

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**



**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET  
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES**



**Mémoire de fin d'études  
en vue de l'obtention du diplôme de docteur veterinaire**

**THEME :**

**Influence de la doxycycline sur les paramètres hématologiques  
en cas d'ehrlichiose monocyttaire canine**

**Présenté par :**

**Mr Boubekour Mohammed Younes**

**Mr Boudghene Stambouli Mohammed Amin**

**Encadre par :**

**Dr Khiati née Bacha Salima**

**Année universitaire : 2016 – 2017**

---

---

*remerciement*

*Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements :*

**A Monsieur benallou bouabdella le directeur à  
l'institut vétérinaire de Tiaret**

**Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.  
Qu'il soit assuré de ma profonde *reconnaissance*.**

**A mon encadreur docteur khiati née BachaSalima de l'institut  
vétérinaire de Tiaret**

**Qui a su m'encadrer et m'aider à finaliser ce travail.  
Qu'il voit dans cet aboutissement le témoignage de ma gratitude.**

**A docteur Ismail Fadila à l'institut vétérinaire de Tiaret**

**Qui m'a accueilli au sein de son laboratoire et a su me conseiller pour finir ce travail.  
Qu'il voit dans cette thèse le signe de ma plus sincère reconnaissance.**

**... Et plus personnellement :**

**Je remercie Dieu de m'avoir donné du courage la patience et par-dessus de toute la  
santé de mener à réaliser ce modeste travail.**

**A nos parents, pour leur confiance et leur soutien au quotidien et qui ont sacrifié  
leurs jeunesse et qui n'ont jamais su dire non pour subvenir à nos besoin au cours de  
nos études et formations, ce travail n'existerait sans vous par ce que vous avez veillé**

---

**nos nuits et vous avez tout fait pour nous voir un jour réussir ; qu'il soit le témoignage de mon amour le plus sincère.**

**A nos grands-parents, pour tout ce qu'on peut devoir à des aimables grands-parents... nous vous dédions également cette thèse que vous avez attendue si longtemps !**

**A nos sœurs, frères, cousins, cousines et toute la famille qui m'ont toujours entouré. L'occasion de leur témoigner à nouveau mes sentiments.**

**Aux amis :Marwane , Ahmed,Tinhinane,Mounira,Bachir, Dadda ,Youcef , Snouci,zouari amin,hamroun houssem ,Abdelkader, Redouane , Bennatta , Daddou , Rafik, Toufik ,Si Ali ,Issam , Rabah ,Seddik, Djarane ,Birzamzam ,Rahim , Abdou , Djamel , Djilali ,Azzough ,Belghoulque nos années se poursuivent dans la gaieté avec la même joie de vivre, pour le meilleur et pour la réussite.**

**Nous tenons à remercier notre bande de Club scientifique el razi (et conjoints) pour tous nos bons moments d'étudiants insouciantes et pour leurs disponibilités, leurs encouragements et leurs conseils.**

**On tiens à remercier ChaifMohammed,BenkalfatChemms Eddine et Ryad ,Sigilmassillyes , Fodil , Zakaria ,Oussama ,Abdelrahim qui nous ont soutenues de loin .**

**Enfin on dédie ce modeste travail à notre promotion 2017**

---

---

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	6
 <b><u>I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES</u></b>	
<b>I.1. TAXONOMIE</b> .....	8
I.1.1. CLASSIFICATION PHENOTYPIQUE.....	8
<b>I.2. CARACTERISTIQUES PHENOTYPIQUES</b> .....	10
I.2.1. MORPHOLOGIE ET DEVELOPPEMENT.....	10
I.2.1.1. Morphologie.....	10
I.2.1.2. Cycle de développement.....	10
I.2.2. METABOLISME .....	10
 <b><u>II. SECONDE PARTIE : L’EHRlichiose MONOCYTAIRE CANINE</u></b>	
<b>II.1. ÉTIOLOGIE</b> .....	13
<b>II.2. ÉPIDEMIOLOGIE</b> .....	13
II.2.1. ANIMAUX ATTEINTS.....	13
II.2.2. VECTEUR ET MODE DE TRANSMISSION.....	14
<b>II.3. POUVOIR PATHOGENE</b> .....	15
<b>II.3.1. MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES</b> .....	16
II.3.1.1. Troubles de l’hémostase primaire.....	16
II.3.1.1.1. Thrombopénie.....	16
II.3.1.1.2. Thrombopathie.....	17
II.3.1.1.3. Vascularite.....	17
II.3.1.2. Variations de la formule blanche.....	17
II.3.1.3. Anémie.....	18
<b>II.3.2. MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES</b> .....	18
II.3.2.1. Protéines sériques.....	18
II.3.2.2. Atteinte hépato-rénale.....	19
<b>II.4. POUVOIR IMMUNOGENE</b> .....	20
<b>II.5. ÉTUDE CLINIQUE</b> .....	20
<b>II.5.1. PHASE AIGUË</b> .....	20
II.5.1.1. Symptômes.....	20
II.5.1.2. Signes biologiques.....	21
II.5.1.2.1. Signes hématologiques.....	21
II.5.1.2.2. Signes biochimiques.....	22

II.5.1.3. Évolution de la phase aiguë.....	22
<b>II.5.2. PHASE SUBCLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
<b>II.5.3. PHASE CHRONIQUE.....</b>	<b>23</b>
II.5.3.1. Symptômes.....	23
II.5.3.2. Signes biologiques.....	25
II.5.3.2.1. Signes hématologiques.....	25
II.5.3.2.2. Signes biochimiques.....	25
<b>II.6. TABLEAU LESIONNEL.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7. PRONOSTIC, TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.1. PRONOSTIC.....</b>	<b>26</b>
<b>II.7.2. TRAITEMENT.....</b>	<b>27</b>
II.7.2.1. Antibiothérapie.....	27
II.7.2.2. Traitements complémentaires.....	28
II.7.2.3. Evolution.....	28
<b>II.7.3. PROPHYLAXIE.....</b>	<b>29</b>

### **III.TROISIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE**

<b>III.1. Différents matériels utilisés .....</b>	<b>31</b>
III.1.1. Matériels et imagerie médicale .....	31
III.1.2. Produits médicamenteux .....	32
<b>III.2. Présentation du cas clinique.....</b>	<b>32</b>
<b>III.2.1. Anamnèse .....</b>	<b>32</b>
<b>III.2.2. Examen clinique .....</b>	<b>33</b>
III.2.2.1. Diagnostic clinique.....	34
<b>III.2.3. Traitement expérimentale proposé et démarche expérimentale .....</b>	<b>34</b>
<b>III.2.4. Examen complémentaire .....</b>	<b>34</b>
III.2.4.1 Prélèvement sanguin.....	34
III.2.4.1.1 Epreuves spéciale.....	34
III.2.4.2. Ponction ganglionnaires.....	35
III.2.4.2.1. Coloration MGG .....	35
III.2.4.3. Réalisation échographique et interprétation.....	37
III.2.4.3.1. Interprétation échographique.....	39
<b>III.2.5. Résultats .....</b>	<b>40</b>
III.2.5.1 Frottis sanguin .....	40
III.2.5.2 Résultats hématologique et biochimique.....	41
<b>III.3. Discussions des résultats après le traitement à la doxycycline.....</b>	<b>42</b>
<b>III.4. Conclusion.....</b>	<b>43</b>
<b>Source bibliographique.....</b>	<b>44</b>

---

# INTRODUCTION

---

*Les ehrlichioses sont des maladies bien connues depuis près d'un siècle en médecine vétérinaire, d'abord décrites chez les ruminants, alors que *Rickettsia canis*, rebaptisée *Ehrlichia canis* par la suite, est découverte 25 ans plus tard chez le chien. L'émergence ou la reconnaissance récente chez l'animal comme chez l'homme de nouvelles ehrlichioses et d'une interspécificité de ces bactéries sont certainement liées à des conditions épidémiologiques favorables, mais aussi à l'amélioration des méthodes et outils de diagnostic.*

*Si l'ehrlichiose monocytaire à *E. canis* reste sans doute la plus répandue et la mieux connue dans l'espèce canine en Algérie, son diagnostic n'est pas aisé pour autant et le vétérinaire joue un rôle important dans la détection précoce de cette maladie au potentiel zoonosique redoutable chez le chien. Comme pour les *Rickettsies*, le diagnostic sérologique est essentiel ; plusieurs alternatives sont offertes aux praticiens sur le terrain, mais leur évaluation est nécessaire afin de se munir d'outils performants et fiables.*

*Notre travail tentera de présenter, dans une première partie, les ehrlichioses dans leur globalité au travers d'une classification en constante évolution, pour ensuite s'intéresser plus précisément à l'ehrlichiose monocytaire canine. Une partie évoquera plus particulièrement le diagnostic de ces infections de manière générale. En fin, nous présenterons les résultats de notre étude expérimentale.*

# I. PREMIERE PARTIE : GENERALITES

Les *Ehrlichieae* sont responsables de maladies vectorielles aujourd'hui considérées comme émergentes, et qui intéressent de nombreuses espèces animales.

