation. [159, 175] L'incapacité à développer des corps de Heinz de stade tardif (de grande taille, périphériques) des réticulocytes même matures reflète la résistance partielle de ces cellules aux attaques oxydatives, reconnue au niveau biochimique par leur capacité augmentée à réduire la méthémoglobine en hémoglobine.

- L'eccentrocytose est peu commune (1,4% des 60 cas de l'étude de Caldin *et al*) et rarement observée chez les chiens sains ; elle est plus fréquente chez le chien jeune. [22] Les eccentrocytes accompagnés de corps de Heinz sont habituellement observés chez le chien lors de dommage oxydatif sévère ou dans certaines situations connues pour engendrer des corps de Heinz chez le chat : lymphome T et diabète sucré ou acidocétosique. [22, 41, 53, 116] Ils apparaissent également dans les intoxications aux anti-vitamine K non traitées. [22]

Un premier type d'agents oxydants induit spécifiquement des corps de Heinz, un deuxième une méthémoglobinémie uniquement, et un troisième génère une association de différentes atteintes oxydatives.

Tableau 7 : Principales causes toxiques de corps de Heinz, méthémoglobine et eccentrocytes

Toxique	Corps de Heinz	Méthémoglobine	Eccentrocytes
Paracétamol	[3, 22, 23, 29, 34, 38, 45, 50, 52, 53, 56, 71, 72, 85, 88, 96, 103, 104, 173, 176, 200]	[3, 9, 22, 23, 25, 29, 34, 41, 53, 56, 57, 60, 71, 72, 77, 87, 96, 98, 103, 104, 106, 124, 130, 131, 161, 170, 171, 176, 184, 197, 200]	[3, 72, 88, 176, 200]
Oignon ou ail	[11, 34, 38, 45, 49, 50, 71, 74, 88, 102, 103, 116, 137, 160, 162, 183, 185, 201, 211, 212, 213]	[11, 38, 49, 71, 74, 102, 103, 137, 162, 183, 201, 211, 212]	[11, 38, 49, 74, 102, 116, 137, 160, 162, 183, 201, 211, 212]
Propofol	[4, 50, 171]	[4]	[4]
Propylène glycol (1,2-propanediol)	[7, 34, 35, 36, 38, 49, 50, 71, 85, 103, 134, 160, 171]	[7, 35, 71, 178]	
Naphtalène	[9, 22, 38, 44]	[9, 22, 44, 60, 204]	
Phénol, crésol	[134, 175]	[101, 134, 204]	
Phénylhydrazine	[22, 36, 88, 121, 159, 178]	[22, 178, 204]	[22]
Benzocaïne, lidocaïne	[9, 22, 38, 50, 71, 75, 88, 103, 171, 201]	[9, 34, 60, 71, 103, 171, 204]	
DL Méthionine	[34, 38, 45, 50, 71, 103, 125, 171, 201]	[34, 60, 103, 125, 201, 204]	

Toxique	Corps de Heinz	Méthémoglobine	Eccentrocytes
Vitamine K ₃ >K ₁	[22, 38, 45, 49, 50, 52, 71, 88, 162]	[22, 52, 60, 71, 88]	
Phénazopyridine	[34, 52, 85, 103, 171, 173, 194]	[34, 60, 71, 103, 171, 204]	
Aspirine	[58, 71, 144, 179, 188]		
Bleu de méthylène	[9, 22, 33, 34, 41, 45, 49, 50, 52, 53, 71, 85, 88, 103, 171, 173, 174, 175, 201]		
Plomb, zinc, cuivre	[11, 22, 38, 45, 49, 50, 69, 71, 88, 123, 129, 135, 162]		Zinc [88]
Brassicacées	[38]		
Régime à base de poisson	[34, 85] chez le chat		
DQ 2511 (Ecapabide)	[138]		
Nitrites		[9, 19, 46, 60, 103, 134, 181, 204]	
Chlorates		[9, 28, 46, 60, 181, 204]	
Hydrocarbures halogénés et distillats de pétrole		[60, 101, 204] Dérivés du benzène, aniline, toluène	
Phénacétine		[34, 60, 103, 204]	
Hydroxylamine		[204]	
Dapsone	[171]	[204]	
Primaquine		[204]	
Chrome		[134]	

➤ Une hémolyse survient également lors de microangiopathie : les chocs mécaniques dus à une modification de structure des vaisseaux sanguins causent une fragmentation et une modification de la forme des hématies avec pour conséquence leur destruction prématurée : acanthocytes, kératocytes et schizocytes. [194] C'est le cas lors de certaines affections spléniques (torsion, hypersplénisme, hémangiosarcome) ou hépatiques (affection chronique, shunt), de tumeur (lymphome), de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de la dirofilariose. [40, 50, 135] Le traitement à la ciclosporine peut causer une anémie hémolytique microangiopathique ainsi qu'un syndrome hémolytique et urémique avec kératocytes et schizocytes. [42] L'intoxication chronique à l'adriblastine est également à l'origine d'une anémie hémolytique microangiopathique.

III Modifications du leucogramme :

III A Myélopoïèse et durée de vie des leucocytes

Les granulocytes neutrophiles et les monocytes sont issus de la même cellule souche, qui évolue vers l'un ou l'autre type cellulaire en fonction de la concentration, respectivement

forte ou faible, en Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating factor (GM-CSF). [110, 156] Les cellules souches se différencient en myéloblastes qui se divisent et se différencient en promyélocytes et myélocytes, puis métamyélocytes et granulocytes non segmentés (band cell) puis segmentés. Ces derniers subissent des modifications nucléaires et cytoplasmiques pour acquérir la capacité de phagocytose et l'activité antimicrobienne. [156] Le temps de formation des neutrophiles dans la moelle est de 4 à 6 jours, mais leur turn-over est très important, avec près de $3 \cdot 10^9$ /kg/j dans l'espèce canine et $6 \cdot 10^9$ /kg/j dans l'espèce féline. [110, 156] Un stock médullaire de 5 jours est maintenu. [156] Les neutrophiles circulent pendant 10 heures dans le sang puis survivent 1-4 jours dans les tissus et sont détruits in situ, mais aussi dans le foie, la rate, et la moelle osseuse. [156] Dans la circulation, les neutrophiles sont compartimentés en pool marginé (adhérant à l'endothélium des petites veines et capillaires, non comptabilisés dans la numération formule sanguine) et circulant (comptabilisés dans la numération formule sanguine), avec un rapport Circulants/ Marginés de 1/1 chez le chien et 1/3 chez le chat. [156] La margination excessive des neutrophiles peut être à l'origine d'une pseudoneutropénie lors de choc anaphylactique, d'endotoxémie ou d'hypothermie et au début des maladies virales. [97, 112, 129, 156] Les monocytes sont libérés par la moelle dans le sang en 24 à 60 heures, sous forme immature, avant de gagner les tissus dans lesquels ils vont se différencier. [110, 155]

Les granulocytes éosinophiles sont produits dans la moelle selon un procédé similaire aux neutrophiles, sous l'effet principal de l'interleukine 5 synthétisée par les lymphocytes T. [13, 152] La durée de production et le stockage des éosinophiles sont similaires aux neutrophiles, mais la présence dans le sang des éosinophiles n'est que transitoire car ils ont une destinée majoritairement tissulaire. [13, 110, 152]

Les granulocytes basophiles ont les mêmes précurseurs que les mastocytes avec lesquels ils ont des fonctions similaires. Leur maturation (stade métamyélocyte, band cell et segmenté) prend 2,5 jours. Ils circulent quelques heures dans le sang puis gagnent les tissus où ils restent quelques semaines. [110, 151]

Contrairement aux autres éléments figurés du sang, les lymphocytes sont majoritairement produits dans des sites extramédullaires : thymus, rate, nœuds lymphatiques, formations lymphoïdes associées aux muqueuses (GALT, BALT). [110, 154] Dans le secteur vasculaire, environ 70% des lymphocytes circulants sont des lymphocytes T, intervenant dans l'immunité à médiation cellulaire, et 30% sont des lymphocytes B, intervenant dans l'immunité à médiation humorale. [110, 154] Les lymphocytes ont la particularité de circuler des nœuds lymphatiques au sang et réciproquement pour exercer leur rôle de mémoire immunitaire. A chaque passage, ils ne restent que 8 à 12 heures dans le sang. Les lymphocytes recirculants ont une durée de vie qui peut s'étendre à plusieurs mois voire plusieurs années. [110, 154] La numération lymphocytaire est plus élevée chez le jeune, la valeur définitive n'étant atteinte qu'à 2 mois chez le chien et 4-5 mois chez le chat. [97]

III B Modifications qualitatives des leucocytes

La courbe d'Arneth est la courbe de distribution des granulocytes selon le nombre de lobes du noyau. Parmi les neutrophiles circulants, 95 à 100% sont physiologiquement des formes segmentées avec un noyau ayant de 2 à 4 lobes. Lorsque la courbe d'Arneth est déviée vers la gauche, il s'agit d'un signe d'hyposegmentation marquant une augmentation des formes jeunes immatures ou band cell. [110, 120, 180] Lorsqu'elle est déviée vers la droite, il s'agit d'un signe d'hypersegmentation (plus de 5 lobes) marquant un vieillissement des cellules. [110, 156]

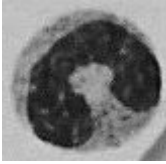


Figure 8 : Band cell
D'après [5]

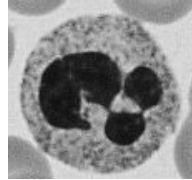


Figure 9 : Neutrophile segmenté
D'après [5]

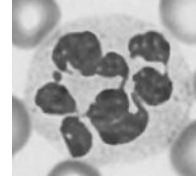


Figure 10 : Neutrophile hypersegmenté
D'après [5]

Les neutrophiles dits toxiques, qui apparaissent lors d'inflammation et de toxicité médicamenteuse, présentent une basophilie ainsi qu'une vacuolisation cytoplasmique et des corps de Döhle (inclusions cytoplasmiques irrégulières basophiles). [110, 156]

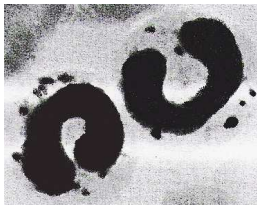


Figure 11 : Corps de Döhle
D'après [110]

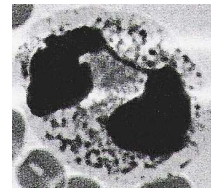


Figure 12 : Neutrophile toxique
D'après [110]

III C Altérations quantitatives des leucocytes

III C 1 Leucocytose : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

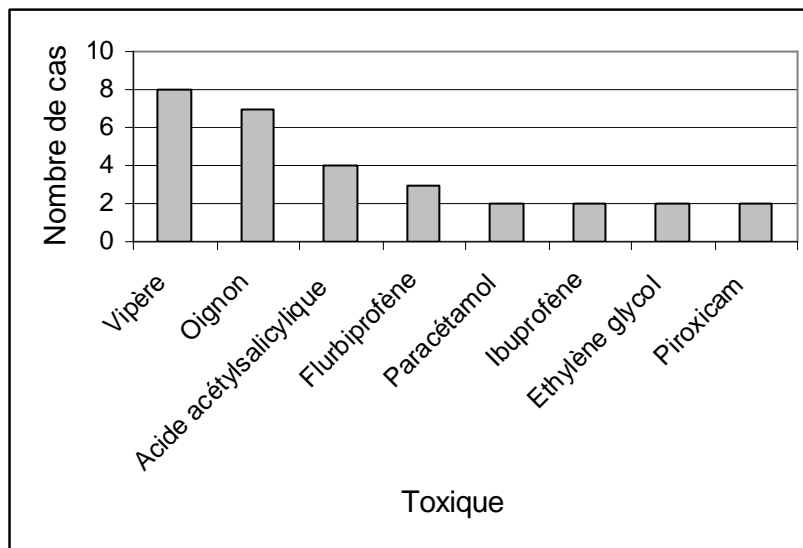


Figure 13 : Répartition des causes de leucocytose chez le chien
Données du CNITV 1991-2004 [1]

La 1^{ère} cause de leucocytose toxique chez le chien est l'envenimation suite à des morsures de vipères avec 8 appels. La 2^{ème} cause est l'intoxication à l'oignon avec 7 appels. Si l'on regroupe les différents AINS, ils totalisent 15 appels (de 1 à 4 appels pour chaque molécule). De nombreuses substances (33) n'ont donné lieu qu'à un seul appel en 13 ans.

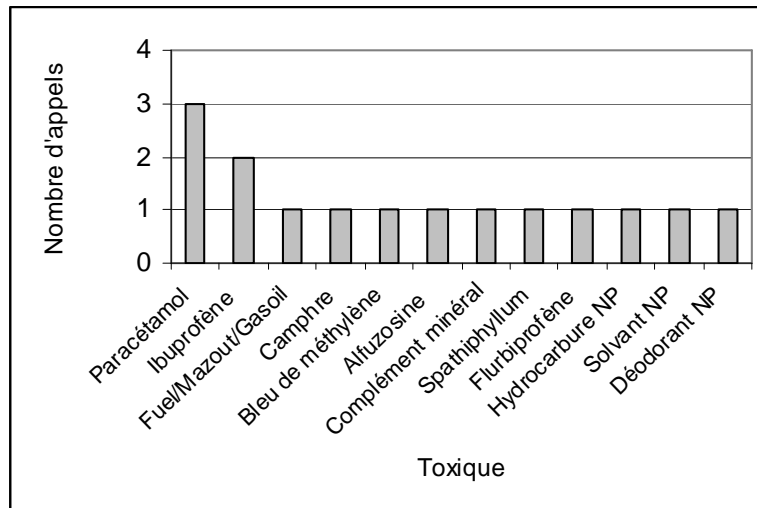


Figure 14 : Répartition des causes de leucocytose chez le chat
Données du CNITV 1991-2004 [1] NP = Non Précisé

La 1^{ère} cause d'appel pour leucocytose d'origine toxique chez le chat est le paracétamol avec 3 appels, suivi des AINS (ibuprofène avec 2 appels, flurbiprofène 1 appel). Le faible nombre d'appels est à mettre en relation avec deux causes : la leucocytose est souvent d'origine non toxique mais plutôt infectieuse, inflammatoire... et elle n'est pas isolée lorsqu'elle est d'origine toxique et n'est donc pas le signe prédominant.

III C 2 Leucopénie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

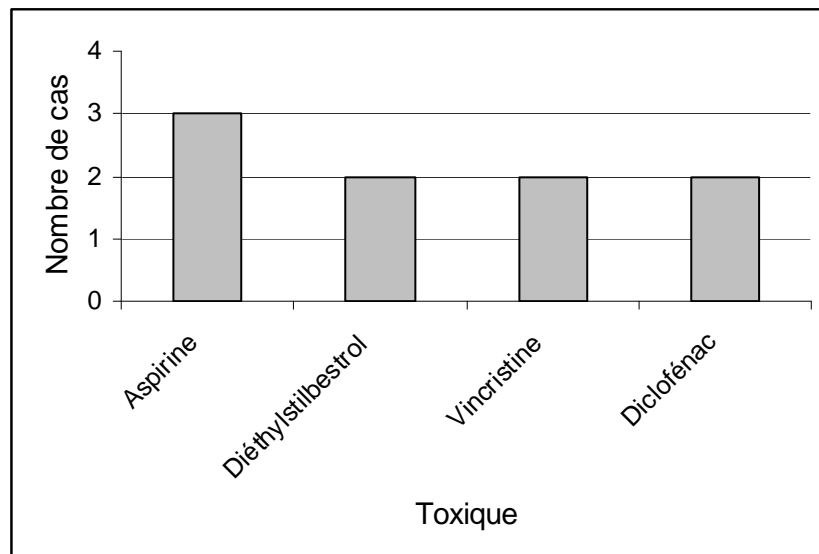


Figure 15 : Répartition des causes de leucopénie chez le chien
Données du CNITV 1991-2004 [1]

Parmi les leucopénies d'origine toxique chez le chien, 9 étaient mises en relation avec l'administration d'AINS dont 3 d'aspirine, et 2 de diclofénac. En 2^{ème} position ex aequo, viennent la vincristine et le diéthylstilbestrol (DES). De nombreux toxiques (22) n'ont été signalés qu'une seule fois dans l'apparition de leucopénie chez le chien (Cf. Annexe III).

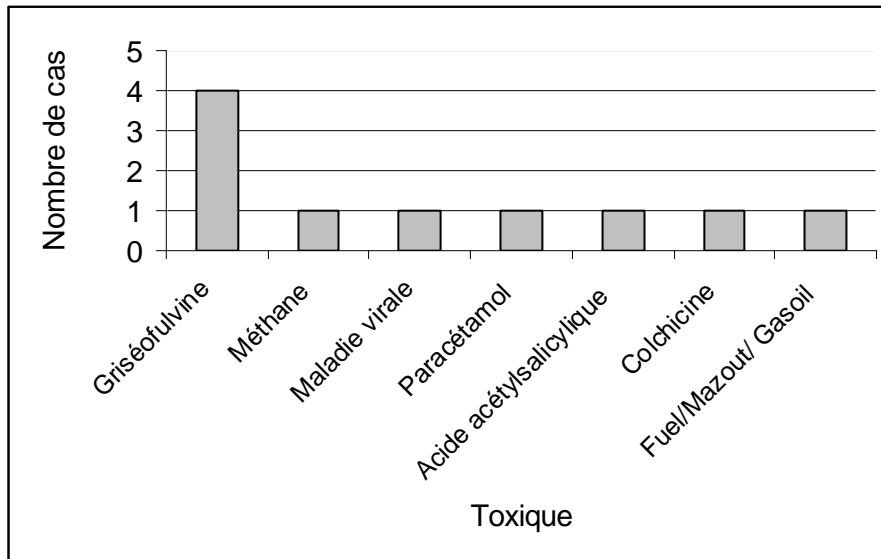


Figure 16 : Répartition des causes de leucopénie chez le chat
Données du CNITV 1991-2004 [1]

La leucopénie concerne un faible nombre d'appels (9) mais 4 d'entre eux étaient consécutifs à l'administration de griséofulvine chez le chat. Parmi ces cas, la leucopénie était due à une neutropénie 3 fois sur 4.

III D Altérations quantitatives des neutrophiles

III D 1 Neutropénie

a) Epidémiologie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

Les neutropénies d'origine toxique sont rares chez le chien, 4 appels en 13 ans, consécutifs à l'administration de quatre médicaments : AINS (diclofénac et acide méfénamique), vincristine et misoprostol. [1]

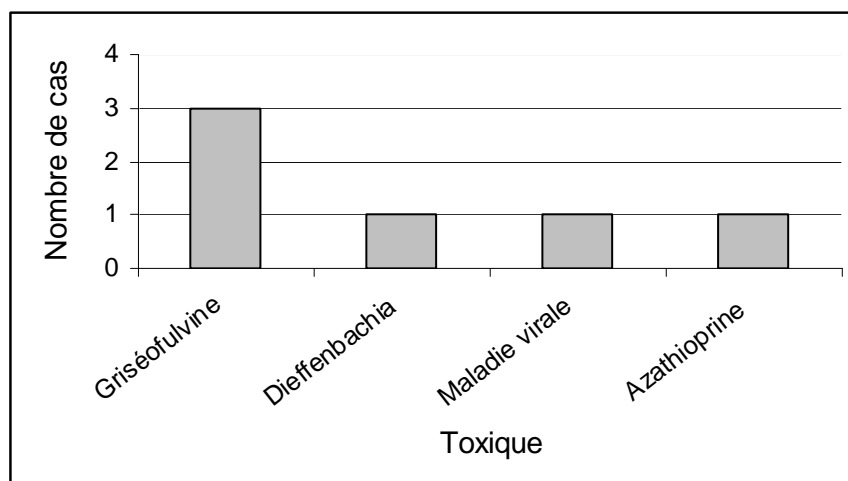


Figure 17 : Répartition des causes de neutropénie chez le chat
Données du CNITV 1991-2004 [1]

Les neutropénies toxiques sont également rares chez le chat : 6 appels dont 3 concernaient l'administration de griséofulvine. [1]

b) Diagnostic différentiel

On parle de neutropénie quand le nombre de granulocytes neutrophiles descend en dessous de 2500-3000/ μ l chez le chat et 3000-4000/ μ l chez le chien. [110, 112, 129, 156] C'est la cause la plus fréquente de leucopénie. [112, 156] Elle génère une sensibilité accrue aux phénomènes infectieux, notamment bactériens, inversement proportionnelle à la neutropénie et à sa vitesse d'installation. [97, 110, 129] Une monocytose compensatrice, quand elle est présente, réduit le risque d'infection. [110] La neutropénie est le fruit d'un ou plusieurs mécanismes : diminution de la myélopoïèse, consommation accrue par un processus infectieux (migration tissulaire) ou une lyse immunologique, et margination. [97, 112, 129]

La consommation des granulocytes neutrophiles résulte de leur utilisation et/ou de leur destruction accélérée. Les neutrophiles sont consommés par des foyers infectieux profonds (pneumonie, abcès, pyomètre, péritonite, septicémie), des infections virales (parvovirose) ou parasitaires (piroplasmose). Ils sont détruits par des processus à médiation immune idiopathiques, secondaires à un médicament, une infection ou un néoplasme, ou associés à une maladie à médiation immune. [18, 77, 97, 112, 129, 156, 194] La parvovirose est la cause la plus fréquente de neutropénie chez le chien. (47,1% des cas de neutropénies dans l'étude de Brown *et al* sur 232 chiens [18])

Un défaut de production des neutrophiles, ou dysgranulopoïèse, contribue à l'apparition d'une neutropénie en diminuant le nombre de cellules relarguées dans la circulation. La cause peut être tumorale (leucémie ou syndrome paranéoplasique), virale (FIV, FeLV, parvovirose), parasitaire (Ehrlichiose), fongique, ou médicamenteuse. [18, 77, 97, 110, 112, 156] Chez le chat, 40% des individus atteints du FIV et 50% des individus positifs pour le FeLV souffrent d'une neutropénie. [18, 110] Les agranulocytoses d'origine médicamenteuse résultent soit d'une atteinte spécifique de la lignée granulocytaire, soit d'une hypoplasie médullaire globale.

Tableau 8 : Agranulocytoses d'origine médicamenteuse chez les carnivores
D'après [18, 77, 97, 129, 110, 112, 148, 150, 156, 171, 194]

Médicament	Mécanisme	Chien	Chat
Chimiothérapie anticancéreuse	Antimitotique, suppression médullaire prévisible	+	+
Œstrogènes	Toxicité médullaire prévisible	+	-
Phénylbutazone	Pancytopénie idiosyncrasique.	+	-
Sulfamides (sulfadiazine)	Mécanisme à médiation immune	+	-
Céphalosporines	Toxicité médullaire idiosyncrasique à médiation immune	+	+
Griséofulvine	Toxicité médullaire idiosyncrasique	-	+
Chloramphénicol	Toxicité médullaire dose dépendante	+	++
Thiacétarsamide	Toxicité médullaire idiosyncrasique avec pancytopénie ou neutropénie	+	
Azathioprine	Hypoplasie granulocytaire	+	+
Méthimazole, propylthiouracil	Hypoplasie granulocytaire	-	+
Pénicilline	Hypoplasie granulocytaire	+	+
Cimétidine	Hypoplasie granulocytaire	+	+
Cyclophosphamide	Neutropénie cyclique	+	+

Une neutropénie cyclique est parfois induite par le cyclophosphamide : à la posologie de 1,5-3,7 mg/kg/j par voie orale, on observe une diminution de 50-66% des neutrophiles cycliquement tous les 11-13 jours, avec variation du nombre de plaquettes concomitante possible. [110, 150]

Les autres causes d'atteinte de la production médullaire sont la nécrose avec comblement de l'espace hématopoïétique par du tissu fibreux (myélofibrose) ou osseux (ostéopétrose), et l'infiltration cancéreuse ou myélodysplasie. Une toxicité des œstrogènes endogènes sécrétés lors de syndrome paranéoplasique de tumeur des cellules de Sertoli ou de la granulosa exerce le même effet que celle des œstrogènes iatrogènes. [77, 97, 112, 156, 194] Les causes d'aplasie médullaire toxique non spécifiques de la lignée granulocytaire sont rassemblées dans le tableau 13 (Cf. partie V B). Certaines anomalies héréditaires métaboliques ou de fonctionnement de la moelle affectent la production de neutrophiles en plus de celles d'autres cellules (Neutropénie cyclique du Colley gris, Syndrome de Chediak-Higashi chez le chat). [64, 97, 110]

III D 2 Neutrophilie

a) Epidémiologie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

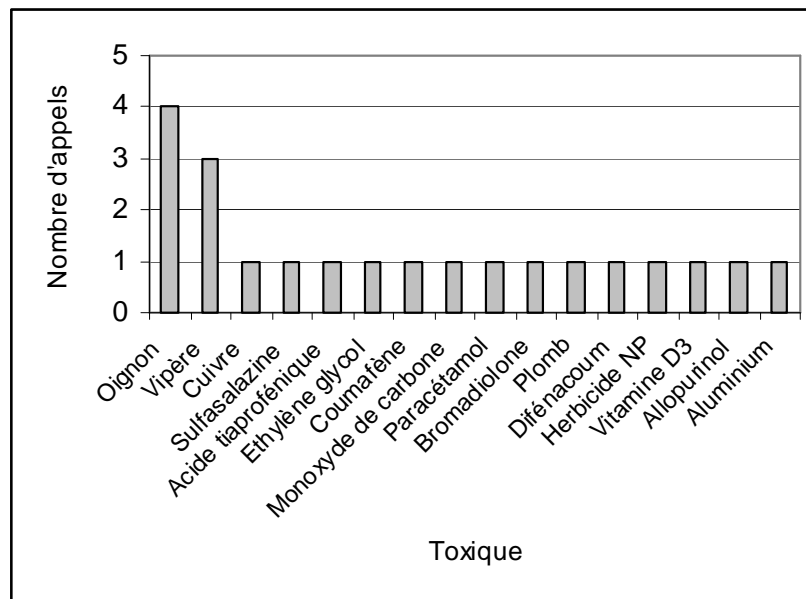


Figure 18 : Répartition des causes de neutrophilie chez le chien
Données du CNITV 1991-2004

Dans les appels du CNITV, les neutrophilies sont principalement consécutives à une intoxication par l'oignon (4 cas) ou une envenimation ophidienne (3 cas) chez le chien.

b) Diagnostic différentiel

La neutrophilie est une numération de granulocytes neutrophiles supérieure à 11 400-12 000/ μ l chez le chien et 12 500-13 000/ μ l chez le chat. [97, 110, 112, 129, 156] C'est la cause la plus fréquente de leucocytose. [112, 156] Dans certaines conditions physiologiques, une neutrophilie transitoire apparaît par libération des réserves médullaires et mobilisation des neutrophiles marginés, sous l'action de l'adrénaline, des glucocorticoïdes ou de l'hormone

corticotrope (ACTH) : ces modifications sur l'animal stressé sont particulièrement importantes chez le chat. [81, 97, 110, 112, 129, 156, 194] La formule de « stress » est caractérisée par une leucocytose neutrophilique, une monocytose, une lymphopénie, et une éosinopénie chez le chien. [97, 110, 112] L'administration de corticoïdes ou d'adrénaline a les mêmes conséquences mais n'est pas le signe d'une toxicité.

Parmi les neutrophilies pathologiques, l'inflammation est la cause la plus fréquente : inflammation aiguë ou nécrose et inflammation chronique suppurative, tumorale (23% : lymphome, leucémie, syndrome paranéoplasique) ou infectieuse (virale, bactérienne, parasitaire ou fongique). [81, 97, 110, 112, 122, 129, 156, 194] Les processus pathologiques à médiation immune concernent 34% des leucocytoses neutrophiliques chez le chien et 22% chez le chat : lupus, anémie hémolytique... [97, 110, 122] La neutrophilie intervient également lors de stimulation globale du fonctionnement médullaire dans la phase de récupération des anémies. [110, 112, 129, 156] Les anomalies congénitales à l'origine de neutrophilie sont rares. [112, 156]

III E Altérations quantitatives des lymphocytes

III E 1 Lymphopénie

La lymphopénie est une numération lymphocytaire en deçà de 1000/ μ l chez le chien et 1500/ μ l chez le chat. [97, 110, 115] Elle a trois types de causes : excès de glucocorticoïdes endogènes (hypercorticisme 88% de lymphopénies chez le chien [191]) ou exogènes [97, 110, 115, 80, 155, 171], perte ou séquestration de lymphocyte riche en lymphocytes (rupture de vaisseaux lymphatique ou lymphangiectasie) [80, 97, 110, 115, 154], et diminution de la lymphopoïèse. [80, 97, 110, 115]

Lors de traitement corticoïde, une lymphopénie transitoire modérée (750-1000/ μ l) prévisible par redistribution des lymphocytes circulants aux différents compartiments et à la moelle apparaît en 4 à 6h et disparaît en 24h. [97, 110] Si le traitement est maintenu à forte dose ou à long terme, une lyse lymphocytaire ou une perte de tissu lymphoïde est possible. [110] Les traitements immunosuppresseurs, qui ont pour but une diminution des défenses pour mettre fin à un processus immun pathologique, peuvent secondairement mettre en danger la santé de l'individu en étant à l'origine d'une lymphopénie majeure (Cf. 2^{ème} partie III).

III E 2 Lymphocytose

La lymphocytose est la présence de lymphocytes en quantité supérieure à 4800-5000/ μ l chez le chien et 7000/ μ l chez le chat. [97, 110, 115] Les principales causes de lymphocytose sont le stress par libération d'adrénaline, l'hypocorticisme par absence de glucocorticoïdes, la stimulation antigénique (aiguë ou chronique) et les processus néoplasiques lymphoïdes (lymphosarcome, leucémie lymphoïde). [80, 97, 110, 115, 154, 171]

Une lymphocytose iatrogène temporaire survient après certaines vaccinations. [97, 115, 154] Dans l'analyse de Tilley LP et Smith FWK Jr, 10% des chats hyperthyroïdiens et 7% des chats traités au méthimazole ont une lymphocytose concomitante. [191]

III F Altérations quantitatives des éosinophiles

III F 1 Eosinophilie

a) Epidémiologie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

Seuls 3 cas d'éosinophilie associée à des signes de toxicité chez le chien ont été signalés au CNITV durant la période d'étude : la responsabilité a été respectivement attribuée à l'association triméthoprime sulfaméthoxazole, au plomb ou à un aliment non précisé.

b) Diagnostic différentiel

L'hyperéosinophilie ou éosinophilie sanguine est l'augmentation des éosinophiles circulants au-delà de 750/ μ l. [110] C'est une leucocytose spécifique à la libération d'histamine dans des états pathologiques pour lesquels les mastocytes tissulaires dégranulent. [172] Les affections allergiques, parasitaires (11-20%) ou inflammatoires de la peau (22-24%), du tube digestif (9%), des poumons (9%) et du tractus génital (14%) sont celles qui produisent le plus souvent des éosinophilies. [152, 172] En effet, les éosinophiles font partie des composants principaux des réactions d'hypersensibilité systémique. La dégranulation des mastocytes, des basophiles et le dépôt tissulaire d'immun complexes sont à l'origine d'une hyperéosinophilie tissulaire avec ou sans éosinophilie sanguine associée. [13, 110, 129, 152, 172] Les hyperéosinophilies d'origine tumorale sont secondaires à un néoplasme hématopoïétique (leucémies éosinophiliques) ou un syndrome paranéoplasique de tumeur solide. [13, 79, 110, 129, 152] Le syndrome hyperéosinophilique et l'hyperéosinophilie systémique du chat adulte, rares, sont également accompagnés d'une éosinophilie et d'une infiltration éosinophile de divers tissus. [13, 110, 129, 152]

Des cas d'hyperéosinophilie iatrogène sont décrits après administration d'interleukine 2 (IL2) chez le chien et le chat, lors de réaction granulomateuse au vaccin antirabique, ou après un traitement au cyclophosphamide ou aux tétracyclines. [190] L'injection d'adrénaline provoque également une éosinophilie par mobilisation des éosinophiles spléniques. [171]

III F 2 Eosinopénie

L'éosinopénie est la diminution des éosinophiles circulants. Elle est rare car les valeurs physiologiques de la numération sont basses voire nulles. [79, 152] La sécrétion endogène (stress, syndrome de Cushing, infection aiguë) ou l'administration de glucocorticoïdes (corticothérapie) provoquent une éosinopénie en diminuant la libération médullaire et en augmentant la séquestration marginale et tissulaire ainsi que l'apoptose. L'éosinopénie associée aux corticoïdes ou à l'ACTH est rapide : elle apparaît en 1 à 6h et disparaît en 12 à 24h. [13, 79, 110, 152, 171] Les éosinopénies doivent être considérées chez un animal stressé avec un nombre d'éosinophiles normal. [79, 110, 152]

III G Basophilie

L'augmentation des basophiles circulants est qualifiée de basophilie quand les numérations sont plusieurs fois de l'ordre de 200 à 300/ μ l ou quand les basophiles constituent plus de 2% des globules blancs. Elle est souvent concomitante à une éosinophilie

(parasitisme, réaction d'hypersensibilité, inflammation respiratoire ou cutanée, mastocytome), mais elle peut être suffisamment importante pour masquer celle-ci. [78, 97, 110, 113] Les troubles métaboliques ou endocriniens associés avec une lipémie (hyperadrénocorticisme, affection hépatique chronique, syndrome néphrotique, hypothyroïdie, diabète sucré) peuvent être accompagnés de basophilie. [78, 110] Une basophilie peut être observée lors de traitement à l'héparine ou à la pénicilline. [97, 110, 171]

III H Monocytose

La monocytose est la présence de monocytes en quantité anormalement élevée dans le sang : plus de 1350-1600/ μ l chez le chien, plus de 850-900/ μ l chez le chat. [97, 110, 114] Elle indique la présence d'une inflammation, d'une nécrose tissulaire ou d'un besoin accru de phagocytose. [114, 155] C'est une anomalie fréquente lors d'affections aiguës (trauma, hémorragie interne, hémolyse) ou chroniques, souvent concomitante à une neutrophilie. [97, 110, 114] L'inflammation peut être d'origine néoplasique (leucémie, tumeur maligne), immunitaire (maladie à médiation immune) ou infectieuse : bactérienne (endocardite, bactériémie, suppuration), virale (FeLV, FIV), parasitaire (ehrlichiose, toxoplasmose, piroplasmose, hémobartonellose) ou fongique (aspergillose, blastomycose, mycose systémique). [97, 110, 114] Une monocytose est également présente chez les colleys gris atteints d'hématopoïèse cyclique. [97, 110, 114] La monocytose survenant lors d'une leucopénie ou d'une neutropénie d'origine centrale témoigne de la récupération médullaire car les monocytes ont une faible durée de transit médullaire. [97, 110]

Les corticostéroïdes endogènes (hypercorticisme, stress) ou exogènes (corticothérapie) créent chez le chien une monocytose modérée par recrutement du pool marginé, mais c'est le changement le moins caractéristique du leucogramme. [82, 97, 110, 114, 155]

IV Modifications de la numération plaquettaire :

IV A Formation et durée de vie des plaquettes

La lignée mégacaryocytaire regroupe successivement différents types de précurseurs successifs : les mégacaryoblastes, les mégacaryocytes basophiles, granuleux, puis thrombocytoïdes. Les plaquettes ou thrombocytes sont issues des mégacaryocytes thrombocytoïdes par fragmentation, sous l'influence des thrombopoïétines d'origine hépatique, endothéliale et fibroblastique. Chez le chien, 66 à 75% des plaquettes sont dans la circulation périphérique, le reste constitue la réserve splénique. La durée de vie des plaquettes varie de 3 à 7 jours, avant qu'elles ne soient phagocytées par les macrophages. [157]

IV B Thrombocytopénie

IV B 1 Epidémiologie : Répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

Les thrombocytopénies ou thrombopénies chez le chien sont le plus fréquemment liées à l'administration d'AINS : 13 cas dont 4 pour l'aspirine et 3 pour le flurbiprofène. La 2^{ème} cause est l'envenimation ophidienne (6 cas), puis le triméthoprim et le sulfaméthoxazole

avec 3 cas chacun (les données statistiques ne signalent pas si ce sont les mêmes). De nombreux toxiques (32) n'ont été reportés que dans un seul cas (Cf. Annexe IV).

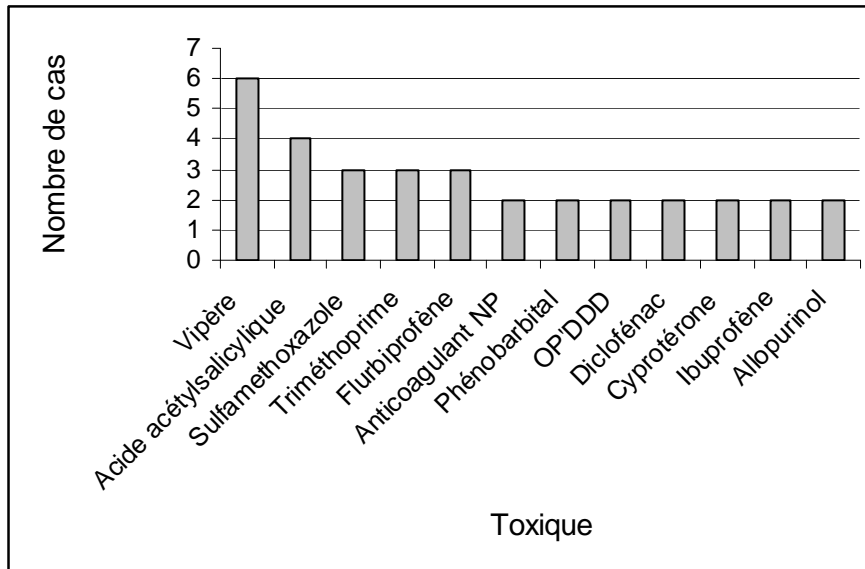


Figure 19 : Répartition des causes de thrombopénie chez le chien
Données du CNITV 1991-2004

IV B 2 Diagnostic différentiel

La thrombopénie est une diminution de la numération plaquettaire en dessous de 200 000/ μ l chez le chien et 300 000/ μ l chez le chat. [157] C'est la cause d'hémorragie et le trouble de l'hémostase acquis les plus fréquents. [51, 70] Les troubles hémorragiques apparaissent quand la numération plaquettaire passe en dessous des 50 000/ μ l. [83] Un examen de la moelle est toujours indiqué lors de thrombopénie. [51] La diminution du nombre de plaquettes peut avoir une origine centrale par hypoplasie médullaire globale ou mégacaryocytaire, périphérique par séquestration splénique, destruction ou consommation.