Leur caractère zoonotiques longtemps évoqué, et mis en évidence depuis une quinzaine d'années seulement, a accentué les recherches et permet de mieux comprendre l'épidémiologie, la pathogénie et l'incidence clinique de ces nouvelles maladies, et d'en affiner ainsi le diagnostic et le traitement.

Avant de nous intéresser de plus près aux ehrlichioses dans l'espèce canine, nous allons évoquer brièvement quelques généralités sur ce vaste groupe de bactéries et sur leur diversité, leur mode de transmission et leurs relations avec l'hôte.

## I.1. Taxonomie

La taxonomie des *Ehrlichieae* est en pleine refonte suite à l'essor des outils de biologie moléculaire, et à la découverte incessante de souches, d'espèces ou de genres nouveaux. Certaines entités ont été renommées et c'est pourquoi il nous semble important de leur consacrer un court rétrospectif historique.

### I.1 .1. Classification phénotypique

Les *Ehrlichieae* sont de petites bactéries intracellulaires strictes qui parasitent les cellules sanguines et épithéliales de nombreux mammifères et de l'homme [1 , 2]. Elles prennent une coloration de Gram négative mais, tout comme les *Rickettsieae*, elles diffèrent de la majorité de ces bactéries à Gram négatif par l'absence de production d'endotoxine et par leur transmission essentiellement vectorielle [3].

Dans le *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* de 1984, la « Tribu » des *Ehrlichieae* faisait partie de l'Ordre des *Rickettsiales* et de la Famille des *Rickettsiaceae*, comprenant aussi la Tribu des *Rickettsieae* et celle des *Wolbachieae* [4].

L'Ordre des *Rickettsiales* comprenait à l'origine toutes les bactéries intracellulaires strictes, mais les actuelles Chlamydiées ont été secondairement séparées de cet ordre. Parmi ces *Rickettsiales*, on distingue donc à l'origine trois Familles : les *Rickettsiaceae*, les *Bartonellaceae* et les *Anaplasmataceae*, qui parasitent respectivement les phagocytes spécialisés, les phagocytes non spécialisés et les érythrocytes [2, 5].

Dans la grande famille des *Rickettsiaceae*, les différents genres et espèces ont d'abord été établis sur des critères phénotypiques : leur écologie, leur épidémiologie, le sérotypage, leur pouvoir pathogène chez l'homme et chez l'animal, et la réaction de Weil-Félix (réaction sérologique croisée avec différents sérotypes de bactéries du genre *Proteus* sp.) [6]. Ces critères ont permis de définir trois « Tribus » - *Rickettsieae*, *Wolbachieae* et *Ehrlichieae* - cette dernière comprenant les genres *Ehrlichia*, *Cowdria* et *Neorickettsia* [5]. Ils se répliquent tous les trois dans une vacuole parasitophore de la cellule hôte, alors que les éléments de la « Tribu » des *Rickettsieae* (sauf *Coxiella burnetii*) se répliquent librement dans le cytoplasme [7].



Tableau 1 : Principales ehrlichioses et leur nouvelle nomenclature (d'après [3 , 8])

Espèce initialement décrite	Nouvelle nomenclature	Espèces atteintes	Maladies
<i>Rickettsia canis</i> puis <b>Ehrlichia Canis</b>	-	Chien Canidés sauvages	Ehrlichiose monocytaire canine Pancytopenie tropicale canine
<b>Ehrlichia ewingii</b>	-	Chien	Ehrlichiose granulocytaire canine
<b>Ehrlichia chaffeensis</b>	-	Homme Chien	Ehrlichiose monocytaire humaine
<i>Cowdria ruminantium</i>	<b>Ehrlichia ruminantium</b>	Bovins Chien ?	Cowdriose ou „Heartwater“
<i>Ehrlichia equi</i>	<b>Anaplasma phagocytophilum</b>	Cheval Homme Chien Ruminants	Ehrlichiose granulocytaire equine Ehrlichiose granulocytaire humaine/canine Fièvre à tiques
Agent de l'Ehrlichiose Granulocytaire Humaine			
<i>Ehrlichia phagocytophila</i>			
<i>Ehrlichia platys</i>	<b>Anaplasma platys</b>	Chien	Thrombopénie cyclique infectieuse
<b>Anaplasma marginale</b>	-	Ruminants	Anaplasmoses (des ruminants)
<i>Ehrlichia risticii</i>	<b>Neorickettsia risticii</b>	Cheval Chien	Fièvre du Potomac
<i>Ehrlichia sennetsu</i>	<b>Neorickettsia sennetsu</b>	Homme	Fièvre de Sennetsu
<b>Neorickettsia helminthoeca</b>	-	Chien Canidés sauvages	Maladie du saumon empoisonné

## I.2. Caractéristiques phénotypiques

### I.2.1. Morphologie et développement

#### I.2.1.1. Morphologie

Les *Ehrlichia* sont entourées de deux fines membranes, interne et externe, constituées d'une bi-couche lipidique. Elles contiennent ADN et ribosomes, avec toutefois un génome quatre fois plus petit que celui d'*Escherichia coli* [2].

Microscopiquement, elles se présentent sous la forme de petits cocci - d'environ 0,5 µm - à Gram négatif, appelés **corps élémentaires**, et présents dans le cytoplasme à l'intérieur d'une membrane parasitophore issue de la cellule-hôte. Ils prennent une coloration basophile bleu foncée à mauve avec une coloration de type Romanowsky et rouge pâle avec une coloration de Macchiavello. Ces bactéries sont généralement rondes à ellipsoïdes, mais sont souvent pléiomorphes en culture [1, 2, 5, 7, 16].

#### I.2.1.2. Cycle de développement

Les corps élémentaires pénétreraient dans la cellule par phagocytose et se diviseraient dans une membrane parasitophore provenant de la membrane plasmique de la cellule hôte. Après 3 à 5 jours, on observe des amas d'éléments pléiomorphes comparables aux corps réticulés des *Chlamydiae*, appelés **corps initiaux**. Enfin, ces corps initiaux se multiplieraient encore pour former en une semaine environ le stade **morula** - de 4µm de diamètre environ - spécifique de ce groupe, qui correspond à des micro-colonies pouvant contenir jusqu'à 100 corps élémentaires (20 à 40 en moyenne). La sortie de la cellule se fait le plus fréquemment sans doute par exocytose, libérant ainsi les corps élémentaires [7].

### I.2.2. Métabolisme

Leur métabolisme est aérobie et elles sont capables de produire de l'ATP, la glutamine semblant être leur substrat préférentiel, contrairement aux

*Rickettsiaceae* qui utilisent plutôt le glutamate, libre dans le cytoplasme. Il semble que ce dernier traverse moins bien le phagosome. Par contre, tout comme les *Rickettsiaceae*, elles ne métabolisent pas le glucose et le glucose 6P [2, 5]. Ces bactéries ne sont par ailleurs pas acidophiles, contrairement aux *Coxiella*, puisque leur production d'ATP diminue fortement avec un pH inférieur à 7.

Avec ces généralités, nous avons pu mettre en évidence la complexité de ce « groupe » des *Ehrlichieae*, au travers d'une classification en pleine évolution, de communautés morphologiques, métaboliques ; mais il existe également des divergences étonnantes, notamment dans les manifestations cliniques ou le pouvoir pathogène de différentes espèces ou souches.

On pensait autrefois que les *Ehrlichieae* étaient très spécifiques d'hôtes, et c'est pourquoi elles ont reçu des noms en fonctions des espèces chez lesquelles on les a découvertes. Mais on s'est aperçu qu'il existait des possibilités d'infection, expérimentalement, mais aussi dans les conditions naturelles, par des *Ehrlichieae* d'autres espèces, avec ou sans conséquence clinique.

---

## **II. SECONDE PARTIE : L'EHRLICHIOSE MONOCYTAIRE CANINE**

Nous aborderons l'ehrlichiose monocytaire du chien, qui fût la première découverte et qui reste encore, dans cette espèce tout au moins, la maladie plus connue par les praticiens et la plus étudiée par les scientifiques.

Nous ferons une présentation classique, en évoquant successivement l'étiologie, l'épidémiologie, la pathogénie, la clinique, le tableau névrosique, et enfin quelques éléments pronostiques, thérapeutiques et prophylactiques.

Sans vouloir être absolument exhaustive, cette partie tentera de mettre en avant les principaux éléments nécessaires au diagnostic qui sera abordé ultérieurement.

---

## II.1. Étiologie

L'éhrlichiose monocyttaire canine (EMC) est due à l'infection par **Ehrlichia canis**, qui a un tropisme pour les cellules mononucléées, décimant de nombreux chiens. On décrivait alors une forme aiguë caractérisée par des signes modérés, avec fièvre, perte de poids modéré et anorexie, accompagnés d'une polyadénomégalie, et une forme chronique, avec un tableau hémorragique, des œdèmes et un état de choc conduisant à la mort. Les signes biologiques étaient principalement une thrombopénie, une leucopénie et +++une hypergammaglobulinémie ; cette forme sévère fut nommée « **Pancytopenie tropicale canine** » [5, 76].

L'EMC a également reçu d'autres noms au cours du temps tels que « typhus canin », « fièvre hémorragique canine », « syndrome hémorragique idiopathique »...[53].

## II.2. Épidémiologie

### II.2.1. Animaux atteints

*E. canis* atteint le chien, ainsi que d'autres **Canidés sauvages**, comme le loup (*Canis lupus*), les renards (*Vulpes vulpes*, *Vulpes fulva* ou *Urocyon cinereoargenteus*), le coyote (*Canis latrans*) ou encore le chacal à dos argenté (*Canis mesomelas*) [81, 82]. *E. canis* peut également infecter le chat [8, 83]. En France, des infections par une *Ehrlichia* chez le chat ont été décrites dans la région de Sommières

*Chez le chien, il n'existe aucune prédisposition de sexe ou d'âge, selon les différentes études rétrospectives effectuées [69, 87, 88, 89-91].*

Toutefois, la forme et la sévérité de la maladie sont différentes selon la race des individus. Ainsi, lors d'atteintes expérimentales, les Beagles semblent être porteurs chroniques de la bactérie, développant des signes modérés de façon cyclique, et principalement des signes hématologiques, alors que les **Bergers allemands** développent une forme chronique grave dès la septième semaine [92, 93]. Il semble que la réponse immunitaire cellulaire soit nettement moins efficace dans cette race [94].

Il semble également que les chiens issus de croisement variés (races communes) soient moins représentés que les chiens de race pure dans diverses études rétrospectives [77, 89] ; cela peut s'expliquer par une moindre résistance à la maladie chez les chiens de race, ou tout simplement par une plus grande médicalisation de la part de leurs propriétaires.

---

## II.2.2. Vecteur et mode de transmission

*E. canis* est transmise par la tique brune du chien **Rhipicephalus sanguineus**. Il s'agit d'une tique thermophile qui nécessite donc des températures douces, supérieures à 5 °C, et une humidité relative [95].

Toutes les formes, larvaire, nymphale et imaginaire, peuvent transmettre le parasite au chien. Toutefois, les tiques adultes ont la durée de survie la plus longue (jusqu'à 568 jours) et semblent donc jouer le rôle le plus important dans la transmission de la maladie [77].

L'afflux massif de monocytes suite à l'inflammation sur le lieu d'implantation de la tique favoriserait l'infection [5].

La contamination de la tique se fait par ingestion de monocytes infectés, lors d'un repas de sang sur un animal contaminé en phase aiguë de la maladie. C'est en effet durant les trois premières semaines de la maladie que les monocytes infectés circulants sont les plus nombreux [53]. Des antigènes d'*E. canis* circulant ont par ailleurs été mis en évidence expérimentalement chez de tels chiens [96].

*Les bactéries se multiplient dans les hémocytes et les cellules des glandes salivaires de la tique, et rejoignent éventuellement l'épithélium intestinal [5].*

La transmission chez la tique est uniquement trans-stadiale. Elle transmet alors le parasite au chien lors de son repas de sang aux stades suivants. La tique peut rester infestante pendant plus de 155 jours ; il lui est donc possible de survivre l'hiver et de transmettre la maladie au chien au printemps suivant. Elles peuvent ainsi constituer un réservoir de la maladie malgré l'absence de transmission trans-ovarienne [54].

Les tiques infestées et les chiens en phase aiguë de la maladie constituent donc le principal réservoir d'*E. canis*. Le réservoir sauvage est également considéré comme important (Canidés sauvages et peut-être rongeurs) [98]. Etant donné l'absence de véritable hôte intermédiaire, les transfusions sanguines sont des sources potentielles de contamination.

---

## II.3. Pouvoir pathogène

*Les mécanismes immunologiques apparaissent de plus en plus évidents comme base essentielle de la pathogénie de l'EMC, à tous les stades de la maladie, comme semblent Le montrer l'infiltration plasmocytaire diffuse, l'hypergamma globulinémie polyclonale, le test de Coombs parfois positif, la démonstration récente d'anticorps anti-plaquettes [106], et la présence de complexes immuns [107*

La réponse immunitaire humorale se traduit par la production d'anticorps ne présentant aucun pouvoir protecteur ; cette **production d'anticorps inadéquate** pourrait intervenir dans la pathogénie de la forme chronique

Suite à la pénétration dans l'organisme, *E. canis* se loge dans les ganglions et est prise en charge par les cellules du système des phagocytes mononuclées de la rate et du foie principalement. Puis ces cellules mononuclées infectées se disséminent dans l'organisme et entraînent des lésions de **vascularite** en interagissant avec les cellules endothéliales. Ces lésions sont responsables des principales observations cliniques, variables selon les organes atteints [3 , 11].

L'**incubation** dure entre 8 et 20 jours. Les premiers symptômes sont de la fièvre et de l'anorexie, probablement liés. La rate semble jouer un rôle important dans la pathogénie de la maladie [110]. Les chiens non splénectomisés présentent une anorexie plus notable que les chiens splénectomisés dans cette étude. Cette observation semble s'expliquer par le fait que la fièvre apparaît significativement plus tôt et est significativement moins importante dans ce dernier groupe de chiens. L'élimination du principal organe colonisé par la bactérie semble donc diminuer l'intensité des symptômes. L'hypothèse d'une synthèse de médiateurs de l'inflammation d'origine splénique a également été avancée [106].

La rate semble également être le dernier organe à contenir le parasite durant la guérison, et il est possible que la bactérie se « cache » dans les macrophages spléniques, échappant ainsi au système immunitaire [97 , 109]. On a ainsi pu mettre *E. canis* en évidence par PCR à partir de ponction de rate sur des Beagles trois ans après l'infection expérimentale [97].

---

## II.3.1. Modifications hématologiques

### II.3.1.1. Troubles de l'hémostase primaire

#### II.3.1.1.1. Thrombopénie

Les mécanismes de la thrombopénie lors de la phase aiguë ne sont pas encore totalement élucidés ; elle semble être **pluri-factorielle**. Les principales hypothèses sont une consommation accrue due à une **vascularite** généralement observée, une **séquestration splénique**, une **destruction à médiation immune**, et toutes sortes de dommages entraînant une moindre durée de vie des plaquettes [106].

Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'*E.canis* serait responsable d'une surproduction d'AAP naturels, avec une affinité supérieure. Les lymphocytes B porteurs de récepteurs à auto-anticorps naturels seraient amenés à se multiplier sous l'effet de la bactérie, qui aurait des antigènes proches des antigènes plaquettaires du chien [106].

On peut également penser que cette augmentation est due à la destruction massive de plaquettes dans les premiers temps de l'infection, par divers mécanismes non immunologiques (par des lymphocytes ; [112]), et à une production accrue d'AcAP face à la libération massive de constituants plaquettaires dans le torrent circulatoire. Cela perturberait l'équilibre pré-établi entre auto-anticorps naturels et plaquettes, et favoriserait l'entretien de la thrombopénie [114].

On observe également une **consommation de fractions du complément** concomitante de la thrombopénie

On note, en plus de la thrombopénie progressive, une augmentation du VPM (Volume Plaquettaire Moyen) de 9,5 fL à 13 fL environ. Cette présence de **mégathrombocytes** en quantité croissante s'explique par une thrombocytopoïèse augmentée en début d'infection, compatible avec une **destruction périphérique** [118], et également avec la **mégacaryocytopoïèse** déjà constatée au cours de l'infection [113].