Tableau 9 : Principaux mécanismes de thrombopénie
D'après [64, 66, 157, 51, 83, 169, 194, 203]

Mécanisme	Causes
Hypoplasie mégacaryocytaire	-Héréditaire (Cavalier King Charles, Caniche) -Autoimmune -Infectieuse (FeLV, FIV, parvovirose, ehrlichiose) -Aplasie médullaire globale ou myélodysplasie (toxique, tumorale, infectieuse...)
Séquestration	-Splénique, hépatique ou pulmonaire
Destruction	-Destruction immune primaire, maladie autoimmune -Destruction à médiation immune d'origine infectieuse, postvaccinale, néoplasique, iatrogène -Destruction microangiopathique (purpura thrombotique thrombocytopénique)
Consommation ou perte	-Hémorragie (intoxication aux anti-vitamine K) -CIVD -Infection -Héparine

Les thrombopénies iatrogènes sont nombreuses, mais tous les mécanismes n'ont pas été élucidés.

Tableau 10 : Principales causes de thrombopénies iatrogènes
D'après [51, 70, 83, 146, 169, 157, 194]

Médicament	Mécanisme
Héparine, début du traitement : thrombopénie légère	Agrégation plaquettaire et hypercoagulation
Héparine, après 7 à 14 jours : thrombopénie sévère	Mécanisme à médiation immune après fixation sur les plaquettes
Vaccin à virus vivant modifié	Thrombopénie transitoire de cause inconnue pendant 7 à 20 jours
Sulfamides et céphalosporines	Destruction à médiation immune induite par l'haptène
Méthylodopa et lévodopa	Réponse immune contre les plaquettes immatures
Diurétiques thiazidiques	Mécanisme mixte avec destruction périphérique mais augmentation de production médullaire
Carbimazole et propylthiouracyl	Destruction à médiation immune
Quinine et quinidine	Destruction à médiation immune

IV C Thrombocytose :

La thrombocytose est l'augmentation des plaquettes présentes dans le courant sanguin. Elle est toujours due à une augmentation de production (myélodysplasie, polycythémie, leucémie) ou une libération des sites de stockage car les plaquettes ont une durée de vie maximale fixe. [51] L'administration d'adrénaline libère les réserves spléniques de plaquettes. [51, 157] Une thrombocytose réactionnelle apparaît lors de perte aiguë de sang ou de cellules sanguines (destruction, consommation). [157] C'est le cas lors de traitement aux glucocorticoïdes et aux médicaments de chimiothérapie anticancéreuse. [157]

V Aplasie ou hypoplasie médullaire :

V A Myélogramme chez l'animal sain

Le myélogramme est réalisé à partir d'une ponction-aspiration de moelle osseuse réalisée dans un os spongieux (côte, sternum, crête iliaque, tête fémorale ou humérale). Une analyse cytologique est ensuite effectuée sur le prélèvement de cellules pour comptabiliser les représentants de chaque lignée cellulaire et détecter d'éventuelles anomalies quantitatives et/ou qualitatives.

Tableau 11 : Résultats chiffrés du myélogramme chez l'animal sain
D'après [110, 194]

Type cellulaire	Valeurs chez le chien	Valeurs chez le chat
Lignée myéloïde	49,3-61,1%	39,4-64,4%
Myéloblastes	0,7-1,1%	0-1,8%
Promyélocytes	1,7-2,5%	0,6-3,8%
Total neutrophiles	27,6-45,6%	18,2-63,4%
Myélocytes neutrophiles	5,3-7,3 %	0,4-5,4%
Neutrophiles	Non segmentés : 9,1-13,5% Segmentés : 22,2-24,8%	Non segmentés : 5-19,4% Segmentés : 17,8-38,6%
Total éosinophiles	1,9-4,7%	0-0,4%
Myélocytes éosinophiles	0,4-0,8%	<i>Non déterminé</i>
Métamyélocytes éosinophiles	0,4-1%	<i>Non déterminé</i>
Eosinophiles	Non segmentés : 0,8-1,6% Segmentés : 0,3-1,3%	<i>Non déterminé</i>
Basophiles	0,6-7,2%	0-0,4%
Lignée érythroïde	29,4-38,8%	24-48,8%
Proérythroblastes	+ érythroblastes basophiles 6,1-6,9%	0-1,6%
Erythroblastes	Polychromatophiles et acidophiles 23,2-32%	Basophiles et polychromatophiles 12,4% Acidophiles 15,6-32,2%
Ratio M/E	1,3-2,1	0,9-2,5
Lymphocytes	5,5-10,9%	3,2-22,6%
Plasmocytes	0,4-1%	0-1,2%
Monocytes	0,2-5,2%	<i>Non déterminé</i>
Macrophages	0,2-0,6 %	<i>Non déterminé</i>
Figures mitotiques	1,1-1,7%	0-2%

V B Etiologie de l'aplasie médullaire

L'hypoplasie ou l'aplasie médullaire n'est pas référencée en tant que telle dans les données du CNITV, on la retrouve de façon indirecte en recoupant les données concernant les diverses cytopénies. L'aplasie médullaire se traduit par une hypocellularité à l'examen du myélogramme, et une anémie non régénérative normocytaire normochrome, une neutropénie et une thrombocytopénie sur l'hémogramme. [142, 201] Les atteintes médullaires sont dues à une modification structurale de la moelle primitive (toxique, nécrose) ou sont une répercussion d'une affection extramédullaire (inflammation, tumeur).

Tableau 12 : Etiologie des hypoplasies ou aplasies médullaires
D'après [2, 110, 129, 142, 180, 189, 194, 201]

Origine	Causes
Inflammatoire non infectieuse	➤ Réaction à médiation immune contre les précurseurs
Infectieuse	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Virale : FIV, FeLV, panleucopénie féline et parvovirose canine ➤ Parasitaire : Ehrlichiose chronique ➤ Endotoxine bactérienne
Myélophtisie : envahissement par des cellules tumorales	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hémopathie ➤ Métastase
Myélofibrose : remplacement par du tissu conjonctif	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Secondaire pour réparer des lésions médullaires ➤ Conséquence d'une anémie hémolytique chronique, d'une coagulation intravasculaire disséminée, d'un processus métastatique
Maladie ou inflammation chronique	➤ « Epuisement » de la moelle (diminution des capacités de synthèse des éléments figurés sanguins)
Anémie aplasique idiopathique	➤ Inconnue
Myélotoxicité	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Radiation ionisante : 12 Grays pour les chiens, 6,5 à 7 Grays pour les chats ➤ Produit chimique myélotoxique : Benzène ➤ Médicaments (Cf. Tableau 13)

Les molécules qui interagissent avec le processus de mitose ou la synthèse de l'ADN sont des produits à fort risque de toxicité pour les tissus à renouvellement rapide comme la moelle osseuse hématopoïétique. Les molécules les plus souvent incriminées lors d'aplasie médullaire toxique sont regroupées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Hypoplasie ou aplasie médullaire iatrogène chez les carnivores
D'après [2, 18, 70, 97, 100, 142, 148, 171, 180, 189, 194, 201]

Famille de molécule	Molécule	Chien	Chat
Molécules de chimiothérapie anticancéreuse	Azathioprine	+	+
	Cyclophosphamide	++	++
	Cytosine arabinoside	+++	+++
	Doxorubicine	+	+
	6-mercaptopurine	++	++
	L-asparaginase	+	+
	Méthotrexate	++	++
	5-fluorouracil	+	+
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Phénylbutazone	+	-
	Aspirine	-	+
	Indométhacine		
	Acide méfénamique		
Anti-inflammatoires	Colchicine		+
	Sels d'or		

Famille de molécule	Molécule	Chien	Chat
Antibiotiques	Triméthoprim sulfadiazine	+	
	Chloramphénicol	+	++
	Céphalosporines	+	+
Fongistatique	Griséofulvine	-	+
Hormone	Œstrogène	+	-
Antiparasitaire	Albendazole	+	+
	Lévamisole	+	
	Quinacrine	+	+
Antimicrobien = Arsenics organiques	Thiacétarsamide	+	
Diurétiques	Dérivés thiazidiques	+	
	Acétazolamide	+	+

D'autres médicaments sont moins fréquemment cités mais ont déjà été à l'origine de manifestations toxiques : quinidine [189], isoniazide [70], méthimazole [150, 189], nitrofurannes [100]...

Parmi les toxiques responsables de troubles hématologiques d'origine centrale ayant des répercussions notables sur la santé des animaux, les substances les plus communément rapportées dans la littérature sont des médicaments dont l'atteinte médullaire est un effet secondaire soit prévisible, soit idiosyncrasique. Nous traiterons dans la deuxième partie de ce travail des molécules les plus fréquemment incriminées : œstrogènes, griséofulvine, azathioprine, molécules de chimiothérapie anticancéreuse, anti-infectieux et anti-inflammatoires. Nous adjoindrons un toxique communément répandu dans l'environnement par la pollution, le plomb.

DEUXIEME PARTIE : Les anomalies d'origine centrale

Même si le terme d'aplasie médullaire n'est pas un critère de recherche dans la base de données du CNITV en tant que tel, différentes molécules sont à l'origine d'une toxicité hématologique d'origine centrale. La plupart sont des médicaments qui appartiennent à la famille des substances à action hormonale, antifongique, immunomodulatrice, anticancéreuse, anti-infectieuse ou anti-inflammatoire.

Dans les données exploitées par le CNITV, le faible nombre de cas de leucopénie fait ressortir le diéthylstilbestrol (DES) et la vincristine chez le chien, deuxième cause ex-aequo de leucopénie avec deux cas chacun seulement, et la griséofulvine chez le chat, responsable dans quatre des neufs cas recensés. L'azathioprine est l'une des 6 causes de neutropénie recensées chez le chat et l'une des 33 causes de leucopénie chez le chien. Les sulfamides et le triméthoprim ont été incriminés dans l'un des trois cas d'éosinophilie chez le chien et sont la 3^{ème} cause de thrombopénie. Les AINS et particulièrement l'aspirine, sont parmi les premières causes de modifications de la numération formule sanguine chez le chien (2^{ème} cause de modifications et 1^{ère} cause de leucopénie) et le chat (3^{ème} cause). Le plomb est une exception non médicamenteuse qui figure au 5^{ème} rang (23 cas) des causes de modifications de la numération formule sanguine chez le chat et au 9^{ème} rang chez le chien, si l'on regroupe l'aspirine et les AINS. C'est par ailleurs l'une des trois causes d'éosinophilie mentionnées, ainsi qu'une cause potentielle de leucocytose (1 cas sur 61) et de neutrophilie (1 cas sur 21) avec un cas recensé à chaque fois. [1]

I Les œstrogènes :

I A Généralités

Les composés œstrogéniques sont utilisés pour prévenir la conception lors d'accouplement non désiré (benzoate d'œstradiol), pour remplacer les hormones sexuelles chez les femelles castrées incontinentes (estriol), pour mettre fin aux pseudogestations et lactations prolongées des femelles (éthinyloœstradiol associé à la méthyltestostérone), comme traitement palliatif des néoplasmes sensibles aux œstrogènes (adénomes des glandes périanales) et pour corriger une hypertrophie prostatique bénigne ou réduire l'agressivité chez le mâle. [30, 47, 110, 120, 133, 171, 180] Les composés œstrogéniques, et particulièrement l'œstradiol, sont contenus dans de nombreuses préparations pharmaceutiques humaines (œstradiol>estriol>diéthylstilbestrol). [48] Les effets toxiques sont connus depuis les années 40 sur le foie et la moelle osseuse. [120, 196] Dans les années 70, des intoxications sont décrites à dose thérapeutique : quelques semaines après l'injection d'œstrogènes, apparaît une diathèse hémorragique. [196] Les composés œstrogéniques, le diéthylstilbestrol (DES) et l'œstradiol ont produit expérimentalement des changements médullaires sévères mais la toxicité médullaire apparaît spécifique du chien car les autres espèces (rat, cobaye, singe) ne semblent pas affectées après une exposition comparable. [117, 133, 142] Il est souhaitable d'utiliser d'autres molécules lorsque cela est possible comme les progestatifs pour le circumanalome et l'adénome prostatique, par exemple et de proscrire les œstrogènes retard. [111, 171]

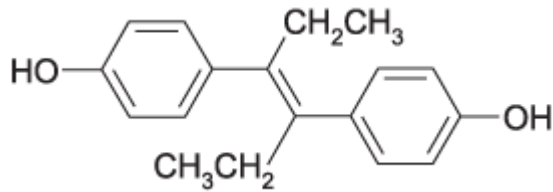


Figure 20 : Formule du diéthylstilbestrol (DES)
D'après [6]

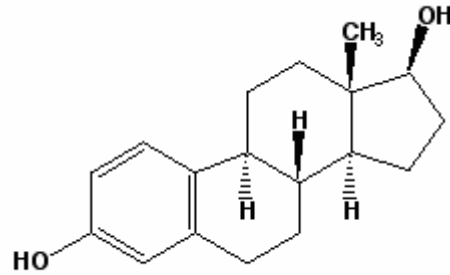


Figure 21 : Formule de l'œstradiol
D'après [209]

La dose thérapeutique de l'estriol est de 0,5-1 mg/animal/j, celle du benzoate d'œstradiol de 0,01 mg/kg, celle de l'éthinylœstradiol de 0,5-1 µg/kg et celle du cypionate d'œstradiol de 22-50µg/kg entre 40 heures et 5 jours suivant l'accouplement. [47] Le DES était utilisé à la dose thérapeutique de 0,1-1 mg/chien/j ou 0,05-0,1mg/chat/j dans les traitements de l'incontinence urinaire hormonodépendante ou à visée abortive. [111, 150] Il n'entre plus dans la composition de médicaments vétérinaires mais persiste dans une préparation pour le traitement des cancers de la prostate chez l'homme.

Les intoxications décrites concernent fréquemment des femelles ayant reçu un traitement œstrogénique à visée abortive suite à un accouplement non souhaité ; en effet en période de forte imprégnation œstrogénique endogène, le risque d'intoxication iatrogène est élevé. [111, 120, 171]

I B Clinique

Les signes cliniques n'apparaissent que tardivement au bout de 2 à 6 semaines après un surdosage unique, une administration à dose thérapeutique répétée ou sur un individu sensible. [30, 97, 117, 120] Les manifestations sont dominées par trois syndromes : syndrome hémorragique, anémique et infectieux. [111, 117, 120] Les animaux peuvent succomber aux effets à n'importe quel stade de la progression, après quelques semaines à quelques mois d'évolution. [117, 120]

Le syndrome hémorragique est caractérisé par l'apparition de pétéchies, d'ecchymoses et d'hématomes sous-cutanés, en premier lieu sur les muqueuses gingivale, conjonctivale et vulvaire, en région inguinale et aux points d'injection. [30, 110, 111, 120, 133, 171, 196] Suivent des saignements par les orifices naturels : méléna et hémoptysie [30, 120, 196], ainsi que des hémorragies internes et l'expression clinique correspondant à leur localisation : détresse respiratoire et hémorragie pulmonaire, troubles cardiaques et hémorragies péricardiques... [120, 133] Le syndrome anémique regroupe une pâleur des muqueuses [110, 111, 117, 120] et des signes de fatigue : asthénie, abattement [30, 111, 120, 196], essoufflement, intolérance à l'exercice. [110, 111] Un souffle cardiaque anémique apparaît dans certains cas. [111, 117] Une anorexie dose dépendante non spécifique complète le tableau clinique : de légère pour une administration de 0,07-0,2 mg/kg de cypionate d'œstradiol à persistante pour 0,75 mg/kg dans l'étude de Verstegen *et al.* [111, 117, 120, 196] Le syndrome infectieux correspond fréquemment à une affection qui ressemble à un pyomètre ou une endométrite chez la femelle avec des écoulements purulents et hémorragiques, sans modification de la taille de l'utérus. [111, 117, 120, 196] Par exemple, après une dose de 0,3 mg/kg de cypionate d'œstradiol en injection intramusculaire, une métrorragie anormalement abondante dure 6 à 8 semaines. [196] D'autres pathologies infectieuses opportunistes d'origine variable liées à l'effondrement des défenses

immunitaires peuvent potentiellement se surajouter, allant de la simple fièvre à la septicémie. [110, 111, 117, 133, 171, 196] Les hématomes peuvent s'infecter et donner naissance à des foyers nécrotiques. [120, 196]

Dans certains cas, les œstrogènes exercent des effets secondaires d'origine hormonale : chez la femelle hypertrophie mammaire, augmentation de la fréquence des œstrus après une administration prolongée, chez le mâle signes de féminisation (gynécomastie, atrophie testiculaire), lésions prostatiques et pancréatiques. [120, 196]

I C Examens complémentaires

Parfois la toxicité ne s'exprime pas cliniquement et les seules anomalies sont perceptibles sur la numération formule sanguine. [120] L'intoxication aux œstrogènes provoque la mise en place progressive d'une aplasie médullaire avec thrombocytopénie, leucopénie et anémie sans altération des temps de coagulation. [196]

a) Numération formule sanguine

➤ La numération plaquettaire augmente légèrement de façon transitoire les cinq premiers jours puis chute rapidement durant les deux semaines suivantes [110, 133, 196] pour aboutir à une thrombocytopénie sévère à totale en fonction de la dose en 10 à 20 jours. Celle-ci persiste un mois si l'animal survit et est responsable du syndrome hémorragique. [30, 117, 120, 148, 171, 180, 196, 201] Lors de rémission s'installe une thrombocytose réactionnelle caractérisée par de nombreuses macroplaquettes. [196] Il est donc important de ne pas surdoser les œstrogènes et d'effectuer un suivi attentif et régulier de la numération plaquettaire des patients traités. [111, 120]

➤ L'hémogramme montre une tendance générale à l'anémie avec diminution progressive des hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite les trois premières semaines [133, 148, 171, 180, 196, 201], puis réaugmentation lorsque l'atteinte médullaire est réversible. [120, 133] L'anémie est hypochrome [30, 196] ou normochrome normocytaire [111, 120] d'origine centrale [120] faiblement régénérative [30, 111, 117, 171] et peut être très sévère et non régénérative. [117, 201]

➤ Après une leucocytose neutrophilique les deux à trois premières semaines, une chute soudaine des granulocytes conduit à une leucopénie sévère [110, 111, 117, 133, 171, 180, 196] accompagnée d'une déviation de la courbe d'Arneth vers la gauche. [120, 180] La leucocytose évolue vers une leucopénie sévère toujours accompagnée d'une thrombocytopénie et d'une anémie non régénérative. [111, 117, 188, 201] La leucopénie avec granulocytopénie est d'intensité proportionnelle à la dose et associée à une lymphocytose et une monocytose relatives (« inversion de formule »). [18, 111, 117, 120, 196] Neutrophilie, puis lymphocytose et monocytose correspondent à une libération des éléments de stockage médullaire, à une diminution de la margination des leucocytes ainsi qu'à une augmentation transitoire de la granulopoïèse. [111, 120, 180, 201] En deçà de 0,3 mg/kg de cypionate d'œstradiol, la leucopénie peut à son tour être suivie d'une leucocytose, caractérisée par des formes cellulaires jeunes, au-delà, elle est durable. [196]

b) Myélogramme

L'évolution de la numération formule sanguine reflète ce qui se passe dans la moelle osseuse. [120, 133] Durant la première quinzaine, les cellules myéloïdes augmentent, tandis que

les cellules érythroïdes diminuent. Le ratio M/E atteint alors son maximum avant de chuter en même temps que le nombre global de cellules dans la moelle baisse. [133, 171, 180]

La dépression médullaire complète survient si l'animal survit à l'épisode thrombocytopénique initial, secondaire à la disparition des mégacaryocytes en 15 jours. [171] La moelle est de plus en plus congestionnée au fur et à mesure que les éléments myéloïdes, puis érythroïdes disparaissent. [30, 111, 117] Sur un frottis médullaire, des changements caractéristiques d'hypoplasie sont visibles, évoluant vers une aplasie médullaire globale. [111, 120, 196, 201] Monocytes, lymphocytes et plasmocytes deviennent les constituants majoritaires jusqu'à ce que l'œdème et la congestion soient tels que la moelle devient quasi acellulaire et gélatineuse. [120] Cette hypoplasie médullaire se développe par exemple sous 15 jours après administration d'une dose supratherapeutique de cypionate d'œstradiol supérieure à 0,2 mg/kg. [67]

c) Lésions

L'autopsie montre des séquelles de diathèse hémorragique. [120, 196] A la dose de 1 mg/kg de cypionate d'œstradiol, on observe un purpura généralisé, des pétéchies, ecchymoses et hématomes multiples sous-cutanés et viscéraux (vessie, intestin, foie, reins, cœur, poumons et leurs enveloppes : plèvre, péritoine, péricarde). [120, 133, 196] D'autres signes de saignement sont visibles comme des hémorragies internes (cérébrale, intra-thoracique) et digestives (œsophagienne, gastrique, intestinale), des nœuds lymphatiques hypertrophiés et hémorragiques, ainsi que des zones hémorragiques ou foyers nécrotiques purulents sur la peau aux points d'injection. [120, 133, 196] Des signes d'hématopoïèse extramédullaire sont visibles dans le foie de certains individus. [120] La rate est tuméfiée avec des foyers germinatifs hypoplasiques, une diminution des lymphocytes et une amyloïdose. [120]

Les signes ou séquelles des foyers infectieux varient en fonction de leur localisation : méningite suppurative, nécrose corticale de la substance blanche, dégénérescence grasseuse et nécrose centrolobulaire hépatique, phlegmons des membres... [120, 133]

d) Bilan de coagulation

Le temps de saignement est allongé et la rétractabilité du caillot diminuée sans altération des facteurs de coagulation. [111, 120, 133, 196] Les temps d'hémostase restent constants : Temps de Quick, Temps de Céphaline Activée et fibrinogène sont dans les valeurs usuelles. [120, 133, 171]

e) Analyses biochimiques

Il n'y a pas d'anomalie biochimique directement liée à l'intoxication, mais les lésions des différents organes ont leurs conséquences : augmentation de l'urée, de la créatinine, des phosphates (reins), augmentation des phosphatases alcalines (PAL) et diminution de l'albumine (foie), diminution du potassium (anorexie, lésions rénales). [117, 133, 171]

I D Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une métrite post-abortive et d'une aplasie médullaire.

I E Physiopathologie

Une administration répétée, un surdosage unique, un produit longue action ou l'administration à un individu sensible peuvent engendrer une toxicité sanguine. [30, 110, 111, 148, 196, 201] Les troubles sanguins sont systématiques dès que la dose thérapeutique est dépassée mais les effets myélotoxiques ne sont pas toujours concomitants des effets œstrogéniques. [196] Pour une toxicité importante et irréversible, il faut une exposition répétée ou prolongée dans le temps (forme retard : pentylpropionate d'œstradiol). [111] La sensibilité aux œstrogènes est spécifique, le chien est particulièrement sensible, mais il existe une grande variation interindividuelle (déficit enzymatique, statut physiologique). Les individus âgés sont particulièrement sensibles à une dose unique. [70, 111, 117, 120, 171, 196] Il n'existe donc pas de dose toxique précise déterminée généralisable à l'ensemble des individus de l'espèce canine. [120] Le cas du cypionate d'œstradiol illustre la difficulté de déterminer une dose toxique.

Tableau 14 : Doses toxiques du cypionate d'œstradiol dans la littérature

Auteurs	Verstegen <i>et al</i> [196]	Legendre [117]	Lowenstine <i>et al</i> [120]
Dose toxique	Dose unique (DU) - 0,2 mg/kg - > 0,3 mg/kg	Dose répétée (DR) - 0,1 mg/kg/semaine, deux fois, durant deux cycles	Dose unique (DU) - 1 mg/kg - 8 à 16 mg/kg Dose répétée (DR) - 0,2 mg/kg/semaine - 0,1 mg/kg/semaine deux fois puis DES
Délai	15 jours (DU)	3 semaines (DR)	-15 jours (DU) -3 à 6 semaines (DR)

Tous les œstrogènes naturels ou de synthèse sont potentiellement toxiques. Le pouvoir toxique varie d'un produit à l'autre en fonction de la composition chimique (molécule, degré d'estérification, excipient, formulation longue action) quelle que soit la voie d'administration. [120, 171, 180, 201] Le plus toxique est le cyclopentylpropionate, puis le benzoate d'œstradiol et enfin le diéthylstilbestrol (DES). [110, 111, 120, 171, 201] L'œstradiol est dix fois plus toxique que le DES. [171]

Les œstrogènes exercent un effet dépresseur direct sur l'hématopoïèse en stade précoce au niveau des cellules souches pluripotentes non déterminées, tout en stimulant la maturation des cellules souches déterminées. [70, 110, 120, 133] Le mécanisme n'est pas complètement élucidé, mais il pourrait y avoir une action antiandrogène, antimétabolite (baisse de la synthèse d'ADN) et antimitotique par baisse de l'érythropoïétine (EPO), ainsi qu'une altération de l'incorporation du fer dans les hématies. [110, 111] La diminution des cellules souches CFU-GM semble quant à elle être une conséquence indirecte des œstrogènes après production d'un facteur sérique d'origine thymique. [110] Cliniquement, les chiens avec une fonction médullaire déprimée ne montrent pas les effets des œstrogènes sur les autres organes (organes reproducteurs, pancréas). [120]

I F Traitement

➤ Le traitement est symptomatique : arrêt de l'exposition, traitement des saignements et du syndrome infectieux. L'arrêt de l'œstrogène doit survenir le plus précocement possible. [120] La prévention des hémorragies consiste à éviter les chocs et limiter les injections. [111] Une antibiothérapie prophylactique, par voie orale de préférence pour éviter les infections aux points d'injection, prévient l'infection lors de granulocytopenie périphérique ou lutte contre le syndrome infectieux déjà présent. [30, 111, 117, 120] Une transfusion permet de compenser les pertes sanguines, corriger l'anémie et apporter des plaquettes. [30, 111, 117, 120] Le chien peut mourir secondairement aux saignements malgré l'apport plaquettaire car la durée de vie d'une plaquette transfusée est très courte. [120]

➤ La testostérone et ses métabolites, stéroïdes anabolisants utilisés chez l'Homme lors d'aplasie médullaire, stimulent les éléments médullaires restants et l'érythropoïèse. [67, 117, 120] Les androgènes augmentent la production d'EPO, favorisent la libération d'oxygène aux tissus et ont une action directe sur les CFU-s en induisant leur entrée dans le cycle mitotique. [67, 117] La méthyltestostérone est recommandée à la dose de 1 mg/kg/12h pour stimuler la moelle. [117] Les œstrogènes et la testostérone agissent à des niveaux différents de l'érythropoïèse, respectivement sur les cellules souches (même à fort taux de Facteur Rénal Erythropoïétique FRE) et sur la production du FRE qui active l'EPO. [67, 120] Cependant, la testostérone semble contrer les effets des œstrogènes lors d'injection à des souris (mécanisme inconnu). [120] Il est nécessaire de surveiller divers paramètres car les stéroïdes peuvent induire une cholestase intra hépatique, ainsi qu'une virilisation et des troubles de la croissance. [67, 111]

➤ Les corticostéroïdes permettent une élévation du nombre de granulocytes par diminution des pertes à partir du sang et augmentation de la libération à partir de la moelle. En administration chronique, ils stimulent la production de leucocytes au niveau médullaire. Ils sont administrés pendant plusieurs semaines à une posologie classique anti-inflammatoire. [111, 117]

I G Discussion

Le pronostic des intoxications aux œstrogènes est sombre à réserver. [117, 120] Les modifications sanguines, dont la durée et l'intensité sont doses dépendantes, apparaissent dès que la dose thérapeutique est dépassée. [171, 196] La mort est due aux hémorragies (thrombocytopenie), à l'anémie sévère (perte de sang et défaut de production des globules rouges), aux infections (leucopénie, granulocytopenie) ou à une combinaison des trois phénomènes précédemment cités. [120] Si la cause n'est pas rapidement supprimée, une myélofibrose réfractaire à tout traitement risque d'apparaître. [30, 120]

Malgré le traitement, les effets cliniques persistent plusieurs jours à plusieurs semaines et la rémission n'est pas assurée, car tous les animaux ne répondent pas à la stimulation par les stéroïdes anabolisants. [120, 196] La rémission totale des paramètres hématologiques peut prendre 3 mois. [110, 120]

Tableau 15 : Tableau récapitulatif de la toxicité des œstrogènes

	Données de la littérature
Commémoratifs, anamnèse	Traitement de longue durée (incontinence urinaire), molécule longue action ou surdosage Traitement à visée abortive en période de forte imprégnation endogène
Dose toxique	0,2-0,3 mg/kg de cypionate d'œstradiol une fois ou 0,1 mg/kg en dose répétée Dose suprathérapeutique en général
Délai	Latence 2-6 semaines
Signes cliniques	Syndrome anémique, hémorragique et infectieux Métrite ou métrorragie persistante Anorexie dose dépendante dès 0,07mg/kg de cypionate d'œstradiol Effets hormonaux : féminisation, perturbation du cycle œstral...
Examens complémentaires	<u>5 jours</u> : légère thrombocytose <u>10-20 jours</u> : Thrombocytopenie sévère, leucocytose neutrophilique <u>3 semaines</u> : Anémie régénérative puis arégénérative, leucopénie sévère avec granulocytopenie Hypoplasie médullaire au bout de 15 jours environ, diminution du ratio M/E puis aplasie médullaire globale Temps de coagulation constants
Traitement	Arrêt de l'œstrogène Traitement des saignements et du syndrome infectieux Méthyltestostérone 1 mg/kg/12h Glucocorticoïdes à dose anti-inflammatoire pendant plusieurs semaines
Evolution	Pronostic sombre à réservé Rémission lente et complication possible de myélofibrose

II La griséofulvine :

II A Généralités

La griséofulvine est un antibiotique fongistatique isolé du mycélium de *Penicillium spp* utilisé dans le traitement d'affections mycosiques de la peau, des poils et des ongles causées par *Trichophyton*, *Epidermophyton* et *Microsporum spp*. [84, 107]

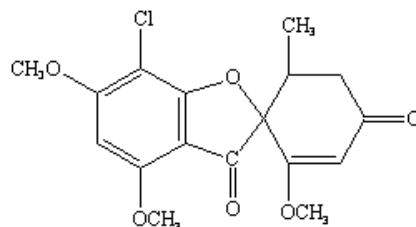


Figure 22 : Formule de la griséofulvine
D'après [208]

Dans de nombreux cas, le traitement à la griséofulvine, à une dose moyenne de 50 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises [150], ne provoque aucun signe de toxicité, qu'elle soit clinique,

hématologique ou hépatique. [107] Les signes de toxicité sont observés le plus fréquemment chez des chats traités contre la teigne pour des doses allant de 25 à 150 mg/kg/j pendant une durée variable. [84] Chez l'homme, parmi les effets secondaires hématologiques, sont signalés surtout une leucopénie avec neutropénie, agranulocytose, basopénie, et plus rarement une anémie. [84]

II B Clinique

Lorsqu'elle est présente, la toxicité se manifeste au bout d'une durée de traitement très variable, de quelques heures à quelques semaines, par des signes polymorphes associés à une dépression et des troubles digestifs (anorexie, diarrhée, vomissements). [1, 84, 107, 150] Des signes d'atteinte des voies respiratoires supérieures (jetage séreux bilatéral, éternuements) et de rechute de coryza ou de teigne, ainsi qu'une hyperthermie ($41, 3^{\circ} C$ [1] Cas 2) marquent la présence d'une baisse de l'immunité. [1, 84] D'autres symptômes sont observables de façon plus rare : désorientation et ataxie, ictère, œdème de la face, des lèvres, du cou et chemosis. [1, 84] Cas 1

Dans quelques exemples de cas extraits des appels reçus au CNITV de Lyon entre 1991 et 2004, les chats intoxiqués ont reçu 60 à 250 mg/kg/j, souvent pour le traitement d'un « coryza rebelle ». Le délai d'apparition des symptômes varie de 4 à 5 semaines. Les signes cliniques observés sont en accord avec ceux donnés dans la littérature (prostration, hyperthermie, ictère), en ajoutant le purpura, signe de thrombopénie, dans un cas. [1]

II C Examens complémentaires

Les effets de la griséofulvine sur le sang sont très polymorphes, de l'absence totale d'effet à la pancytopénie sévère en passant par tous les stades intermédiaires. [171]

a) Numération formule sanguine

De façon constante, la toxicité hématologique se manifeste par une leucopénie marquée. Il peut s'agir d'une neutropénie pure, d'une lymphopénie pure ou d'une panleucopénie (*GB 3000 dont 800 GNN* [1] Cas 3). [84, 107, 150, 171] Une anémie non régénérative ($2,6 \cdot 10^{12}/l$ GR, *Hémoglobine 7g/dl* [1]) et une thrombopénie ($70\,000 \cdot 10^9/l$ [1]) peuvent s'ajouter dans les cas les plus graves. [84, 107, 150, 171] Sur le frottis sanguin, sont alors associées une anisocytose modérée, une polychromatophilie, une poïkilocytose et une hypochromie. [84] Dans un cas du CNITV, la thrombopénie s'est manifestée par une incoagulabilité sanguine clinique du prélèvement. [1] Cas 1

b) Myélogramme

Selon la gravité du phénomène, l'examen d'une ponction de moelle montre une cellularité réduite avec signes de régénération de la lignée myéloïde, voire une aplasie médullaire totale sans aucun élément médullaire caractéristique. [84, 107, 117, 171]

c) Analyses biochimiques

Les paramètres hépatiques sont augmentés, signe d'une hépatotoxicité : bilirubine, alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) et lactate déshydrogénase. [84, 150]

II D Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une suppression médullaire.

II E Physiopathologie

➤ Bien que chez l'homme, les effets toxiques soient plus fréquents à forte dose, il n'a pas été établi chez l'animal de relation entre la dose (25 à 150 mg/kg) ou la durée (une à plusieurs semaines) du traitement et l'apparition de signes de toxicité comme la suppression médullaire. [84] Dans les cas du CNITV, les chats intoxiqués ont reçu entre 60 et 250 mg/kg/j pendant 4 à 5 semaines. [1] La réaction évoquée est probablement secondaire à une sensibilité idiosyncrasique : il ne semble pas y avoir de toxicité spécifique répétable. [107, 148, 171] Pourtant, la toxicité se manifeste très fréquemment quand le chat est atteint du virus de l'immunodéficience féline (FIV). [107, 110, 171]

➤ La griséofulvine, insoluble en milieu aqueux, doit être administrée avec un repas gras pour favoriser son absorption, variable, dans le tractus gastro-intestinal. [84, 107, 171]. La fraction restant dans le tube digestif est éliminée dans les fèces, celle qui a été absorbée est excrétée dans les urines après métabolisation hépatique. [84] La demi-vie de la griséofulvine dans le sérum est de 24 heures.

➤ De même que les filaments mycéliens, les jeunes cellules eucaryotes métaboliquement actives peuvent être lysées suite à l'action de la griséofulvine, tandis que les cellules matures auront seulement une reproduction inhibée. [84] L'œdème angioneurotique, d'origine allergique, neurogène ou inconnue concerne différents territoires cutanés ou muqueux, occasionnellement les viscères. [84]

II F Traitement

La première mesure à mettre en place lors d'apparition de signes de toxicité est d'arrêter au plus tôt le traitement. Le traitement symptomatique, le soutien des grandes fonctions et une couverture antibiotique sont à adapter à l'état de l'animal. [84] Le traitement de la teigne peut être poursuivi par voie locale (bains de chlorhexidine).