Lors de la phase chronique, c'est une hypoplasie médullaire qui est responsable de la thrombopénie. Compte tenu du renouvellement quotidien important du pool plaquettaire (15 %) et la faible durée de vie des plaquettes, la thrombopénie survient rapidement et elle est durable [95]. On ne connaît pas encore le mécanisme de cette hypoplasie, mais des mécanismes à médiation immune sont encore une fois évoqués.



---

### II.3.1.1.2. Thrombopathie

Une thrombopathie est également constatée et expliquerait, conjointement avec la thrombopénie, la tendance aux saignements observée. Lovering et coll. ont montré, dès 1980, qu'il existait une diminution de l'adhésion plaquettaire lors d'ehrlichiose aiguë [117].

Des observations en microscopie électronique ont révélé que le PMIF empêchait la formation de pseudopodes. Les plaquettes ainsi affectées s'arrondissent et ne peuvent alors s'agglutiner [98, 112].

Des études plus récentes en agrégométrie ont mis en évidence une thrombopathie chez les chiens atteints d'ehrlichiose expérimentale [119]. Dans cette étude, l'agrégation la plus lente est observée 20 jours après l'infection, date à laquelle ces mêmes chiens présentaient le plus fort taux d'**AcAP**. Ces derniers seraient donc en partie responsables de cette thrombopathie

### II.3.1.1.3. Vascularite

Cette vascularite, liée à l'interaction des cellules infectées avec les cellules endothéliales, pourrait également expliquer les signes cliniques comme l'épistaxis en particulier [11].

### II.3.1.2. Variations de la formule blanche

On observe dans la phase aiguë une leucopénie suivie d'une leucocytose [95, 120 ]. L'origine supposée de cette leucopénie est une réaction à médiation immune puisqu'elle est concomitante de la thrombopénie. Une autre origine serait une redistribution des leucocytes dans le système vasculaire (margination). On a pu mettre en évidence un **facteur d'inhibition de la migration lymphocytaire** (LMIF) [112]. La leucocytose lui succédant est un signe de l'inflammation, mise en évidence également par une plasmocytosepérivasculaire qui se développe dans différents organes, comme le foie, la rate, les reins et les poumons. On peut noter la présence de grands lymphocytes granuleux sur les frottis sanguins [11].

Lors de la phase chronique, une atteinte médullaire de toutes les lignées entraîne une leucopénie modérée à sévère [11].

---

### II.3.1.3. Anémie

L'anémie, lors de la phase aiguë de l'ehrlichiose, est inconstante. Elle est due à une **hémolyse intravasculaire**, qui se manifeste cliniquement par une hémoglobinurie. On suppose que le mécanisme responsable de cette destruction est encore une fois à médiation immune ; les anticorps dirigés contre *E. canis* se fixeraient à la membrane des globules rouges, entraînant leur lyse par les cellules effectrices du système immunitaire.

Lors de la phase chronique, l'anémie rencontrée est centrale, liée à l'hypoplasie médullaire. On a également très tôt évoqué la possibilité de mécanismes à médiation immune comme cause de cette anémie [121, 122].

### II.3.2. Modifications biochimiques

#### II.3.2.1. Protéines sériques

L'**hypo albuminémie** constatée peut être due à une fuite rénale d'albumine (albuminurie sans lésions rénales notables associées) observée au début de cette phase aiguë. Mais l'atteinte hépatique (infiltration plasmocytaire péri-vasculaire) ainsi que les saignements, l'exsudation et l'anorexie transitoire constituent également des causes possibles [106, 123].

Certains auteurs pensent également qu'elle est purement physiologique : Le taux d'albumine est en partie régulé par la pression oncotique. Une augmentation de cette dernière, suite à la **synthèse massive de globulines** (alpha-2, bêta et gammaglobulines) observée durant le début de la maladie entraînerait, par compensation, une diminution de la synthèse hépatique d'albumine. Cela permettrait d'éviter l'apparition d'une hyperviscosité sanguine [69, 106, 123].

L'augmentation des alpha2-globulines est la conséquence de la synthèse hépatique de protéines de l'inflammation. Rikihisa a pu noter une augmentation de la CRP (protéine C réactive) 4 à 6 jours après l'inoculation d'*E.canis*[124]. Et plus récemment, la cinétique de cette augmentation a été étudiée : Shimada et coll. ont mis en évidence un pic très important (> 200 µg/mL) entre 15 et 42 jours, suivi d'une baisse rapide des concentrations sériques. Ce pic correspond à la période à partir de laquelle *E. canis* a pu être mise en évidence par PCR et l'auteur suppose que la multiplication intense du parasite dans le sang serait la cause de cette **réponse inflammatoire**.

---

La **production précoce d'IgM et d'IgA** explique la montée rapide du bloc des bêta-2-globulines [123]. Cette importance du bloc bêta-2 s'atténue lors de la phase chronique, et en particulier chez les animaux pancytopéniques.

L'augmentation des gammaglobulines correspond notamment à la production d'immunoglobulines G. Ces dernières ne présentent toutefois aucun pouvoir protecteur. On peut penser que la plasmocytose importante est responsable d'une production exagérée et inappropriée d'IgG, comme cela est observé dans d'autres maladies chroniques avec une stimulation antigénique importante et prolongée [106 , 120, 123 ]. On ne note d'ailleurs aucune corrélation entre le titre en anticorps anti-*E.canis* et l'**hypergammaglobulinémie**[123 , 126 , 127].

Durant la phase aiguë, l'hypergammaglobulinémie est également liée à la production de facteurs humoraux comme le PMIF [128].

Une baisse des protéines totales, des globulines, et notamment des gammaglobulines, est observée en phase finale de la phase chronique grave, suggérant une baisse de l'état d'immunité de l'animal [69]. La leucopénie observée chez les animaux pancytopéniques serait responsable d'une mauvaise communication entre lymphocytes B et T-helper et d'une baisse de la synthèse des cytokines intervenant dans la différenciation en plasmocytes sécréteurs d'IgG [123].

### **II.3.2.2. Atteinte hépato-rénale**

L'atteinte hépatique comme l'atteinte rénale sont liées à une **infiltration lympho-plasmocytaire interstitielle** que l'on retrouve dans le tableau lésionnel [93, 120 , 129 ].

Lors de phases chroniques compliquées, il est possible également d'observer une glomérulonéphrite, vraisemblablement liée au dépôt de complexes immuns circulant [3].

## **II.4. Pouvoir immunogène**

L'infection naturelle ou expérimentale du chien par *E. canis* entraîne la production d'**anticorps spécifiques**. Weisiger et coll. ont étudié la cinétique des anticorps suite à une infection expérimentale [127] : 4 à 7 jours après l'infection par transfusion de sang à partir de chiens infectés en phase aiguë, on peut noter l'apparition d'IgM et d'IgA, alors que les IgG n'apparaissent qu'à partir du 15<sup>ème</sup> jour.

---

## II.5. Étude clinique

L'**infection expérimentale** a permis de mettre en évidence trois phases bien distinctes de la maladie : une **phase aiguë**, une **phase sub-clinique** et une **phase chronique**. De nombreuses études expérimentales ont largement documenté ces différentes observations cliniques [95 , 120 , 126, 139 , 140 ].

Dans les conditions naturelles, la distinction entre ces trois phases peut être délicate, voire impossible. Il convient généralement de distinguer une **phase chronique modérée** et une **phase chronique sévère** [53].

### II.5.1. Phase aiguë

#### II.5.1.1. Symptômes

Après une période d'incubation de 8 à 20 jours, l'infection par *E. canis* se manifeste par un **syndrome fébrile** durant 1 à 4 semaines.

Les principaux symptômes rencontrés sont : **hyperthermie** (40,5°C en moyenne [95]), **abattement**, **perte de poids**, **anorexie**, **splénomégalie**, **lymphadénomégalie**, **toux** et **jetage oculo-nasal**.

D'autres symptômes ont été décrits, comme une dyspnée, des vomissements, des signes nerveux (ataxie, paraparésie, convulsions, déficits des nerfs crâniens...) ou encore des tendances aux saignements. La **présence de tique** est possible durant cette phase [69].

L'hyperthermie c'est le signe clinique le plus constant de la phase aiguë.

La symptomatologie durant cette phase peut être frustrante et passer inaperçue, se manifestant par de la fièvre, une légère hypertrophie ganglionnaire, une perte de poids modérée et un jetage oculo-nasal passager [120].

La phase aiguë peut être sévère chez certains chiens, notamment les animaux âgés,

---

## II.5.1.2. Signes biologiques

### II.5.1.2.1. Signes hématologiques

Une étude de Davoust et coll. [95] portant sur des chiens atteints expérimentalement et sur des chiens contaminés naturellement par *E. canis* fait le point sur les signes hématologiques de la phase aiguë de la maladie.