II G Discussion

Si l'animal survit à la leucopénie, les signes cliniques disparaissent en 4 à 5 jours et la numération sanguine revient progressivement à la normale en 5 à 15 jours. [84, 148]

Il est souhaitable que les propriétaires soient mis en garde face aux signes d'alerte de la toxicité : léthargie, anorexie, vomissements, diarrhée, signes neurologiques et infectieux pour qu'ils arrêtent au plus tôt le traitement et contactent leur vétérinaire. [84] Une

surveillance clinique et hématologique des chats traités, toutes les 3 à 4 semaines est prudente. [84, 107] Dans les sept cas détaillés par KA Helton *et al*, la toxicité est apparue alors que le traitement aurait dû être arrêté ; il est donc fondamental d'expliquer la nécessité de l'observance du traitement. [84]

Tableau 16 : Tableau récapitulatif de la toxicité de la griséofulvine

	Données de la littérature
Commémoratifs, anamnèse	Chat traité pour teigne Souvent FIV + ou traitement trop long
Dose toxique	25 à 150 mg/kg/j
Durée	Quelques heures à quelques semaines
Signes cliniques	Dépression, troubles digestifs, syndrome infectieux, rechute de teigne Plus rarement : œdème angioneurotique, troubles nerveux, ictère
Examens complémentaires	Leucopénie constante +/- anémie et thrombopénie Hypoplasie myéloïde ou aplasie médullaire totale Augmentation des paramètres hépatiques
Toxicité	Sensibilité idiosyncrasique
Traitement	Arrêt de la griséofulvine, traitement anti-infectieux Traitement local de la teigne
Evolution	Amélioration clinique sous 5 jours et des paramètres hématologiques et biochimiques sous 15 jours

Tableau 17 : Toxicité de la griséofulvine dans 3 cas du CNITV

	Exemples de cas du CNITV (3)
Commémoratifs, anamnèse	Chat traité pour teigne, avec « coryza rebelle »
Dose toxique	60 à 250 mg/kg/j
Durée	4 à 5 semaines
Signes cliniques	Prostration, hyperthermie, ictère, purpura
Examens complémentaires	Sang incoagulable Neutropénie, leucopénie ; 1 ^{ère} cause leucopénie chat
Toxicité	Idiosyncrasique
Traitement	Arrêt de la griséofulvine, traitement anti-infectieux et antihémorragique
Evolution	Inconnue ou mort en 15 jours

III L'azathioprine :

La toxicité hématologique fait partie des effets secondaires importants de la plupart des immunosuppresseurs. [42]

III A Généralités

L'azathioprine est un antimétabolite, dérivé de la 6-mercaptopurine, qui freine la prolifération des cellules à multiplication rapide en interférant avec la synthèse des acides nucléiques par compétition avec l'adénine. [8, 195] Elle est utilisée comme immunosuppresseur dans le traitement des affections à médiation immune, auto-immunes ou inflammatoires et dans la prévention des rejets de greffe (chez l'homme surtout). [8, 150]

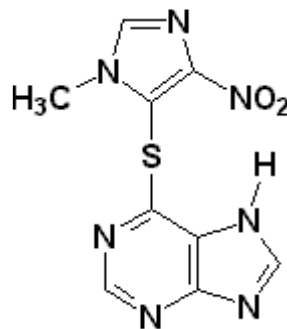


Figure 23 : Formule de l'azathioprine
D'après [31]

L'azathioprine inhibe sélectivement les lymphocytes T sans induire de suppression majeure des lymphocytes B. Elle a une action anti-inflammatoire dose dépendante : les monocytes sanguins et les macrophages tissulaires au site d'inflammation sont réduits en réponse au traitement. [8]

La posologie recommandée chez le chien est de 2 à 2,2 mg/kg toutes les 24 à 48 heures, et celle chez le chat est de 1,1 mg/kg toutes les 48 heures. La durée du traitement dépend de l'évolution : la posologie est diminuée progressivement jusqu'à la dose minimale efficace, mais l'administration doit parfois être maintenue à vie. [1, 8, 150]

III B Clinique

Les principaux signes de toxicité sont des anomalies hématologiques et des troubles digestifs. [8] Les signes cliniques observés sont la conséquence de l'immunosuppression : affections opportunistes qui dépendent de la composition de la flore ambiante et de la pression infectieuse (*pathologies respiratoires par exemple*). [8] Chez le chien, une pancréatite aiguë et une hépatotoxicité sont à l'origine de troubles digestifs. [150]

Dans l'exemple de cas extrait des appels reçus au CNITV, le chat intoxiqué a été traité pendant 3 mois à l'azathioprine (IMURELND) 1,8 mg/kg et à la prednisolone (CORTANCYLND) 0,4 mg/kg tous les 5 jours pour maladie auto-immune à expression cutanée. Le délai d'apparition des symptômes a été d'environ 3 mois. Les signes cliniques observés ont été des difficultés respiratoires en haute altitude, consécutives à une anémie sous-jacente. [1]

III C Examens complémentaires

a) Numération formule sanguine

La suppression médullaire, et en particulier la leucopénie, est l'effet secondaire le plus fréquent et le plus grave de l'azathioprine [42, 150], mais on peut observer diverses associations des modifications de la numération formule sanguine. :

➤ Une leucopénie ($GB < 3000/\mu l$) avec neutropénie sévère ($GNN < 600-1300/\mu l$) [1, 8, 42, 129], une thrombocytopénie [1, 8, 42, 129, 148, 150] ($100\ 000-144\ 000/\mu l$) ou une thrombocytose [8], une anémie (*Hématies* $2,6 \times 10^{12}/l$, *Hémoglobine* 4,9g/dl, *Hématocrite* 16% [1]) [8, 42, 150] non régénérative (*Réticulocytes* 1%) normocytaire (VGM 62fl) normochrome (CCMH 31g/dl). [1, 8], ainsi qu'une réduction réversible du nombre de monocytes dans le sang périphérique de façon dose et durée dépendante. [195]

➤ Parfois toutes les lignées de cellules sanguines sont atteintes et l'on assiste à une pancytopénie. [8, 150]

b) Myélogramme

➤ A l'examen d'un étalement de moelle, on note une hypocellularité et notamment une réduction de la lignée des neutrophiles (hypoplasie granulocytaire) en 1 à 6 semaines avec augmentation relative des monocytes et lymphocytes. [8] Le nombre de promonocytes augmente dans les premières 48 heures du traitement puis diminue, ainsi que le nombre de monocytes circulants. [195] Une hyperplasie granulocytaire rebond peut survenir dans les cas de récupération. [8]

c) Analyses biochimiques

Il n'y a pas de modification biochimique particulière (PAL, ALAT, ASAT, bilirubine dans les valeurs usuelles). [8]

d) Lésions

A l'autopsie, des modifications non spécifiques de dégénérescence vacuolaire multifocale à diffuse du foie sont visibles, d'origine toxique ou attribuables à la libération endogène de glucocorticoïdes liée au stress. L'hépatotoxicité et la toxicité pancréatique dans l'espèce féline semblent être idiosyncrasiques. Au contraire, une pancréatite aiguë est souvent décrite chez le chien. [8, 150]

III D Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est le plus souvent celui d'une leucopénie avec neutropénie et d'une immunosuppression, ou d'une pancytopénie.

III E Physiopathologie

L'intoxication à l'azathioprine survient à la dose thérapeutique de 2,2 mg/kg/48h et entraîne un cytopénie sévère en 1 à 6 semaines. [8, 129, 148]

In vivo, l'azathioprine est absorbée dans le tube digestif et rapidement convertie en 6-mercaptopurine, composé actif antimétabolite qui retarde l'activité mitotique en phase G2. [195] L'inhibition directe de la synthèse des acides nucléiques peut conduire à la suppression médullaire. [42] Les infections virales, les antiviraux (gancyclovir), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), l'association triméthoprime-sulfamides et l'allopurinol peuvent aggraver cette suppression médullaire liée aux agents qui interfèrent avec la synthèse des purines comme l'azathioprine. [42, 150]

L'azathioprine diminue le nombre de phagocytes mononucléés dans l'exsudat inflammatoire et empêche la monocytose qui survient normalement lors de réaction inflammatoire aiguë. Le traitement à forte dose réduit considérablement la production de monocytes : la synthèse d'ADN par les promonocytes n'est pas réduite mais le temps de synthèse est allongé, rendant la durée du cycle cellulaire plus importante et retardant la mitose. L'azathioprine inhibe la synthèse d'ADN par le foie, la rate, les reins, le duodénum, le thymus, et les nœuds lymphatiques. [195] Les effets sur les plaquettes sont similaires à ceux des alcaloïdes mitostatiques (poisons du fuseau) qui induisent une thrombocytose à faible dose et une thrombocytopenie à forte dose, mais le mécanisme est mal connu. [8] Il n'y a pas d'atteinte spécifique des cellules de la lignée érythroïde suite à l'administration d'azathioprine, sauf lors d'aplasie médullaire alors qu'une anémie mégaloblastique réversible est décrite en médecine humaine. [1, 8]

III F Traitement

La diminution des doses, voire l'interruption du traitement lorsque cela est possible, permet une réaugmentation progressive des numérations globulaire et plaquettaire. [99, 147, 146] Un traitement de soutien (vitamine B₁₂, fer) associé à une transfusion et au traitement de la surinfection complète les mesures à mettre en œuvre. [1, 42]

III G Discussion

L'azathioprine est une molécule à utiliser avec précautions et qui nécessite un suivi régulier au moins mensuel de la numération formule sanguine tout au long du traitement afin de détecter précocement la survenue d'une suppression médullaire et d'adapter la posologie le plus rapidement possible le cas échéant. [8, 42, 150] Une posologie de 2,2 mg/kg/48h, parfois employée chez le chat, n'est pas recommandée, même avec un suivi hématologique attentif. [8, 150]

Tableau 18 : Tableau récapitulatif de la toxicité de l'azathioprine

	Données de la littérature
Commémoratifs, anamnèse	Traitement immunosuppresseur, toxique à dose thérapeutique
Dose toxique	2,2 mg/kg/24-48h
Durée	1-6 semaines

Signes cliniques	Infections opportunistes Troubles digestifs : hépatotoxicité et pancréatite aiguë chez le chien, idiosyncrasiques chez le chat
Examens complémentaires	Leucopénie +/- autres cytopénies Hypoplasie granulocytaire ou aplasie médullaire globale
Toxicité	Toxicité médullaire prévisible
Traitement	Diminution voire interruption de l'administration Traitement anti-infectieux, transfusion, supplément minéral et vitaminique
Evolution	Récupération progressive

IV Les molécules de chimiothérapie anticancéreuse :

IV A Généralités

Les anticancéreux (cyclophosphamide, vincristine, méthotrexate, doxorubicine, cisplatine, carboplatine, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, L-asparaginase...) sont toxiques par définition pour les cellules qui se renouvellent rapidement, comme les cellules tumorales, mais également celles de la moelle osseuse hématopoïétique, de l'épithélium gastro-intestinal et des follicules pileux. La plupart des intoxications ont été observées à dose thérapeutique. [140, 148]

IV B Clinique

Les principaux signes cliniques sont des troubles digestifs, particulièrement des vomissements, qui peuvent être compliqués par des troubles hématologiques : hémorragie et/ou sepsis. [110, 140] Sur une population de chiens traités avec un protocole vincristine et/ou L-asparaginase, 80% ont développé des vomissements, 52% de la diarrhée et 30% une diminution de l'appétit. [136] Une stomatite est également possible ainsi qu'une gastro-entérocologie, qui se traduit par une diarrhée hémorragique avec douleur abdominale. [1, 140, 148]

Un cas extrait des appels au CNITV concernait une chienne de 12 ans opérée d'un sarcome de Sticker et recevant comme chimiothérapie adjuvante de la vincristine (ONCOVINND) à la posologie de 0,5 mg, deux injections intraveineuses espacées d'une semaine. Cette dose représentait un surdosage de 20% par rapport à celle recommandée. Les symptômes sont apparus 3 à 8 jours après la 2^{ème} injection. Le tableau clinique était incomplet : glaires sanguinolentes à l'anus et prostration uniquement, mais la chienne est morte en 2 jours. [1]

IV C Examens complémentaires

La suppression médullaire est l'effet secondaire le plus fréquent : neutropénie (1400 GB/ μ l dont 294 GNN/ μ l Cas), puis thrombopénie et anémie limitent la dose administrable. [2, 18, 140, 148, 180, 194, 201] Le nadir est atteint en 4 à 7 jours et la rémission prend 3 à 6 semaines en fonction de la molécule. [110]

- La doxorubicine provoque une hypoplasie médullaire, accompagnée d'une poïkylocytose similaire à celle observée lors d'affection hépatique, qui récupère en 3 semaines. On observe sur le frottis sanguin des ovalocytes ou elliptocytes, des échinocytes, des kératocytes, des schistocytes et des acanthocytes. [34] Cette toxicité hématologique se manifeste plus fréquemment chez le chat, et ce même après une administration unique. [34]
- Le cyclophosphamide exerce un effet cytotoxique, particulièrement sur les lymphocytes, avec un nadir à 5-14 jours et une récupération en 2 semaines. [126] Une neutropénie cyclique est parfois décrite : à la posologie de 1,5-3,7 mg/kg/j par voie orale, on observe une diminution de 50-66% des neutrophiles cycliquement tous les 11-13 jours, avec variation du nombre de plaquettes concomitante possible. [110, 150]
- Vincristine et L-asparaginase, utilisées dans le traitement du lymphome, n'ont pas d'action myélosuppressive seules, mais certains chiens (environ 40%) développent une neutropénie sévère lorsqu'elles sont utilisées en association. [136]
- Les alcaloïdes mitostatiques, vincristine et vinblastine, induisent une thrombocytopénie à forte dose.[70]

IV D Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une aplasie médullaire.

IV E Physiopathologie

La suppression médullaire est dose dépendante et généralement réversible, elle apparaît en général en 7 à 14 jours. La cytosine arabinoside est l'un des anticancéreux les plus toxiques pour la moelle ; méthotrexate, cyclophosphamide et 6-mercaptopurine ont une toxicité intermédiaire. L'effet est minimal voire au contraire stimulant pour les alcaloïdes mitostatiques : vincristine et vinblastine, poisons du fuseau, qui induisent une thrombocytose à faible dose et une thrombocytopénie à forte dose. [8, 70, 148]

IV F Traitement

Il faut modifier le protocole de chimiothérapie anticancéreuse et ajouter un traitement symptomatique non spécifique des troubles observés : fluidothérapie, antibiothérapie, transfusion... [1]

IV G Discussion

Si le protocole de chimiothérapie est poursuivi sans adaptation, la suppression médullaire peut devenir irréversible. C'est pourquoi il est nécessaire d'effectuer un suivi hématologique régulier au septième jour après un traitement et d'attendre une rémission avant de poursuivre le protocole. [110]

Tableau 19 : Tableau récapitulatif de la toxicité des molécules de chimiothérapie anticancéreuse

	Données de la littérature
Commémoratifs, anamnèse	Traitement de chimiothérapie anticancéreuse
Dose toxique	Dose thérapeutique
Durée	7-14 jours
Signes cliniques	Troubles digestifs (vomissements, stomatite, gastro-entéocolite) Hémorragies, sepsis
Examens complémentaires	Neutropénie puis thrombopénie et anémie Suppression médullaire Poïkilocytose pour la doxorubicine
Toxicité	Dose dépendante
Traitement	Modification du protocole de chimiothérapie Traitement anti-infectieux et antihémorragique
Evolution	Rémission en 3-6 semaines Ou suppression médullaire irréversible

V Toxicité hématologique des anti-infectieux : comparaison chloramphénicol et triméthoprim-sulfamides

V A Généralités

➤ Le chloramphénicol et les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques de synthèse. Le chloramphénicol appartient à la famille des phénicolés et agit par inhibition d'une enzyme impliquée dans la synthèse des protéines mitochondriales. Les sulfamides sont des dérivés de l'acide paraaminobenzène sulfonique qui bloquent la synthèse des folates et par conséquent celle des acides nucléiques ; ils sont également anticoccidiens. Le triméthoprim est un bactéricide qui est fréquemment associé aux sulfamides pour son action synergique. [150, 171] Ces antibiotiques qui inhibent la synthèse protéique peuvent freiner la production médullaire.

➤ Le chloramphénicol conserve à l'heure actuelle très peu d'indications en médecine humaine (collyre uniquement), et vétérinaire (1 topique, 2 pommades ophtalmiques, 1 médicament à visée urinaire chez le chat, 1 solution buvable pour oiseaux) car son utilisation est dangereuse. [47, 100] En effet, il présente chez l'homme et chez l'animal une toxicité hématologique dont l'expression est différente, des potentialités cancérogènes, des effets sur les enzymes de biotransformation et un risque de perturbation d'ordre microbiologique. Son utilisation nécessite par conséquent des précautions d'emploi particulières ainsi qu'une surveillance minutieuse et s'effectue parfois hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). [100] La toxicité hématologique du chloramphénicol est moins à craindre en médecine vétérinaire (aplasie médullaire réversible) qu'en médecine humaine (aplasie médullaire idiosyncrasique irréversible), car elle est réversible et dose dépendante, même si elle est fréquente. [70, 90, 97, 100, 110, 143, 148, 171]

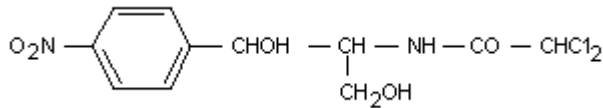


Figure 24 : Formule du chloramphénicol
D'après [90]

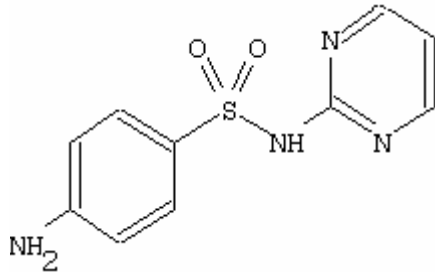


Figure 25 : Formule de la sulfadiazine
D'après [147]

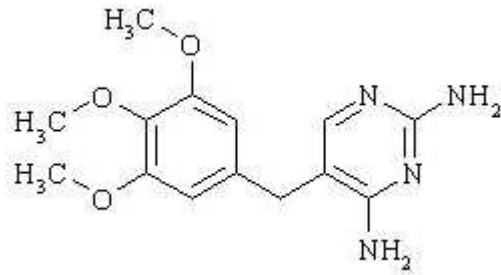


Figure 26 : Formule du triméthoprim
D'après [208]

La dose thérapeutique du chloramphénicol chez le chien varie de 25 à 60 mg/kg/8h, et chez le chat, plus sensible, de 25 à 50 mg/kg/12h. [100, 150] La posologie recommandée de l'association antibactérienne triméthoprim-sulfadiazine est de 25-30 mg/kg/12h. [171]

V B Clinique

➤ Lors d'administration de longue durée de chloramphénicol, les anomalies hématologiques se répercutent cliniquement par un purpura (Thrombocytopénie), des infections secondaires (Leucopénie, agranulocytose) et plus tardivement un syndrome anémique (Pâleur des muqueuses, dyspnée à l'effort, tachycardie). [100] Parmi les signes de toxicité attribués au chloramphénicol, on observe chez le chat pour des doses réitérées de 50 à 100 mg/kg/j et chez le chien pour des doses supérieures à 150 mg/kg/j des troubles qui apparaissent vers le 7^{ème} jour de traitement et qui vont en s'aggravant sur 3 semaines : inappétence, dépression centrale marquée, diarrhée verdâtre. [50, 90, 100, 110, 143, 145, 148]

➤ Les signes de toxicité de l'association triméthoprim-sulfamide sont de deux types, secondaires à un surdosage ou à des réactions à médiation immune (polyarthrite, glomérulonéphrite, hépatopathie, éruption cutanée). [148, 150, 171, 202, 216] La toxicité médullaire est décrite chez le chien en association avec une polyarthrite [216] ou lors de surdosage aigu : les manifestations cliniques sont de type digestif, nerveux, oculaire (kératoconjonctivite sèche irréversible) et hématologique. [150, 171] L'animal est abattu et montre des signes de suppression médullaire : anémie, thrombopénie et leucopénie. [150, 171, 216] Chez le chat, les signes principaux sont l'anorexie, ainsi que les manifestations d'une leucopénie et d'une anémie. [150] Les réactions d'hypersensibilité de type I ou III sont plus fréquentes pour les chiens de grande taille, et particulièrement le Doberman. [150, 202, 216] Les troubles sont alors réinductibles par une épreuve thérapeutique à faible dose. [202, 216]

Un appel reçu au CNITV concernait un doberman mâle de 3 ans traité pour staphylococcie cutanée avec l'association triméthoprim (160 mg/12h) et sulfaméthoxazole (800 mg/12h) (BACTRIM FORTEND) pendant 10 jours. L'animal a commencé au bout de quelques jours à souffrir de kératite et d'uvéite bilatérale. [1]

V C Examens complémentaires

Des modifications hématopoïétiques sont visibles dès 7 jours sur la moelle et en 1 à 3 semaines dans le sang après intoxication aiguë au chloramphénicol. Les troubles hématologiques apparaissent au bout d'un délai variable suite à une intoxication aux sulfamides.

a) Myélogramme

➤ L'atteinte médullaire due au chloramphénicol peut n'affecter que la lignée érythroïde ou être généralisée : une érythroblastopénie s'installe à forte dose et affecte le ratio M/E, mais des variations considérables existent entre les individus quant à l'intensité du phénomène. [100, 143, 145] Le ratio M/E augmente parallèlement à l'augmentation de la numération pour la lignée myéloïde (myéloblastes) et la diminution de la lignée érythroïde (érythroblastes) par défaut de maturation. [90, 171, 143] La suppression de l'érythropoïèse survient pour des doses répétées de 225 à 275 mg/kg chez le chien. [100] A dose supra-thérapeutique chez le chien (supérieure à 200-225 mg/kg/jour) et thérapeutique chez le chat (50 mg/kg), apparaît une hypoplasie médullaire transitoire réversible d'intensité variable. [90, 100, 143, 145, 171] Le pourcentage de mitoses diminue ou atteint sa limite inférieure. [90, 143, 171, 145] Au bout de 2 à 3 semaines de traitement, les myélogrammes montrent une hypocellularité marquée et un arrêt de la prolifération malgré la présence de quelques mégacaryocytes. [100, 110, 143, 145] De nombreux membres précoces des lignées myéloïde et érythroïde montrent des vacuoles dans leur cytoplasme et parfois dans leur noyau, ainsi que quelques lymphocytes. Ces vacuoles, fréquemment multiples, s'étendent sur plus de la moitié de la cellule sans entourer complètement le noyau. [90, 100, 143, 145, 150, 171]

➤ Lors d'intoxication au triméthoprime et aux sulfamides, le myélogramme révèle une faible cellularité et une aplasie médullaire touchant toutes les lignées. [150, 171] Les mégacaryocytes sont absents et les précurseurs érythroïdes et myéloïdes rares. La cavité médullaire subit un comblement adipeux (95% de graisse). Quelques lymphocytes, plasmocytes et macrophages persistent. [171]

b) Numération formule sanguine

➤ Lors d'intoxication au chloramphénicol, on note une tendance à une pancytopénie, en 1 à 3 semaines, avec diminution de toutes les cellules de la lignée blanche (panleucopénie), rouge (anémie et réticulocytopénie plus tardives) et des plaquettes variable. [18, 100, 148, 90, 110, 143, 171] Sur un frottis sanguin, les corps de Heinz et les réticulocytes sont absents, mais les corps de Döhle et des neutrophiles « toxiques » peuvent être présents. [110, 143, 171]

➤ Les différentes lignées sanguines sont également affectées par l'association triméthoprime-sulfamides : une anémie non régénérative microcytaire hypochrome s'installe associée à une réticulocytopénie. [148, 150, 171, 202] L'anémie est accompagnée d'une leucopénie sévère avec neutropénie (2 cas), éosinopénie (2 cas), monocytopénie (2 cas) et/ou lymphopénie (2 cas), ainsi que d'une thrombopénie sévère (2 cas, $23 \times 10^9/l$ [1]) avec index de fragmentation élevé (pourcentage de plaquettes de diamètre inférieur à $2,19 \mu m^3$). [18, 148, 150, 171, 202] La leucopénie peut être à l'origine d'un syndrome infectieux avec septicémie. [171] Le délai de mise en place dépend du mécanisme mis en cause ; il est de 5 à 7 jours pour un phénomène à médiation immune. [1, 202]

c) Analyses biochimiques

L'intoxication au chloramphénicol ne provoque pas de modification biochimique spécifique, tandis que certains paramètres sont modifiés par les sulfamides. Les analyses biochimiques révèlent une inflammation (protidémie et fibrinogénémie), une atteinte hépatique (hypercholestérolémie et hypoalbuminémie), rénale (augmentation de l'urémie, de la créatininémie, et protéinurie) et parfois musculaire (augmentation de la créatine kinase). [171, 202] La diminution des folates métaboliquement actifs (réduits) conduit à une pancytopénie chez les chiens ayant déjà un taux limité de folates auparavant. [150]

d) Bilan de coagulation

Des troubles de l'hémostase apparaissent lors d'hypoplasie médullaire à cause de la thrombopénie. Dans le cas de certains sulfamides, les facteurs de coagulation sont également affectés (sulfaquinoxaline et déficience en facteur X) : le sang devient incoagulable et un syndrome hémorragique apparaît, qui peut être associé à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). [171]

V D Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une aplasie médullaire et d'une pancytopénie.

V E Physiopathologie

➤ Le chien supporte bien une administration répétée à dose thérapeutique de chloramphénicol. [90, 100, 150] Le chat est plus sensible, les signes cliniques apparaissent pour des doses de 50 à 120 mg/kg/jour à cause des faibles capacités de glucuronoconjugaison. [90, 110, 143, 148, 150] Il est possible que les chats souffrant déjà d'une dépression hématopoïétique soient plus sensibles aux effets toxiques du chloramphénicol ainsi que les animaux souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale qui détoxifient et éliminent mal le produit. [100, 143]

Tableau 20 : Toxicité aiguë expérimentale du chloramphénicol
D'après [100] (Bacharach, Clark, Mc Culloch et Tonich, 1959)

Voie d'administration	DL ₅₀ en mg/kg chez la souris
Intraveineuse	180
Intra-péritonéale	1225
Sous-cutanée	2300
Orale	3150

➤ Le chloramphénicol ou ses métabolites (nitrosochloramphénicol notamment) ont un mode d'action complexe et interviendraient à différents niveaux : synthèse protéique, synthèse de l'hème, cinétique du fer et action antiméiotique. [90, 100] Il inhibe les synthèses protéiques des bactéries (activité bactériostatique) mais aussi des cellules de mammifères à cause d'une structure similaire des mitochondries avec lesquelles il interfère. [100, 145] Pour une dose unique de 50 mg/kg par voie intraveineuse, la diminution de la synthèse protéique est maximale 30 minutes à 4 heures plus tard. [90] Il bloque la synthèse de l'hème dans les

érythroblastes en inhibant l'activité de la ferrochélatase (hémossynthétase) [100, 194] et cause une dégénérescence toxique réversible des érythroblastes avec arrêt de la maturation au stade normoblaste précoce. [143] Il perturbe la cinétique du fer et provoque une augmentation des taux plasmatiques et une diminution de la fixation sur les hématies circulantes, même à dose modérée. [100] Il exerce une action antiméiotique (empêche l'adhésion de l'ARN messager sur le ribosome) non spécifique sur les cellules en voie de multiplication rapide. [100, 145] L'interférence avec la flore digestive est à l'origine des troubles digestifs et d'un déficit en acide folique, tandis que l'inhibition des biotransformations par les cytochromes P₄₅₀ altère l'élimination de certains médicaments. [90, 100, 110, 143, 150] L'inappétence et l'inanition sévères contribuent aussi à la dépression de l'érythropoïèse observée. [154]

➤ La leucopénie due à l'administration de triméthoprime et sulfamides (sulfadiazine notamment) peut être consécutive à une demande tissulaire accrue au site d'inflammation, une destruction à médiation immune, une aplasie médullaire. L'anamnèse et la clinique permettent de conclure. [202] Les sulfamides sont de petites molécules ; pour exercer une action immunogène ils doivent être métabolisés et activés en un intermédiaire réactif. [216] In vitro, les hépatocytes canins sont capables de transformer le sulfaméthoxazole en un dérivé potentiellement toxique capable de se lier de façon covalente aux protéines cellulaires : l'hydroxylamine. [216] Idiosyncrasie vraie ou particularité individuelle, les Doberman sont particulièrement sensibles, car 50% d'entre eux ont des capacités limitées de détoxification de l'hydroxylamine. [216] Un doberman souffrant d'une polyarthrite non septique et d'une néphropathie évoque un phénomène systémique à médiation immune. [171] Le diagnostic de suspicion d'une pathologie à médiation immune est confirmé par une épreuve thérapeutique : la 1^{ère} fois les troubles apparaissent après une période d'induction de 5 à 7 jours, ce ne sont pas des effets liés à l'action normale du médicament, ils sont obtenus à dose faible, réapparaissent rapidement lors de réexposition à faible dose et constituent des symptômes classiques d'allergie : anaphylaxie, urticaire, asthme, polysynovite... [202, 216]

V F Traitement

La prise en charge de l'animal intoxiqué est non spécifique. Le plus souvent, les anomalies hématologiques se résolvent progressivement à l'arrêt du traitement. [1, 90, 100, 171] Sous traitement corticoïde, les troubles liés à des phénomènes à médiation immune se résolvent en 3 jours. [202]

V G Discussion

➤ La toxicité hématologique du chloramphénicol est moins à craindre en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine, car elle est réversible et dose dépendante, même si elle est fréquente, surtout chez le chat. [70, 90, 97, 100, 110, 143, 148, 171] Ces intoxications sont de plus en plus rares car les produits pharmaceutiques contenant du chloramphénicol ont quasiment tous été retirés du marché : il ne reste que deux collyres en médecine humaine et cinq préparations vétérinaires dont une seule (CysticatND) administrable par voie orale aux chats et aucune aux chiens. [47, 48]

➤ L'évolution de l'intoxication à l'association triméthoprime-sulfamides est généralement favorable. Les plaquettes réapparaissent dans la circulation sanguine en 24 à 48 heures ($65 \times 10^9/l$ [1]). [1, 171] Les autres paramètres sanguins reviennent aux valeurs usuelles dans les 2 à 3 semaines suivant l'arrêt du traitement. [171] Une épreuve thérapeutique provoque une rechute en quelques heures (1h à 16h [202]) ou quelques jours. [150, 171, 202]

Tableau 21 : Toxicité comparée de l'association triméthoprim-sulfamides et du chloramphénicol dans les données de la littérature

	Données de la littérature Triméthoprim-sulfamides	Données de la littérature Chloramphénicol
Commémoratifs, anamnèse	Sensibilité accrue du Doberman	Chat plus sensible que chien Traitement > 4-5 jours
Dose toxique	Imprévisible	Chat : 50-120 mg/kg/j Chien : >150 mg/kg/j
Délai	Variable Hypersensibilité : 5-7 jours	7 jours avec aggravation sur 3 semaines
Signes cliniques	1) <u>Affections à médiation immune</u> (polyarthrite, glomérulonéphrite, hépatopathie, hypersensibilité) 2) <u>Surdosage aigu</u> : troubles digestifs, dépression, suppression médullaire, kératoconjonctivite sèche	Inappétence, dépression, troubles digestifs Purpura, infections secondaires, syndrome anémique
Examens complémentaires	Anémie non régénérative, leucopénie, thrombopénie sévère Aplasie médullaire après un délai variable avec comblement adipeux de la cavité médullaire Bilan inflammatoire, atteinte hépatique, rénale, voire musculaire, diminution des folates réduits	Hypoplasie érythroïde en 7 jours Pancytopénie en 7-21 jours Vacuoles cytoplasmiques sur le myélogramme, corps de Döhle et neutrophiles « toxiques » sur le frottis Pas de perturbation biochimique spécifique
Toxicité	Idiosyncrasique	Dose dépendante
Traitement	Arrêt du traitement et/ou corticothérapie	Arrêt du traitement
Evolution	1) Réversible sous corticothérapie en 3 jours : rechute lors d'épreuve thérapeutique 2) Réversible : réapparition des plaquettes en 24-48h, rémission en 2-3 semaines	Réversible à l'arrêt du traitement

VI Toxicité hématologique des anti-inflammatoires non stéroïdiens : comparaison phénylbutazone et aspirine

Les autres AINS ne seront pas traités car ils sont principalement responsables d'anémie par perte sanguine et non par toxicité hématologique.

VI A Généralités

L'aspirine et la phénylbutazone sont deux anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires et analgésiques chez le chien. Il appartiennent

respectivement à la famille des acides énoïques (groupe des pyrazolés) et des acides carboxyliques (groupe des salicylés). [58, 105, 163, 171, 179] L'aspirine fait également partie de la composition de nombreuses préparations pharmacologiques à visée, antipyrétique et kératolytique. [58, 179]

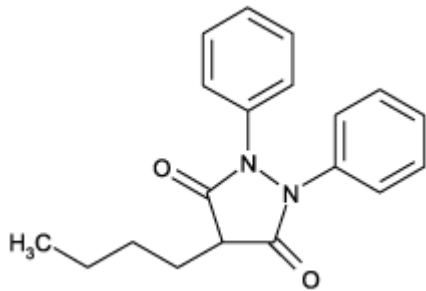


Figure 27 : Formule de la phénylbutazone
D'après [6]

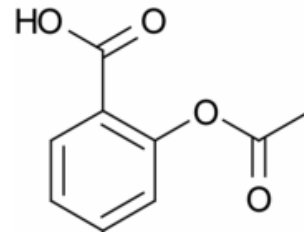


Figure 28 : Formule de l'acide acétylsalicylique (aspirine)
D'après [186]

Les intoxications à la phénylbutazone concernent plutôt les chiens, tandis que celles à l'aspirine sont plus fréquentes chez les chats. La dose thérapeutique de la phénylbutazone est de 5 à 10-15 mg/kg selon la voie d'administration. [47, 105] Les intoxications surviennent après exposition accidentelle ou lors d'administration chronique (douleur d'origine orthopédique par exemple) mais ne sont pas les plus fréquentes des intoxications dues aux AINS (aspirine, ibuprofène, naproxène). [105, 163, 187]

La dose thérapeutique de l'aspirine varie de 10 à 20 mg/kg/12h pour l'effet analgésique à 25 mg/kg/8h pour l'effet anti-inflammatoire chez le chien. [65, 70, 165] Elle est de 10-20 mg/kg/48h chez le chat. [94, 197, 150] Parmi les intoxications à l'aspirine, 90% sont consécutives à une ingestion accidentelle chez le chien, 100% font suite à une administration inappropriée chez le chat : exposition unique ou répétée à dose thérapeutique ou excessive. [96, 197] En effet, pour déterminer la posologie, les concentrations efficaces sont extrapolées de données pharmacodynamiques humaines (concentration à atteindre de 10-30 mg/100 ml) car les liaisons aux protéines du chien et de l'Homme sont suffisamment similaires. [214] Mais l'espèce féline diffère des autres car son métabolisme hépatique des médicaments est généralement plus lent. Il n'est donc pas étonnant que les schémas posologiques extrapolés d'autres espèces conduisent à des effets toxiques chez le chat. [188, 197, 215]

VI B Clinique

➤ Les signes cliniques d'intoxication à la phénylbutazone, non spécifiques, sont ceux de troubles digestifs [105, 110], d'hépatite [105], ainsi que de cytopénies sanguines. Le syndrome hémorragique est caractérisé par des vomissements hémorragiques, des pétéchies, et diverses hémorragies. [105, 110, 201] Il est, en association avec la diminution de production centrale, à l'origine d'un syndrome anémique qui se manifeste par une dépression et une anorexie. [110] Le syndrome infectieux apparaît sous la forme d'un syndrome fébrile. [110] Une insuffisance rénale par nécrose rénale se développe après accumulation. [105, 187]

➤ Les premiers signes d'intoxication à l'aspirine apparaissent en 4 à 6 heures lors d'intoxication aiguë. [58] Ce sont principalement des troubles digestifs (anorexie, vomissements) et des signes d'hémorragie et d'anémie. [53, 144, 150, 197] Les vomissements sont fréquents quelle que soit la dose chez le chat et dès 50 mg/kg/12h chez le chien. [53, 94, 96, 144, 150, 177, 188, 197, 214] Dans l'espèce féline, s'ajoutent aux signes digestifs le ptyalisme et la déshydratation. [53, 94, 96, 144, 150, 163, 188, 197] Les ulcères gastriques sont à l'origine de

saignements digestifs chez le chien pour une dose de 400 à 500 mg/kg (méléna, hématurie). [53, 150, 163, 179, 197] Une hémorragie digestive aiguë sévère peut en outre provoquer un choc hypovolémique (déshydratation, tachycardie, tachypnée, muqueuses pâles, temps de remplissage capillaire augmenté). [58, 144, 179, 197]

Dans les cas d'exposition chronique à dose thérapeutique, le développement d'ulcères gastriques et de néphropathie analgésique est imprévisible, même si une adaptation de la muqueuse gastrique est possible. [188, 197] Les modifications hématologiques et respiratoires (alcalose respiratoire par hyperventilation) sont à l'origine de troubles nerveux en « hypo » (prostration, léthargie) ou en « hyper » (tremblements, crises convulsives) qui évoluent en coma ou ataxie terminale chez le chien et le chat respectivement. [53, 58, 94, 96, 144, 150, 163, 177, 179, 197]

Dans les cas extraits des appels au CNITV les chats ont reçu de leur propriétaire une administration unique de 75 à 1000 mg d'aspirine avec apparition des symptômes en 12 à 48h, ou 500 mg à plusieurs reprises pendant 4 à 5 jours avec apparition des symptômes en 4 jours. Le chien a reçu 25 mg/kg/12h pendant 3 jours pour arthrose. Les symptômes sont apparus entre 12h et 4 jours. Le tableau clinique comprend une prostration avec anorexie et des signes d'anémie et de saignements (hématurie, méléna), qui peuvent évoluer en choc hypotensif. [1]

VI C Examens complémentaires

a) Hémogramme

Les intoxications à la phénylbutazone ou à l'aspirine sont à l'origine d'une pancytopenie sévère avec une numération formule sanguine fortement modifiée : anémie, thrombocytopénie et leucopénie.

Une anémie sévère s'installe dans les deux cas : numération globulaire ($2 \times 10^{12}/l$ [1] Cas 3), hémoglobine (3,7 g/dl [1] Cas 4) et hématocrite (10-18% [1] Cas 3, 4), fortement diminués. Dans le cas de la phénylbutazone, l'anémie, non régénérative, survient chez le chien par suppression médullaire. [105, 110, 148, 150, 171, 180, 201] Dans le cas de l'aspirine, elle est imputable aux hémorragies, à une possible hémolyse à corps de Heinz selon la sensibilité individuelle [58, 144, 179, 188], ainsi qu'à une suppression médullaire. [58, 188, 197] Le chat est particulièrement sensible à la toxicité médullaire de l'aspirine. [142, 188] Le myélogramme montre une hypoplasie médullaire avec diminution du pourcentage d'érythroblastes, augmentation du ratio des cellules myéloïdes par rapport aux cellules érythroïdes et chute du taux de mitoses. [58, 94, 144, 197]

Quel que soit le produit responsable de l'intoxication, les numérations plaquettaire et leucocytaire sont également modifiées. Dans le cas de la phénylbutazone, thrombocytopénie et panleucopénie ($GNN < 200/\mu l$) avec déviation de la courbe d'Arneth vers la gauche sont associées à des vacuolisations toxiques des leucocytes. [110, 148, 171, 180, 201] Dans le cas de l'aspirine, la thrombocytopénie [144, 179, 188] ($10\,000/\mu l$ [1] Cas 1), est associée soit à une leucocytose neutrophilique ($34\,000/\mu l$ [1] Cas 4) probablement due aux dommages tissulaires [144], soit à une neutropénie par suppression médullaire. [188]

b) Analyses biochimiques

➤ Les analyses biochimiques montrent dans les deux cas une hypoprotéïnémie (42g/l [1] Cas 4) ou hypoalbuminémie, par perte de protéines et/ou atteinte hépatique, associée à des perturbations des paramètres rénaux par néphrotoxicité : urée (0,89-1,9 g/l [1] Cas 2, 3) et créatinine (14-47 mg/l [1] Cas 2, 3) augmentées. [1, 163, 179, 197]

➤ Lors d'intoxication à l'aspirine, les paramètres hépatiques sont également perturbés : élévation des phosphatases alcalines (PAL), de l'alanine aminotransférase (ALAT), de la gammaglutamyl transférase (GGT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT). [58, 179, 197] L'acidose métabolique (défaut d'élimination d'acides par les urines) fréquemment rencontrée avec l'aspirine, fait suite à l'alcalose respiratoire précoce par stimulation du centre de la respiration (élimination excessive de dioxyde de carbone par les poumons). [58, 94, 150, 197] Le dosage de salicylate dans le sang permet d'évaluer la sévérité de l'intoxication : entre 50 et 100 mg/dl, il y a possibilité d'intoxication sévère à mortelle. [177]

c) Bilan de coagulation

La combinaison de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (par inhibition de synthèse des thromboxanes) et de la thrombocytopénie sont à l'origine d'une coagulopathie qui peut s'avérer clinique, notamment à forte dose de phénylbutazone (30 mg/kg en une seule prise) chez le chien ou lors d'administration d'aspirine chez le chat. [163, 171, 179, 188, 197] Le risque d'hémorragie et d'anémie secondaire est accru. Dans le cas de l'aspirine, on note un allongement du temps de saignement (6 min, VU<5, [179]) [58, 179], du temps de Quick (TQ) et parfois du temps de céphaline activée (TCA 32s [1] Cas 3). [144, 197]

d) Lésions :

L'autopsie ou l'endoscopie digestive révèlent dans les deux cas la présence d'ulcères et d'érosions de la muqueuse digestive gastrique. [163, 179] A l'autopsie d'un chat intoxiqué à l'aspirine, ont été découvertes de nombreuses ecchymoses et hémorragies : pulmonaires, mésentériques, gastriques et intestinales... [144] Le foie est pâle ou d'apparence tachetée avec une lobulation accentuée et une congestion centrolobulaire. [92] Lors d'intoxication à la phénylbutazone, des signes de nécrose papillaire rénale sont parfois visibles en plus des lésions digestives. [163]

VI D Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'intoxication aux AINS est celui d'une hypoplasie ou aplasie médullaire et d'une pancytopenie, associé à des saignements gastro-intestinaux.