D'après cette étude, on rencontre une **thrombopénie** (numération plaquettaire inférieure à 200000/mm<sup>3</sup>) dans 100 % des cas, avec 31000 plaquettes/mm<sup>3</sup> en moyenne. Ceci est également rapporté par d'autres auteurs [69].

On rencontre également une **anémie périphérique modérée** (29,4 %), une numération érythrocytaire basse (52,6 %) et un taux d'hématocrite bas (11,7 %). Les indices érythrocytaires sont légèrement modifiés, avec une tendance à l'hypochromie. Certains évoquent au contraire une anémie centrale modérée, comparables aux **anémies d'inflammations chroniques** ou aux anémies centrales (hypoplasie érythroïde) observées lors d'infections virales [69, 121].

Quant à la numération blanche, on observe soit une leucocytose (10,5 %), soit une leucopénie (42,1 %). On note la présence de nombreux granulocytes neutrophiles (PNN) peu segmentés, ce qui est en corrélation avec l'augmentation du rapport G/E sur le myélogramme [121]. On remarque également dans cette étude que seuls les chiens atteints expérimentalement ont tendance à la monocytose [95].

**Le temps de saignement est augmenté** suite à la thrombopénie, mais parfois même chez des chiens ayant une numération plaquettaire supérieure à 100 000/mm<sup>3</sup>, ce qui révèle la présence d'une thrombopathie.

Par contre, les temps de coagulation (temps de prothrombine, taux de thrombine, temps de céphaline activée) et les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène (PDF) sont habituellement normaux [95].

On note également, lors de cette phase aiguë, une augmentation des protéines de l'inflammation comme la **CRP** [124] et une augmentation de la vitesse de sédimentation [98].

---

#### II.5.1.2.2. Signes biochimiques

On note des modifications des protéines sériques et du profil électrophorétique. Dans les premiers temps de l'infection, on peut voir une diminution des protéines totales, due à une **hypoalbuminémie** et une hyperglobulinémie relative, suite à une augmentation des IgA et des IgM [128] et à la production de facteurs humoraux [112].

Un **pic en bêta-gamma** est visible dès 19 jours après inoculation et la **gamma-lobulinémie** augmente très rapidement [120].

Les phosphatases alcalines (PAI) et les transaminases (AIAT) plasmatiques augmentent, ce qui est la conséquence de lésions infiltratives du foie.

#### II.5.1.3. Évolution de la phase aiguë

Cette phase aiguë se résout habituellement spontanément, même sans traitement, et commence alors une phase sub-clinique.

Le traitement à base de doxycycline à 10 mg/kg pendant 21 jours durant cette phase semble stériliser les chiens. Les chiens traités ne transmettent alors plus la maladie, mais les anticorps présents ne les protègent pas d'une nouvelle infection [120]. Toutefois, un traitement de 28 jours est plus largement recommandé [83].

#### II.5.2. Phase sub-clinique

Durant cette phase, le chien reste porteur de la bactérie, mais ne présente que des **anomalies hématologiques et biochimiques**, sans aucune conséquence clinique [97].

On note généralement une thrombopénie et une hyperprotéinémie chez le chien séropositif. Cette dernière est la conséquence d'une hyperglobulinémie, notamment en bêta et en gamma, et l'albuminémie est généralement élevée également. Les alpha2-globulines restent stables ou diminuent légèrement durant cette phase de silence clinique. L'augmentation des gammaglobulines suit de façon linéaire celle du titre en anticorps, ce qui correspond à la production d'IgA, d'IgM et surtout d'IgG [128].

---

Le myélogramme se révèle généralement normal durant cette phase [121]. Une neutropénie peut aussi être observée [69], mais la plus souvent, il s'agit d'une simple baisse des neutrophiles par rapport aux valeurs avant l'infection [106].

Les chiens peuvent rester en phase sub-clinique durant plusieurs mois à plusieurs années.

### II.5.3. Phase chronique

On distingue une phase chronique modérée, avec des symptômes non spécifiques tels que perte d'appétit, périodes d'abattement... La forme chronique sévère peut faire suite à une phase chronique modérée plus ou moins longue ou apparaître d'emblée

#### II.5.3.1. Symptômes

Les symptômes de la phase chronique sévère sont peu spécifiques et extrêmement **variés** : perte de poids, cachexie, anorexie, apathie, hyperthermie, déshydratation, pâleur des muqueuses... L'adénomégalie semble quant à elle rare durant cette phase [77].

La tendance aux saignements est un signe clinique fréquemment retrouvé sous différentes formes : épistaxis dans de nombreux cas, méléna, hématurie, hémoptysie, hématurie, hyphéma, hémorragies rétiniennes, hémarthrose, hémorragies cérébrales, ecchymoses, pétéchies... De ces saignements peuvent découler les présentations cliniques les plus variées.

Une **pâleur des muqueuses** est le signe plus ou moins marqué d'une anémie très souvent présente ; des **pétéchies** sont également parfois observées, ou encore un ictère révélateur la plupart du temps d'une atteinte hépatique, avec hépatomégalie. Une splénomégalie et une polyadénomégalie périphérique sont parfois constatées.

Les signes digestifs observés sont variés mais inconstants : vomissements, méléna, anorexie, hématurie...

Sur le plan locomoteur, des boiteries dues à des hémarthroses sont un signe possible et des œdèmes des membres sont souvent observés dans les formes chroniques aux stades terminaux.

---

Les signes neurologiques rencontrés peuvent être attribués à une infiltration plasmocytaire, ou à des saignements au niveau des méninges, de la moelle épinière ou encore du cerveau. Ils sont donc également très variés : ataxie, convulsions, stupeur, motoneurone central ou périphérique, déficits des nerfs crâniens, douleur cervicale... [53]

Des signes dermatologiques ont également été suspectés, avec une vascularite, des macules érythémateuses, un purpura et des lésions en cibles de type impétigo avec halo hémorragique [144].

Des signes de chorioretinite sont fréquemment observés dans le fond d'œil. D'autres signes comme un hyphéma, une **uvéite antérieure** ou une opacité cornéenne sont également fréquents. Les signes oculaires ne peuvent se manifester parfois que par un simple écoulement purulent ou par des suffusions conjonctivales.

Au niveau cardio-vasculaire et respiratoire, on peut observer une tachycardie et une tachypnée directement liées à l'intensité de l'anémie. L'auscultation d'un souffle cardiaque est par là même une observation inconstante. L'apparition de troubles du rythme et de déficit pulsatil peut être liée à des hémorragies myocardiques ou péricardiques. Des signes tels qu'une modification de la courbe respiratoire ou des bruits pulmonaires augmentés sont parfois observés, avec des opacités de type interstitielle et péribronchique sur les radiographies.

L'appareil uro-génital peut être le siège de différentes anomalies : hématurie, protéinurie, signes d'insuffisance rénale chronique (polyuro-polydipsie, anorexie, vomissements, ulcérations buccales...), œdème scrotal, saignements importants et prolongés durant le pro-oestrus, infertilité, avortements, saignements vaginaux après la mise-bas ou encore mortinatalité.

Enfin, le tableau clinique est très souvent enrichi et aggravé par des **infections opportunistes**, particulièrement chez les individus pancytopeniques [123].

### **II.5.3.2. Signes biologiques**

#### **II.5.3.2.1. Signes hématologiques**

Ils sont principalement dus à une **hypoplasie voire une aplasie médullaire**. On observe donc une **pancytopénie**, à savoir :



- 
- Une thrombopénie d'origine centrale, due à une atteinte des mégacaryocytes [121].
  - Une anémie arégénérative [121, 145].
  - Une leucopénie.

La baisse des mégacaryocytes et des précurseurs granulocytaires est visible sur le myélogramme dès 6 à 8 semaines après une infection

Le test de Coombs est positif dans un certain nombre de cas d'ehrlichioses chroniques. La destruction à médiation immune et les saignements chroniques participent donc également à la pathogénie de l'anémie [141].

#### II.5.3.2.2. Signes biochimiques

On constate fréquemment une augmentation des enzymes hépatiques PAI, LDH et AIAT, parfois accompagnée d'une hyperbilirubinémie modérée.

Une protéinurie et une hématurie sont parfois constatées, avec ou sans élévation de l'urémie et de la créatininémie.

L'électrophorèse des protéines sériques permet de mettre en évidence une **hyperprotéinémie** (> 80 g/L), marquée par une augmentation des fractions alpha-2, bêta et gamma [128, 146]. L'albumine est généralement basse durant cette phase chronique [128], et l'**hypergamma globulinémie** s'accroît, avec dans de rares cas une gammopathie monoclonale et une hyperviscosité sanguine [147].

Enfin, une baisse de la protéinémie, de la gammaglobulinémie et de la globulinémie globale sont souvent présentes en phase terminale [69].

### II.6. Tableau lésionnel

Il varie selon la phase de la maladie et selon sa gravité. On observe globalement des lésions de type pétéchies et ecchymoses, une hyperplasie réticulo-endothéliale généralisée accompagnée d'un œdème des organes concernés.

Du point de vue histologique, on observe le plus souvent une **infiltration plasmocytaire périvasculaire** concernant divers organes dont les méninges, les reins, les poumons, le foie, la rate, la moelle osseuse et les nœuds lymphatiques [93].

---

Des lésions précoces de **phlébite** et de **vasculite** sont souvent observées dans les reins, suivies d'une infiltration lympho-plasmocytaire. Les poumons sont d'abord le siège de lésions de pneumonie interstitielle, puis de lésions hémorragiques et infiltratives interstitielles et péri-bronchiques. La rate présente généralement une hyperplasie réticuloendothéliale, une infiltration lympho-plasmocytaire, une hématoïèse extra-médullaires et de nombreuses images d'érythrophagocytose. Enfin, dans le foie, une infiltration d'intensité variable par des macrophages, des lymphocytes ou encore des plasmocytes peut être observée au niveau de la triade porte. On note également parfois des dépôts d'hémosidérine dans le foie et la rate [120].

C'est dans les **poumons**, la **rate** et les **nœuds (ganglions) lymphatiques** de chiens atteints expérimentalement que l'on retrouve le plus grand nombre de morulae. Au niveau des poumons, les germes peuvent être mis en évidence dans les macrophages alvéolaires [5].

## **II.7. Pronostic, traitement et prophylaxie**

### **II.7.1. Pronostic**

Il est variable selon le stade de la maladie. La forme aiguë est généralement bénigne et de bon pronostic si elle est correctement traitée et à temps. La mortalité est essentiellement rencontrée lors de la phase chronique grave, pour laquelle le pronostic devra toujours être très réservé. Les chiens en phase subclinique devraient impérativement recevoir un traitement, car ils risquent de déclarer une forme chronique [69 , 97].

### **II.7.2. Traitement**

#### **II.7.2.1. Antibiothérapie**

Le traitement de l'EMC repose sur l'administration de **tétracyclines**, qui exercent une activité bactériostatique en inhibant la synthèse protéique au niveau ribosomal. Ceci permettrait de favoriser la fusion lysosomiale avec la vacuole parasitophore, en supprimant l'activité métabolique de ces bactéries [5].

---

L'administration d'oxytétracycline à raison de 66 mg/kg/j en deux prises pendant 14 jours a d'abord été utilisée [148]. D'autres tétracyclines ont ensuite été utilisées, ainsi que le chloramphénicol [69]. La doxycycline semble être la molécule la plus efficace pour inhiber *E. canis* en culture [149].

La **doxycycline** et la minocycline sont aujourd'hui les anti-infectieux de choix [83], administrés à la posologie de **10 mg/kg/j** en une seule prise **pendant au moins 3 semaines** [20, 69] voire un mois [83, 90 ], et même **jusqu'à deux mois en phase chronique [53]**.

En phase aiguë, lors d'infection expérimentale, il semble qu'une dose de 5 mg/kg matin et soir pendant 10 jours soit suffisante [150]. L'ADN d'*E.canisa* toutefois été détecté par PCR après 6 semaines de traitement chez des chiens en phase subclinique, ce qui impose un traitement plus long durant cette phase [109].

Il semble que les chiens traités peuvent guérir du point de vue clinique et hématologique, mais peuvent tout de même rester porteurs de la bactérie, notamment lors d'un traitement de trop courte durée ou trop tardif [20, 109, 131].

Dans une étude de Iqbal et Rikihisa, les chiens infectés expérimentalement ne sont traités qu'après 20 jours d'infections, pendant une semaine, avec une dose de 10 mg/kg/j en une prise quotidienne de doxycycline ; une cinquantaine de jours après le début du traitement, on a pu isoler *E. canis* en culture à partir de différents organes (rate, reins, poumons, foie, nœuds lymphatiques) et du sang de certains de ces chiens [131]. Les animaux n'exprimaient aucun signe clinique, avaient une baisse de la gammaglobulénémie, mais un titre en Ac stable ou peu diminué.

Le traitement en phase aiguë à la doxycycline pendant 21 jours permet à priori de rendre le sang du malade non-infectieux, ce qui a un intérêt notable en terme d'épidémiologie et de prophylaxie [120].

L'utilisation de **dipropionate d'imidocarb**(CARBESIA®) est recommandée en plus par certains auteurs, si son utilisation ne présente pas de contre-indication [69]. On l'utilise à la posologie de **5 mg/kg**, à raison de **deux injections à 2 semaines d'intervalle**. Ce traitement semble aussi efficace même si la numération plaquettaire semble s'améliorer moins rapidement [83].

### **II.7.2.2. Traitements complémentaires**

---

Des traitements symptomatiques des différentes complications sont proposés. Une **transfusion sanguine** peut être indiquée dans les cas graves, à l'aide de sang total frais ou de plasma riche en plaquettes.

La mise en place d'un **second traitement antibiotique** pourra être proposé afin de lutter contre les surinfections, dans la mesure des indications et interactions médicamenteuses possibles [53].

La présence de mécanismes immunologiques intervenant dans la pathogénie de la maladie suggère la possibilité de l'utilisation d'un **traitement immunosuppresseur**, à base de prednisolone notamment, lors d'ehrlichiose aiguë [69]. Toutefois, en l'absence de mécanisme auto-immun avéré, Woody et coll. déconseillent l'utilisation de glucocorticoïdes à dose immunosuppressive ou d'agent immunosuppresseurs sur des longues périodes, compte-tenu du ralentissement probable de l'élimination de la bactérie [53].

Des **anabolisants** sont parfois utilisés pour la stimulation des cellules souches de la moelle osseuse, comme la **nandrolone** (1 à 1,5 mg/kg IM, une fois par semaine) [53].

### II.7.2.3. Evolution

**L'amélioration clinique et biologique est rapide**, dès 24 à 48 heures après la mise en place du traitement en phase aiguë [83]. La température rectale redevient normale et la thrombopénie disparaît progressivement en quelques jours [120] ; toutefois, la numération plaquettaire revient à son niveau de base en 14 jours en moyenne seulement [83]. **La disparition de la thrombopénie** semble être un marqueur intéressant de l'efficacité du traitement [109]. Une absence d'amélioration de la numération plaquettaire après 7 jours de traitement peut évoquer un mécanisme de destruction à médiation immune ou une infection concomitante avec *Babesia* sp. ou *Bartonella* sp. Cela a également été rapporté avec des traitements inefficaces à l'enrofloxacin. Neer et coll. proposent de ré-évaluer également la thrombopénie après la fin du traitement pour juger de l'efficacité. La **baisse progressive de la gammaglobulinémie** sur 6 à 9 mois est également un marqueur d'amélioration [83].

On note également une baisse progressive sur plusieurs mois des taux d'anticorps dès la fin du traitement. Face à une absence de diminution, on doit évoquer la possibilité d'une réponse immunitaire aberrante ou d'un échec du traitement [69]. De plus la cinétique de diminution dépend du titre initial : sur un titre très élevé en IFI, la baisse peut prendre plusieurs mois compte-tenu de

---

l'imprécision liée aux fortes dilutions, et il est difficile de savoir si cela est lié à une maladie en cours d'évolution, une persistance de l'agent infectieux ou de la pression d'infection [83]. **La sérologie n'est donc pas un moyen de contrôle efficace du traitement** quelle que soit la méthode.

### II.7.3. Prophylaxie

Aucun vaccin n'est disponible à ce jour, mais c'est une voie d'avenir et de nombreux laboratoires pharmaceutiques s'y intéressent déjà [83]. En élevage ou dans les communautés canines, la prophylaxie repose donc essentiellement sur le **contrôle des infestations par les tiques**, mais aussi par la **quarantaine** et le **dépistage sérologique** des nouveaux arrivants, avec traitement des chiens testés positifs [83]. L'utilisation d'une **chimiothérapie préventive** à base de tétracyclines a également été proposée pour les déplacements en zone d'endémie pour les animaux sains (doxycycline à 3 mg/kg/j PO en une prise) ; elle est utilisée également avec succès dans les camps militaires situés en zones d'endémie [53 , 83 , 90]. Bien que non démontrée encore, cette pratique abusive pourrait toutefois conduire à des résistances au sein des *Ehrlichieae* [83].