VI E Physiopathologie

➤ La sensibilité concernant la toxicité médullaire de la phénylbutazone est idiosyncrasique et sporadique chez le chien. [110, 148, 171] L'atteinte médullaire est réversible, dose et temps dépendante. [171] Elle se manifeste souvent après un traitement au long cours à la dose de 10 à 30 mg/kg pendant 1 à 4 mois. [142, 148, 171] La dose toxique de l'aspirine est supérieure à 25 mg/kg/j chez le chat. [58, 94] Chez le chien, le seuil de toxicité est très variable

d'un individu à l'autre : les effets létaux sont observés en intoxication chronique dans une large gamme de doses (50-100 à 400 mg/kg/j) et de durée (3 à 4 semaines). La toxicité aiguë se manifeste entre 450 et 500 mg/kg. [197] Les individus âgés ou très jeunes sont nettement plus sensibles, ainsi que ceux qui souffrent d'une pathologie rénale ou hépatique. [94]

➤ Les AINS sont rapidement absorbés dans l'estomac et l'intestin grêle, avec des variations pour les acides faibles en fonction de l'état de réplétion gastrique et du pH. La phénylbutazone est ensuite biotransformée dans le foie en métabolite actif, l'oxyphenbutazone alors que l'aspirine est partiellement hydrolysée en acide salicylique. [96, 105, 150] Les AINS sont fortement liés aux protéines (70-90%) et largement distribués dans l'organisme, en se concentrant dans le foie, le cœur, les reins et les poumons. [96, 105, 150] La phénylbutazone est excrétée dans les urines et la bile. [105] Une partie de l'aspirine est glucuronoconjuguée et excrétée par les reins, le reste est excrété dans les urines de façon pH dépendante (acide faible). [96, 150] La demi-vie de l'aspirine est environ 5 fois moindre dans l'espèce canine (7,5 à 8h pour 25 mg/kg/j) que dans l'espèce féline (38 à 45h). Elle est dose dépendante chez le chat, qui est plus sensible à la toxicité à cause de la saturation des capacités des enzymes de biotransformation (glucuronoconjuguaisons). [53, 58, 94, 96, 177, 188, 197]

➤ L'inhibition de la cyclooxygénase (COX) par la phénylbutazone et l'aspirine est irréversible, car ces AINS forment une liaison covalente avec l'enzyme. [58, 94, 105, 150] Les plaquettes étant incapables d'effectuer des synthèses, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire persiste jusqu'à libération de nouveaux thrombocytes par la moelle osseuse avec de nouvelles prostaglandines et thromboxanes. [58, 94] Malgré une faible demi-vie plasmatique (2,5 à 6h pour la phénylbutazone et 1h pour l'oxyphenbutazone), la durée d'action est donc prolongée. [105, 150]

➤ La vasoconstriction et l'ischémie médullaire sont à l'origine d'une nécrose papillaire et de l'insuffisance rénale. [150, 163] L'irritation gastro-intestinale est due à la fois à des dommages directs sur l'épithélium gastrique et à la diminution de synthèse des prostaglandines. [179] Les effets sur le système nerveux central lors d'intoxication à l'aspirine sont issus d'une combinaison des perturbations respiratoires, de l'acidose métabolique et de l'hypoglycémie. [177, 197]

VI F Traitement

➤ Le traitement est non spécifique : arrêt de l'anti-inflammatoire, décontamination, soutien de la fonction rénale, traitement des lésions gastriques et de la coagulopathie. [58, 105, 150, 163, 177, 188, 197] Après décontamination classique (vomissements, lavage gastrique, laxatif, charbon activé), le charbon activé est administré de façon répétée pour rompre le cycle entérohépatique et réduire le temps de demi-vie de la phénylbutazone. [105, 163]

➤ La fluidothérapie permet de maintenir un volume circulatoire suffisant, favorise l'excrétion rénale et corrige les déséquilibres hydroélectrolytiques (ajout de K^+ ...). [1, 58, 93, 105, 150, 163, 177, 197] L'administration de dopamine ou dobutamine est parfois nécessaire pour lutter contre l'hypotension et l'hypoperfusion. [105, 163] Dans le cas d'intoxication à l'aspirine, il faut rétablir l'équilibre acido-basique en administrant du bicarbonate de sodium (1-3 mEq/kg en IV lente) pour corriger l'acidose, diminuer le salicylate ionisé dans le sang et alcaliniser les urines pour augmenter l'excrétion urinaire (trappage ionique dans les tubules). [58, 150, 177, 188, 197]

➤ La coagulopathie peut être traitée par la vitamine K1 (phytoménadione) pour traiter l'hypoprothrombinémie, et nécessite parfois la mise en place d'une transfusion sanguine pour apporter des éléments sanguins (hématies et facteurs de coagulation) et limiter l'anémie conjointement. [1, 105, 163, 179, 197]

➤ Le traitement des lésions digestives est multifactoriel et combine des composés qui agissent de façon complémentaire. La résection chirurgicale est parfois nécessaire pour les ulcères perforés ou qui entraînent un saignement incoercible important ou récurrent. [179] L'alimentation par voie orale est reprise progressivement sur 48h avec un aliment appétant hyperdigestible. [179, 188]

Tableau 22 : Traitement des troubles digestifs lors d'intoxication aux AINS
D'après [1, 58, 96, 105, 150, 163, 179, 188, 197]

Molécule	Dose	Mécanisme
Sucralfate	Chien : 0,25 à 1 g/6-8h VO	Se lie à la surface de l'ulcère, empêche la diffusion d'acide et de pepsine, stimule la sécrétion de mucus et de bicarbonate
	Chat : 0,25-0,5 g/6-12h VO	
Cimétidine ou ranitidine	Chien et chat : 5-10 mg/kg/6-8h IV, au moins 1h avant les repas	Antagonistes des récepteurs H ₂ , diminuent la production des acides gastriques et promeuvent la cicatrisation de l'ulcère
Oméprazole	Chien : 0,5-1 mg/kg/j VO	Puissant inhibiteur des sécrétions acides par les cellules pariétales
	Chat : 0,7 mg/kg/j VO	
Misoprostol	Chien : 1-5µg/kg/6-8h VO	Analogue synthétique des prostaglandines PGE ₁ , réduit les sécrétions acides gastriques et stimule les mécanismes de défense de la muqueuse

VI G Discussion

Lors d'intoxication à la phénylbutazone, la rémission apparaît dans un délai très variable de 2-15 jours à 2-5 mois. [110, 148] Les lésions rénales sont réversibles à l'arrêt du traitement sauf lors de nécrose papillaire. Il est indispensable de surveiller régulièrement l'hémogramme et l'analyse urinaire des chiens traités à long terme. [150, 171, 180, 201]

Le chat est hautement sensible aux effets toxiques de l'aspirine sur différents systèmes : tube digestif, foie, moelle osseuse, globules rouges et plaquettes. [144] L'aspirine ne peut lui être administré qu'à faible dose dans certaines conditions médicales : ce qui est un effet secondaire (inhibition de la synthèse des prostaglandines et diminution de l'agrégation plaquettaire) devient une possibilité de traitement des coagulopathies intravasculaires et de prévention des thromboembolies. [96, 214] Un suivi régulier de la numération sanguine et des temps de coagulation est nécessaire chez les individus traités. [197]

Les préparations tamponnées à usage humain ne fournissent pas une protection satisfaisante contre les dommages gastriques chez le chien, ils doivent être utilisés avec précaution en médecine vétérinaire. [179] Les ulcères gastriques guérissent en 3 à 4 semaines avec une thérapie adaptée, mais les saignements digestifs disparaissent en 24 heures. [179, 197]

Tableau 23 : Toxicité comparée de la phénylbutazone et de l'aspirine dans les données de la littérature

	Données de la littérature Phénylbutazone	Données de la littérature Aspirine
Commémoratifs, anamnèse	Chien traité pour douleur chronique	Chat très sensible Chien traité à forte dose ou longtemps
Dose toxique et durée du traitement	10 à 30 mg/kg, pendant 1 à 4 mois	Chat : >25mg/kg/j, après 4-6h Chien : 50-100 à 400 mg/kg/j, pendant 3-4 semaines ou 450-500mg/kg en aigu
Signes cliniques	Troubles digestifs, hépatite Syndromes hémorragique, anémique et infectieux Insuffisance rénale par accumulation	Troubles digestifs Syndrome anémique Chien : hémorragies digestives, voire choc hypovolémique Chat : ptyalisme, déshydratation Administration chronique : tachypnée, troubles nerveux, insuffisance rénale
Examens complémentaires	Anémie sévère non régénérative, thrombocytopénie et panleucopénie : aplasie médullaire Vacuolisations toxiques des neutrophiles Hypoprotéïnémie, insuffisance rénale Coagulopathie à dose massive Ulcères gastriques, nécrose papillaire	Anémie sévère, puis thrombocytopénie Hypoplasie médullaire chez le chat Perturbation des paramètres hépatiques et rénaux, acidose métabolique Coagulopathie chez le chat (allongement, saignement, TQ, voire TCA) avec hémorragies Ulcères gastro-intestinaux Dosage de salicylate sanguin : entre 50 et 100 mg/dl, intoxication sévère
Toxicité	Sensibilité idiosyncrasique Atteinte médullaire dose et temps dépendante	Dose et durée dépendante
Traitement commun	Arrêt du traitement Traitement de soutien de la fonction rénale, des troubles digestifs et de la coagulopathie	
Traitement spécifique	Charbon activé répété pour rompre le cycle entérohépatique	Bicarbonate de sodium 1-3mEq/kg IV pour corriger l'acidose et favoriser l'excrétion urinaire
Evolution	Rémission en quelques jours (2-15) ou quelques mois (2-5) Lésions rénales réversibles en l'absence de nécrose	Arrêt des saignements digestifs en 24h Guérison des ulcères 3-4 semaines

Tableau 24 : Toxicité de l'aspirine dans 4 cas du CNITV

	Exemples de cas du CNITV (4)
Commémoratifs, anamnèse	Chat plus fréquemment intoxiqué que le chien
Dose toxique	Chat : 500-1000 mg - Chien : 25mg/kg/12h
Délai	Chat : 12h à 4 jours - Chien : 3 jours
Signes cliniques	Anémie, prostration, méléna, anorexie
Examens complémentaires	Anémie, thrombocytopénie, leucocytose ou neutropénie 2 ^{ème} cause modifications numération formule chien et 3 ^{ème} chat 1 ^{ère} cause leucopénie chien Perturbation des paramètres rénaux
Traitement	Traitement de soutien, transfusion, antiacides

VII Le plomb :

VII A Généralités

L'intoxication par le plomb, également appelée saturnisme, concerne de nombreuses espèces, et particulièrement le chien qui arrive au second rang des intoxications après les bovins. [39, 169] Les jeunes sont plus sensibles car ils absorbent une plus grande partie de ce qui a été ingéré. Les chats sont de sensibilité intermédiaire mais rarement concernés car ils sont plus sélectifs, sauf lors de léchage du pelage où ils ingèrent la poussière ou les écailles de peinture contaminantes. [11, 140]

Selon les sources, les intoxications surviennent lors d'exposition forte aiguë ou faible mais répétée avec accumulation de plomb dans l'organisme. [11] Le chien lèche ou avale des fragments de peinture et de sous-couche anticorrosive contenant du plomb ou des objets métalliques (figurine, pièce de jeux de société, lest pour rideaux, feuille de plomb des bouteilles de vin, projectile, plomb de pêche), du matériel de plomberie, des huiles de moteur usées, des batteries, du linoléum... Des plombs de chasse qui restent dans les tissus de l'animal peuvent également libérer le plomb et causer une intoxication s'ils sont nombreux. [11, 20, 140]

VII B Clinique

Les signes cliniques apparaissent en quelques heures dans les cas aigus ou en plusieurs mois dans les cas chroniques, avec des épisodes aigus : ils persistent plusieurs jours lorsqu'ils ne sont pas permanents. L'intoxication est souvent létale. [11, 20] Chez le chien, la clinique résulte d'une association d'effets nerveux, gastro-intestinaux inconstants (vomissements, colique), et parfois hématologiques (globules rouges). [11] Chez le chat, les signes gastro-intestinaux sont plus fréquents que les troubles nerveux et les modifications des hématies sont occasionnelles. [1, 11, 20, 140, 142] Le plomb a en outre la capacité de traverser le placenta et d'affecter le fœtus. [11, 20] Les troubles neuromoteurs sont des contractures musculaires (muscles masséters), des crises épileptiformes et des troubles du comportement (agressivité, tourner en rond, pousser au mur). [1, 11, 20, 140, 142] Ataxie, parésie, opisthotonos et amaurose

sont plus rares chez les carnivores domestiques que chez les ruminants, mais sont notés dans les cas du CNITV. [1, 11, 20, 140, 142]

Dans quelques exemples de cas extraits des appels reçus au CNITV de Lyon entre 1991 et 2004, la cause de l'intoxication n'est pas toujours connue. Le chat s'est contaminé en léchant de la peinture au minium (oxyde triplombique) plusieurs jours de suite, le chien fait l'objet d'une suspicion clinique sans commémoratifs. Le délai d'apparition des symptômes n'est pas toujours connu mais s'étale sur plusieurs jours. Les signes cliniques observés sont en accord avec ceux donnés dans la littérature : chez le chat, vomissements, hyperexcitabilité et parésie, chez le chien, troubles digestifs (vomissements, diarrhée, hépatite), nerveux (amaurose, pousser au mur) et anémie. [1]

VII C Examens complémentaires

a) Hémogramme

Lors d'exposition chronique ou subchronique, le nombre d'hématies nucléées et de ponctuations basophiles augmentent en association ou non avec une anémie hypochrome ($10^{12}/l$ [1] Cas 1). [1, 11, 20, 140, 142] Lorsque la polychromatophilie est disproportionnée par rapport au degré de l'anémie, et que d'autres signes d'intoxication au plomb sont présents, 15 cellules nucléées ou ponctuées par champ sont suggestives d'une intoxication par le plomb, et 40 confirment une suspicion d'intoxication. [142]

b) Lésions

L'objet responsable peut être retrouvé dans le tube digestif, où sont visibles également des lésions de gastrite ou d'entérite modérée associées à une dilatation oesophagienne chez certains chiens. Le foie est pâle, avec une dégénérescence centrolobulaire et des inclusions intranucléaires dans les hépatocytes. [1, 11] Les muscles sont pâles et les reins hyperhémiques ou hémorragiques, avec des zones de fibrose. Dégénérescence et nécrose rénales sont parfois prédominantes, mais il ne faut pas exclure la toxicité du plomb en l'absence de lésions rénales. Des inclusions intranucléaires peuvent apparaître dans les cellules épithéliales tubulaires. Ces modifications peuvent être à l'origine d'une insuffisance rénale. [11] L'œdème des vaisseaux dans le cerveau est accompagné de lésions des capillaires et des petites artérioles. [11]

c) Dosage du plomb

La plombémie est mesurable sur sang total (plomb fixé sur les hématies) prélevé sur EDTA ou héparine. [11, 20, 140, 142] Une valeur supérieure à 0,6 ppm est fortement en faveur d'une intoxication (souvent 1 à 1,2 ppm). Une plombémie supérieure à 0,35 ppm ou 35 µg/100ml associée à des signes de saturnisme (delta ALA urinaire, plomb fécal 35 ppm...) est diagnostique. Le plomb sérique indique l'exposition sans la dater ni la quantifier et n'est pas corrélé à la gravité des troubles. [11, 20] Le dosage du plomb dans les viscères post mortem permet de confirmer la suspicion : les os longs, le foie et surtout le cortex rénal stockent le plomb. 10 ppm ou des concentrations plus faibles mais associées à des signes cliniques confirment le diagnostic. [11] La plomburie provoquée par l'EDTA (50-100 mg/kg IV) est à la fois diagnostique et thérapeutique : elle multiplie l'excrétion urinaire de plomb par 10 ou 100 (normalement inférieure à 60 µg/l) et est maximale à 6h. [1, 20] Les dosages de la

delta-ALA déshydratase érythrocytaire et de la protoporphyrine liée au zinc utilisés chez l'Homme sont délicats du fait de la non standardisation des méthodes chez les carnivores. [20]

VII D Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui des troubles nerveux (Rage, Maladie de Carré), d'hépatite et d'intoxication aux métaux lourds (Zn, Cu, Pb).

VII E Physiopathologie

La dose toxique d'acétate de plomb par voie orale est de 1-2 g *in toto* pour une prise unique et de 5 mg/kg/j pendant 6 semaines pour une intoxication chronique. [20]

L'ingestion est la voie de contamination la plus commune, mais la résorption pulmonaire est élevée et l'inhalation correspond en partie à la voie orale car l'appareil mucociliaire fait remonter les particules qui sont ensuite dégluties. 1 à 2% de l'ingéré est absorbé, le reste est excrété dans les fèces tel quel ou sous forme de complexes insolubles. L'absorption est plus importante chez le jeune, surtout s'il manque de calcium. Elle dépend de la surface, c'est pourquoi les fines particules présentes dans l'huile de moteur sont particulièrement dangereuses. [11] Le plomb inorganique ne traverse pas la peau mais le tétraéthyle de plomb présent dans l'essence est absorbé. [11] 90-95% du plomb circulant est lié aux globules rouges par les groupements thiols des protéines membranaires. Le plomb s'accumule dans le foie et les reins, puis les os. L'excrétion se fait très lentement via la bile et l'urine de façon minime, sauf lors de traitement chélateur. [11]

Le plomb affecte de multiples tissus et cellules : système nerveux central (démýélinisation, diminution de la vitesse de conduction nerveuse...), tube digestif, cellules sanguines... Il interfère avec les enzymes à groupement thiol et peut remplacer le zinc dans certaines. [11]

Le plomb augmente la fragilité des globules rouges et provoque une dépression médullaire en interférant avec le fonctionnement de certaines enzymes. [11, 20, 194] Il interfère avec la fonction de l'acide δ -aminolévulinique (ALA) déshydratase, enzyme qui intervient dans la synthèse de l'hème, et augmente la δ -ALA plasmatique et urinaire. [11, 20] Il interfère avec l'incorporation du fer dans l'hème par inhibition de l'hème synthétase et augmente la protoporphyrine fixée au zinc : l'échec d'incorporation du fer par l'hème synthétase laisse la protoporphyrine libre de chélater le zinc endogène. [11, 20] Cet effet métabolique chronique affecte les nouveaux globules rouges produits, protoporphyrinémie et zincémie sont donc normales les deux premières semaines. [11, 20] L'inhibition de la pyrimidine-5'-nucléotidase, qui catalyse la déphosphorylation des nucléotides à pyrimidine, est responsable des ponctuations basophiles et de l'augmentation de fragilité osmotique des globules rouges lors d'exposition chronique ou subchronique. [11]

Remarque : D'autres composés, zinc, cuivre, mercure ainsi que l'alcool et le propylène glycol, diminuent aussi l'activité de la δ -ALA déshydratase dans le sang circulant mais dans une moindre mesure. [11]

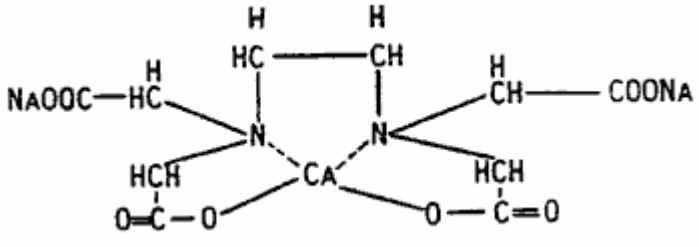
VII F Traitement

➤ Pour éviter que le plomb ne continue à s'accumuler, il faut localiser la source, prévenir une exposition future et favoriser l'élimination. [11, 20, 76, 140] L'administration d'un cathartique salin, sulfate de sodium ou de magnésium 0,5 mg/kg dans une solution à 10% par voie orale, favorise l'élimination et forme un sulfate de plomb insoluble peu absorbable. Une chirurgie permet d'extraire un corps étranger. Un régime alimentaire enrichi en protéines et en calcium diminue la résorption digestive du plomb. [20] Le lavage gastrique est rarement nécessaire.

➤ La chélation consiste à lier le plomb dans un complexe non ionisé soluble qui est ensuite excrété dans l'urine. [11, 20] Les agents chélateurs utilisés sont l'EDTA, le dimercaprol, ou la pénicillamine. Le plomb sous forme organique non ionisée (tétraéthyle) n'est pas accessible à la chélation. De manière générale, les chélateurs par voie orale sont contre indiqués si le plomb est toujours présent dans le tractus digestif car ils augmentent l'absorption. Il est nécessaire de surveiller le plomb dans les urines pour estimer si le traitement doit être poursuivi ou non : tant qu'il y a beaucoup de plomb dans l'urine, c'est qu'il y en a toujours en quantité importante dans l'organisme. [1, 11, 20]

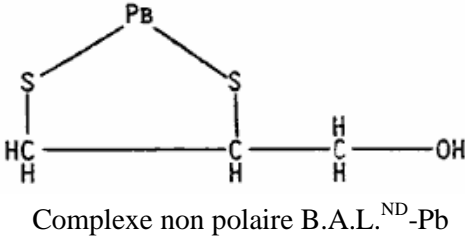
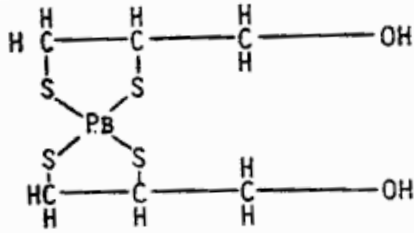
- L'EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique) calcique (édétate calcique disodique, Calcitétracémate disodiqueND) peut avoir une toxicité rénale et gastro-intestinale, il est donc à utiliser avec précaution. [1, 11, 20, 54, 140, 142]

Tableau 25 : Chélation du plomb par l'EDTA
D'après [1, 11, 20, 54, 140, 142]

Dose	<u>Littérature</u> : chien 25 mg/kg/6h SC ou IV pendant 2-5 jours, dilué à 10 mg/ml <u>CNITV</u> : 2 cures de 5 jours espacées de 6 jours à 25-50 mg/kg/j IV
Mécanisme	 <p>Le métal remplace le calcium (CA sur le schéma) au centre du complexe</p>
Propriétés	Augmentation de l'excrétion (multipliée par 10 à 50), mais diffusion lente dans le système nerveux central et nulle dans les hématies Amélioration clinique dans les 24-48h
Effets secondaires	Néphrotoxicité Toxicité gastro-intestinale (supplémenter en Zn) Augmentation des troubles occasionnelle Ne pas dépasser 5 jours ou 2 g par jour en une prise

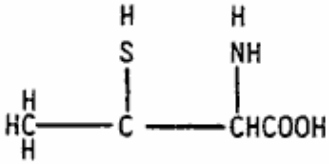
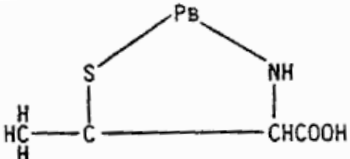
- Le dimercaprol (2,3-dimercapto-1-propanolol, B.A.L.ND) est utilisé en première intention dans les cas graves, puis en association avec l'EDTA pour compléter son action. [11, 20]

Tableau 26 : Chélation du plomb par le dimercaprol
D'après [11, 20]

Dose	Pas de protocole établi avec précision, 4mg/kg/4h IM	
Mécanisme	 <p>Complexe non polaire B.A.L.ND-Pb</p>	 <p>Complexe polaire 2 B.A.L.ND-Pb</p>
Propriétés	<p>Extrait le plomb directement des organes parenchymateux, augmente l'excrétion dans l'urine et surtout la bile</p> <p>Pénètre dans l'encéphale (recommandé pour les animaux souffrant de troubles nerveux sévères)</p> <p>Capte le plomb des hématies</p>	

- La D-pénicillamine (β,β -diméthylcystéine) est un chélateur de l'arsenic, du plomb et du cuivre, administrable par voie orale. [20, 76]

Tableau 27 : Chélation du plomb par la D-pénicillamine
D'après [11, 20, 54, 140]

Dose	Chien : 10-15 à 55 mg/kg/12h pendant 1 à 2 semaines, séparées d'une semaine	
Mécanisme	 <p>Formule de la pénicillamine</p>	 <p>Complexe Pb-pénicillamine</p>
Propriétés	<p>Recommandée dans les cas persistants</p> <p>Rapidement absorbée, puis excrétée dans les urines et les fèces</p>	
Effets secondaires	<p>Déconseillée lors de troubles nerveux sévères</p> <p>Anorexie, agitation, vomissements</p> <p>Fractionner la dose en cas d'effets secondaires en 3-4 prises</p>	

- La thiamine (vitamine B1) est utilisée chez les bovins pour améliorer la clinique (troubles nerveux) sans augmenter l'excrétion. [11, 20]

➤ Les convulsions sont contrôlées à l'aide de barbituriques (phénobarbital) ou de diazépam. La résorption de l'œdème cérébral est favorisée par la dexaméthasone 1-2 mg/kg et/ou le mannitol 1-2g/kg en IV lente. Une antibiothérapie large spectre soigne ou prévient les infections secondaires, puisque le plomb a potentiellement une action immunosuppressive.

VII G Discussion

Le plomb est un toxique cumulatif, dont les signes de toxicité peuvent être retardés par rapport à l'exposition. Une intoxication aiguë est la plupart du temps en réalité une crise aiguë sur un animal exposé de façon chronique. La prévention est essentielle car l'intoxication peut être grave et le traitement nocif. [11]

Tableau 28 : Tableau récapitulatif de la toxicité du plomb

	Données de la littérature
Commémoratifs, anamnèse	Chien lèche ou avale du plomb contenu dans des objets ou de la peinture Chat moins exposé car plus sélectif
Dose toxique et durée de l'exposition	Exposition forte unique ou faible mais répétée Acétate de plomb : VO 1-2 g en une prise et signes en quelques heures Ou 5 mg/kg/j pendant 6 semaines
Signes cliniques	Chien : mélange d'effets nerveux en hyper, gastro-intestinaux et parfois anémie Chat : signes gastro-intestinaux plus fréquents que les troubles nerveux et modification des hématies occasionnelle Immunosuppression
Examens complémentaires	Anémie hypochrome avec ponctuations basophiles et hématies nucléées Plombémie (sang total) > 0,6 ppm ou 0,35ppm avec des signes de saturnisme Plomburie provoquée multipliée par 10-100 après EDTA (50-100 mg/kg IV)
Toxicité	Toxique cumulatif qui engendre des perturbations enzymatiques
Traitement	Traitement éliminatoire + Chélation : EDTA, dimercaprol, D-pénicillamine
Evolution	Amélioration clinique en 24-48h après chélation Mortalité élevée

VIII Bilan de la toxicité hématologique d'origine centrale :

Dans la pratique, le praticien est confronté à deux types de situations lorsqu'on lui présente un animal souffrant d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire : soit il sait ce que l'animal a ingéré et peut alors mettre en place les mesures nécessaires, soit on lui présente un animal malade sans indice concernant la cause et c'est à lui d'en déterminer l'étiologie. Dans ce dernier cas, il ne dispose que de l'anamnèse donnée par le propriétaire, des données de l'examen clinique et des résultats des analyses effectuées pour orienter son diagnostic.

Tableau 29 : Données cliniques et résultats des analyses lors d'intoxication à toxicité médullaire spécifique d'espèce

Intoxications spécifiques du chat		
Molécule	Signes cliniques	Examens complémentaires
Griséofulvine (Sensibilité idiosyncrasique)	Dépression, troubles digestifs, syndrome infectieux, rechute de teigne Plus rarement : œdème angioneurotique, troubles nerveux, ictère	Leucopénie constante +/- anémie et thrombopénie Hypoplasie myéloïde ou aplasie médullaire globale Augmentation des paramètres hépatiques

Intoxications spécifiques du chien		
Molécule	Signes cliniques	Examens complémentaires
Œstrogènes (Toxicité dose dépendante)	Syndrome anémique, hémorragique et infectieux Métrite ou métrorragie persistante Effets hormonaux : féminisation, modifications du cycle oestral...	<u>5 jours</u> : légère thrombocytose <u>10-20 jours</u> : Thrombocytopénie sévère, leucocytose neutrophilique <u>3 semaines</u> : Anémie régénérative puis arégénérative, leucopénie sévère avec granulocytopénie Hypoplasie médullaire au bout de 15 jours environ, puis aplasie médullaire globale
Sulfamides (Toxicité idiosyncrasique)	1) Affections à médiation immune 2) Troubles digestifs, dépression, suppression médullaire	Aplasie médullaire
Phénylbutazone (Sensibilité idiosyncrasique)	Troubles digestifs, insuffisance rénale Syndrome hémorragique, anémique et infectieux	Anémie non régénérative, thrombocytopénie et panleucopénie Insuffisance rénale Coagulopathie Ulcères gastriques

Tableau 30 : Données cliniques et résultats des analyses lors d'intoxication à toxicité médullaire non spécifique

Intoxications similaires chez les chiens et chats		
Molécule	Signes cliniques	Examens complémentaires
Azathioprine (Toxicité dose dépendante)	Infections opportunistes Troubles digestifs : hépatotoxicité et pancréatite aiguë chez le chien, idiosyncrasiques chez le chat	Leucopénie +/- autres cytopénies Hypoplasie granulocytaire ou aplasie médullaire globale
Anticancéreux (Toxicité dose dépendante)	Troubles digestifs (vomissements, stomatite, gastro-entérocologie) Hémorragies, sepsis	Neutropénie puis thrombopénie et anémie Suppression médullaire
Intoxication plus fréquente chez le chat		
Aspirine (Toxicité dose dépendante)	Troubles digestifs Syndrome anémique Administration chronique : tachypnée, troubles nerveux	Anémie sévère, puis thrombocytopénie Hypoplasie médullaire chez le chat Perturbation des paramètres hépatiques et rénaux, acidose métabolique Coagulopathie Ulcères gastro-intestinaux
Chloramphénicol (Toxicité dose dépendante)	Inappétence, dépression, troubles digestifs Purpura, infections secondaires, syndrome anémique	Hypoplasie érythroïde 7-14 jours plus tard : pancytopénie

Intoxication plus fréquente chez le chien		
Molécule	Signes cliniques	Examens complémentaires
Plomb (Toxicité dose dépendante)	Chien : mélange d'effets nerveux, gastro-intestinaux et parfois hématologiques (anémie) Chat : signes gastro-intestinaux plus fréquents que les troubles nerveux et modification des hématies occasionnelle. Immunosuppression	Anémie hypochrome avec ponctuations basophiles et hématies nucléées Plombémie > 0,6 ppm ou 0,35ppm associée à des signes de saturnisme Plomburie provoquée par EDTA augmentée

D'autres toxiques, contrairement aux substances précédemment étudiées, entraînent des modifications de la composition sanguine par altération ou destruction périphérique d'un ou plusieurs constituants, après une production physiologique : méthémoglobinémie, hémolyse, troubles de la coagulation et modifications de la formule sanguine. Bien que certaines de ces molécules soient également potentiellement toxiques pour l'homme (zinc, chlorates, nitrites, venins), certaines substances au contraire sont spécifiquement toxiques pour les animaux et peuvent être administrées sans précaution par un propriétaire mal renseigné (paracétamol, oignon, anesthésiques locaux).

Les syndromes hématologiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques :
Etude clinique et synthèse bibliographique

TROISIEME PARTIE : Les anomalies d'origine périphérique

Parmi les molécules à l'origine d'action toxique sur les cellules périphériques dans le courant circulatoire, certaines ont une action principalement méthémoglobinisante, d'autres sont purement hémolytiques, alors qu'un troisième type de toxiques exerce une action mixte sur les hématies. En parallèle du syndrome dominant, méthémoglobinémie ou hémolyse, existent également des modifications annexes sur les autres cellules sanguines : leucocytes (neutrophilie, lymphopénie, éosinophilie) et plaquettes (thrombocytose, thrombopénie).

I Syndrome toxique dominé par la méthémoglobinémie

Les syndromes toxiques dominés par la méthémoglobinémie sont le plus fréquemment secondaires à l'intoxication par le paracétamol, les chlorates et moins fréquemment les anesthésiques locaux et les nitrites.

Le paracétamol est la 8^{ème} cause d'appels reçus au centre antipoison animalier de l'ASPCA (American Society for the Prevention of Cruelty to Animals) entre 2001 et 2005 pour le chat et la 5^{ème} cause pour le chien. [59, 60] Dans les appels reçus au CNITV, le paracétamol est la 1^{ère} cause de méthémoglobinémie d'origine toxique chez le chat. Loin devant les autres causes, avec 106 cas, il concerne quasiment 90% des appels reçus en 13 ans. C'est la 2^{ème} cause de méthémoglobinémie chez le chien (11%), mais également la 2^{ème} cause de modifications de la numération formule sanguine chez le chat (71 cas) et la 5^{ème} chez le chien (17 cas). [1] Les chlorates (de sodium ou de potassium) sont la 1^{ère} cause d'appel (41,1%) pour méthémoglobinémie chez le chien et la 2^{ème} cause chez le chat. Dans l'espèce féline ils sont loin derrière le paracétamol et ne concernent que 7 appels en 13 ans malgré leur 2^{ème} place par ordre de fréquence. [1]

A Le paracétamol :

I A 1 Généralités

Le paracétamol ou acétaminophène (N-acétyl-para-aminophénol) est un médicament analgésique et antipyrétique (par sa capacité à bloquer l'action des pyrogènes endogènes sur le centre de la thermorégulation hypothalamique) [3, 23, 25, 41, 53, 87, 104, 106, 170, 200] contenu dans de nombreuses préparations pharmaceutiques pour le traitement des douleurs, maux de tête, rhumes ou gripes. [23, 161, 176, 200] C'est aussi un métabolite de l'acétanilide et de la phénacétine abandonnées à cause de leur trop grande toxicité. [9, 41, 53, 89, 171]

Contrairement aux AINS, il cause peu d'irritation et d'ulcération gastrique et n'interfère pas avec l'adhésion ou l'agrégation plaquettaire. [41, 87] Il est donc largement utilisé en médecine humaine, y compris dans le secteur pédiatrique, et considéré comme sûr par les propriétaires d'animaux domestiques. [3, 41, 130, 161, 170, 176, 200] C'est pourquoi il est fréquemment utilisé à tort pour traiter les chats car la marge de sécurité est faible dans ce cas et la mortalité importante (25%). [3, 23, 96, 130]

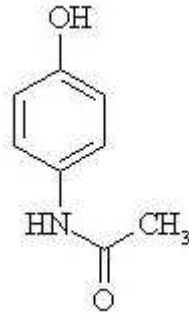


Figure 29 : Formule du paracétamol
D'après [208]

Chez le chien, l'intoxication est le plus souvent d'origine accidentelle suite à l'ingestion de comprimés mal rangés : surdosage à 200 mg/kg. [3, 25, 41, 87, 96, 104] En effet, les chiens sont plus résistants aux effets toxiques du paracétamol, la dose toxique est 3 à 4 fois plus importante que chez le chat. [87, 197]

I A 2 Clinique

Les signes cliniques sont similaires chez le chien et le chat hormis l'hépatotoxicité qui s'exprime rarement dans l'espèce féline. [87] Les symptômes peuvent apparaître en 1 à 4 heures après l'ingestion, généralement dans les 4 à 12 heures. [23, 25, 87, 104] Les signes d'anémie ou d'hypoxie sont le reflet de la toxicité hématologique : faiblesse, dépression, abattement, léthargie ou prostration apparaissent dans les 3 à 24 heures suivant l'ingestion. Les muqueuses sont pâles ou cyanosées à cause de la méthémoglobine dans les 4 à 24 heures. Dyspnée, tachypnée (*42 mpm* [124]) et tachycardie (*180-220 bpm* [1,124]) sont les conséquences de la détresse respiratoire associée à la cyanose et à l'anoxie tissulaire. La mortalité est forte dans les 2 à 6 premiers jours. [1, 9, 17, 23, 25, 29, 41, 43, 53, 56, 57, 87, 88, 96, 98, 104, 106, 119, 124, 127, 128, 130, 161, 170, 171, 176, 184, 188, 197, 199, 200]

L'œdème de la face et des extrémités est une caractéristique de l'intoxication au paracétamol chez le chat, qui apparaît dans les 12 à 48 heures. [1, 3, 9, 17, 23, 25, 29, 41, 43, 53, 56, 57, 87, 88, 98, 104, 106, 119, 124, 128, 130, 161, 170, 171, 176, 184, 188, 197, 199] Les autres signes cliniques associés sont des troubles digestifs (vomissements, anorexie) chez le chien, plus rarement chez le chat, secondaires à une insuffisance hépatique : dépression, anorexie, vomissements, douleur abdominale dans les 24 à 48 heures après développement des lésions hépatiques. L'ictère préhépatique apparaît plus tardivement dans les 2 à 7 jours suivants. [1, 9, 17, 23, 25, 29, 41, 43, 53, 56, 57, 72, 87, 88, 95, 96, 104, 106, 119, 124, 130, 161, 170, 171, 176, 184, 188, 197, 200] Des manifestations nerveuses se surajoutent dans certains cas : ce sont des signes en hyper (ataxie, convulsions) ou un coma. [1, 3, 17, 23, 25, 41, 43, 57, 104, 106, 124, 171, 176]

Dans quelques exemples de cas extraits des appels reçus au CNITV, les chats intoxiqués ont tous été traités par leurs propriétaires avec des médicaments destinés à l'Homme (DOLIPRANEND ou DIANTALVICND) et les chiens ont ingéré accidentellement ou non ces mêmes produits. Le délai d'apparition des symptômes varie de moins de 12 heures à une semaine de jours. Les signes cliniques observés sont en accord avec ceux donnés dans la littérature. Pour le chat : œdème de la face, cyanose, troubles digestifs (vomissements, anorexie, constipation), syndrome anémique (muqueuses pâles, polypnée, prostration), hypo ou hyperthermie, déshydratation, ictère. Pour le chien : troubles digestifs (vomissements,

coliques) cyanose, syndrome anémique (prostration, tachycardie, syncopes), symptômes nerveux (ataxie, troubles de l'équilibre), hyperthermie. [1]

Chez le chien, les signes hématologiques sont rares et des signes de souffrance hépatique sévère prédominent dans le tableau clinique. Ils sont issus d'une nécrose centrolobulaire hépatocellulaire diffuse. [72, 87, 104] Chez le chat au contraire, la méthémoglobinémie est principalement responsable des signes cliniques précoces. [41] Les chats qui survivent développent une insuffisance hépatique car la nécrose hépatique survient aussi dans l'espèce féline mais elle évolue plus lentement que les troubles hématologiques. [29, 53, 197]

I A 3 Examens complémentaires

a) Hémogramme et numération formule sanguine

➤ La méthémoglobine apparaît 4 à 12 h après ingestion par voie orale et peut augmenter jusqu'à 70% chez le chat ; elle donne au plasma une couleur brun chocolat. [1, 23, 25, 29, 41, 53, 56, 57, 72, 87, 96, 98, 104, 106, 124, 130, 131, 170, 176, 184, 200]

➤ Le frottis est caractérisé par la présence d'acanthocytes, de schizocytes, de globules rouges fragmentés et de sphérocytes. [72, 176] Des eccentrocytes et corps de Heinz se forment qui peuvent provoquer une anémie hémolytique, fréquente chez le chat. [1, 3, 23, 25, 29, 53, 56, 72, 88, 96, 104, 128, 176, 200] L'anémie (*Hématocrite 11% - 20%, Hémoglobine 3,5-6g/dl, GR $2 \times 10^{12}/l$ [1]*) est inconstante, mais fortement régénérative quand elle est présente (*réticulocytes 6% [1]*). [1, 23, 25, 29, 53, 56, 88, 96, 124, 128, 176, 200] Elle est associée à une anisocytose, une poïkilocytose, une polychromatophilie, ainsi qu'une réticulocytose en réponse à l'hypoxie tissulaire causée par une méthémoglobinémie chronique fluctuante. [72, 104, 124, 176]

➤ Le leucogramme montre une leucocytose neutrophilique (*16 000 à 26 800/ μ l [1]*) et une monocytose, caractéristiques de la formule de stress. [29, 52, 53, 124, 176, 200]

b) Analyse urinaire

L'analyse urinaire montre une bilirubinurie [23, 72], une hémoglobinurie ou méthémoglobinurie, avec parfois une urine teintée de sang quand la méthémoglobinémie dépasse 20% ainsi que la présence de cylindres urinaires. [1, 3, 23, 25, 29, 53, 56, 87, 96, 104, 106, 124, 127, 170, 184, 188, 197]

c) Analyses biochimiques

La perturbation majeure de l'analyse biochimique réside dans l'augmentation des paramètres hépatiques : phosphatase alcaline (PAL) [25, 72, 176], bilirubine (*5 – 90 mg/l [1]*) [23, 25, 29, 72, 176, 200] et transaminases ALAT (*182 - 370 UI/l [1]*) [1, 23, 25, 41, 56, 57, 72, 87, 104, 176, 184] et ASAT (*185 UI/l [1]*). [1, 25, 72, 104, 200] L'augmentation de la bilirubinémie est à la fois due aux lésions hépatiques et à l'hémolyse intravasculaire. [72] Lors d'hémolyse, elle est associée à une augmentation de l'hémoglobinémie. [29, 176] Les paramètres rénaux peuvent être altérés ou non : urée normale [1, 53] (*0,7 g/l [1] Cas 7*) à augmentée (*1, 76 - 2,5 g/l [1]*) [1, 53, 104] et créatinine normale [1, 53] à augmentée (*28 mg/l [1]*). Une acidose métabolique (diminution CO_2 total et bicarbonates *12mEq/l [200]*) peut être notée chez le chien ; elle

pourrait être secondaire aux lésions tissulaires ou à l'hypoxie (anémie + méthémoglobémie). [25, 176, 200]

d) Lésions

A l'autopsie, le sang est marron et incoagulable. [17, 25] Chez le chat, l'œdème sous-cutané peut s'étendre de la tête jusqu'au thorax le long des fascia. [3, 56, 184] Le paracétamol est hépatotoxique chez le chien (dès 50-100 mg/kg) [131] mais aussi chez le chat [56, 130, 188] : il provoque fréquemment une nécrose centrolobulaire aiguë [25, 87, 104, 130, 176, 200] et une congestion modérée. [17, 25, 43, 56, 87, 104] D'autres lésions dégénératives variables sont associées : cholangite, infiltrat à cellules mononucléées, stase biliaire, vacuolisation des hépatocytes et prolifération des canaux biliaires. [25, 104, 170] Plus rarement, une nécrose rénale (nécrose tubulaire aiguë) est à l'origine d'une insuffisance rénale. [17, 95, 104]

I A 4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une méthémoglobémie associée à une anémie hémolytique et une atteinte hépatique.

I A 5 Physiopathologie

Le chien tolère le paracétamol à dose thérapeutique (jusqu'à 15 mg/kg/8h [41, 106, 200]), il ne présente généralement pas de signes en dessous de 100 mg/kg. Les 1^{ers} troubles sont gastro-intestinaux d'origine hépatique, la méthémoglobémie (19-20% [25, 104]) n'apparaissant que vers une dose de 200 mg/kg. [9, 41, 57, 96, 104, 106, 124, 161, 170, 176, 200] Au-delà de 500 mg/kg, la vie de l'animal est menacée par combinaison des effets toxiques (nécrose hépatique, méthémoglobine 50%, insuffisance cardiaque). Au-delà de 1 g/kg, la mort survient en moins de 12h après un coma. [25, 104, 106, 197, 200] Chez le chat, la toxicité s'exprime à faible dose, dès 40 mg/kg, surtout lors d'administration répétée et son utilisation est contre-indiquée. Les signes de méthémoglobémie prédominent, les signes hépatiques sont possibles mais moins fréquents et plus tardifs. Une dose de 60 mg/kg produit 22% de méthémoglobine 4h après administration, une dose de 120 mg/kg, 45 à 50%. [3, 9, 23, 29, 57, 104, 106, 124, 161, 171, 188, 197] Dans les cas extraits des appels du CNITV, les chiens avaient reçu entre 20 et 125 mg/kg [1] Cas 1, 2 et les chats entre 35 et 125 mg/kg en une ou plusieurs prises. [1] Cas 3, 4, 5, 6

Le paracétamol est rapidement absorbé dans l'intestin, majoritairement dans les 60 minutes. [9, 23, 25, 57, 96, 176, 200] Le pic plasmatique est atteint en 4 h mais les effets aigus sur le foie n'apparaissent qu'en 24 à 36 h. [41] Le paracétamol est peu lié aux protéines et largement distribué, puis biotransformé selon trois voies. La glucuronoconjugaison est la principale biotransformation chez le chien (75%). Les chats manquent de l'UDP-glucuronyl transférase spécifique qui catalyse l'étape finale nécessaire à la glucuronoconjugaison du paracétamol. [3, 9, 23, 25, 41, 56, 57, 87, 96, 104, 106, 119, 124, 161, 170, 176, 184, 188, 197, 200] La sulfoconjugaison est la principale biotransformation chez le chat (10-20% chez le chien), mais les capacités des carnivores sont saturées au-delà de 60 à 120 mg/kg. [3, 9, 23, 25, 41, 56, 57, 87, 96, 104, 106, 124, 161, 170, 184, 200] Les métabolites conjugués polaires non toxiques sulfo- et glucurono-conjugués sont excrétés dans l'urine ou la bile. [3, 23, 25, 41, 87, 170]

➤ Les effets toxiques du paracétamol sont liés à la formation d'un métabolite électrophile réactif par les enzymes du système de la cytochrome P₄₅₀ oxydase microsomiale : la N-acétyl-para-benzoquinoneimine (NAPQI). Ce composé intermédiaire, formé par une voie mineure dans les conditions physiologiques (3-5% chez le chien), doit être détoxifié. [9, 23, 25, 29, 41, 56, 57, 87, 89, 104, 106, 124, 161, 170, 184, 197, 200]

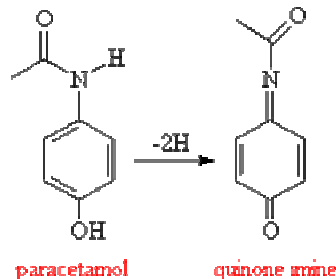


Figure 30 : Formation du métabolite toxique du paracétamol
D'après [89]

La NAPQI est conjuguée au glutathion hépatique ou érythrocytaire, grâce à la glutathion-S-transférase ou spontanément sans l'intervention d'une enzyme, et excrétée sous forme inactive (acide mercapturique) dans l'urine. [3, 23, 25, 57, 87, 89, 104, 124, 161, 170, 171, 176, 184, 200] Quand la dose est trop élevée, les voies de biotransformation sont saturées et la NAPQI est produite en quantité excessive. [3, 41, 87, 104, 197] Le taux d'élimination du paracétamol décroît donc avec la dose, avec pour conséquence une concentration prolongée dans le sang et le foie et une augmentation du catabolite bioactivé par la voie du cytochrome P₄₅₀. [3, 87, 200] Lorsque 70% du glutathion endogène hépatique a été consommé, la quinine toxique n'est plus éliminée. Elle se lie avec les nucléophiles tissulaires, protéines et acides nucléiques hépatiques de façon covalente et entraîne des dysfonctionnements, des lésions membranaires et/ou la mort cellulaire à l'origine d'une lyse des globules rouges et d'une nécrose centrolobulaire hépatique. [3, 9, 23, 25, 41, 57, 87, 89, 96, 104, 124, 161, 170, 171, 176, 184, 197, 200]

I A 6 Traitement

Il faut intervenir quand la dose ingérée est supérieure à 20 mg/kg chez le chat [23] et 150 mg/kg chez le chien. [25] Dans la plupart des cas, l'animal est amené trop tard pour qu'un traitement éliminatoire soit mis en place. [41] Il ne faut pas faire vomir l'animal s'il est en détresse respiratoire. [9] Le métabolite actif toxique doit ensuite être neutralisé et les fonctions vitales soutenues. [9, 41, 88, 200]

a) Neutraliser le métabolite actif et favoriser son excrétion

- La N-Acétyl-Cystéine (NAC), disponible sous forme de mucolytique (MUCOMYSTND, FLUIMICILND), est l'antidote de choix lors d'intoxication au paracétamol pour diminuer la mortalité. [56, 88, 184] La dose recommandée est de 140 mg/kg par voie orale ou intraveineuse lente pour la première administration, puis 70 mg/kg/6h pour au moins 7 traitements. [1, 9, 29, 41, 56, 57, 87, 98, 119, 124, 127, 130, 161, 164, 188] La dose initiale peut être doublée dans les cas sévères car la NAC a une large marge de sécurité et pas d'effet toxique sérieux. [1, 9, 41, 104, 170, 176, 184] La voie orale présente l'avantage de permettre une bonne absorption et un accès rapide au foie, de façon moins stressante que la voie intraveineuse chez un animal ayant une fonction respiratoire compromise, mais elle est à proscrire si l'animal a reçu du charbon activé et peut provoquer des troubles digestifs. [9, 25, 41, 44, 119, 164, 176]

La cystéine est un précurseur du glutathion, une source de groupements thiols et de sulfate inorganique. [9, 23, 25, 41, 56, 57, 87, 104, 164, 170, 176, 197, 205] Or la N-acétylbenzoquinoneimine se lie préférentiellement au glutathion, elle peut alors être réduite en paracétamol. [41, 57, 87] La NAC peut aussi agir directement sur le métabolite pour former un conjugué. [9, 23, 25, 41, 56, 104] Elle diminue la demi-vie du paracétamol, l'intensité et la durée de la méthémoglobinémie, et augmente l'excrétion urinaire des sulfoconjugués. [87, 104] Le métabolisme du paracétamol chez le chat étant ralenti et sa demi-vie allongée, l'administration de NAC est toujours recommandée quel que soit le délai car elle est bénéfique et même en cas de doute sur l'ingestion car cela ne peut pas nuire. [41, 87, 104, 197]

- L'acide ascorbique ou vitamine C intervient dans la réduction non enzymatique lente de la méthémoglobine en hémoglobine [9, 23, 25, 41, 43, 57, 87, 119, 130, 131, 161, 170] et prévient la formation de liaisons covalentes des métabolites réactifs du paracétamol avec les composés cellulaires. [41, 87] La dose recommandée est de 20 à 30 mg/kg/6h pendant 7 traitements par voie orale ou parentérale. [1, 9, 29, 54, 87, 104, 106, 124, 188] L'acide ascorbique est plus souvent utilisé chez le chat à cause de sa sensibilité au bleu de méthylène. [9, 41, 53] Les effets de la NAC et de la vitamine C ne sont pas compétitifs et s'additionnent. [41, 176]

- Le sulfate de sodium par voie veineuse à la posologie de 50 mg/kg en solution à 1,6% toutes les 4 heures, 3 à 6 fois est utilisable si la NAC n'est pas disponible comme source de sulfate pour les sulfoconjugués. [9, 23, 25, 29, 119, 170, 188, 197, 199]

- La cimétidine (ou la famotidine) à la dose de 5-10 mg/kg/6-8h par voie orale ou intraveineuse pendant 48h, inhibe l'oxydation hépatique et réduit le métabolisme du paracétamol, si elle est administrée dans les 16h suivant l'ingestion. [23, 29, 72, 150, 161, 200]

- La S-adénosyl-méthionine est aussi mentionnée comme précurseur de glutathion et de sulfate, à la dose de 70 mg/kg/6-8h pendant 24h. [23, 25] C'est une molécule intervenant comme substrat pour la voie des transméthylations, qui génère des phospholipides indispensables à la fluidité et aux fonctions membranaires, et pour la voie des transsulfurations, qui conduit à la formation de cystéine. [200] Une dose initiale de 40 mg/kg par voie orale une fois, puis une maintenance à 20 mg/kg/jour pendant 9 jours a permis de sauver un chiot Shetland de 8 mois. [200] Cependant, cet antidote n'est envisageable que pour un animal qui est capable de recevoir un traitement par voie orale sans vomir et dont les troubles majeurs sont hématologiques car l'efficacité dépend de la fonction hépatique : un traitement tardif risque d'aggraver l'encéphalopathie hépatique. [23, 25, 200] Or la plupart des cas d'intoxication chez le chat ne sont présentés qu'après apparition des signes cliniques. [41, 89]

b) Soutenir les fonctions cardiovasculaire et respiratoire

La fluidothérapie permet de corriger la déshydratation et les troubles électrolytiques et acido-basiques notamment l'acidose métabolique, fréquemment rencontrée, en ajoutant des bicarbonates. [1, 9, 23, 25, 29, 41, 53, 57, 87, 104, 119, 124, 127, 130, 131, 161, 176, 188, 200] La transfusion apporte des hématies et une hémoglobine fonctionnelles, l'oxygénothérapie et la mise au repos préviennent l'aggravation de la cyanose, une source de chaleur limite l'hypothermie... [9, 17, 23, 25, 29, 41, 57, 88, 104, 106, 119, 127, 130, 161, 176, 188, 197, 200] L'utilisation de corticostéroïdes et d'antihistaminiques est contre-indiquée car ils n'apportent aucune amélioration, voire aggravent l'état du patient et la mortalité en augmentant la fraction libre de paracétamol. L'œdème se résout sans traitement symptomatique. [1, 17, 41, 57, 119, 131, 184, 197]

I A 7 Discussion

Le pronostic d'intoxication au paracétamol chez le chat est réservé pendant les 48 premières heures à cause de l'hémolyse. [130] La quantité de méthémoglobine formée est un bon indicateur pronostic, puisque la mort survient par anoxie tissulaire. [23, 170, 184] Les signes cliniques sont dose dépendants [87, 171], mais étant donné le petit gabarit du chat, le surdosage est massif et l'intoxication aiguë est souvent mortelle. [104, 170]

Les chats montrent rarement des signes de toxicité hépatique, mais cette résistance apparente comparée aux autres espèces (*chien, souris, rat, hamster, Homme*) est à relier au fait que les chats meurent d'hypoxie à des doses ou dans des délais insuffisants pour le développement de telles lésions ou que le traitement mis en place prévient l'hépatotoxicité alors que les lésions érythrocytaires se sont déjà produites. [87, 176, 197] Le chien au contraire a des concentrations de glutathion hépatique plus faibles que les autres espèces (*rongeurs, chats, Homme*) et développe souvent une nécrose hépatique. [200] Chez le chien, l'évolution est généralement favorable si l'animal survit les 3 premiers jours mais défavorable dans le cas d'un coma prolongé au-delà de 24 heures. Même si cela est plus rare, le paracétamol peut également être à l'origine d'atteinte hématologique sans lésion hépatique chez le chien, ou de kératoconjonctivite sèche. [128] Le paracétamol est à proscrire chez le chat, mais également chez le furet qui présente une sensibilité similaire. [3, 9, 104] C'est un parfait exemple du danger de l'extrapolation thérapeutique de l'Homme à l'animal.

Les signes cliniques persistent quelques jours mais s'améliorent dès 24 heures : œdème (3 jours), dépression (6 jours), anorexie (7 jours), puis ictère (15 jours). [1, 17, 29, 56, 98, 199, 213] Les paramètres sanguins reviennent progressivement à leur valeur initiale en deux semaines chez le chien et trois chez le chat. Un suivi hématologique (contrôle de l'hémolyse et de la méthémoglobulinémie) et biochimique (paramètres hépatiques) est donc nécessaire pendant au moins une semaine ou jusqu'à amélioration, quelle que soit la réponse clinique au traitement initial. [23, 25, 53, 56, 104, 176]

Tableau 31 : Toxicité du paracétamol dans 9 cas du CNITV

	Chat	Chien
Commémoratifs, anamnèse	Automédication avec médicaments humains	Ingestion accidentelle ou iatrogène
Dose toxique	35-125 mg/kg en une ou plusieurs prises	20-125 mg/kg en une ou plusieurs prises
Délai	De moins de 12h à 8 jours	
Signes cliniques	Œdème de la face, cyanose, troubles digestifs, syndrome anémique, hypo ou hyperthermie, déshydratation, ictère	Troubles digestifs, cyanose, syndrome anémique, symptômes nerveux, hyperthermie
Examens complémentaires	Méthémoglobulinémie, anémie, leucocytose neutrophilique Augmentation des paramètres hépatiques et rénaux	
Diagnostic différentiel	Méthémoglobine : 1 ^{ère} cause 2 ^{ème} cause modifications NF	Méthémoglobine : 2 ^{ème} cause 5 ^{ème} cause modifications NF
Traitement	Arrêt traitement en cours Traitement de soutien et antioxydant : NAC, vitamine C, bleu de méthylène	
Evolution	Amélioration sur 24h à 15 jours, ou rechute et décès brutal Souvent inconnue	

B Les chlorates :

I B 1 Généralités

Les chlorates sont de puissants agents oxydants qui entrent dans la composition d'explosifs, des allumettes, de colorants, de bains de bouche ou antiseptiques légers ou de produits pour le travail du cuir. [28, 181, 204] Par exemple, une boîte de 20 allumettes contient environ 200 mg de chlorate de potassium. [9, 28] Les sels de chlorate (chlorate de sodium NaClO_3 et chlorate de potassium KClO_3) sont des herbicides ou défoliants non sélectifs. [9, 46, 181] Ces sels ressemblent à du chlorure de sodium et peuvent être ingérés de façon accidentelle par les animaux (amas de poudre resté par terre, mélangé dans la nourriture ou dissout dans une flaque d'eau). [9]

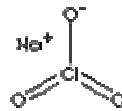


Figure 31 : Formule du chlorate de sodium
D'après [32]

I B 2 Clinique

Les chlorates n'ont pas besoin d'être métabolisés pour exercer leur action toxique, de sorte que les signes cliniques apparaissent précocement dans l'heure ou les heures suivant l'ingestion ; ils peuvent s'étaler sur plusieurs jours si l'animal survit. [9, 28, 204]

➤ L'intoxication aiguë est caractérisée par une irritation gastro-intestinale, des signes d'hypoxie et d'hypotension : douleur abdominale, vomissements et diarrhée sont associés à une cyanose et une dyspnée. [9, 28, 46, 181, 204] [1] Cas 1, 2, 4 Des troubles nerveux s'expriment comme l'ataxie, une démarche chancelante et une dépression centrale allant de la prostration au coma. [1, 9, 28, 181] [1] Cas 4 L'hypotension est parfois associée à une insuffisance rénale et des troubles du rythme cardiaque. [28, 181, 204] Lors d'empoisonnement suraigu survient une mort subite avec sang poisseux goudronneux qui exsude des orifices naturels (narines, anus, vulve). [1, 46, 181] Cas 3

➤ L'intoxication chronique est à l'origine d'une anémie hémolytique et d'un ictère. [28, 46]

Dans quelques exemples de cas extraits des appels reçus au CNITV, les chiens intoxiqués ont ingéré des chlorates en buvant dans une flaque d'eau suite à un désherbage, ou en ingérant des chlorates à l'insu de leurs propriétaires. Le délai d'apparition des symptômes varie de moins de 1h avec mort subite à 12h voire plusieurs jours. Les signes cliniques observés sont en accord avec ceux donnés dans la littérature : troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée), nerveux (hypertonie des membres, ataxie), mort subite et signes de détresse respiratoire (muqueuses pâles, cyanose). [1]

I B 3 Examens complémentaires

a) Analyses de routine

Le sang est de couleur brun chocolat et la méthémoglobine est associée à une anémie hémolytique. [9, 28, 46, 181] [1] Cas 5 Les urines sont colorées par une hématurie et une hémoglobinurie. [9, 28, 46, 181]

A l'autopsie, les tissus, le sang et les urines sont de couleur marron foncé, les organes (foie, rate) sont congestionnés. On note également des érosions gastriques et duodénales et des lésions rénales dues à l'hémolyse et à la méthémoglobine. [9, 46, 181]

b) Dosage spécifique

Le dosage des chlorates dans le plasma, l'urine ou post mortem dans l'humeur aqueuse permet de confirmer la suspicion d'intoxication. [9] La présence de chlorate dans l'urine peut être mise en évidence par le procédé de Denigès qui fait apparaître une coloration bleue (10 ml d'urine + 1 ml de sous acétate de plomb, + 1 ml de carbonate de sodium ; filtrer la solution saturée ; 1 ml de filtrat + 1 ml H₂SO₄ + 1 goutte d'aniline). [46]

I B 4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui de la méthémoglobinémie et de l'hémolyse lors d'intoxication aiguë ou chronique, c'est celui du charbon lors de mort subite.

I B 5 Physiopathologie

Les chlorates ont une faible toxicité mais, de goût non désagréable, ils peuvent être consommés en grande quantité. D'après Osweiler *et al.* (1985), la DL₅₀ pour la plupart des espèces se situe entre 0,5 et 1g/kg : [9]

Tableau 32 : DL₅₀ des chlorates dans différentes espèces
D'après [28, 46, 181]

Espèce	Bovin	Ovin	Cheval	Chien	Oiseau	Rat	Souris
DL ₅₀ (mg/kg)	1000	1500-2500	500	1200 prise unique 300 pendant 5 jours	5000	1200	596

➤ Ils sont absorbés rapidement par voie orale et éliminés lentement dans les urines sous forme inchangée. [28] Les troubles digestifs sont dus à l'action irritante directe des chlorates sur le tractus gastro-intestinal. [9]

➤ L'action oxydante des chlorates sur les groupements thiols de l'hémoglobine et de la membrane des globules rouges peut provoquer une hémolyse et l'asphyxie des centres nerveux ainsi qu'une hypoxie tissulaire. [9, 28, 46, 181] Les lésions biochimiques affectent également les fonctions enzymatiques portant des groupements thiols. [46] Les chlorates ne sont pas inactivés dans l'organisme et continuent d'exercer leur action oxydante sur l'hémoglobine jusqu'à leur excrétion dans les urines. [9, 28, 46, 181] Lors d'intoxications lentes, l'hémolyse cause une tuméfaction du foie et de la rate ainsi qu'un ictère. [46] L'élimination de l'hémoglobine et de la méthémoglobine par les reins entraîne des thromboses vasculaires et une néphrite par action directe aggravée par l'hémoglobine. [46, 181] Le chlorate de potassium (KClO₃) et la libération de potassium due à l'hémolyse peuvent entraîner des arrêts cardiaques par hyperkaliémie. [28, 46] Les conséquences de l'hémolyse sont potentiellement plus graves que celles de la méthémoglobinémie. [14, 28]

I B 6 Traitement

L'administration d'une huile minérale ou d'un laxatif (sulfate de sodium) permet de limiter l'absorption des chlorates dans le tube digestif et d'accélérer le transit. [9, 28, 46, 181] Le maintien d'une diurèse satisfaisante est nécessaire pour protéger les reins de l'hémoglobine, éventuellement par l'adjonction d'un diurétique (mannitol ou furosémide). [28] L'efficacité du bleu de méthylène pour le traitement de la méthémoglobinémie est limitée car les chlorates inhibent les enzymes qui réduisent la méthémoglobine : oxygénothérapie, transfusion et administration de vitamine C (20 mg/kg) complètent la prise en charge de la méthémoglobinémie. [9, 28, 181] Le traitement des irritations gastriques est symptomatique. [181]

I B 7 Discussion

Le pronostic est sombre mais pas désespéré. [181] Les mesures préventives sont donc indispensables et consistent à empêcher l'accès de l'animal aux zones traitées et à bien ranger les stocks de produit inutilisés hors de portée des animaux, tout comme des enfants. [9]

Tableau 33 : Toxicité des chlorates dans 5 cas du CNITV

Commémoratifs, anamnèse	Ingestion de chlorates sous forme de poudre ou dans une flaque d'eau, après traitement d'un jardin
Dose toxique	Non déterminée
Durée de l'exposition	De moins d'1h avec mort subite à 12h voire plusieurs jours
Clinique	Mort subite Troubles digestifs, nerveux et signes de détresse respiratoire
Examens complémentaires	Méthémoglobinémie, anémie, hémoglobinurie occulte Autopsie : organes grisâtres, chlorates dans l'estomac
Traitement	Bleu de méthylène, vitamine C Traitement symptomatique des troubles digestifs
Evolution	Evolution fatale (1h-1 jour) ou inconnue

C Les anesthésiques locaux :

I C 1 Généralités

Les anesthésiques locaux (benzocaïne, lidocaïne, tétracaïne...) sont des ingrédients actifs de nombreux médicaments vendus sans ordonnance : sprays, suppositoires, crèmes, gels dentaires ou aérosols. [9, 141] Les sprays sont souvent utilisés pour faciliter l'intubation endotrachéale, surtout chez le chat où il faut éviter l'apparition d'un spasme laryngé. [9] Les crèmes ou solutions pour instillation auriculaire sont appliquées pour soulager douleurs ou prurits de surface. [75, 88] Les préparations injectables sont utilisées pour les anesthésies locales ou locorégionales : la dose maximale recommandée de lidocaïne pour une anesthésie locale est de 4 mg/kg chez le chat et 6 mg/kg chez le chien.

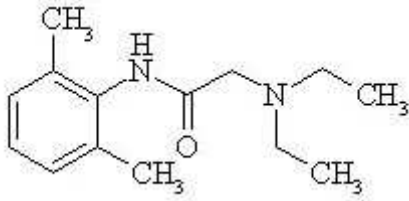


Figure 32 : Formule de la lidocaïne
D'après [208]

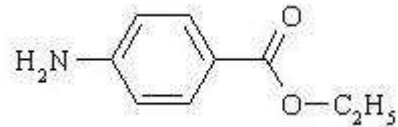


Figure 33 : Formule de la benzocaïne
D'après [208]

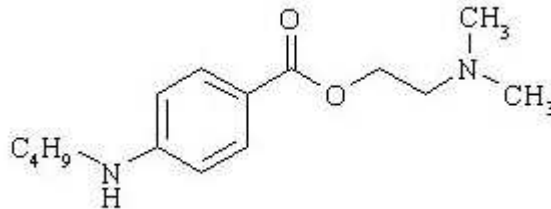


Figure 34 : Formule de la tétracaïne
D'après [208]

Les intoxications peuvent survenir après exposition par voie parentérale ou orale (par léchage) d'un chat ou d'un chien à un anesthésique local. [9, 140]

I C 2 Clinique

Les signes cliniques d'intoxication apparaissent en quelques heures et persistent quelques heures à quelques jours lorsque l'animal survit. [9] Ce sont des signes d'anémie, ainsi que des troubles gastro-intestinaux et nerveux. Les muqueuses sont pâles ou cyanosées, la respiration rapide superficielle et la fréquence cardiaque augmentée. [9, 75] Les symptômes digestifs sont des vomissements et une anorexie. [75, 140, 141] Les signes nerveux sont variés, en « hypo » (dépression, sédation prolongée) ou plus fréquemment en « hyper » (tremblements, ataxie, agitation, convulsions). [9, 75, 140, 141] Le chat, par exemple, est particulièrement sensible à la lidocaïne et déclare parfois des convulsions. [140, 141] Les effets secondaires sur le système cardiovasculaire sont moins fréquents mais potentiellement graves : troubles du rythme, vasodilatation, hypotension, dépression respiratoire et apnée. [9]

I C 3 Examens complémentaires

a) Examen direct du sang

Le sang veineux collecté est de couleur brun chocolat suggérant la présence de méthémoglobine en quantité anormalement élevée (30-50%). [9, 75, 88, 140, 201] L'examen du frottis montre des corps de Heinz dans environ 20% des hématies. [9, 75, 88, 201]

b) Hémogramme

L'hémogramme est en faveur d'une anémie régénérative modérée normocytaire hypochrome avec environ 10% de réticulocytes. [75] La numération formule sanguine révèle une thrombocytose ainsi qu'une neutrophilie avec déplacement de la courbe d'Arneth à gauche et lymphopénie. [75]

c) Analyses biochimiques

L'analyse biochimique est normale sauf pour la lactate déshydrogénase qui est augmentée (doublée, signe d'hémolyse) et le CO₂ total qui est en dessous de la limite inférieure des valeurs usuelles : présence d'une acidose métabolique. [9, 75]

I C 4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une anémie régénérative avec méthémoglobine et corps de Heinz.

I C 5 Physiopathologie

Le taux d'absorption des anesthésiques locaux varie en fonction de la dose, de la nature du produit et de la surface exposée. [75, 88] Dans le cas des topiques, l'absorption est souvent mixte : transcutanée favorisée par l'inflammation locale et digestive à cause du léchage ou mordillement de la zone traitée. [88, 201]

Les anesthésiques locaux possèdent tous un groupe aromatique commun connecté à un groupe amine par une liaison amide (lidocaïne et prilocaïne), ester (benzocaïne) ou amide [9] : par exemple, la benzocaïne est un éthyl ester d'acide paraaminobenzoïque. [75, 88] Ces liaisons sont métabolisées lentement par les enzymes microsomiales du foie et donnent des intermédiaires oxydants. [9] Le ou les métabolite(s) responsables de la production de méthémoglobine et de corps de Heinz ne sont pas connus mais doivent être conjugués pour être éliminés dans l'urine et la salive. [9, 75] Expérimentalement, la méthémoglobine apparaît en 5 à 10 minutes lors d'utilisation d'un spray laryngé de benzocaïne, atteint un pic en 20 à 30 minutes et baisse en 3 heures. [9] Elle peut atteindre 22% pour une dose de benzocaïne de 2,1 mg/kg chez le chat par voie intraveineuse et 14% pour l'application locale d'un gel à 20% de benzocaïne chez le chien. [9]

I C 6 Traitement

Le traitement est symptomatique et à adapter au cas par cas après décontamination cutanée ou digestive (vomitif, charbon activé, laxatif). [9, 75, 140] La fluidothérapie combat l'hypotension et favorise une diurèse forcée utile pour certains anesthésiques locaux. [9, 75] L'anémie est traitée par l'administration de corticoïdes et de sang frais. [75] La méthémoglobine est réduite grâce à la vitamine C et/ou au bleu de méthylène. [9, 75, 140, 141] L'oxygénothérapie limite les effets délétères de l'hypoxie. [9] Les convulsions sont stoppées grâce au diazepam ou au phénobarbital puis pentobarbital lors d'échec. [9, 75] Les rechutes sont dues soit à une décontamination inefficace, soit à une méthémoglobinémie rebond (benzocaïne) quelques heures après un traitement efficace. [204]

I C 7 Discussion

Chez le chien, les intoxications par les anesthésiques locaux ont principalement lieu suite à l'ingestion et/ou l'absorption transcutanée, accrue lors de lésions inflammatoires

cutanées, d'un produit topique. [75] Chez le chat, l'intoxication doit être envisagée lors de l'apparition de corps de Heinz et/ou de méthémoglobine en quantité excessive après une anesthésie en l'absence d'exposition à un autre oxydant. [9]

L'amélioration clinique accompagne la diminution de la méthémoglobinémie, et la rémission survient sans complication dans le mois suivant si la prise en charge a été adaptée. [75]

D Les nitrates et les nitrites :

I D 1 Généralités

Les nitrates (NO_3) d'origine agricole qui contaminent l'eau sont issus de l'écoulement de champs traités avec des fertilisants riches en nitrate d'ammonium ou en urée, de tas de fumier ou de jus d'ensilage. Les fertilisants peuvent également être ingérés directement sous forme de poudre. [9] Cependant, les intoxications aux nitrates sont beaucoup plus fréquentes chez les polygastriques que chez les monogastriques, qui sont beaucoup plus sensibles aux nitrites. [9, 19] L'intoxication aiguë aux nitrates est rare, à moins qu'ils n'aient été réduits préalablement ex vivo en nitrites : la plupart des effets toxiques attribués aux nitrates sont en réalité les effets des métabolites nitrés. [19] En effet, la réduction en nitrites dans le tube digestif est attribuée uniquement aux microorganismes, peu nombreux à pH acide, mais nombreux dans le rumen. Les monogastriques sont donc relativement résistants aux nitrates mais sensibles aux nitrites. [9]

I D 2 Clinique

L'ingestion de nitrites est responsable de méthémoglobinémie aiguë et de cyanose chez les carnivores. [1, 9, 19] La mort peut survenir dans les 6 à 24 heures, surtout chez les animaux stressés à cause de l'augmentation des besoins en oxygène chez un individu en détresse respiratoire. [9] Par contre, alors que les ruminants développent une méthémoglobinémie lors d'intoxication aux nitrates, les monogastriques souffrent plutôt de gastrite sévère. [9, 19] Les syndromes aigus apparaissent dans les 30 minutes à 4 heures suivant l'ingestion. Ils associent troubles digestifs (vomissements, salivation, diarrhée, inappétence, déshydratation), respiratoires (dyspnée) et nerveux (modifications comportementales, dépression, trémulations, ataxie, convulsions terminales). [9, 19]

Dans un cas extrait des données du CNITV, une chatte a bu dans un bassin dont l'eau contenait des nitrites (bandelette urinaire positive sur l'eau). Lors d'un premier épisode, le propriétaire n'avait rien vu et la chatte avait été amenée chez le vétérinaire en état de choc (muqueuses pâles, hypothermie 35°C) après des vomissements. Après traitement et rémission, l'animal a été amené à nouveau chez son vétérinaire quelques jours plus tard cyanosé, 30 à 45 minutes après avoir été vu buvant dans le bassin, et est mort dans l'heure suivante. [1]

I D 3 Examens complémentaires

Les nitrites, contrairement aux nitrates, induisent une méthémoglobinémie dans de nombreuses espèces, y compris les carnivores. [1, 19] Le sang est de couleur brun chocolat et les tissus prennent également une coloration brune. [9] Une injection de 30 mg/kg de nitrite de

sodium par voie intraveineuse induit un pic de nitrites en 30 minutes et une méthémoglobémie de 60-70% en 60 à 100 minutes. La méthémoglobine est progressivement reconvertie en hémoglobine de sorte qu'elle est absente au bout de 8 à 9 heures. [19] Lors d'exposition chronique à forte dose, apparaissent en plus d'une anémie une neutrophilie et une éosinophilie. [19]

Les nitrates ou nitrites peuvent être dosés dans le sérum, les urines, ou la source incriminée. [9] Une concentration supérieure à 20µg/ml dans le sérum confirme le diagnostic. [9]

I D 4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui de la méthémoglobémie. [25, 43]

I D 5 Physiopathologie

Chez les monogastriques, les nitrites sont 10 fois plus toxiques que les nitrates. [19] La DL₅₀ du nitrate de sodium chez le rat est de 5 g/kg. [19] Nitrates et nitrites sont absorbés passivement par le tube digestif. [204] La présence d'aliments dans le tractus digestif exerce un effet protecteur contre les nitrites. [19] Le temps de demi-vie des nitrates chez le chien est de 44,7 heures, celui des nitrites est de 30 minutes. [19] Les nitrates sont principalement excrétés dans l'urine ou recyclés. [9, 19] Il existe une grande variation interindividuelle de sensibilité aux composés nitrés. [19]

Tableau 34 : Dose létale des nitrates et du nitrite de sodium dans différentes espèces
D'après [9]

Espèce	Dose létale des nitrates (mg/kg PV)	Dose létale du nitrite de sodium (mg/kg PV)
Homme	80 - 130	110 - 165
Ovins	308	170
Bovins	330 - 616	
Porcs		90
Lapins		80 - 90

Les nitrites oxydent l'hémoglobine en méthémoglobine. [9, 19] Nitrites et nitrates ont en plus un effet vasodilatateur qui crée une hypotension aggravant la toxicité de la méthémoglobine formée. [204] Les troubles digestifs sont dus à une irritation gastro-intestinale directe. [9]

I D 6 Traitement et évolution

Il faut limiter le stress car il augmente les besoins respiratoires et réaliser un traitement symptomatique de la méthémoglobémie. [9] Avec le retrait de la source et un traitement symptomatique, le pronostic est bon. [19]

E Synthèse de la toxicité des molécules à l'origine de syndrome dominé par la méthémoglobinémie :

Les principaux toxiques responsables de syndromes hématologiques dominés par la méthémoglobinémie sont de deux types : les médicaments et les toxiques environnementaux. Les commémoratifs et l'anamnèse orientent le praticien vers l'un ou l'autre : intoxication iatrogène, animal vu en train d'ingérer un produit, traitement récent de l'environnement avec un pesticide...