Les donneurs de sang devraient également être systématiquement testés pour l'ehrlichiose monocyttaire canine [53, 69 ].

L'ehrlichiose monocyttaire à *Ehrlichia canis* est une maladie mondialement répandue dont les mécanismes physio-pathologiques complexes commencent à être élucidés.

Les différentes phases cliniques décrites reflètent une réalité toute relative, et les présentations cliniques variées auxquelles le clinicien pourra être confronté ,

# III. Troisième Partie :

## Partie expérimentale

### III.1 Différents matériels utilisés

#### III.1.1 Matériels et imagerie médical



**Figure 1 :**

- Aiguilles et seringue
- Lames et lamelles
- Tube à prélèvement (vert=héparine, bleu=citrate, violet=EDTA)



**-Figure 2 :**

- Echographe dramenski muni d'une sonde linéaire avec une fréquence de 5 MHz
- -gel de conduction



**-Figure 3 :**

- -alcool
- -compresses non stériles



**Figure 4 :**

- thermomètre
- Stéthoscope



**Figure 5 :**

- gants stériles d'examination fabrique en latex



**Figure 6 :**

- ciseaux droit à deux bouts pointus
- ciseaux courbe à deux bouts mousses

### III.1.2 Produits médicamenteux



**Figure 1 :**

-Ketamile®(anesthésie dissociative)(11-22)mg/kg  
-Calmi-vet®(tranquillisant) 0.25mg/kg  
-Vétécardiol®(analeptique cardio-respiratoire)1mg/kg

**Figure 2 :**

-Biaverm® vermifuge pour chien et chat  
Posologie :  
Chien(2,5–5)kg ----->  
1comprimé

**Figure 3 :**

-Doxycycline®(antibiotique , famille des tétracycline)  
Posologie :  
2Cp de 100 mg/jour

### III.2 Présentation du cas clinique

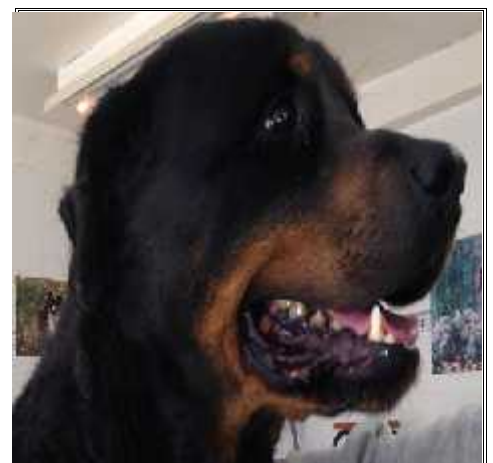
#### III.2.1 Anamnèse

Junior Rottweiler, âgée de 7ans, robe noir est présenté

le : 23/02/2017 en consultation pour une éventuelle vaccination et déparasitage. Selon son propriétaire junior présente des vomissements après les prises de repas et d'après .L'antécédent médical rapporté en 2016, une atteinte d'ehrlichiose à été confirmé à la ponction ganglionnaire et frottis sanguin, Rappelons que junior a été déparasité avec 1 comprimés de dronçit associée à 3 comprimés de biaverm.

Rq : Droncit et le Biaverm sont des antiparasitaires à large spectre contre les cestodes et nématodes

Le :15/03/2017 : junior est présenté en consultation pour, un amaigrissement ,baisse de forme, faiblesse et anorexie, polyurie-polydipsie sa température rectale 39.5, fréquence cardiaque de 125battement/minute, muqueuse oculaire sub- ictérique et un écoulement prépucciale d'aspect verdâtre purulent, d'odeur ronce.



**Figure :** Junior chien rottweiller âgée de 7ans robe noir

### III.2.2 Examen clinique



**Figure 1:**  
-Un Catharre-oculo-nasal



**Figure 2:**  
-Muqueuses oculaires et buccale pétéchiales



**Figure 3:**  
-Hypertrophie des ganglions lymphatiques mandibulaires



**Figure 4:**  
-Muqueuse oculaire sub-ictérique



**Figure 5:**  
-Balanopostites avec écoulement purulent, signe d'affection par l'uréoplasme et mucoplasma



**Figure 6:**  
-Muqueuses prépuçiales pétéchiales

L'examen clinique montre :

- Hypertrophie des ganglions sous maxillaire
- Température élevée de : 39.5°
- Déshydratation estimé de 8 %
- Examen cardiaque révèle : une tachycardie avec des bruits lointains
- L'auscultation du poumon : murmure vésiculaires audibles, absence de ralles et crépitations
- Spasme digestifs et douleurs abdominales localisés surtout au niveau de l'hypochondre droit.
- Examen de l'appareil urinaire montre un écoulement prépuçiale purulent ,muqueuse pétéchiales



*Douleurs lombaires, palpation rectale a révélé une hypertrophie prostatique.*

### **III.2.2.1 Diagnostic clinique :**

*Ehrlichiose en phase subaigüe, prostatite chronique, cholécystite.*

### **III.2.3 Traitement expérimentale proposée et démarche expérimentale**

*Dans notre protocole expérimentale on a procédé à la prescription de la Doxycycline , antibiotique connue pour ses capacités de blocage de la synthèse des protéines des procaryotes .*

*Les cyclines possèdent une activité bactériostatique en se fixant sur les ribosomes de la bactérie, ce qui inhibe l'ARN transférase.*

*La dose préconise de la doxycycline est de 5 à 10mg /kg en tenant compte du poids de l'animal qui est de 25Kg, on a utilisé 2comprimés de 100 mg /jour pendant 3 semaines.*

### **III.2.4 Examen complémentaire**

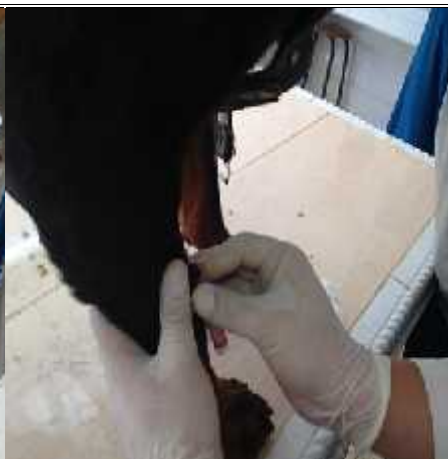
#### **III.2.4.1 Prélèvement sanguin**



**Figure 1:**

*1<sup>er</sup> étape*

- *Pose d'un garrot élastique sur la patte avant et désinfection avec l'alcool chirurgical*



**Figure 2:**

*2<sup>eme</sup> étape*

- *ponction de la veine radiale*



**Figure 3:**

*3<sup>eme</sup> étape*

- *Mise en tube et envoi de l'ordonnance d'examen au laboratoire de biochimie*

#### **III.2.4.1.1 Epreuves spéciales**

- *Examen sanguin demander : FNS /bilan hépatique (ALAT,ASAT) /protéines totales /albumine /phosphatase alcaline/bilan rénaux (urée ,créatinine )/phosphatase acide.*

### III.2.4.2 Ponction ganglionnaire



**Figure 1:**  
1<sup>er</sup> étape

- Immobiliser le ganglion poplité entre les 2 doigts



**Figure 2:**  
2<sup>ème</sup> étape

- L'aiguille (seringue montée) pénètre d'un coup sec dans le ganglion perpendiculairement à la peau



**Figure 1:**  
3<sup>ème</sup> étape

- Aspirer aussitôt 3 à 4 fois



**Figure 4:**  
4<sup>ème</sup> étape

- Retirer l'ensemble aiguille-seringue



**Figure 5:**  
5<sup>ème</sup> étape

- Rejeter sur plusieurs lames dégraissées une petite quantité de pulpe



**Figure 6:**  
6<sup>ème</sup> étape

- Etaler l'échantillon avec une lame rodée

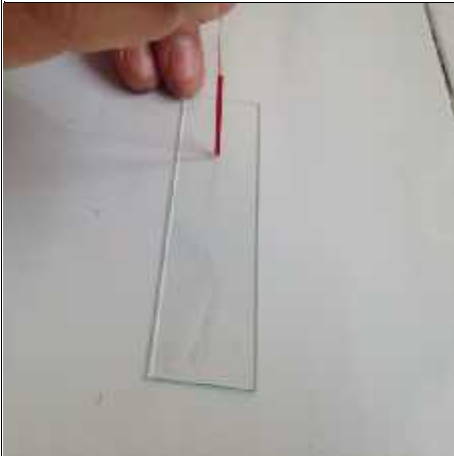





#### III 2.4.2.1 Coloration MGG

**Utilisation :** pour la réalisation des examens cytologiques et éventuellement la formule leucocytaire, cette technique associe 2 colorants le May Grunwald et le Giemsa qui permettent de colorer les cellules basophiles, éosinophiles ainsi les granulations neutrophiles.