Tableau 35 : Tableau récapitulatif de la toxicité des principaux médicaments responsables de méthémoglobinémie

	Paracétamol	Anesthésiques locaux
Commémoratifs, anamnèse	Chat : intoxication iatrogène ou automédication Chien : ingestion accidentelle	Ingestion et diffusion transcutanée de topiques ou exposition parentérale
Dose toxique	Chat : 40-50 mg/kg (hématotoxicité) Chien : >100 mg/kg (hépatotoxicité) >200 mg/kg (hématotoxicité)	Variable selon la molécule
Délai	De 1 à 12h	Méthémoglobine en 5-10 minutes Signes en quelques heures à quelques jours
Signes cliniques associés	Chat : cyanose, œdème de la face et des membres, signes d'anémie Chien : insuffisance hépatique, troubles digestifs, signes d'anémie	Signes d'anémie et d'hypoxie Troubles digestifs et nerveux (tremblements, convulsions) Possibles effets cardiovasculaires (troubles du rythme, hypotension)
Examens complémentaires	Méthémoglobinémie Lésions oxydatives (eccentrocytes, corps de Heinz) : anémie hémolytique Formule de stress Bilirubinurie, hémoglobinurie Augmentation des paramètres hépatiques, et parfois rénaux Acidose métabolique (chien)	Méthémoglobinémie Corps de Heinz Anémie Neutrophilie Thrombocytose Augmentation lactate déshydrogénase Acidose métabolique
Traitement	Traitement symptomatique, soutien des grandes fonctions NAC, Vitamine C, méthionine, sulfate de sodium, cimétidine	Traitement symptomatique : fluidothérapie, transfusion, antioxydant, diazepam
Evolution	Pronostic réservé pendant 48h, mortalité forte jusqu'au 6 ^{ème} jour Amélioration clinique en 1-15 jours Amélioration des paramètres hématologiques et biochimiques en 2-3 semaines	Rémission progressive en 1 mois

Tableau 36 : Tableau récapitulatif de la toxicité des principaux toxiques environnementaux responsables de méthémoglobinémie

	Chlorates	Nitrates/nitrites
Commémoratifs, anamnèse	Ingestion accidentelle d'herbicides, d'allumettes...	Absorption d'eau contaminée par des écoulements agricoles ou d'engrais
Dose toxique	1200 mg/kg prise unique 300 mg/kg pendant 5 jours	30 mg/kg
Durée d'exposition	Dans l'heure ou les heures suivantes	30 minutes - 4 heures
Signes cliniques associés	<u>Intoxication suraiguë</u> : mort subite <u>Intoxication aiguë</u> : troubles digestifs, cyanose et dyspnée, troubles nerveux, insuffisance rénale <u>Intoxication chronique</u> : anémie hémolytique et ictère	Nitrates : gastrite sévère, troubles respiratoires et nerveux Nitrites : cyanose
Examens complémentaires	Méthémoglobinémie Anémie hémolytique Hématurie et hémoglobinurie Dosage dans le plasma et l'urine	Anémie, méthémoglobinémie Exposition chronique : neutrophilie, éosinophilie Concentration sérique nitrites >20µg/ml
Traitement	Traitement éliminatoire et symptomatique : antioxydant	Retrait de la source et traitement symptomatique : antioxydant
Evolution	Pronostic sombre	Pronostic bon si animal au calme et prise en charge rapide, sinon mort en 6-24 heures

II Syndrome toxique dominé par l'hémolyse

Les syndromes toxiques dominés par l'hémolyse sont le plus fréquemment secondaires à l'ingestion d'oignon, d'ail ou de zinc, ou à une envenimation et concernent principalement le chien.

Dans les cas recensés au CNITV, les oignons et les morsures de vipères sont fréquemment la cause de modifications sanguines chez le chien. L'oignon est la 3^{ème} cause de modifications de numération formule sanguine (30 cas), la 2^{ème} ou 3^{ème} cause de leucocytose (7 cas), la 1^{ère} cause de neutrophilie (4 cas) ainsi que la 3^{ème} cause de méthémoglobinémie (4 cas). L'envenimation ophidienne par les vipères est quant à elle la 1^{ère} ou 2^{ème} cause de leucocytose (8 cas), la 2^{ème} cause de neutrophilie (3 cas) et la 4^{ème} cause de modifications de la numération formule sanguine (28 cas) chez le chien.

A L'oignon et l'ail :

II A 1 Généralités

La toxicité de l'oignon (*Allium cepa*) pour les carnivores domestiques a fait l'objet d'une découverte fortuite en 1930. [49, 88, 160] Elle concerne aussi bien toutes les préparations à base d'oignon : cru, cuit, séché, en soupe, sous forme d'extrait éthéré ou même passé à l'autoclave. [1, 38, 49, 74, 88, 102, 137, 201] Les signes cliniques sont ceux d'une anémie hémolytique à corps de Heinz ainsi que des troubles gastro-intestinaux. [88, 49, 162, 211, 212, 213] La variabilité individuelle de sensibilité à l'oignon est considérable dans l'espèce canine. [74]



Figure 35 : Oignon cultivé
D'après [11]

L'ingestion d'ail (*Allium sativum*) induit une hémolyse similaire chez le chien. [212] Il y a peu de données sur les autres membres du genre *Allium* chez les carnivores mais les formes sauvages d'oignon et d'ail (*Allium validum*, *canadense* et *ursinum*) sont toxiques pour les ruminants et les chevaux [38, 74, 116, 211, 212, 213] et on suppose qu'ils contiennent le même toxique ou le même précurseur de toxique que l'oignon, et les autres membres du genre *Allium* (ciboulette *Allium schoenoprasum*, poireau *Allium porrum*, échalote *Allium ascalonicum* ...). [11, 38, 49, 211] Cependant, vu le peu de cas rapportés, ils ont une plus faible importance toxicologique. [29]

II A 2 Clinique

Les signes cliniques apparaissent de quelques heures à 3 jours après une ingestion massive ou sur quelques jours suite à une administration répétée à faible dose. [11, 38, 88] Ce sont des troubles digestifs associés à des signes d'anémie, d'hémolyse et d'hypoxie. [49, 38] Les animaux intoxiqués sont léthargiques ou faibles, ont des fréquences cardiaques et respiratoires augmentées et présentent parfois une intolérance à l'exercice. [11, 38, 88, 162, 183, 185, 212] [1] Cas 1, 4 Leurs muqueuses sont pâles ou congestionnées et cyanosées. [49, 88, 102,

183, 212] [1] Cas 4, 5 L'ictère, la splénomégalie et l'hépatomégalie sont consécutifs à l'hémolyse. [11, 38, 49, 102, 137, 162] Les manifestations digestives sont polymorphes : vomissements, inappétence et perte de poids, douleur abdominale et diarrhée précoces pendant un ou deux jours. [11, 38, 49, 88, 183, 212] [1] Cas 5 Les complications sont une insuffisance rénale par néphrotoxicité de l'hémoglobine ainsi que des troubles neurologiques secondaires à l'hypoxie, comme des crises convulsives. [49] [1] Cas 4, 5 Une odeur d'oignon ou d'ail caractéristique dans l'haleine de l'animal peut être présente lors d'ingestion récente. [11, 38, 162]

Dans quelques exemples de cas extraits des appels reçus au CNITV, les chiens intoxiqués ont ingéré des bulbes, des omelettes ou des tartes à l'oignon. Le délai d'apparition des symptômes n'est pas toujours connu et peut varier de quelques heures à quelques jours. Les signes cliniques observés sont en accord avec ceux donnés dans la littérature : troubles digestifs (vomissements), signes d'anémie et d'hémolyse (abattement, prostration, muqueuses congestionnées ou cyanosées) et de souffrance rénale (urines foncées rouges ou marron). [1] Dans un cas présenté à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, le chien a présenté des crises convulsives secondaires à l'hypoxie cérébrale, 3 à 4 jours après avoir commencé à recevoir un oignon dans sa ration quotidiennement. Il présentait des symptômes d'anémie : inappétence, léthargie, muqueuses pâles, tachycardie et tachypnée.

II A 3 Examens complémentaires

Contrairement aux signes digestifs qui peuvent être précoces, l'hémolyse est différée par rapport à l'ingestion. [74, 201]

a) Hémogramme et numération formule sanguine

➤ Le plasma est hémolysé et apparaît rosé à cause de l'hémoglobinémie. [11, 38, 49, 137, 211, 212] [1] Cas 3, 4 On observe à l'hémogramme, une anémie régénérative, macrocytaire (*VGM 90fl [Cas ENVT]*) avec chute de l'hématocrite (*31% Cas 4, 11,7% [Cas ENVT]*), de l'hémoglobine (*11,8 g/dl [1], 4,4 g/dl [Cas ENVT]*) et du nombre de globules rouges (*$4,5 \times 10^{12}/l$ [1] Cas 4, $1,4 \times 10^{12}/l$ [Cas ENVT]*), qui s'installe en 12 à 24 heures. [11, 49, 38, 74, 102, 160, 162, 183, 185, 211, 212] [1] Cas 2, 3, 4. Cette anémie est associée à une polychromatophilie (réticulocytes et érythrocytes nucléés), une anisocytose et parfois une poikilocytose. [49, 38, 74, 102, 183] Une diminution maximale moyenne de 19 à 40% d'hématocrite survient entre le cinquième et le neuvième jour, quand l'équilibre entre la destruction des cellules lésées et la production médullaire croissante est atteinte. [38, 74, 116, 137, 201] Les réticulocytes apparaissent en trois jours avec un maximum à une semaine. [49, 211] Lorsque l'animal est pris en charge rapidement, il n'a pas encore développé d'anémie. [1] Cas 1, 5

➤ Le leucogramme montre le plus souvent une leucocytose neutrophilique transitoire légère à modérée, entre le 6^{ème} et le 9^{ème} jour (*94% PNN, 6% L Cas 4*), avec une déviation de la courbe d'Arneth à gauche, concomitante à la réponse réticulocytaire (*3% réticulocytes [1] Cas 4*). [49, 74, 116, 183, 212] [1] Cas 3, 4 Le nombre de lymphocytes, monocytes et éosinophiles n'est pas modifié [74], de même que la numération plaquettaire qui reste généralement dans les valeurs usuelles (*$190 \times 10^9/l$ [1] Cas 4*). [49, 116, 183] [1] Cas 4, 5 [Cas ENVT]

b) Frottis sanguin

➤ Le frottis montre des corps de Heinz et des eccentrocytes. [11, 49, 162, 201, 212] (*20% des hématies [1] Cas 5*) Les corps de Heinz apparaissent de façon dose dépendante en 4 à 24

heures, atteignent un pic en 48 à 72 heures, puis sont éliminés progressivement de la circulation sur plusieurs jours. [38, 49, 74, 185, 102, 116, 137, 160, 183, 211, 212] Le développement de l'anémie dépend du taux de corps de Heinz, de leur taille, et des dommages collatéraux sur les membranes. [160] Dans les oxydations dues à l'ail, l'apparition d'eccentrocytes est un élément proéminent des troubles hématologiques, suggérant que c'est l'étape primaire de l'hémolyse. [38, 212] Le taux maximal d'eccentrocytes (*15-20% environ [74, 116]*) est atteint en quelques jours et, malgré une grande variabilité individuelle dans le nombre d'hématies atteintes, les eccentrocytes sont présents dans le sang la première semaine suivant l'ingestion d'oignon ou d'ail. [74, 116]

Remarque : Etant donné le délai de mise en place de la réponse médullaire à l'anémie et la rapidité d'apparition des corps de Heinz, il est possible d'avoir une anémie non régénérative avec de nombreux corps de Heinz ou au contraire une anémie régénérative sans corps de Heinz. [49]

➤ La méthémoglobinémie augmente de façon transitoire les deux premières heures et peut être vue macroscopiquement (plus de 10%), donnant au sang une couleur brun chocolat. [38, 74, 102, 137, 162, 201, 211, 212] [1] Cas 1, 5

c) Analyse urinaire

Les urines peuvent se colorer en marron et l'analyse urinaire révèle une protéinurie avec hémoglobinurie. [11, 49, 38, 74, 137, 162, 211, 212] [1] Cas 1, 2, 4, 5 Dans certains cas, des cylindres granuleux et des cristaux d'hémoglobine sont également observables à l'analyse cytologique des urines. [38, 183]

d) Analyses biochimiques

Les analyses biochimiques standard ne révèlent aucune anomalie sauf une hyperbilirubinémie liée à l'hémolyse puis des marqueurs de souffrance rénale. [38, 160, 185] [1] Cas 4, [Cas ENVT] La concentration de glutathion diminue les trois premiers jours puis réaugmente progressivement et revient à la normale en deux semaines à un mois, car les jeunes cellules de la lignée rouge sont plus riches [116, 137, 211, 212], mais ces variations ne sont pas systématiques. [74, 160, 212]

e) Lésions

A l'autopsie, on observe des lésions non spécifiques sur les organes parenchymateux secondaires à l'anémie hémolytique : dépôts d'hemosidérine dans les cellules phagocytaires du foie, de la rate et de l'épithélium tubulaire rénal, ainsi que des lésions d'insuffisance rénale aiguë par toxicité de l'hémoglobine : nécrose tubulaire, cylindres d'hémoglobine et cylindres granuleux. [11, 38, 102]

II A 4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une anémie hémolytique par atteinte oxydative avec corps de Heinz et eccentrocytes.

II A 5 Physiopathologie

➤ Même une dose faible a des conséquences à bas bruit : 0,3% de poudre d'oignon dans l'aliment suffisent pour augmenter significativement la quantité de corps de Heinz chez le chat. [160] Une dose de 0,5% du poids vif ingérée en une prise suffit pour l'apparition des signes de toxicité. [38, 88] Des changements hématologiques cliniquement importants apparaissent pour une dose de 5 g/kg d'oignon (déshydraté) chez le chat et 15 à 30 g/kg (cru, bouilli) chez le chien. [38, 49, 102, 162] Cuisson ou épluchage n'altèrent pas la toxicité. [38]

La sensibilité à l'oignon présente une variabilité interindividuelle très importante ; elle est par exemple très forte chez les individus possédant des concentrations en glutathion réduit et en potassium érythrocytaires supérieures à la normale. Cette anomalie d'origine héréditaire, transmise selon un mode autosomal récessif, est fréquente dans les races japonaises (Shiba et Akita) et ces chiens développent une anémie hémolytique sévère lors d'ingestion d'oignon. [38, 88, 116, 211, 213] Les autres anomalies congénitales ou acquises qui diminuent les défenses anti-oxydantes constituent également des facteurs favorisants : déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, administration conjointe d'un autre agent oxydant... [38]

➤ La toxicité de l'oignon impliquerait divers composés soufrés, bien absorbés et métabolisés en oxydants très réactifs. [38] La responsabilité des oxydations de l'hémoglobine a d'abord été attribuée au disulfure de dipropyle, qui peut se former à partir des sulfoxydes de S-alk(èn)ylcystéine, précurseurs de parfum spécifiques du genre *Allium* présents dans le bulbe frais. [1, 74, 162, 212] Une anémie hémolytique similaire à celle observée lors d'intoxication à l'oignon se développe après l'administration de n-propylldisulfure, composé présent dans l'huile distillée d'oignon responsable en partie du parfum, [74, 160, 211, 212, 213] mais l'oignon cuit contient moins de ce composé volatil et est toujours toxique. [211]

Trois composés soufrés, alk(èn)yl thiosulfates, isolés d'oignon bouilli causant des dommages oxydatifs aux globules rouges in vitro ont donc été envisagés. [38, 86, 116, 160, 211, 212] Seul le n-propyle thiosulfate a pu être testé séparément, mais le mélange des trois composés a un pouvoir oxydant 10 fois supérieur, indiquant que les deux autres (trans-1-propénylthiosulfate de sodium et cis-1-propénylthiosulfate de sodium) ont un rôle important. [211, 212]

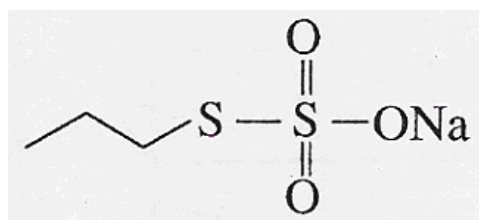


Figure 36 : Formule du n-propyle thiosulfate de sodium
D'après [211]

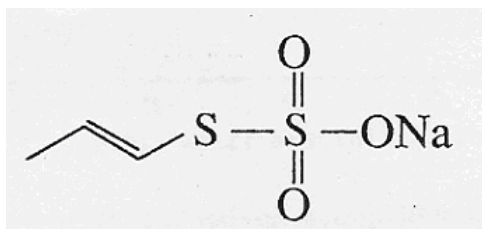


Figure 37 : Formule du trans-1-propénylthiosulfate de sodium
D'après [211]

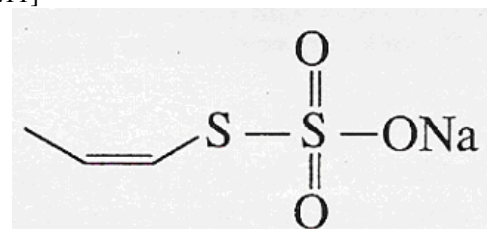


Figure 38 : Formule du cis-1-propénylthiosulfate de sodium
D'après [211]

Les disulfures de dipropényl (1- ou 2-propényl) sont en fait beaucoup plus actifs que leur homologue saturé (disulfure de dipropyle) : le disulfure de di-1-propényl est hémolytique à la dose de 250 $\mu\text{mol/kg/j}$ chez le rat par voie orale. Ils seraient donc les principaux responsables de l'intoxication. [1]

➤ L'effet hémolytique a plusieurs composantes : oxydation de l'hémoglobine et de la membrane des hématies. L'auto-oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine est accélérée par la génération de O_2^- . [11, 38, 74, 137, 211] La dénaturation de l'hémoglobine aboutit à la formation de corps de Heinz. [11, 38, 116, 137, 211, 213] La présence de sulfhémoglobine dévie la courbe de dissociation de l'oxygène vers la gauche, diminue la capacité de transport d'oxygène de l'hémoglobine et sa délivrance aux tissus. [38] Le radical superoxyde O_2^- et l'eau oxygénée H_2O_2 générés par l'auto-oxydation créent des lésions d'oxydation sur la membrane plasmique : peroxydations lipidiques et atteinte de la pompe Na^+/K^+ . [38, 74, 116, 137, 211, 213] Les dérivés de l'oxygène à haute énergie sont tous toxiques pour les globules rouges et induisent une hémolyse à moins d'être décomposés par la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, le glutathion réduit, la vitamine E et les autres antioxydants. [137] Une faible activité de la catalase [38, 137] et une inhibition par l'oignon chez le chien explique la fréquence des intoxications dans cette espèce. [137] La formation d'eccentrocytes, signe d'atteinte oxydative sévère, semble être la cause primaire de l'hémolyse induite par l'ail : la numération globulaire diminue en parallèle de l'augmentation de leur nombre. [11, 38, 116] Les lésions des hématies les fragilisent et entraînent une hémolyse secondaire. [11, 38, 116, 211]

➤ Les effets cardiovasculaires sont notables avec l'intoxication à l'ail : l'allicine et l'ajoene (condensation de 3 allicines) sont de puissants relaxants du cœur et des muscles lisses ayant également des effets vasodilatateurs et hypotenseurs. [38, 61]

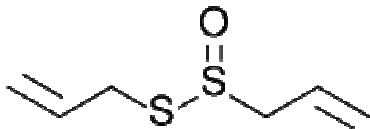


Figure 39 : Formule de l'allicine
D'après [210]

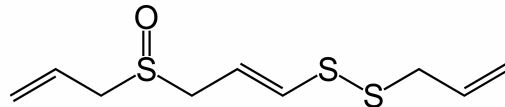


Figure 40 : Formule de l'ajoene
D'après [210]

L'ajoene et les composés organosulfurés dérivés de l'oignon sont de puissants agents anti-thrombotiques. [11, 38] Les effets cardiovasculaires exacerbent les conséquences de l'anémie et du défaut de transport de l'oxygène. [38]

II A 6 Traitement

Le traitement est symptomatique : il faut arrêter l'exposition, décontaminer l'animal ou éliminer la source car une rémission spontanée survient dans les cas légers. [38, 102, 183, 185] (*exemple : arrêt des pots pour bébé contenant de la poudre d'oignon*). La fluidothérapie permet de maintenir un flux urinaire adéquat, minimiser les effets délétères sur le rein (néphrite tubulaire), éviter la formation de cylindres d'hémoglobine et contrôler le choc et la déshydratation liée aux pertes digestives. [11, 38, 49, 183, 212] [1] Cas 2, 3, 4, 5 Une transfusion est parfois nécessaire lors d'anémie sévère. [11, 49, 183, 212] [Cas ENVT] Les salidiurétiques contribuent à la réduction des lésions tubulaires rénales dues à l'hémoglobine. [11, 162] [1] Cas 1, 2

Les agents anti-oxydants, N-acétylcystéine, vitamine E, vitamine C, sont utilisés pour limiter les dommages oxydatifs. Le bleu de méthylène n'est à utiliser que lors de présence avérée de méthémoglobine car il peut en être la cause chez un individu sain. [11, 38, 49, 183, 212] [1] Cas 1, 2 D'autres traitements adjuvants sont à adapter au cas par cas : antibiotiques, antiacides, supplément minéral et vitaminé, aliment hyperdigestible à potentiel oxydatif faible, érythropoïétine recombinante d'origine humaine ... [38, 212] [1] Cas 3 Les corticostéroïdes prolongent l'élimination de la circulation des cellules affectées par le système réticuloendothélial et ralentissent la réponse médullaire ; ils n'apportent aucun bénéfice et sont à éviter dans la plupart des cas. [183]

II A 7 Discussion

Le pronostic de l'intoxication dépend de l'espèce de la plante responsable, de la sévérité de l'anémie et du traitement mis en place, mais il est assez bon car les cas rapportés ont guéri sans séquelle. [38, 183] [1] Cas 3, 4, 5 La numération formule sanguine doit être surveillée plusieurs fois car le nadir des hématies n'apparaît qu'au bout de quelques jours. [38, 201] L'intoxication à l'oignon n'est pas une entité clinique inquiétante chez le chat, sauf en cas d'ingestion considérable ou continue. [102] La prévention est essentielle, et il convient d'alerter les propriétaires face aux toxiques « cachés » dans les aliments destinés à l'Homme (*exemple de la poudre d'oignon dans des pots pour bébés*). [38, 160]

De nombreuses substances induisant la formation de corps de Heinz induisent aussi une méthémoglobinémie, mais dans le cas de l'oignon, cette dernière est légère et le plus souvent non significative d'un point de vue clinique. [74, 137] Cependant, il faut être attentif car la présence d'une méthémoglobinémie marquée, lorsqu'elle est présente exacerbe les symptômes de l'anémie et assombrit le pronostic. [137]

Tableau 37 : Toxicité de l'oignon dans 5 cas du CNITV

Commémoratifs, anamnèse	Ingestion de bulbes crus, de tarte ou d'omelette à l'oignon par des chiens à l'insu des propriétaires
Dose	300-700g d'un plat à l'oignon
Délai d'apparition	Quelques heures à quelques jours
Signes cliniques	Troubles digestifs, signes d'anémie, d'hémolyse et de souffrance rénale
Examens complémentaires	Anémie hémolytique, corps de Heinz et eccentrocytes, 3 ^{ème} cause modifications numération formule chien Leucocytose neutrophilique, 2 ou 3 ^{ème} cause leucocytose chien, 1 ^{ère} cause neutrophilie chien Méthémoglobinémie, 3 ^{ème} cause chien Hématurie, hémoglobinurie
Traitement	Traitement de soutien, fluidothérapie, transfusion, antioxydants
Evolution	Evolution favorable en 2-7 jours

B Le zinc :

II B 1 Généralités

Le zinc est un oligoélément essentiel associé au fonctionnement de nombreuses métalloenzymes mais un excès est néfaste et tous les animaux sont sensibles à l'intoxication par le zinc. [69, 166, 198] Grâce à son comportement méfiant, le risque d'intoxication par le zinc chez le chat est nettement moindre. La plupart des cas documentés sont associés à l'ingestion par des chiens de corps étrangers contenant du zinc (pièces de monnaie, partie métallique de cage de transport, boutons...) et de métaux galvanisés (recouverts d'une couche de zinc pour les protéger de la corrosion) qui restent dans l'estomac et libèrent le zinc progressivement. [27, 63, 69, 109, 123, 132, 134, 166, 193, 198] D'autres sources existent comme les crèmes et pommades dermatologiques contenant de l'oxyde de zinc ou de la calamine (carbonate de zinc dans des préparations astringentes et antiseptiques), [27, 63, 69, 88, 132, 166, 198] et de façon plus anecdotique, des aliments contaminés par des métaux galvanisés, des peintures, des équipements électroniques... [27, 63, 134, 166] Un changement dans la composition des pièces de monnaie aux USA et au Canada en 1982 a augmenté l'incidence des intoxications au zinc suite à l'ingestion de pièces par les chiens dans ces pays. [27, 63, 69, 132, 198]

II B 2 Clinique

La symptomatologie fréquemment retrouvée dans les intoxications aiguës au zinc comprend une anémie hémolytique sévère, [69, 88, 109, 134, 193] des troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) et une défaillance multiorganique (foie, reins, pancréas). [63, 69] Les signes cliniques sont principalement des troubles digestifs lors d'exposition aiguë ou à faible dose par ingestion de topique à l'oxyde de zinc [63, 166] : vomissements dans les deux tiers des cas, anorexie, abattement, dépression et moins fréquemment diarrhée. [27, 50, 63, 69, 109, 123, 132, 141, 166, 193, 198]

Les troubles systémiques surviennent lors d'exposition chronique ou à forte dose, notamment suite à l'ingestion d'un corps étranger qui libère du zinc à long terme. [63, 166] Les muqueuses (oculaire, buccale, sclérale, pénienne) sont pâles et ictériques. [27, 50, 63, 69, 109, 123, 132, 134, 166, 193, 198] L'animal est déshydraté [69, 123, 193] et perd du poids. [45, 193] Il développe une salivation excessive [69, 109, 198], un syndrome fébrile [69, 193, 198] ou une insuffisance rénale aiguë [27, 198], ainsi qu'une atteinte du système nerveux central qui se manifeste par de la léthargie [27], de la faiblesse [63], des tremblements [45] ou des convulsions. [123]

II B 3 Examens complémentaires

L'anémie est parfois associée à des images de stress oxydatif, corps de Heinz et eccentrocytes, ainsi qu'à une leucocytose neutrophilique. [88]

a) Hémogramme et numération formule sanguine

Le plasma apparaît hémolysé, signe d'une hémolyse intravasculaire. [27, 45, 63, 109, 134, 166, 193, 198] Une anémie régénérative avec polychromatophilie se met en place. [27, 45, 63, 69, 109, 123, 134, 193] L'hématocrite chute [69, 109, 123, 166, 193, 198] et peut rester bas deux semaines après élimination de la source de zinc. [193] Les hématies présentent une

polychromatophilie et certaines contiennent des inclusions : on observe des cellules cible, des sphérocytes, des globules rouges nucléés, des corps de Heinz et des ponctuations basophiles. [27, 63, 69, 109, 129, 132, 166, 198]

Une leucocytose neutrophilique le plus souvent avec déviation de la courbe d'Arneth à gauche [69, 109, 123, 193] caractérise un leucogramme inflammatoire. [27, 63]

b) Analyses biochimiques

Les paramètres biochimiques rénaux et hépatiques sont augmentés, signes d'une souffrance rénale aiguë et d'une insuffisance hépatocellulaire : urée [45, 63, 69, 123, 132, 193, 198], créatinine [45, 63, 69, 109, 132, 198], phosphates [50, 63, 198], phosphatases alcalines (PAL) [50, 63, 69, 123, 132, 193], bilirubine [63, 69, 123, 193, 198], alanine aminotransférase (ALAT). [63, 132]

c) Analyse urinaire

A l'analyse urinaire, on note une protéinurie, une hémoglobinurie, une bilirubinurie, voire une hématurie. [45, 63, 69, 123, 132, 134, 166, 193, 198]

d) Lésions

A l'autopsie, les modifications observées sont principalement hépatiques et rénales. [89] Les reins sont de taille augmentée, avec une coloration brun rouge diffuse, et de multiples foyers hémorragiques dans le cortex et la medulla : néphrite aiguë due à l'hémoglobine avec dégénérescence vacuolaire. [27, 123] Les cellules hépatiques présentent une dégénérescence vacuolaire centrolobulaire avec hémosidérose (surcharge anormale en hémosidérine, pigment insoluble contenant de l'oxyde de fer) pour les cellules de Küpffer et des foyers d'hématopoïèse extramédullaire. [123]

e) Examens divers

Le test de Coombs permet de différencier l'intoxication au zinc d'une anémie hémolytique à médiation immune. [69, 193]

Le temps de Quick (qui teste la voie extrinsèque et les facteurs II, V, VII, X) est normal à augmenté. [69]

f) Diagnostic de certitude

Les radiographies abdominales sont très utiles car elles permettent de confirmer la présence d'un corps étranger radioopaque. [63, 69, 109, 123, 132, 166, 193, 198]

Lorsque cela est possible, la mesure de la zincémie constitue le diagnostic de certitude [45, 63, 109, 132, 193]; les valeurs usuelles se situent entre 0,2 et 0,7 ppm [27, 198] Une zincémie supérieure à 2 ppm suggère une intoxication. [166] Le dosage du zinc se fait sur un tube hépariné spécial pour oligoéléments car la plupart des tubes classiques contiennent du stéarate de zinc pour lubrifier leur bouchon, de même la seringue ne doit pas contenir de caoutchouc sur le piston. [69, 63, 109, 132, 139, 166, 198] Les concentrations de zinc sur biopsies hépatiques,

pancréatiques ou rénales sont également augmentées. [63, 69, 123, 166] La cuprémie est normale à diminuée en fonction des interférences du zinc avec le métabolisme du cuivre. [109, 139, 193]

II B 4 Diagnostic différentiel

Le zinc entre dans le diagnostic différentiel des anémies aiguës associées à des troubles digestifs, comme les anémies hémolytiques à médiation immune, et des hépatopathies.

II B 5 Physiopathologie

➤ Le mécanisme de toxicité du zinc n'est pas complètement élucidé. [63, 88, 166, 198] La dose toxique estimée chez le chien est de 1 g/kg de crème à 40% d'oxyde de zinc ou 700 mg/kg de métal galvanisé. [166] Au pH acide gastrique, le zinc est progressivement libéré du support. [63, 132] Cependant, la quantité totale absorbée est difficilement estimable car la présence d'acide peut remplacer les éléments de zinc par une matrice d'autres sels. La toxicité systémique dépend du sel présent et de son taux d'absorption. [63, 109, 132]

➤ Environ un tiers du zinc est lié aux protéines dans le sang. [204, 208] La distribution est rapide au pancréas, au foie, aux reins et à la rate. [198] Physiologiquement, le zinc est excrété principalement dans les fèces via le suc pancréatique (25% de l'excrétion), les sécrétions de la muqueuse intestinale et la bile, et de façon minime dans les urines. [45, 132, 198] Cependant, les sécrétions biliaire et pancréatique sont altérées par les dysfonctionnements multiorganiques et on note que l'excrétion urinaire augmente chez les enfants intoxiqués. [69, 109] Les proportions d'élimination selon les différentes voies peuvent donc également différer dans les cas pathologiques chez les animaux.

➤ Le zinc interfère avec l'absorption et l'utilisation d'autres oligoéléments et minéraux comme le cuivre, le fer, le plomb, le cadmium et le calcium dans l'intestin. L'absorption du cuivre dans l'estomac et le duodénum proximal est particulièrement affectée [109, 139, 198], or il est nécessaire pour l'intégration du fer dans l'hème. Les interférences métaboliques peuvent jouer un rôle dans l'érythropoïèse et la fragilisation des globules rouges [45, 63, 123] ; ce mécanisme est important chez les humains mais ne suffit pas à expliquer l'hémolyse chez l'animal étant donné le délai d'apparition des signes cliniques. [109, 198] D'autres mécanismes interviennent : Le zinc entraîne une inhibition enzymatique (acétylcholine estérase, catalase, trypsine, amylase qui dépendent des groupements thiol) [45, 63, 123, 132, 198] et une sensibilisation de l'hématie aux oxydants en affectant les systèmes de protection antioxydante. [123, 198] Il provoque des dommages directs sur la membrane [63, 123, 132, 166, 198] ou les organites [63, 198] du globule rouge à l'origine d'une sphérocytose et d'une érythrophagocytose. [109] Un rôle d'un phénomène immun induit par l'haptène est envisageable. [69, 123, 198]

➤ La coagulation est altérée par inhibition directe ou diminution de production des facteurs de coagulation hépatiques et de l'antithrombine III. La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD : thrombopénie, augmentation des produits de dégradation de la fibrine PDF, diminution de l'antithrombine III, schizocytes et sphérocytes sur frottis) est une complication classique de l'intoxication par le zinc. [69]

➤ La cytotoxicité rénale de l'hème (ou d'un de ses catabolites), l'acidose et l'hypoperfusion (choc, déshydratation) conduisent à une toxicité directe et à des anomalies

hémodynamiques responsables de l'insuffisance rénale aiguë. [69, 198] Les troubles digestifs sont dus à une action irritante directe. [63, 166] L'ictère est d'abord d'origine pré-hépatique, conséquence de l'hémolyse, puis hépatique, conséquence des lésions et de l'hypoxie tissulaire. [63, 69]

II B 6 Traitement

➤ Le traitement consiste à retirer la source de zinc par détersion pour les topiques et par endoscopie ou chirurgie digestives pour les corps étrangers, puis à promouvoir l'élimination du zinc par l'organisme et à soutenir les grandes fonctions. [63, 69, 88, 109, 123, 132, 139, 166, 193, 198]

➤ Le traitement médical est symptomatique et vise principalement à soutenir la fonction rénale. En effet, si la perfusion rénale est maintenue, l'excrétion du zinc via l'urine, la bile et les fèces est acceptable. [69, 88, 132, 139, 141] La fluidothérapie permet de maintenir le flux urinaire et la perfusion rénale, de corriger la déshydratation et les troubles électrolytiques, et de favoriser l'élimination du toxique. [45, 63, 69, 109, 123, 132, 166, 193, 198] Si la fluidothérapie ne suffit pas pour obtenir une diurèse satisfaisante, des diurétiques sont ajoutés au traitement : mannitol ou furosémide. [45, 63, 123, 198]

➤ Les antiacides (ranitidine, cimétidine) ralentissent la libération du zinc à partir du corps étranger qui est rapide à pH acide et limitent donc son absorption dans l'intestin grêle. [63, 69, 109, 132, 198] L'utilisation de chélateur de zinc comme l'EDTA calcique disodique (25 mg/kg/6h dilué en sous-cutanée chez le chien [54, 63, 132]) [50, 139, 141, 150, 166, 198] est discutée car sa néphrotoxicité risquerait d'aggraver la souffrance rénale [69] ; elle n'est envisageable que lorsque la volémie a été corrigée ou lors d'intoxication chronique. [141]

➤ La transfusion permet de corriger la volémie lors de pertes sanguines trop importantes et d'apporter des facteurs de coagulation. [45, 63, 69, 109, 123, 132, 166, 193, 198] On peut y associer l'héparinothérapie lors de CIVD pour éviter une thromboembolie. [63, 69, 132] Les pansements gastro-intestinaux et les antiémétiques constituent un traitement symptomatique de la gastroentérite. [45, 109, 193]

II B 7 Discussion

L'anémie induite par le zinc est caractérisée par un stress oxydatif sur les hématies avec augmentation de leur fragilité et hémolyse intravasculaire. [69] Ces crises hémolytiques peuvent être fatales. [69, 109] L'intoxication aiguë par le zinc constitue une urgence, dont le traitement rapide et agressif améliore le pronostic. [69, 132] Après décontamination, la zincémie décroît rapidement. [109, 132, 139] Cependant, la pancréatite ou l'insuffisance rénale, quand elles sont présentes, prolongent la convalescence et affectent le pronostic. [69]

Des radiographies abdominales de contrôle sont prudentes pour un chien qui vomit et qui souffre d'une anémie aiguë pour exclure une intoxication au métal. [109, 132]

C Les envenimations par piqûres d'hyménoptères :

II C 1 Généralités

Les hyménoptères regroupent les abeilles, les guêpes et les frelons. [24, 65] La particularité de l'abeille est qu'elle laisse son dard accroché sur sa victime quand elle a piqué. [24] Lorsqu'un chien se fait piquer par des abeilles, la réaction est généralement proportionnelle à la quantité de venin inoculée, excepté en cas de réaction anaphylactique. [65]

II C 2 Clinique

Les signes cliniques peuvent avoir une gravité variable en fonction de la zone concernée par les piqûres et de la quantité de venin. [65, 135] Il y a quatre types de répercussions cliniques : [135]

- une petite réaction locale au point de piqûre. [135]
- une réaction locale importante autour du point de piqûre : nodules cutanés inflammatoires et douloureux ou prurigineux, fréquemment associés à une léthargie. [21, 24, 59, 65, 135] Des complications respiratoires sont à craindre lors d'ingestion ou de piqûre sur la face ou le cou par occlusion des voies aériennes supérieures à cause de l'œdème. [21, 24, 59, 65, 135]
- une réaction systémique allergique (urticaire, anaphylaxie) dans le cas d'une hypersensibilité. [24, 59, 135]
- une réaction systémique d'intoxication dans le cas d'envenimation massive, avec hémolyse et défaillance multiorganique (système cardiovasculaire, système nerveux, appareil digestif, foie, reins). [21, 24, 59, 65, 135] Nous nous intéresserons uniquement à ce dernier cas de figure, c'est-à-dire l'intoxication par le venin.

II C 3 Examens complémentaires

a) Hémogramme et numération formule sanguine

Le plasma est hémolysé. [24, 135] L'hémogramme montre une anémie faiblement régénérative [24, 135] et le frottis révèle la présence de nombreux sphérocytes. [90] La numération leucocytaire n'est pas altérée. [135]

b) Analyse urinaire

L'analyse urinaire révèle une protéinurie avec hématurie, la présence de fantômes d'hématies et de cylindres granuleux et hématiques indiquant une nécrose tubulaire aiguë. [135]

c) Analyses biochimiques

Les concentrations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de la bilirubine, marqueurs de souffrance hépatique et d'hémolyse, sont augmentées, ainsi que celles de l'urée et de la créatinine dans les cas d'atteinte rénale. [135]

II C 4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une hémolyse ou d'un choc anaphylactique.

II C 5 Physiopathologie

L'effet de l'envenimation peut être immédiat ou retardé de plusieurs jours. [135] Dans le cas d'envenimation massive, la réaction toxique systémique est le résultat de l'action de l'histamine (douleur et réponse inflammatoire), de la hyaluronidase (qui facilite la pénétration tissulaire du venin) et des composants hémolytiques ou hémolysines du venin. [21, 24, 59, 65, 135] Les Boxers, Bull terrier et Staffordshire terriers de moins de 18 mois ont plus de risque de développer une réaction sévère aux piqûres d'abeilles. [21, 65] La piqûre, par l'œdème qu'elle génère, altère la thermorégulation car elle perturbe le halètement lorsqu'elle touche la face. [21, 24]

Tableau 38 : Principaux composants du venin de *Apis mellifera*
D'après [21, 217]

Classe de composés	Composés
Enzymes	Phospholipases, hyaluronidase, diverses protéases
Polypeptides	Mélicitine, hémolysines, facteurs de dégranulation des mastocytes, apamine
Composés de bas poids moléculaire	Histamine, dopamine, noradrénaline, acides aminés, épinéphrine, acétylcholine

Le mécanisme d'action de toxicité hématologique est celui d'une anémie hémolytique mixte par action des hémolysines, mélicitine et phospholipase A, et mécanisme à médiation immune : les antigènes étrangers déclenchent une réponse immune contre les globules rouges qui sont alors entourés d'immunoglobulines (IgG ou IgM) et retirés de la circulation par le système des monocytes et macrophages. [135] La mélicitine, agent le plus abondant, réduit la tension en surface et cause une fragilité membranaire et une hémolyse intravasculaire. [21, 135] La phospholipase A augmente aussi la fragilité membranaire en altérant sa structure lipidique et en causant une sphérocytose. [21, 24, 59, 135]

II C 6 Traitement

➤ Le traitement est symptomatique : fluidothérapie, corticothérapie à dose anti-inflammatoire lors d'œdème majeur ou de localisation faciale gênant la respiration ou à dose immunosuppressive lors d'hémolyse, oxygénation, transfusion... [21, 24, 59, 135]

➤ Le dard doit être retiré sans appuyer dessus pour ne pas augmenter la quantité de venin inoculée, en grattant avec l'ongle, une lame ou un morceau de carton. [24, 59] En effet,

l'appareil à venin contient du tissu musculaire qui continue à se contracter autour du sac à venin et à inoculer plus de venin tant que le dard est accroché, même après retrait de l'insecte. [59]

II C 7 Discussion

L'envenimation doit être considérée chez tout chien souffrant d'une anémie hémolytique qui a été en contact avec des abeilles, quand les autres causes ont été écartées. [135] L'amélioration clinique peut prendre plusieurs jours avant rémission. [24]

D Les envenimations ophidiennes par morsure de vipère :

II D 1 Généralités

La vipère européenne, Ophidien de la famille des *Viperidae*, est un serpent venimeux de 50 à 80 cm de long à maturité. [189, 190, 191] L'injection du venin se fait par des crochets antérieurs protractiles et canaliculés (Solénoglyphe). [10, 65, 149, 182] En France, on rencontre quatre espèces de vipères. La vipère aspic (*Vipera aspis*) est présente au sud d'une ligne brisée qui relie Nantes à Metz en passant par Paris, à l'exception du littoral méditerranéen et surtout dans les zones montagneuses. [55, 65, 149] La vipère péliade (*Vipera berus*) vit dans les milieux froids et humides, dans la moitié nord et le Massif Central ; son venin est plus toxique que celui de la vipère aspic. [55, 65, 149] La vipère d'Orsini (*Vipera ursinii*) est présente dans les pelouses entre 900 et 2200 mètres d'altitude entre le Mont Ventoux et les Alpes Maritimes. [55, 65, 149] La vipère de Séoane (*Vipera seoanei*) vit au pays Basque. [65, 149]

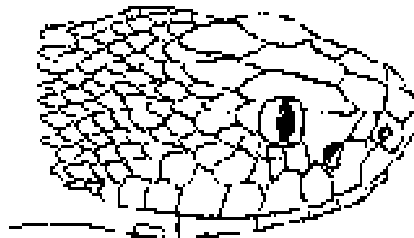


Figure 41 : Tête de vipère
D'après [55]

La vipère ne mord généralement que lorsqu'elle est provoquée et la morsure n'est pas systématiquement accompagnée d'envenimation. Les chiens sont le plus souvent mordus sur le museau ou la face ainsi que sur les membres et le cou. [26, 149, 10, 62] Chez les carnivores domestiques et particulièrement les chiens, la morbidité et la mortalité associées aux morsures de vipère sont élevées. [26]

II D 2 Clinique

Les symptômes apparaissent dans les minutes ou les heures suivant la morsure. Ils peuvent être plus ou moins sévères et s'étendre sur quelques heures à quelques jours en fonction de l'intensité de l'envenimation. [10, 149]



➤ Les lésions tissulaires locales apparaissent dans les minutes qui suivent la morsure et au plus tard dans les 2 heures. Une tuméfaction douloureuse localisée se développe progressivement sur quelques jours et peut devenir hémorragique. [10, 21, 26, 65, 68, 149, 165, 167] [1] Cas 1, 2 Lorsque l'œdème est très important, il peut engendrer des troubles fonctionnels : gêne pour respirer ou s'alimenter (région de la face), boiterie (membre)... [10, 26, 65, 165, 167] La zone de morsure est douloureuse et fréquemment entourée de pétéchies, d'une ecchymose ou d'un hématome au bout de 30 minutes à quelques heures [10, 62, 149, 167] [1] Cas 1 L'absence de signes locaux au bout de 20 minutes limite la suspicion et au bout de 2 heures exclut l'envenimation. [10, 26] Une nécrose superficielle des tissus peut compliquer localement la morsure dans les cas pris en charge tardivement. [10, 26, 62, 65, 165, 167]

➤ Des signes cliniques généraux peuvent s'ajouter aux signes locaux : il s'agit de troubles hémorragiques, circulatoires et gastro-intestinaux. Des hémorragies sur les muqueuses, autour du site de morsure et des saignements digestifs révèlent la présence de troubles de la coagulation sous-jacents : pétéchies sur les gencives, ecchymoses, hématomes, méléna. [21, 26, 165, 167] Les troubles circulatoires sont objectivables par la pâleur des muqueuses et la tachycardie initiale. Celle-ci fait place à une bradycardie, une hypotension avec choc hypovolémique et collapsus cardiovasculaire dans les cas graves. [10, 21, 26, 65, 68, 149, 165] [1] Cas 2 Les signes digestifs les plus fréquents sont les vomissements [26, 65, 149, 167] [1] Cas 2 ; suivent la diarrhée [10, 26, 65, 149], le ptyalisme [10, 21, 26] ainsi que la déshydratation secondaire. [26] Les autres symptômes systémiques apparaissent plus tardivement : troubles respiratoires [10, 21, 62, 65, 149, 165, 167], insuffisance rénale aiguë par hypotension et toxicité de l'hémoglobine et de la myoglobine (rhabdomyolyse) [10, 28, 65, 149], symptômes neurologiques en « hyper » (tremblements, convulsions) ou en « hypo » (léthargie, faiblesse, paralysie). [10, 21, 26, 62, 65, 149, 167] [1] Cas 2 Les symptômes immuno-allergiques sont rares, mais d'apparition rapide : urticaire, œdème de Quincke, bronchospasme, choc anaphylactique. [65, 149]

Dans quelques exemples de cas extraits des appels reçus au CNITV, les chiens ont été mordus par une vipère sur un membre ou le chanfrein. Le délai d'apparition des symptômes varie de quelques minutes à quelques heures. Les signes cliniques observés sont en accord avec ceux donnés dans la littérature : œdème douloureux entouré d'une zone hémorragique [Cas 1], prostration, vomissements, hypothermie, hypotension et choc. [Cas 2]

II D 3 Examens complémentaires

a) Hémogramme et numération formule sanguine

➤ L'hémogramme révèle une anémie due à l'extravasation sanguine, aux saignements et/ou à l'hémolyse qui s'installe en quelques heures. [10, 21, 26, 65, 68] [1] Cas 2 L'hématocrite chute rapidement malgré une hémococoncentration dans les stades très précoces. [21, 167] Le frottis montre fréquemment des échinocytes dans les 24h à 48-72h suivant l'envenimation. [21, 62]

➤ Une hyperleucocytose ($34000\text{ GB }/\mu\text{l}$ [1] Cas 2) précoce à polynucléaires neutrophiles (87% [1] Cas 2) est observable dans les envenimations modérées à sévères, qui peut être associée à une thrombocytopénie. [21, 26, 62, 167] [1] Cas 1.

b) Bilan de coagulation

Le bilan de coagulation est anormal lorsque les envenimations modérées à sévères sont accompagnées de coagulopathies comme la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), lors d'injection intravasculaire du venin par exemple, et la défibrination. [10, 21, 26, 68, 167]

c) Analyses biochimiques

Les paramètres rénaux et hépatiques peuvent être fortement modifiés avec l'apparition d'insuffisance rénale ou hépatique pouvant conduire à la mort en 5 à 7 jours en l'absence de traitement. [26, 62] [1] Cas 1, 2 On observe également une hypoprotéïnémie et une hypoalbuminémie. [26] [1] Cas 1 Une hyperkaliémie peut apparaître par hémolyse massive (libération du potassium intra-érythrocytaire) et nécrose étendue. [62]

d) Analyse urinaire

L'hémolyse provoque une hémoglobinurie, l'insuffisance rénale une hématurie et la nécrose musculaire une myoglobulinurie. [21, 65, 165, 167]

e) Lésions

L'examen nécropsique révèle des hémorragies et des signes d'hémolyse et d'ictère : nécrose hépatique, infarcti, congestion pulmonaire, dégénérescence myocardique, pétéchies dans le cortex rénal... [26]

II D 4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic est difficile car la plaie de morsure n'est pas toujours facile à voir à cause des poils et de l'œdème. Quand elle est visible, la morsure apparaît sous la forme de deux points rouges espacés de 5 à 10 mm. Le diagnostic différentiel est celui d'une anémie hémolytique.

II D 5 Physiopathologie

Le venin à l'état frais est une sécrétion visqueuse jaunâtre qui contient 70% d'eau. C'est un mélange complexe de divers peptides et protéines de haut poids moléculaire, ayant des propriétés pharmacologiques et enzymatiques. Les protéines constituent 90% de la matière sèche, le reste est composé de nucléotides, d'acides aminés, de sucres, de lipides et d'ions (zinc, cuivre, magnésium...). [91, 92] La toxicité des venins est multiorganique : tissulaire, hématologique, cardiovasculaire, neurologique et rénale. [26, 68, 167]

Tableau 39 : Toxicité des composants du venin de vipère
D'après [10, 21, 26, 62, 65, 68, 91, 92, 149, 165, 167] [1] Cas

Toxicité	Mécanisme
Tissulaire	Hyaluronidase : facilite la pénétration tissulaire du venin, dissout la matrice extracellulaire Protéases : interrompent les membranes, découplent les phosphorylations oxydatives, activent les peptidases tissulaires (TNF) et médiateurs toxiques (histamine, sérotonine, bradykinine et prostaglandines), altèrent la résistance et la perméabilité vasculaire
Cardiovasculaire	Cardiotoxine : myotoxique, potentialisée par PLA ₂ Phospholipase A₂ : myotoxique et hémolytique
Rénale	Hypotension, toxicité de l'hémoglobine, action directe
Neurologique	Perturbation de la conduction nerveuse et atteinte du SNC

La sévérité de l'envenimation est liée à l'espèce du serpent, à l'époque de l'année (proportion variable des composants du venin), au volume inoculé (de quelques gouttes à 1ml, régulé par le serpent), à l'agressivité du serpent, à la taille de la victime, à la localisation de la morsure (vascularisation), au nombre de morsures et à l'activité de la victime après la morsure qui accélère la diffusion du venin par le système lymphatique. [10, 21, 62, 91, 167] Le venin diffuse à travers les séreuses, entre dans la circulation par le biais du système lymphatique et est principalement excrété par les reins, après une quantité variable de biotransformations. [10, 62, 91] Si le venin est directement injecté dans le flux circulatoire, des signes systémiques sévères voire la mort peuvent survenir rapidement. [10]

La toxicité hématologique est double avec apparition d'une hémolyse et de troubles de la coagulation. [26, 167] [1] Cas 1 La phospholipase A₂ (PLA₂) ou lécithinase A est un puissant hémolytique [10, 65, 92, 149] : elle détache sélectivement les résidus d'acide gras des phospholipides membranaires des cellules sanguines et provoque la sphérocytose. [91, 92]. Elle est également responsable de la dégradation de la lécithine en lysolécithine, fortement hémolytique. [91] Le facteur lytique direct a un faible effet hémolytique mais potentialise l'activité de la PLA₂ en favorisant son interaction avec les membranes. [91, 92]

Une coagulopathie est souvent associée aux envenimations (coaguline, hémorragine). [167] Les composés du venin ont des propriétés procoagulantes (fibrinogène, induction de l'agrégation plaquettaire, activation de la prothrombine, du plasminogène et des facteurs X, V, IX) ou anti-coagulantes (protéases, fibrinolyse, inhibition de l'agrégation plaquettaire). [21, 28, 62, 91, 149, 165] Lors d'envenimations sévères, le sang devient incoagulable. [62] Une enzyme thrombine-like agit directement sur le fibrinogène entraînant une défibrination du plasma. [10, 21, 62, 165] La stase sanguine due à l'hypotension et les interférences avec les fonctions plaquettaires ou les facteurs de coagulation plasmatiques sont à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée et d'un syndrome hémorragique qui se met en place en quelques jours et qui aggrave l'hypotension et l'hypoxie tissulaire. [21, 65, 149]

II D 6 Traitement

La rapidité d'action est capitale pour limiter la mortalité et les séquelles. [92] Il faut dès que possible maintenir l'animal au chaud et au calme, immobiliser la zone mordue pour limiter la diffusion du venin par le système lymphatique et ôter tout ce qui peut faire garrot

(collier, harnais). [10, 26, 28, 167] La plaie est soigneusement désinfectée et protégée pour limiter les risques d'infections, en évitant l'utilisation d'alcool qui favorise la diffusion tissulaire du venin par son effet vasodilatateur. [10, 68, 149] Un débridement chirurgical des plaies peut être effectué si nécessaire entre le 3^{ème} et le 10^{ème} jour à condition qu'il ne soit pas trop délétère, mais une intervention précoce ne prévient pas l'apparition de signes systémiques. [10, 167]

La fluidothérapie soutient la fonction rénale et corrige l'hypovolémie. [10, 26, 68, 149, 167] [1] Cas 2, Une transfusion ou l'administration de vitamine K1 ou d'héparine peut être nécessaire lors de coagulopathie, de saignements importants ou d'hémolyse massive. [10, 26, 68, 149, 167] [1] Cas 2 Les traitements adjuvants sont non spécifiques et symptomatiques : métoclopramide, diazepam, antibiotiques, analgésique, intubation endotrachéale. [1] Cas 1, 2 [1, 10, 26, 62, 149, 167] L'animal doit être surveillé attentivement pour détecter et prendre en charge précocement toute hypotension, hyperthermie, insuffisance rénale ou hépatique, détresse respiratoire, trouble de la coagulation, modifications de l'électrocardiogramme...[26, 68, 167]

Certaines pratiques sont soumises à controverse ou contre-indiquées : les corticostéroïdes qui augmentent la mortalité et n'agissent pas sur l'œdème local, les anti-inflammatoires non stéroïdiens à effet anticoagulant à cause du risque déjà présent de coagulopathie, les garrots qui augmentent les lésions tissulaires locales dues à l'hypoxie, la succion, les incisions en croix et la cryothérapie qui aggravent les lésions tissulaires locales. [10, 62, 149, 167] [1] Cas 1, 2

II D 7 Discussion

L'évolution d'une envenimation dépend des nombreux facteurs influençant sa sévérité et de la précocité de sa prise en charge. [10, 62, 91, 167] Bien qu'elles soient moins fréquentes, le pronostic des morsures au niveau du tronc est sombre. [21, 62] Les animaux doivent être maintenus sous surveillance pendant 24 à 72h pour détecter les signes systémiques. [62] Pour les envenimations sévères, un suivi à long terme est recommandé car des problèmes peuvent survenir de façon retardée (affection locomotrice...). Malheureusement, le sérum antivenin polyvalent à usage canin n'est plus disponible, et l'utilisation du sérum à usage humain trop chère et hasardeuse (risque de choc anaphylactique). [68]

Tableau 40 : Envenimation ophidienne dans 2 cas du CNITV

Commémoratifs, anamnèse	Chien (de chasse) mordu sur un membre ou le chanfrein
Délai d'apparition	De quelques minutes à quelques heures
Signes cliniques	Œdème douloureux entouré d'une zone hémorragique Prostration, vomissements, hypothermie, hypotension et choc
Examens complémentaires	Anémie hémolytique, leucocytose neutrophilique, thrombopénie 1 ^{ère} ou 2 ^{ème} cause leucocytose chien, 2 ^{ème} cause neutrophilie chien 4 ^{ème} cause modifications numération formule chien Augmentation des paramètres rénaux
Traitement	Traitement de soutien
Evolution	Amélioration en 5 jours ou aggravation malgré la transfusion

E Synthèse de la toxicité des molécules à l'origine de syndrome dominé par l'hyperhémolyse

Les principaux toxiques responsables de syndromes hématologiques dominés par l'hémolyse sont de deux types : les toxiques auxquels les animaux peuvent être exposés par voie orale et les venins de serpent ou d'abeille. Les commémoratifs et l'anamnèse orientent le praticien vers l'un ou l'autre : promenade en forêt, plaie de morsure, nodule cutané, animal vu en train d'ingérer un objet métallique ou auquel le propriétaire a donné de l'oignon...

Tableau 41 : Tableau récapitulatif de la toxicité des envenimations à l'origine d'hémolyse

	Morsure de vipère	Piqûre d'hyménoptères
Commémoratifs, anamnèse	Chien mordu sur le museau, la face, le cou ou les membres	Chien piqué par des abeilles Boxer, Bull terrier et Staffordshire terrier < 18 mois très sensibles
Délai d'apparition	Signes locaux dans les minutes qui suivent la morsure et au plus tard dans les 2 heures Signes généraux dans les 24-72h	Immédiat ou retardé de plusieurs jours
Signes cliniques associés	Tuméfaction douloureuse localisée, entourée d'hémorragie sous-cutanée qui peut nécroser Troubles gastro-intestinaux Syndrome hémorragique et anémique Symptômes respiratoires, rénaux, neurologiques ou immuno-allergiques	Dépendants de la zone piquée et du nombre de piqûres <u>Piqûre unique</u> : léthargie et réaction locale : nodule cutané inflammatoire et œdème <u>Piqûres multiples</u> : hémolyse et défaillance multiorganique : signes digestifs, nerveux, hépatiques et rénaux <u>Complications</u> : respiratoires, choc anaphylactique
Examens complémentaires	Anémie hémolytique, echinocytes Leucogramme de stress Thrombocytopénie et coagulopathie : CIVD Paramètres rénaux et hépatiques modifiés, hyperkaliémie, hypoprotéinémie Hémoglobininurie, hématurie, myoglobininurie	Anémie hémolytique, sphérocytes Hématurie Signes de souffrance hépatique et rénale
Toxicité	Multiorganique, enzymatique	Hémolysine et mécanisme à médiation immune
Traitement	Immobilisation de la zone Traitement symptomatique et de soutien : fonction rénale, coagulation	Retrait du dard Traitement symptomatique, antibiothérapie large spectre
Evolution	Dépend de la zone atteinte et de la précocité de la prise en charge Pronostic sombre quand zone du tronc	Effets persistant plusieurs jours avant rémission

Tableau 42 : Tableau récapitulatif de la toxicité des principaux toxiques responsables d'hémolyse

	Zinc	Oignon et ail
Commémoratifs, anamnèse	Ingestion de corps étranger en zinc ou métal galvanisé ou léchage de crème à l'oxyde de zinc par un chien	Ingestion d'oignon ou d'ail quelle que soit sa forme par un chien, surtout de race Shiba et Akita, ou par un chat (+rare)
Dose	1 g/kg de crème à 40% d'oxyde de zinc 700 mg/kg de métal galvanisé	0,5% du poids vif en une prise 5 g/kg oignon déshydraté chat 15-30 g/kg cru ou bouilli chien
Délai	Variable	Quelques heures à 3 jours
Signes cliniques associés	<u>Faible dose, court terme</u> : topique Troubles digestifs, dépression <u>Forte dose, long terme</u> : objet Anémie, défaillance multiorganique (insuffisance rénale aiguë et hépatocellulaire), troubles nerveux	Troubles digestifs précoces Signes d'anémie, d'hémolyse et d'hypoxie Odeur caractéristique lors d'ingestion récente
Examens complémentaires	Corps étranger à la radiographie Anémie hémolytique, corps de Heinz et eccentrocytes, polychromatophilie Leucocytose neutrophilique Augmentation des paramètres hépatiques et rénaux Hémoglobinurie et bilirubinurie Zincémie > 0,7-2ppm CIVD possible	Anémie hémolytique en 12-24h, avec nadir entre J5 et J9 Corps de Heinz et eccentrocytes en 4-24h avec pic en 48-72h Légère méthémoglobinémie transitoire Leucocytose neutrophilique J6-J9 Hémoglobinurie et marqueurs de souffrance rénale Augmentation bilirubine
Toxicité	Oxydation, inhibition enzymatique +/- rôle d'haptène	Oxydation dose dépendante
Traitement	Elimination de la source Traitement symptomatique et de soutien de la fonction rénale Antiacides, +/- chélateur EDTA Héparinothérapie et transfusion contre CIVD	Elimination de la source Traitement symptomatique : fluidothérapie, transfusion, agents anti-oxydants : NAC, vitamines C et E
Evolution	Crise hémolytique ou défaillance multiorganique parfois fatale Pronostic meilleur si traitement rapide Après décontamination, la zincémie décroît rapidement Complications : pancréatite ou insuffisance rénale	Dépend de l'espèce responsable Assez favorable si prise en charge précoce

III Exemple d'un toxique entraînant un syndrome mixte : le naphthalène

III A Généralités

Le naphthalène est un hydrocarbure aromatique à 2 cycles de formule $C_{10}H_8$, dérivé du pétrole ou du charbon, ou produit lors de la combustion de bois ou de tabac, qui entre dans la composition d'antimites. Ces produits se présentent sous forme de billes, de cristaux ou de flocons de naphthalène ou de paradichlorobenzène (insecticide organochloré), mais le second est deux fois moins toxique que le premier. [9, 44]

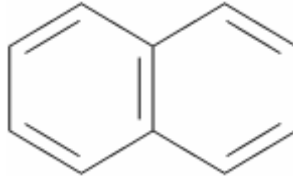


Figure 42 : Formule du naphthalène
D'après [9]

Les intoxications au naphthalène concernent les chats et surtout les chiens. Elles surviennent principalement par voie orale, mais l'exposition transcutanée ou respiratoire provoque également des troubles. [44]

III B Clinique

Les signes cliniques apparaissent dans un délai de quelques heures et persistent plusieurs jours si l'animal ne meurt pas. [9] Les troubles digestifs sont les plus courants, vomissements et anorexie associés à une léthargie, mais des effets hématologiques s'ajoutent chez le chien : les muqueuses sont foncées à cause de la méthémoglobinémie. [9, 44] Plus rarement se développent des crises convulsives, une hépatite dans les 3 à 5 jours, ou une cataracte. [9, 44]

III C Examens complémentaires

Les anomalies hématologiques prédominent : méthémoglobinémie, présence de corps de Heinz et anémie hémolytique aiguë entraînant une hémoglobinurie. [9, 44]

III D Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est celui d'une anémie hémolytique avec corps de Heinz et méthémoglobinémie.

Pour connaître la composition d'un antimite, placer la bille dans un verre d'eau tiède saturée de sel de table, les billes de naphthalène flottent, celles de paradichlorobenzène coulent. Les deux coulent dans l'eau sans sel. [9, 44]

III E Physiopathologie

Chez le rat, la DL_{50} par voie orale du naphthalène est de 1,8 g/kg. [44] Chez le chien, une dose unique de 411 à 1525 mg/kg ou des doses de 263 mg/kg/j de naphthalène pendant 7 jours provoquent une anémie hémolytique. [9, 44] Une bille de 5 g composée à 100% de naphthalène peut donc suffire à provoquer une intoxication. [44]

Le naphthalène est un composé liposoluble qui s'évapore facilement et a une forte odeur. L'absorption digestive est augmentée avec l'ingestion d'un aliment gras. Les billes mettent plusieurs jours pour se dissoudre dans l'estomac et ont une absorption prolongée. Le naphthalène absorbé est distribué aux tissus, surtout le tissu adipeux, les reins, le foie et les poumons. [44]

Le métabolisme est complexe : le métabolite initial, le 1,2-oxyde de naphthalène, est produit dans le foie par les cytochromes P_{450} . Il peut ensuite former des quinones ou époxydes qui causent des dommages cellulaires ou sont conjugués avec le glutathion. Certains métabolites sont sulfo- ou glucurono-conjugués. Les métabolites hydrosolubles sont excrétés principalement dans les urines, mais aussi dans la bile. [44]

III F Traitement

Le traitement est en première intention éliminatoire : les vomissements induits dans les 2 heures ou l'administration de charbon activé et de laxatif (sulfate de magnésium ou de sodium) dans les 24 heures sont utiles car la libération du principe actif est lente. [9, 44]

Lors de crise hémolytique, l'administration de fluides et de bicarbonates (2-3 mEq/kg en IV lente sur plusieurs heures) minimise la précipitation de l'hémoglobine dans les reins et la souffrance rénale associée. [9, 44] Le traitement de la méthémoglobinémie est classique : acide ascorbique, bleu de méthylène ou N-Acétylecystéine. [9, 44] La transfusion sanguine et l'oxygénothérapie lors de dyspnée sont à adapter à l'état de l'animal. [44] Le traitement des troubles digestifs et nerveux est symptomatique : lutte contre les vomissements, l'irritation gastrique et les convulsions. [9, 44, 150]

III G Discussion

Le pronostic est favorable si les signes cliniques sont traités et que le patient ne souffre pas de troubles hépatiques ou d'anémie. Le traitement doit être maintenu jusqu'au retour à la normale de la clinique et des résultats des analyses. [44]

Tableau 43 : Tableau récapitulatif de la toxicité du naphthalène

	Données de la littérature
Commémoratifs, anamnèse	Chien > chat qui joue avec des antimites Ingestion > inhalation, absorption transcutanée
Dose et délai d'apparition	Prise unique 411 à 1525 mg/kg, apparition en quelques heures Ou 263 mg/kg/jour pendant 7 jours
Signes cliniques	Cyanose, léthargie, troubles digestifs Plus rarement : crises convulsives, hépatite, cataracte

Les syndromes hématologiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques :
Etude clinique et synthèse bibliographique

Examens complémentaires	Méthémoglobinémie, anémie hémolytique à corps de Heinz, hémoglobinurie
Traitement	Traitement éliminatoire dans les 24h Traitement symptomatique des troubles observés : soutien fonction rénale, antioxydants
Evolution	Pronostic favorable

CONCLUSION

Ce travail a eu pour but de mettre en évidence les causes les plus fréquentes de toxicité hématologique en France ces dernières années et les modalités d'intoxication. Cependant, il existe de grandes variations dans la sensibilité individuelle et la composition des produits sur le marché évolue sans cesse, si bien qu'une liste exhaustive serait utopique. De surcroît, l'imputabilité reste souvent incertaine. Des données du CNITV, il ressort que l'absorption de chlorates est la première cause de méthémoglobinémie chez le chien, suivie du paracétamol, alors que c'est l'inverse chez le chat. Les premières causes de leucocytose sont l'envenimation ophidienne chez le chien et le paracétamol chez le chat. La griséofulvine est la cause la plus fréquente de leucopénie dans l'espèce féline. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à la fois la première cause toxique de leucopénie et de thrombopénie chez le chien.

Les substances entraînant des syndromes hématologiques d'origine toxique sont nombreuses et ont des mécanismes d'action variés : anémie par défaut de production ou hyperhémolyse, immunosuppression par atteinte médullaire ou destruction à médiation immune périphérique des leucocytes, syndrome hémorragique par thrombopénie centrale ou périphérique, ou par altération des facteurs de coagulation... Certains mécanismes sont élucidés et connus depuis des années, sinon par les propriétaires d'animaux domestiques, du moins par les vétérinaires qui interviennent lors d'intoxication et connaissent les traitements spécifiques ou symptomatiques appropriés. La rémission est possible dans un délai variable et les séquelles rares. D'autres manifestations de toxicité, au contraire, sont imprévisibles et les outils du traitement ont une efficacité limitée. La précocité de la prise en charge est alors d'une importance capitale pour le pronostic. Certains traitements ne sont plus disponibles pour l'usage vétérinaire comme le sérum antivenimeux pour les morsures de vipères, d'autres sont disponibles mais à un prix prohibitif pour un animal de gros format et peu répandus comme les transporteurs d'oxygène pour la prise en charge des anémies, réservés aux chiens (hémoglobine glutamer d'origine bovine : OxyglobineND Biopure). La prévention des intoxications est fondamentale : il convient de sensibiliser les propriétaires de carnivores domestiques aux risques d'effets secondaires ou toxiques des traitements qu'ils administrent à leur animal de compagnie et à ceux, souvent plus insidieux, de « l'automédication ».

Le développement de techniques d'études de l'hématotoxicité in vitro (CFU-GM pour les granulocytes et macrophages, CFU-Mk pour les plaquettes, CFU-E et BFU-E pour les érythrocytes) vise à anticiper ces phénomènes en les mettant en évidence lors des études précliniques des médicaments et à en expliquer les mécanismes. Cependant, il est fondamental de ne pas généraliser les résultats obtenus pour une espèce à une autre, car un produit présentant une certaine innocuité chez l'Homme peut s'avérer extrêmement toxique chez le chien et/ou le chat.

Les syndromes hématologiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques :
Etude clinique et synthèse bibliographique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] CNITV. Fiches informatisées et manuscrites des appels reçus au Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires de Lyon entre 1991 et 2004.
- [2] Ahn AH, Cotter SM : Approach to the anemic patient. Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XI, 1992, Section 6 Haematology, oncology, and immunology, 447-451.
- [3] Allen AL : The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. Can Vet J 2003, **44** (6), 509-510.
- [4] Andress JL, Day TK, Day DG : The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. Vet Surg 1995 **24**, 277-282.
- [5] Atlas of hematology. Andrzej Hellmann, department of hematology, Medical university of Gdansk Pologne. <http://www.hematologica.pl/Atlas3/Angielska/SpisE.htm> (Page consultée le 21 janvier 2007).
- [6] Axxora platform. Site internet de Axxora life sciences Inc. www.axxora.com.
- [217] Banks BEC, Shipolini RA : Chemistry and pharmacology of honey bee venom. Venoms of the Hymenoptera. Editor Pick T, London academic press. 1986, 329-416.
- [7] Bauer MC, Weiss DJ, Perman V : Hematologic alterations in adult cats fed 6 or 12% propylene glycol. Am J Vet Res 1991, **53** (1), 69-72.
- [8] Beale KM, Altman D, Clemmons RR *et al* : Systemic toxicosis associated with azathioprine administration in domestic cats. Am J Vet Res 1992, **53** (7), 1236-1240.
- [9] Beasley V : Methemoglobin Producers. Veterinary Toxicology, International Veterinary Information Service, Ithaca NY, 1999, www.ivis.org.
- [10] Beasley V : Toxicants that affect peripheral circulation and/or that may cause reduced lactation. Veterinary Toxicology, 1999, www.ivis.org.
- [11] Beasley V : Toxicants with mixed effects on the central nervous system. Veterinary Toxicology, 1999, www.ivis.org.
- [12] Beritic T : Studies on Schmauch bodies. I. The incidence in normal cats (*Felis domestica*) and the morphologic relationship to Heinz bodies. Blood 1965, **25** (6), 999-1008.
- [13] Bourdoiseau G, Cadoré JL : Eosinophile et éosinophilie. Point Vét 1993, **25** (154), 289-297.
- [14] Bradberry SM, Aw TC, Williams NR *et al* : Occupational methaemoglobinaemia. Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. Toxicol Rev 2003, **22** (1), 13-27.
- [15] Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA : Glyphosate poisoning. Toxicol Rev 2004, **23** (3), 159-167.
- [16] Site internet British reptiles, an online fieldguide. www.onewildworld.co.uk/reptiles/native.htm.
- [17] Brown F : Paracetamol poisoning in cats. Vet Rec 1985, **116** (10), 275-276.
- [18] Brown R, Rogers KS : Neutropenia in dogs and cats : A retrospective study of 261 cases. J Am Anim Hosp Assoc 2001, **37**, 131-139.
- [19] Bruning-Fann CS, Kaneene JB : The effects of nitrate, nitrite, and N-nitroso compounds on animal health. Vet Hum Toxicol 1993, **35** (3), 237-253.

- [20] Burgat V, Pinault L, Cabrit *et al* : Diagnostic et traitement du saturnisme chez le chien. Rec Med Vet 1995, **171** (2/3), 153-158.
- [21] Burns PM : Venomous bites and stings. Ettinger SJ, Feldman EC, Textbook of Veterinary Internal Medicine 6th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, Vol 1, Chap 67, 246-250.
- [22] Caldin M, Carli E, Furlanella L *et al* : A retrospective study of 60 cases of eccentrocytosis in the dog. Vet Clin Pathol 2005, **34** (3), 224-231.
- [23] Campbell A, Chapman M : Handbook of poisoning in dogs and cats, Blackwell science 2000. Cats. Paracetamol 31-38.
- [24] Campbell A, Chapman M : Handbook of poisoning in dogs and cats. Blackwell science 2000. Dogs Hymenoptera 145-147.
- [25] Campbell A, Chapman M : Handbook of poisoning in dogs and cats, Blackwell science 2000. Dogs. Paracetamol 205-211.
- [26] Campbell A, Chapman M : Handbook of poisoning in dogs and cats. Blackwell science 2000. Dogs Vipera berus/European adder 254-257.
- [27] Caro C : Contribution à l'étude expérimentale de la zincémie chez le chien. Th D ENVT 1989 n°30842.
- [28] Centre Antipoisons belge, Belgisch Antigifcentrum. Site du centre antipoisons belge. <http://www.poissoncentre.be/>.
- [29] Chabre B : Methémoglobine, corps de Heinz et paracétamol chez un chat. L'Action Vétérinaire 1991, **1171**, 19-22.
- [30] Chamberlain DM : Thrombocytopenia caused by hyperestrogenemia. Mod Vet Pract, 1 avril 1958, Case histories 58-59.
- [31] Site internet de la Chemical heritage foundation (CHF). www.chemheritage.org.
- [32] Site internet de Chemical LAND21 for worldwide chemicals and plastics solutions. www.chemicalland21.com.
- [33] Christopher MM: Relation of endogenous Heinz bodies to disease and anemia in cats : 120 cases (1978-1987). J Am Vet Med Assoc 1989, **194** (8), 1089-1095.
- [34] Christopher MM : Disorders of feline red blood cells. Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, 2000, Section 6 Haematology, oncology, and immunology, 421-424.
- [35] Christopher MM, Perman V, Eaton JW : Contribution of propylene glycol-induced Heinz body formation to anemia in cats. J Am Vet Med Assoc 1989, **194** (8), 1045-1056.
- [36] Christopher MM, White JG, Eaton JW : Erythrocyte pathology and mechanisms of Heinz Body-mediated hemolysis in cats. Vet Pathol 1990, **27**, 299-310.
- [37] Cloet-Chabre B, Poitout-Bélissent F : Corps de Heinz et eccentrocytes. PMCAC 2002, **37**, 393-395.
- [38] Cope RB : Toxicology Brief : Allium species poisoning in dogs and cats. Veterinary Medicine Aug 1, 2005. <http://www.vetmedpub.com/>.
- [39] Cornell university college of veterinary medicine. Site internet de l'université de Cornell. Département de médecine des populations et des sciences diagnostiques. Section : animal health diagnostic center. (Page consultée le 1er février 2007) www.diaglab.vet.cornell.edu/.

- [216] Cribb AE : Idiosyncratic reactions to sulfonamides in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1989, **195** (11), 1612-1614.
- [40] Crosby WH: Normal function of the spleen relative to red blood cells : a review. *Blood* 1959, **14** (4), 399-408.
- [41] Cullison RF : Acetaminophen toxicosis in small animals : clinical signs, mode of action, and treatment. *Compend Cont Educ* 1984, **6** (4), 315-320.
- [42] Danesi R, Del Tacca M : Hematologic toxicity of immunosuppressive treatment. *Transplant Proc* 2004, **36** (3), 703-704.
- [43] Davis MR : Paracetamol poisoning in a cat. *Vet Rec* 1985, **11** (8), 223.
- [44] De Clementi C : Toxicology Brief: Moth repellent toxicosis. *Veterinary Medicine* Jan 1, 2005. <http://www.vetmedpub.com/>.
- [45] Delcueilierie F, Pigny JP : Quel est votre diagnostic ? *Le Point Vétérinaire* 1992, **23** (142), 103-104.
- [46] Derivaux J, Liégeois F : Poisons inorganiques. *Toxicologie vétérinaire*, 1962, 96-97.
- [47] Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France. 13^{ème} édition. Les éditions du Point Vétérinaire 2005.
- [48] Dictionnaire Vidal. Edition 2006. Site internet <http://www.vidal.fr>.
- [49] Edwards CM, Belford CJ : Six cases of Heinz body haemolytic anaemia induced by onion and/or garlic ingestion. *Aust Vet Practit* 1996, **26** (1), 18-22.
- [50] Eibert M, Lewis DC : Evaluation of the feline erythron in health and disease. *Compend Contin Educ* 1997, **19** (3), 335-346.
- [51] Feldman BF, Thomason KJ, Jain NC : Quantitative platelet disorders. *Vet Clin North Am* 1988, **18** (1), 35-50.
- [52] Fernandez FR, Davies AP, Teachout DJ *et al* : Vitamin K-induced Heinz body formation in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 1984, **20**, 711-720.
- [53] Finco DR, Duncan JR, Schall WD *et al* : Acetaminophen toxicosis in the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1975, **166** (5), 469-472.
- [54] Firth A : Treatment used in small animal toxicoses. Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, 2000, Section 3 Toxicologic disorders, 207-211.
- [55] Fromont E, Callait-Cardinal MP : Les reptiles. *Zoologie appliquée*, septembre 2003, ENVL scbev.vet-lyon.fr/ens/para/ensgt/FichiersCoursZoo/s33Reptiles.ppt.
- [56] Gaunt SD, Baker DL, Green RA : Clinicopathologic evaluation of N-acetylcysteine therapy in acetaminophen toxicosis in the cat. *Am J Vet Res* 1981, **42** (11), 1982-1984.
- [57] Gfeller RW, Messonnier SP : Handbook of small animal toxicology and poisoning, Mosby 1997. Acetaminophen and phenacetin 66-69.
- [58] Gfeller RW, Messonnier SP : Handbook of small animal toxicology and poisoning, Mosby 1997. Section 2 : Toxic drugs and chemicals. Aspirin (acetylsalicylic acid, salicylate) 89-93.
- [59] Gfeller RW, Messonnier SP : Handbook of small animal toxicology and poisoning, Mosby 1997. Section 2 : Toxic drugs and chemicals. Hymenoptera 154-156.

- [60] Gfeller RW, Messonnier SP : Handbook of small animal toxicology and poisoning, Mosby 1997. Section 2 : Toxic drugs and chemicals. Methemoglobinemia 181-183.
- [61] Gfeller RW, Messonnier SP : Handbook of small animal toxicology and poisoning, Mosby 1997. Section 2 : Toxic drugs and chemicals. Onion and garlic toxicity 197-198.
- [62] Gfeller RW, Messonnier SP : Handbook of small animal toxicology and poisoning, Mosby 1997. Section 2 : Toxic drugs and chemicals. Pit vipers 223-229.
- [63] Gfeller RW et Messonnier SP : Handbook of small animal toxicology and poisoning, Mosby 1997. Section 2 : Toxic drugs and chemicals. Zinc 264-267.
- [64] Giger U : Hereditary erythrocyte disorders. Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, 2000, Section 6 Haematology, oncology, and immunology, 414-420.
- [65] Gounari A : Principales intoxications du chien dans les jardins. Th D ENVT 2006 n°062.
- [66] Grindem CB : Infectious and immune-mediated thrombocytopenia. Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XIII, 2000, Section 6 Haematology, oncology, and immunology, 438-442.
- [67] Guelfi JF : Effets des hormones sur l'érythropoïèse et sur la myélopoïèse. PMCAC 1983, 18 (2), 51-53.
- [68] Guillaumin J : Envenimation ophidienne chez le chien. Que faire lors d'une morsure de vipère chez un chien ? Point Vet 2003, 238, p7.
- [69] Hammond GM, Loewen ME, Blakley BR : Diagnosis and treatment of zinc poisoning in a dog. *Vet Hum Toxicol* 2004, **46** (5), 272-275.
- [70] Handagama P, Feldman BF : Thrombocytopenia and drugs. *Vet Clin North Am* 1988, **18** (1), 51-65.
- [71] Harvey JW : Methemoglobinemia and Heinz-body hemolytic anemia. Bonagura JD, Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Section 6 Haematology, oncology, and immunology. 443-446.
- [72] Harvey JW, French TW, Senior DF : Hematologic abnormalities associated with chronic acetaminophen administration in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986, **189** (10), 1334-1335.
- [73] Harvey JW, Kaneko JJ : Mammalian erythrocyte metabolism and oxidant drugs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977, **42**, 253-261.
- [74] Harvey JW, Rackear D: Experimental onion-induced hemolytic anemia in dogs. *Vet Pathol* 1985, **22**, 387-392.
- [75] Harvey JW, Sameck JH, Burgard FJ : Benzocaine-induced methemoglobinemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1979, **175** (11), 1171-1175.
- [76] Haskell SRR, Payne M, Webb A *et al* : Antidotes in food animal practice. *J Am Vet Med Assoc* 2005, **226** (6), 884-887.
- [77] Hébert F : Guide pratique de médecine interne canine et féline. Editions Med'com. Chapitre III : Tableaux étiologiques Anémie 268-270.
- [78] Hébert F : Guide pratique de médecine interne canine et féline. Editions med'com. 2002. Tableaux étiologiques : Basophilie 271.
- [79] Hébert F : Guide pratique de médecine interne canine et féline. Editions med'com. 2002. Tableaux étiologiques : Eosinopénie, éosinophilie 288.

- [80] Hébert F : Guide pratique de médecine interne canine et féline. Editions med'com. 2002. Tableaux étiologiques : lymphocytose, lymphopénie 318-319.
- [81] Hébert F : Guide pratique de médecine interne canine et féline. Editions med'com. 2002. Tableaux étiologiques : Neutropénie, neutrophilie 329.
- [82] Hébert F : Guide pratique de médecine interne canine et féline. Editions med'com. 2002. Tableaux étiologiques : Monocytose 329.
- [83] Hébert F : Guide pratique de médecine interne canine et féline. Editions med'com, 2002. Tableaux étiologiques : Thrombocytopénie 347.
- [84] Helton KA, Nesbitt GH, Caciolo PL : Griseofulvin toxicity in cats : literature review and report of seven cases. J Am Anim Hosp Assoc 1986, **22**, 453-458.
- [85] Hickman MA, Rogers QR, Morris JG : Effect of diet on Heinz body formation in kittens. Am J Vet Res 1990, **50** (3), 475-478.
- [86] Hill AS, O'Neill S, Rogers QR *et al* : Antioxidant prevention of Heinz body formation and oxidative injury in cats. Am J Vet Res 2001, **62** (3), 370-374.
- [87] Hjelle JJ, Grauer GF : Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc 1986, **188** (7), 742-746.
- [88] Houston DM, Myers SL : A review of Heinz-Body anemia in the dog induced by toxins. Vet Hum Toxicol 1993, **35** (2), 158-161.
- [89] Imperial College London, department of chemistry. Paracetamol (Acetaminophen). http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/mim/drugs/html/paracet_text.htm.
- [90] International programme on chemical safety (IPCS). Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations : chloramphenicol. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v23je02.htm>.
- [91] Iyaniwura T : Snake venom constituents : Biochemistry and toxicology (Part 1). Vet Hum Toxicol 1991, **33** (5), 468-474.
- [92] Iyaniwura T : Snake venom constituents : Biochemistry and toxicology (Part 2). Vet Hum Toxicol 1991, **33** (5), 475-479.
- [93] Jain NC, Keeton KS : Scanning electron microscopy of Heinz bodies in feline erythrocytes. Am J Vet Res 1975, **36** (12), 1691-1695.
- [94] Joguet A : Intoxications des carnivores domestiques par les AINS à usage humain. étude bibliographique et épidémiologique d'après les données du CNITV de Lyon entre 1991 et 1998. Th D ENVT 2000 n° 37818.
- [95] Jones AL, Prescott LF : Unusual complications of paracetamol poisoning. QJMed 1997, **90**, 161-168.
- [96] Jones RD, Baynes RE, Nimitz CT : Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats : 240 cases (1989-1990). J Am Vet Med Assoc 1992, **201** (3), 475-477.
- [97] Jongh O : Les variations quantitatives de la population leucocytaire sanguine. Point Vét 1993, **25** (154), 277-284.
- [98] Judson DG : Paracetamol poisoning in cats. Vet Rec 1985, **116** (13), 355.
- [99] Kammerer M : Intoxication par les herbicides à base de glyphosate. Rec Méd Vét 1995, **171** (2/3), 149-152.

- [100] Keck G : Chloramphénicol : antibiotique à risque ? Rec Méd Vet 1981, **157** (6), 507-513.
- [101] Klein C : Les hydrocarbures, leurs dérivés et les alcools rencontrés lors d'intoxications domestiques chez le chat. Etude épidémiologique d'après les données du CNITV d'Alfort de 1992 à 1997. Th D ENVA 2001 n°38278.
- [102] Kobayashi K : Onion poisoning in the cat. Feline practice 1981, **11** (1), 22-27.
- [103] Kohn B, Goldschmidt MH, Hohenhaus AE *et al* : Anemia, splenomegaly, and increased osmotic fragility of erythrocytes in Abyssian and Somali cats. J Am Vet Med Assoc 2000, **217** (10), 1483-1491.
- [104] Kolf-Clauw M, Keck G : L'intoxication par le paracétamol chez les carnivores. PMCAC 1992, **27** (4), 569-577.
- [105] Kore AM : Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1990, **20** (2), 419-430.
- [106] Kore AM : Over-the-counter analgesic drug toxicoses in small animals. Veterinary medicine feb 1997, 158-165.
- [107] Kunkle GA, Meyer DJ : Toxicity of high doses of griseofulvin in cats. J Am Vet Med Assoc 1987, **191** (3), 322-323.
- [108] Laboratoires Bayer. L'espace web des espaces verts. Fiche de données de sécurité du 11.09.2006.[http://www.club-vert.com/bayer/cropscience/bcsclubvert.nsf/files/ProdPDF/\\$file/canyon-fds.pdf](http://www.club-vert.com/bayer/cropscience/bcsclubvert.nsf/files/ProdPDF/$file/canyon-fds.pdf).
- [109] Latimer KS, Inglesby HB, Clarkson WD *et al* : Zinc-induced hemolytic anemia caused by ingestion of pennies by a pup. J Am Vet Med Assoc 1989, **195** (1), 77-80.
- [110] Latimer KS, Meyer DJ : Leukocytes in health and disease. Ettinger SJ, Feldman EC, Textbook of veterinary internal medicine, 6^{ème} édition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005. Diseases of blood cells, lymph nodes, and spleen, 2181-2224.
- [111] Lecomte R : Hyperoestrogénisme spontané ou iatrogène et ses répercussions cliniques ou hématologiques. PMCAC 1983, **18** (2), 55-58.
- [112] Ledieu D : Les granulocytes neutrophiles et leurs variations chez le chien et le chat. NPV fév-mars 2004, 21-26.
- [113] Ledieu D : Les granulocytes basophiles et les mastocytes et leurs variations chez le chien et le chat. NPV fév-mars 2004, 29-30.
- [114] Ledieu D : Les monocytes et leurs variations chez le chien et le chat. NPV fév-mars 2004, 31-32.
- [115] Ledieu D : Les lymphocytes et leurs variations chez le chien et le chat. Nouveau Praticien Vétérinaire fév-mars 2004, 33-35.
- [116] Lee KW, Yamato O, Tajima M *et al* : Hematologic changes associated with the appearance of eccentrocytes after intragastric administration of garlic extract to dogs. Am J Vet Res 2000, **61** (11), 1446-1450.
- [117] Legendre AM : Estrogen-induced bone marrow hypoplasia in a dog. J Amer Anim Hosp Assoc 1976, **12**, 525-527.
- [118] Liao YP, Hung DZ, Yang DY : Hemolytic anemia after methylene blue therapy for aniline-induced methemoglobinemia. Vet Hum Toxicol 2002, **44** (1), 19-21.

- [119] Lorenzana RM : Paracetamol poisoning in cats. *Vet Rec* 1985, **117** (6), 135.
- [120] Lowenstine LJ, Ling GV, Schalm OW : Exogenous estrogen toxicity in the dog. *The California veterinarian* août 1972, 14-19.
- [121] Lubin A, Desforges J : Effect of Heinz bodies on red cell deformability. *Blood* 1972, **39** (5), 658-665.
- [122] Lucroy MD, Madewell BR : Clinical outcome and disease associated with extreme neutrophilic leukocytosis in cats : 104 cases (1991-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2001, **218** (5), 736-739.
- [123] Luttgen PJ, Whitney MS, Wolf AM *et al* : Heinz body hemolytic anemia associated with high plasma zinc concentration in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1990, **197** (10), 1347-1350.
- [124] MacNaughton SM : Acetaminophen toxicosis in a Dalmatian. *Can Vet J* 2003, **44** (2), 142-144.
- [125] Maede Y, Hoshino T, Inaba M *et al* : Methionine toxicosis in cats. *Am J Vet Res* 1987, **48** (2), 289-292.
- [126] Mallem M, Gogny M : Principe actif : le cyclophosphamide, *Nouveau Praticien Vétérinaire* 16, Les anomalies de la lignée blanche, 2004, 67-68.
- [127] Malley AD : Paracetamol poisoning in a cat. *Vet Rec* 1987, **121** (22), 528.
- [128] Mariani CL, Fulton RB Jr : Atypical reaction to acetaminophen intoxication in a dog. *Journal-of-Veterinary-Emergency-and-Critical-Care* 2001, **11** (2), 123-126.
- [129] Médaille C, Chabre-Cloet B : Principales affections hématologiques. *PMCAC* 1999, **34**, 321-328.
- [130] Merola V, Dunayer E : Toxicology Brief: The 10 most common toxicoses in cats. *Veterinary Medicine* Jun 1, 2006. <http://www.vetmedpub.com/>.
- [131] Merola V, Dunayer E : Toxicology Brief: The 10 most common toxicoses in dogs. *Veterinary Medicine* Jun 1, 2006. <http://www.vetmedpub.com/>.
- [132] Meurs KM, Breitschwerdt EB : CVT update : Zinc toxicity. Bonagura JD, Kirk's *Current Veterinary Therapy XII*, 1995, Section 3 Toxicologic disorders, 238-239.
- [133] Miura N, Sasaki N, Ogawa H *et al* : Bone marrow hypoplasia induced by administration of estradiol benzoate in male beagle dog. *Jpn J Vet Sci* 1985, **47** (5), 731-739.
- [134] Murphy LA, Gwaltney-Brant SM, Albretsen JC *et al* : Toxicologic agents of concern for search-and-rescue dogs responding to urban disasters. *J Am Vet Med Assoc* 2003, **222** (3), 296-304.
- [135] Noble SJ, Armstrong PJ : Bee sting envenomation resulting in secondary immune-mediated hemolytic anemia in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999, **214** (7), 1026-1027.
- [136] Northrup NC, Rassnick KM, Snyder LA *et al* : Neutropenia associated with vincristine and L-asparaginase induction chemotherapy for canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 2002, **16** (5), 570-575.
- [137] Ogawa E *et al* : *In vitro* studies on the breakdown of canine erythrocytes exposed to the onion extract. *Jpn J Vet Sci* 1985, **47** (5), 719-729.

- [138] Ohno H, Nomura M and Watanabe K : A possible mechanism of Heinz body hemolytic anemia induced by DQ-2511, a new gastroprokinetic drug, in dogs. *Fundam Appl Toxicol* 1996, **32** (2), 269-277.
- [139] Owens JG, Dorman DC : Common household hazards for small animals. *Veterinary medicine* feb 1997, 140-148.
- [140] Owens JG, Dorman DC: Drug poisoning in small animals. *Veterinary medicine* feb 1997, 149-156.
- [141] Papich MG : Toxicoses from over-the-counter human drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1990, **20** (2), 431-451.
- [142] Penny RHC : Practical haematology for the small animal clinician. *J Small Anim Pract* 1978, **19**, 479-492.
- [143] Penny RHC, Carlisle CH, Prescott CW *et al* : Effects of chloramphenicol on the haematopoietic system of the cat. *Br Vet J* 1967, **123** (4), 145-152.
- [144] Penny RHC, Carlisle CH, Prescott CW *et al* : Effects of aspirin (acetylsalicylic acid) on the haemopoietic system of the cat. *Br Vet J* 1967, **123** (4), 154-161.
- [145] Penny RHC, Carlisle CH, Prescott CW *et al* : Further observations on the effect of chloramphenicol on the haematopoietic system of the cat. *Br Vet J* 1970, **126** (9), 453-458.
- [146] Peterson ME, Hurvitz AI, Leib MS *et al* : Propylthiouracil-associated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and antinuclear antibodies in cats with hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 1984, **184** (7), 806-808.
- [147] Site internet de l'unité de toxicologie et de pharmacologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. <http://pharmtox.free.fr>.
- [148] Pineau X, Buronfosse F, Queffelec S : Pharmacovigilance neutropénies iatrogènes chez le chien et le chat. *NPV* fév-mars 2004, 42-44.
- [149] Pineau X, Romanoff C : Envenimations des carnivores domestiques. *Rec Méd Vét* 1995, **171** (2/3), 183-192.
- [150] Plumb DC : *Veterinary drug handbook*. 2nd edition. Pocket edition. PharmaVet publishing 1995.
- [151] Rebar AH, MacWilliams PS, Feldman BF *et al* : . Basophils: Overview, Quantity, Morphology. *A Guide to Hematology in Dogs and Cats*, Teton NewMedia, Jackson WY 2005. www.ivis.org.
- [152] Rebar AH, MacWilliams PS, Feldman BF *et al* : Eosinophils: Overview, Quantity, Morphology. *A Guide to Hematology in Dogs and Cats*, Teton NewMedia, Jackson WY 2005. www.ivis.org.
- [153] Rebar AH, MacWilliams PS, Feldman BF *et al* : Erythrocytes : Overview, Morphology, Quantity. *A Guide to Hematology in Dogs and Cats*, Teton NewMedia, Jackson WY 2005. www.ivis.org.
- [154] Rebar AH, MacWilliams PS, Feldman BF *et al* : Lymphocytes: Overview, Quantity, Morphology. *A Guide to Hematology in Dogs and Cats*, Teton NewMedia, Jackson WY, 2005. www.ivis.org.
- [155] Rebar AH, MacWilliams PS, Feldman BF *et al* : Monocytes: Overview, Quantity, Morphology. *A Guide to Hematology in Dogs and Cats*, Teton NewMedia, Jackson WY, 2005. www.ivis.org.

- [156] Rebar AH, MacWilliams PS, Feldman BF *et al* : Neutrophils: Overview, Quantity, Morphology. A Guide to Hematology in Dogs and Cats, Teton NewMedia, 2005. www.ivis.org.
- [157] Rebar AH, MacWilliams PS, Feldman BF *et al* : Platelets : Overview, Morphology, Quantity, Platelet Function Disorders (Thrombocytopathia or Thrombopathia). A Guide to Hematology in Dogs and Cats, Teton NewMedia, Jackson WY 2005. www.ivis.org.
- [158] Rifkind RA : Heinz body anemia-an ultrastructural study. II. Red cell sequestration and destruction. Blood 1965, **26** (4), 433-448.
- [159] Rifkind RA, Danon D : Heinz body anemia-an ultrastructural study. I. Heinz body formation. Blood 1965, **25** (6), 885-896.
- [160] Robertson JE, Christopher MM, Rogers QR : Heinz body formation in cats fed baby food containing onion powder. J Am Vet Med Assoc 1998, **212** (8), 1260-1266.
- [161] Roder D, Veterinary toxicology 2001 Ed The practical veterinarian. Section 4 Alphabetical listing of common veterinary toxins. Acetaminophen 65-69.
- [162] Roder D, Veterinary toxicology 2001 Ed The practical veterinarian. Alphabetical listing of common veterinary toxins. Allium (Onion intoxication) 76-79.
- [163] Roder D, Veterinary toxicology 2001 Ed The practical veterinarian. Section 4 Alphabetical listing of common veterinary toxins. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) General 212-219.
- [164] Roder D, Veterinary toxicology 2001 Ed The practical veterinarian. Section 5 Therapeutic approach to the poisoned veterinary patient. Specific antidotes 335-365.
- [165] Roder D, Veterinary toxicology 2001 Ed The practical veterinarian. Section 4 Alphabetical listing of common veterinary toxins. Venomous reptiles 295-300.
- [166] Roder D, Veterinary toxicology 2001 Ed The practical veterinarian. Section 4 Alphabetical listing of common veterinary toxins. Zinc 307-310.
- [167] Russell FE : Snake venom poisoning. Vet Hum Toxicol 1991, **33** (6), 584-586.
- [168] Savary-Bataille K : Conduite diagnostique face à une anémie. Point Vet oct 2002, 229, 50-53.
- [169] Savary-Bataille K : Conduite diagnostique face à une thrombopénie. Point Vet 240, Nov 2003, 40-43.
- [170] Savides MC, Oehme FW, Leipold HW : Effects of various antidotal treatments on acetaminophen toxicosis and biotransformation in cats. Am J Vet Res 1985, **46** (7), 1485-1488.
- [171] Scellier C : Les effets secondaires des médicaments sur les paramètres et constituants hématologiques du chien et du chat. Th D ENVET 1998 n 21022.
- [172] Schalm OW : Laboratory notes from the department of clinical pathology, School of veterinary medicine, Davis, California : Eosinophilia in canine diseases. Calif Vet juil août 1966, 11-29.
- [173] Schalm OW : Heinz body hemolytic anemia in the cat. Feline practice nov 1977, 30-33.
- [174] Schalm OW : Methylene blue induced Heinz body hemolytic anemia in a dog. Canine Practice 1978, **5** (2), 20-25.

- [175] Schelchter RD, Schalm OW, Kaneko JJ : Heinz body hemolytic anemia associated with the use of urinary antiseptics containing methylene blue in the cat. J Am Vet Med Assoc 1973, **162** (1), 37-44.
- [176] Schlesinger DP : Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. Can Vet J 1995, **36**, 515-517.
- [177] Schubert TA: Salicylate-induced seizures in a dog. J Am Vet Med Assoc 1984, **185** (9), p1000.
- [178] Shalev O, Leida MN, Hebbel RP *et al* : Abnormal erythrocyte calcium homeostasis in oxidant-induced hemolytic disease. Blood 1981, **58** (6), 1232-1235.
- [179] Shaw N, Burrows CF, King RR : Massive gastric hemorrhage induced by buffered aspirin in a greyhound . J Am Anim Hosp Assoc 1997, **33**, 215-219.
- [180] Shelly SM : Causes of canine pancytopenia. Compend Contin Educ Pract Vet 1988, **10** (1), 9-16.
- [181] Smith EA, Oehme FW : A review of selected herbicides and their toxicities. Vet Hum Toxicol 1991, **33** (6), 598-608.
- [182] Site de l'association de protection et d'étude de l'herpétofaune de France. Société herpétologique de France. www.societeherpetologiquedefrance.asso.fr/.
- [183] Solter P, Scott R : Onion ingestion and subsequent Heinz body anemia in a dog : a case report. J Am Anim Hosp Assoc 1987, **23**, 544-546.
- [184] St Omer VV, McKnight ED : Acetylcysteine for treatment of acetaminophen toxicosis in the cat. J Am Vet Med Assoc 1980, **176** (9), 911-913.
- [185] Stallbaumer M : Onion poisoning in a dog. Vet Rec 1981, 523-524.
- [186] Site de l'université de Tulane. <http://studentweb.tulane.edu>.
- [187] Sumano H, De Vizcaya A : Tolerance and clinical evaluation of piroxicam in dogs. Canine practice 1996, **21** (5), 16-19.
- [188] Thursby-Pelham C : Peculiar drug poisonings in pets. In Practice nov/dec 1996, 478-487.
- [189] Tilley LP, Smith FWK Jr : The 5-minutes veterinary consult canine and feline. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins 2004. Anemia 66-77.
- [190] Tilley LP, Smith FWK Jr : The 5-minutes veterinary consult canine and feline. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins 2004. Eosinophilia and basophilia 408-409.
- [191] Tilley LP, Smith FWK Jr : The 5-minutes veterinary consult canine and feline. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins 2004. Lymphocytosis-lymphopenia 786-791.
- [192] Tilley LP, Smith FWK Jr : The 5-minutes veterinary consult canine and feline. 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins 2004. Thrombocytosis 1266-1267.
- [193] Torrance AG, Fulton RB : Zinc-induced hemolytic anemia in a dog. J Am Vet Med Assoc 1987, **191** (4), 443-444.
- [194] Trumel C, Bourges-Abella N, Diquelou A : Syndrome anémique en hématopathologie. Encyclopédie Vétérinaire (Elsevier SAS). Biologie clinique, 0100, 2004, 17p.
- [195] Van Furth R, Gassmann AE, Diesselhoff-Den Dulk MM : The effect of azathioprine (IMURAN) on the cell cycle of promonocytes and the production of monocytes in the bone marrow. J Exp Med 1975, **141** (3), 531-546.

- [196] Verstegen J, de Coster R, Brasseur M : Influence des œstrogènes sur les constantes sanguines chez la chienne. *Ann Méd Vét* 1981, **125**, 397-403.
- [197] Villar D, Buck WB, Gonzalez JM : Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. *Vet Hum Toxicol* 1998, **40** (3), 156-162.
- [198] Volmer PA, Roberts J, Meerdink GL : Anuric renal failure associated with zinc toxicosis in a dog. *Vet Hum Toxicol* 2004, **46** (5), 276-278.
- [199] Walker PD : Paracetamol poisoning in cats. *Vet Rec* 1985, **116** (11), 301.
- [200] Wallace KP, Center SA, Hickford FH *et al* : S-adenosyl-L-methionine (SAME) for the treatment of acetaminophen toxicity in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002, **38**, 246-254.
- [201] Weiser MG : Erythrocytes and associated disorders. 2145-2180. Ettinger SJ, Feldman EC, *Textbook of veterinary internal medicine*, 6^{ème} édition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.
- [202] Werner LL, Bright JM : Drug-induced immune hypersensitivity disorders in two dogs treated with trimethoprim sulfadiazine : Cas reports and drug challenge studies. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983, **19**, 783-790.
- [203] Werner LL, Gorman NT : Immune-mediated disorders of cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1984, **14** (5), 1039-1064.
- [204] Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD: Methemoglobinemia : Etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999, **34** (5), 646-656.
- [205] Wright RO, Magnani B, Shannon MW *et al* : Acetylcysteine Reduces Methemoglobin in Vitro. *Annals of Emergency Medicine* 1996, **28** (5), 499-503.
- [206] Université de Montpellier, G Gomez, Sciences physiques et chimiques fondamentales et appliqués. Abécédaire de chimie organique.
<http://pedagogie.ac-montpellier.fr:8080/Disciplines/scphysiques/academie/ABCDorga/>.
- [207] Site internet de l'université de Montréal, Faculté de médecine vétérinaire. Service de diagnostic. Section matériel pédagogique. Cas d'hématologie. (Page consultée le 1er février 2007) www.medvet.umontreal.ca/.
- [208] Site internet de l'université de Würzburg. www.pharmazie.uni-wuerzburg.de.
- [209] Site internet de l'université de biochimie de Zurich. www.bioc.unizh.ch.
- [210] Wikipedia, the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/>.
- [211] Yamato O, Hayashi M, Yamasaki M *et al* : Induction of onion-induced haemolytic anaemia in dogs with sodium n-propylthiosulphate. *Vet Rec* 1998, **28**, 216-219.
- [212] Yamato O, Kasai E, Katsura S *et al* : Heinz body hemolytic anemia with eccentrocytosis from ingestion of chinese chive (*Allium tuberosum*) and garlic (*Allium sativum*) in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005, **41**, 68-73.
- [213] Yamato O, Maede Y : Susceptibility to onion-induced hemolysis in dogs with hereditary high erythrocyte reduced glutathione and potassium concentrations. *Am J Vet Res* 1992, **53** (1), 134-137.
- [214] Yeary RA, Brant RJ : Aspirin dosages for the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1975, **167** (1), 63-64.
- [215] Yeary RA, Swanson W : Aspirin dosages for the cat. *J Am Vet Med Assoc* 1973, **163** (10), 1177-1178.

Les syndromes hématologiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques :
Etude clinique et synthèse bibliographique

ANNEXES

ANNEXE I : Les modifications de numération formule sanguine, répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

CHAT

Les molécules n'ayant fait l'objet que d'un seul appel en 13 ans ont été enlevées.

Toxique	Nombre d'appels	Pourcentage des 1351 appels
Anticoagulant NP	273	20,21
Toxique NP	118	8,74
Paracétamol	71	5,26
Acide acétylsalicylique (AINS)	28	2,07
Glyphosate (herbicide)	24	1,78
Plomb	23	1,7
Insecticide ou acaricide NP	22	1,63
Chloralose (raticide)	18	1,33
Chlorophacinone (AVK 1 ^{ère} génération)	18	1,33
Maladie virale	17	1,25
Bromadiolone (AVK 2 ^{ème} génération)	16	1,18
Plante NP	15	1,1
Chlorate (désherbant)	13	0,96
Dieffenbachia (famille des Aracées)	11	0,81
Cyperméthrine (pyréthrinaïde de synthèse)	10	0,73
Ficus d'appartement (famille des Moracées)	9	0,66
Engrais mixte (NPK : azote, acide phosphorique, potasse)	9	0,66
Ibuprofène (AINS)	8	0,6
Détergent NP	8	0,6
Griséofulvine (antiparasitaire)	8	0,6
Paradichlorobenzène (antimite)	7	0,5
White spirit	7	0,5
Yucca (plante vivace, famille Agavaceae)	7	0,5
2,4 D (acide 2,4-dichlorophénoxyacétique : herbicide)	7	0,5
Cuivre (sulfate)	7	0,5
Propiconazole	6	0,4
Herbicide NP	6	0,4
Difénacoum (AVK 2 ^{ème} génération)	6	0,4
Diuron	6	0,4
Tétraméthrine	6	0,4
Inhibiteur des cholinestérases	6	0,4
Aminotriazole	6	0,4
Dicofol	6	0,4
Vipère	6	0,4
Ethylène glycol	6	0,4
Fuئل / Mazout / Gasoil	6	0,4

Les syndromes hématologiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques :
Etude clinique et synthèse bibliographique

Traumatisme	5	0,37
Perméthrine	5	0,37
Spathiphyllum (famille des Aracées)	5	0,37
Cyfluthrine	5	0,37
Propoxur	5	0,37
Bleu de méthylène	5	0,37
Solvant NP	5	0,37
Pyréthriinoïde NP	5	0,37
Rongeur	5	0,37
Triclopyr	5	0,37
Rodenticide NP	4	0,3
Argile	4	0,3
Gui	4	0,3
Métaldéhyde	4	0,3
Fougère d'appartement	4	0,3
Répulsif NP	4	0,3
Colles diverses	4	0,3
Pipéronyl Butoxide	4	0,3
Vitamine D3	4	0,3
Chlorpyrifos (organophosphorés)	4	0,3
Maladie parasitaire	4	0,3
Roténone (insecticide végétal)	4	0,3
Laurier rose (famille des Apocynacées)	4	0,3
Crésols	3	0,2
Peinture diverse	3	0,2
Deltaméthrine	3	0,2
Soufre	3	0,2
Bifenthrine	3	0,2
Naphtalène (antimite)	3	0,2
Convulsivant NP	3	0,2
Houx (famille des Aquifoliacées)	3	0,2
Arsenic (diméthylarsinate)	3	0,2
Mécoprop (herbicide)	3	0,2
AINS NP	3	0,2
Diféthialone (AVK 3 ^{ème} génération)	3	0,2
Azalée	3	0,2
Chocolat	3	0,2
Neige artificielle	3	0,2
Silicone	3	0,2
Muscari (famille des Asparagacées)	3	0,2
Thiocyanate d'ammonium	3	0,2
Camphre	3	0,2
Géranium (famille des Géraniacées)	3	0,2
Monoxyde de carbone	3	0,2
Plante d'appartement NP	3	0,2
Organochloré NP	3	0,2
Déodorant NP	3	0,2
Huile vidange	3	0,2
Sapin / Pin	3	0,2
Fer (sulfate)	2	0,15
Papyrus (famille des Cyperaceae)	2	0,15
Hydrocarbure NP	2	0,15

Les syndromes hématologiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques :
Etude clinique et synthèse bibliographique

Hibiscus (famille des Malvacées)	2	0,15
Anthurium (famille des Aracées)	2	0,15
Laurier NP (famille des Lauracées)	2	0,15
Corps étranger	2	0,15
Orchidée (famille des Orchidaceae)	2	0,15
Xyloprotecteur	2	0,15
Arum (famille des Aracées)	2	0,15
Chlore	2	0,15
Soude	2	0,15
Sansevieria (famille des Ruscacées)	2	0,15
Champignon NP	2	0,15
Fougère NP	2	0,15
Calcium (Chlorure)	2	0,15
Hydraméthylon (insecticide)	2	0,15
Azathioprine (immunosuppresseur)	2	0,15
Vamidotion (insecticide)	2	0,15
Triforine (fongicide)	2	0,15
Paraquat (herbicide)	2	0,15
Complément minéral	2	0,15
Eau de Javel	2	0,15
Muguet (famille des Liliacées)	2	0,15
Scilliroside	2	0,15
Nitrates / Nitrites	2	0,15
Kalanchoe (plante tropicale)	2	0,15
Dextropropoxyphène	2	0,15
Phoxime (organophosphoré)	2	0,15
Lévamisole	2	0,15
Lessives	2	0,15
Oignon	2	0,15
Maladie NP	2	0,15
Trichloréthylène	2	0,15
Béton / Ciment	2	0,15
Terpène chloré NP	2	0,15
Bégonia (famille de Bégoniacées)	2	0,15
Philodendron (famille des Aracées)	2	0,15
Mercure	2	0,15
Chrysanthème (famille des Astéracées)	2	0,15
Mancozèbe (fongicide)	2	0,15
Lavande (famille des Lamiacées)	2	0,15
Crocus (famille des Iridaceae)	2	0,15
Malathion (perméthrine)	2	0,15
Vernis	2	0,15
Pesticide NP	2	0,15
Vitamine K1	2	0,15
Peintures diverses	2	0,15
Methiocarb (carbamate)	2	0,15
Thiram (herbicide)	2	0,15
Fumée d'incendie	2	0,15
Xylène	2	0,15
Diméthoate (insecticide)	2	0,15
Méthane	2	0,15
Gaz NP	2	0,15

Méthomyl (insecticide)	2	0,15
Mimosa (famille des Fabacées)	2	0,15

NP = Non Précisé / AVK = Anti Vitamine K

CHIEN

Toxique	Nombre d'appels	% des 587 appels
Chlorophacinone AVK 1 ^{ère} génération	112	19,1
Anticoagulant non précisé	63	10,7
Oignon	30	5,1
Vipère	28	4,8
Bromadiolone AVK 2 ^{ème} génération	26	4,4
Difénacoum AVK 2 ^{ème} génération	24	4,1
Acide acétylsalicylique AINS	22	3,7
Coumatétralyl AVK 1 ^{ère} génération	21	3,6
Paracétamol	17	2,9
Flurbiprofène AINS	17	2,9
Diféthialone AVK 3 ^{ème} génération	15	2,6
Diclofénac AINS	11	1,9
Ibuprofène AINS	11	1,9
Piroxicam AINS	10	1,7
Coumafène AVK 1 ^{ère} génération	7	1,2
Kétoprofène AINS	7	1,2
Vitamine D3	6	1
Chlorate	5	0,9
Scilliroside	5	0,9
Phénobarbital	5	0,9
Plomb	5	0,9
Sulfaméthoxazole	4	0,7
Ricin	4	0,7
Aliment non précisé	3	0,5
Ethylène glycol	3	0,5
Dextropropoxyphène	3	0,5
Triméthoprim	3	0,5
Acénocoumarol	3	0,5
Méloxicam AINS	3	0,5
Chocolat	3	0,5
Paraquat	2	0,3
Diquat	2	0,3
Lopéramide	2	0,3
Carbofuran	2	0,3
Acide tiaprofénique AINS	2	0,3
Cyclophosphamide	2	0,3
Terpène chloré non précisé	2	0,3
Monoxyde de carbone	2	0,3
Diéthylstilbestrol	2	0,3
Inhibiteur des cholinestérases	2	0,3
Thiocolchicoside	2	0,3
Tenoxicam	2	0,3
Vincristine	2	0,3
Rodenticide non précisé	2	0,3

Acide niflumique AINS	2	0,3
Corps étranger	2	0,3
OP'DDD	2	0,3
Cyprotérone	2	0,3
Sulfate de Cuivre	2	0,3
Misoprostol	2	0,3
Naproxène AINS	2	0,3
Chloralose	2	0,3
Maladie parasitaire	2	0,3
Brodifacoum AVK 3 ^{ème} génération	2	0,3
Rifampicine	2	0,3
Allopurinol	2	0,3
Peintures diverses	2	0,3

AVK = Anti Vitamine K / AINS = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANNEXE II : La méthémoglobinémie, répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

CHAT

Toxique	Nombre d'appels	% des 131 appels
Paracétamol	106	80,9
Chlorate	7	5,3
Dextropropoxyphène	5	3,7
Aspirine	4	3
Nitrates / Nitrites	2	1,5
Crésols	1	0,8
Acide niflumique	1	0,8
Lessives	1	0,8
Lopéramide	1	0,8
Bleu de méthylène	1	0,8
Méthémoglobinisant non précisé	1	0,8

CHIEN

Les toxiques n'ayant fait l'objet que d'un seul appel en 13 ans ont été enlevés.

Toxique	Nombre d'appels	% des 175 appels
Chlorate	60	34,3
Méthémoglobinisant NP	45	25,7
Paracétamol	16	9,2
Toxique NP	9	5,2
Oignon	4	2,3
Glyphosate	4	2,3
Métaldéhyde	3	1,7
Herbicide NP	2	1,2
Nitrates / Nitrites	2	1,2
Convulsivant NP	2	1,2
Carbamate NP	2	1,2
Cerisier	2	1,2

NP = Non Précisé

ANNEXE III : La leucopénie, répartition des appels reçus au CNITV (1991-2004)

CHAT

Toxique	Nombre d'appels	% des 10 appels
Griséofulvine	4	40
Méthane	1	10
Maladie virale	1	10
Paracétamol	1	10
Acide acétylsalicylique	1	10
Colchicine	1	10
Fuel/Mazout/ Gasoil	1	10

CHIEN

Les toxiques n'ayant fait l'objet que d'un seul appel en 13 ans ont été enlevés.

Toxique	Nombre d'appels	% des 33 appels
Acide acétylsalicylique	3	9,2
Diéthylstilbestrol	2	6,2
Vincristine	2	6,2
Diclofénac	2	6,2

ANNEXE IV : La thrombopénie, répartition des appels reçus au CNITV chez le chien (1991-2004)

Les toxiques n'ayant fait l'objet que d'un seul appel en 13 ans ont été enlevés.

Toxique	Nombre d'appels	% des 65 appels
Vipère	6	9,3
Acide acétylsalicylique	4	6,21
Sulfamethoxazole	3	4,61
Triméthoprim	3	4,61
Flurbiprofène	3	4,61
Anticoagulant non précisé	2	3,1
Phénobarbital	2	3,1
OP'DDD	2	3,1
Diclofénac	2	3,1
Cyprotérone	2	3,1
Ibuprofène	2	3,1
Allopurinol	2	3,1

Toulouse, 2007

NOM : GERAUD

PRENOM : Marion

TITRE :

Les syndromes hématologiques d'origine toxique chez les carnivores domestiques : Etude clinique et synthèse bibliographique.

RESUME :

Les carnivores domestiques sont exposés à de nombreux produits potentiellement toxiques dans leur environnement : produits reconnus toxiques ou médicaments. La toxicité hématologique se manifeste par une augmentation ou une diminution du nombre de cellules sanguines périphériques d'une ou plusieurs lignées cellulaires. Ces cytopénies ont diverses causes : centrales par atteinte médullaire ou périphériques par destruction dans le sang, et conséquences : anémie, hémorragie, immunosuppression... Ces modifications de la numération et formule sanguine sont prévisibles ou idiosyncrasiques. Différentes causes de toxicité hématologique à l'exclusion des antivitamines K sont répertoriées ou détaillées, d'après les données fournies par le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires de Lyon (CNITV) entre 1991 et 2004, sous forme d'étude clinique des atteintes centrales puis périphériques, après avoir dressé le diagnostic différentiel des variations du nombre de cellules sanguines.

MOTS-CLES : Carnivore domestique, hématologie, hémolyse, toxicité, sang

ENGLISH TITLE:

Haematological syndromes from toxicological origin in pets: Clinical study and bibliographical synthesis.

ABSTRACT:

Pets are exposed to many potentially toxic products in their environment: products that are known to be toxic or drugs. Haematological toxicity appears by an increase or reduction of the blood cell count of one or more series. Cytopenias have various causes: central by medullary alteration or peripheral by cell destruction in blood, and consequences: anaemia, bleeding, immunosuppression... These modifications of blood cell count can be predictable or idiosyncratic. Various causes of haematotoxicity other than the antivitamin K, are listed or detailed, according to the data provided by the National Center of Veterinary Toxicological Information (CNITV) of Lyon between 1991 and 2004, as a clinical study of central and then peripheral actions, after having drawn up the differential diagnosis of variation of blood cell count.

KEY WORDS: Pets, haematology, haemolysis, toxicity, blood