Une coloration correcte donne des hématies ocre, des noyaux rouges ou violets plus ou moins foncés. Un cytoplasme bleu franc pour les cellules kératinisées, bleu noir pour les granulations basophiles, rouge brique

ocre et jaune paille pour les granulations éosinophiles .( selon Christine Medaille , Alexandra Briend – marchal , guide pratique des analyses biologiques vétérinaire ISBN 13 ;978-2-35403-003-2)

**Méthode :**

		
<p><b>Figure 1:</b> 1<sup>er</sup> étape</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Transférer une goutte de sang veineux à 1cm du bord de la lame</li></ul>	<p><b>Figure 2:</b> 2<sup>eme</sup> étape</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Etirer le frottis avec une lame inclinée à 30°environ</li></ul>	<p><b>Figure 3:</b> 3<sup>eme</sup> étape</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• lorsque l'étalement est bien fait Laisser sécher</li></ul>
		
<p><b>Figure 4:</b> 4<sup>eme</sup> étape</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1ere Coloration de May-Grunwald pendant (1-3) minutes puis on rince à l'eau distillé</li></ul>	<p><b>Figure 5:</b> 5<sup>eme</sup> étape</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 2eme coloration avec la Giemsa diluée à 1 dixième avec l'eau distillé laissé pendant 15à20minutes et sécher ensuite</li></ul>	<p><b>Figure 6:</b> 6<sup>eme</sup> étape</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sécher les lames</li></ul>

### III.2.4.3 Réalisation échographique et interprétation



**Figure 1:**

- L'animal en décubitus latéral pour une éventuelle échographie



**Figure 2:**

- Application du gel de conduction et utilisation d'une sonde linéaire



**Figure 3:**

- Echographie prostatique en coupe transversale



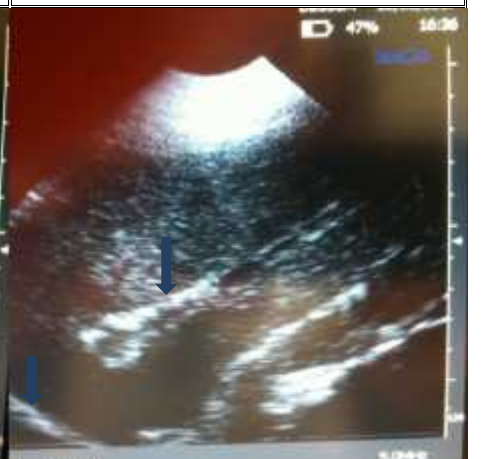
**Figure 4:**

- Kystes intra prostatique à paroi fines



**Figure 5:**

- Prostatite chronique avec des kystes capsulaires et parenchymateux



**Figure 6:**

- Cholangiohépatite avec épaissement de la paroi du canal biliaire et capsulaire



**Figure 7:**

- Cholestyestite, boue biliaire hypoéchogène



**Figure 8:**

- Parenchyme Hépatique hétérogène (stéatose associée à un hépatome)



**Figure 9:**

- Coupe sagittale du rein droit



**Figure 10:**

- Néphropathie tubulaire, perte des reliefs cortico-médullaires



**Figure 11:**

- Splénomégalie, aspect moucheté du parenchyme et dilatation des veines spléniques



**Figure 12:**

- Cystite chronique associée à des lithiases



**Figure 13:**

- Estomac vide avec des replis (forme de chou-fleur)

---

### **III 2.4.3.1 Interprétation échographique :**

**Echographie prostatique en coupe transversale :** montrant une hyperplasie bénigne du parenchyme prostatique, prostate plus arrondie en forme de pomme coupée, le sillon médian partiellement effacé, la taille de l'organe est augmentée, la symétrie et la capsule sont conservés, et de multiples zones kystiques de petites taille à paroi fines sont visibles apparaissent comme des lésions anéchogènes bien délimitées et arrondies situés dans toute la portions du parenchyme, quelque une de forme plus allongée anéchogène se situe en région sous capsulaire.

De nombreux foyers hétérogènes, d'aspect hyperéchogène sont visible et représentent des calcifications de l'organe.

#### **Echographie vésicale en coupe longitudinale :**

Cystite chronique avec épaissement généralisées de la paroi vésicale d'aspect hyperéchogène irrégulière, avec une lumière vésicale anéchogène(urine).

Une structure hyperéchogène visible en partie déclive de l'organe, séparée de la proie vésicale, qui représente des sédiments urinaire (lithiase). Une petite masse pariétale dorsale et visualisable, d'aspect hypoechogène.

#### **Echographie du foie :**

Parenchyme hépatique hétérogène avec présence de nombreuse lésions visible anéchogène( hépatothome, en relation avec la thrombopénie), des zones hyperechogène signe d'une stéatose hépatique ,la paroi du canal biliaire d'aspect hyperechogène ce qui veut dire une inflammation importante, signe d'une cholangiohépatite.

Coupe longitudinale de la vésicule biliaire : montre une cholecystolithiase, inflammation de la vésicule biliaire le canal cystique d'aspect hyperechogène .On observe épaissement de la bile (boue biliaire) d'aspect echogène et l'échogénicité indique la présence de cristaux ou de calcifications.

#### **Echographie rénale :**

Rein en coupe sagittale montre une néphrite chronique caractérisée par une échogénicité augmentée du cortex rénal et moins de la médullaire, on note une disparition de la jonction cortico médullaire associée à une augmentation globale de l'échogénicité et une architecture rénale hétérogène signe d'une glomérulonéphrite chronique

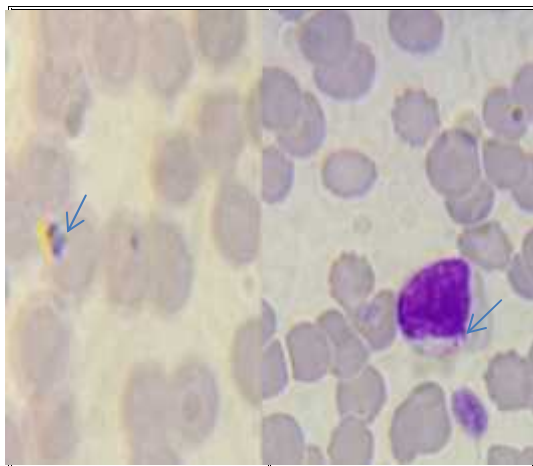
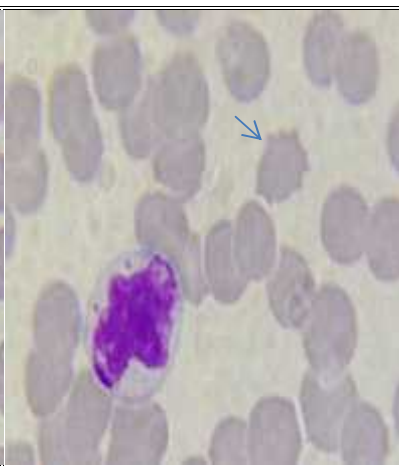
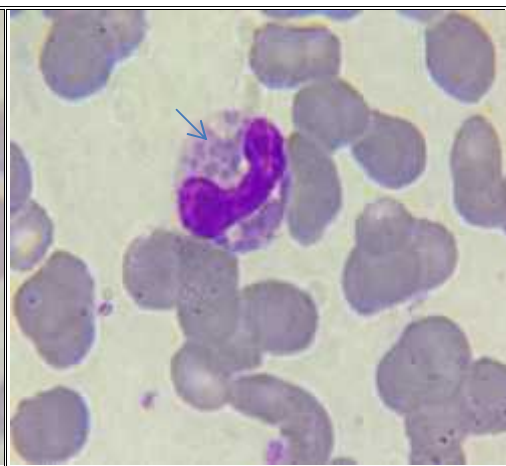
#### **Echographie de la rate :**

Montre un parenchyme splénique d'aspect moucheté, avec dilatation des vaisseaux spléniques signent d'une splénomégalie, on observe aussi des calcifications diffuses dues à des hématomes, ou des infarctus et des nécroses calcifiées et elles produisent des échos de forte intensité.

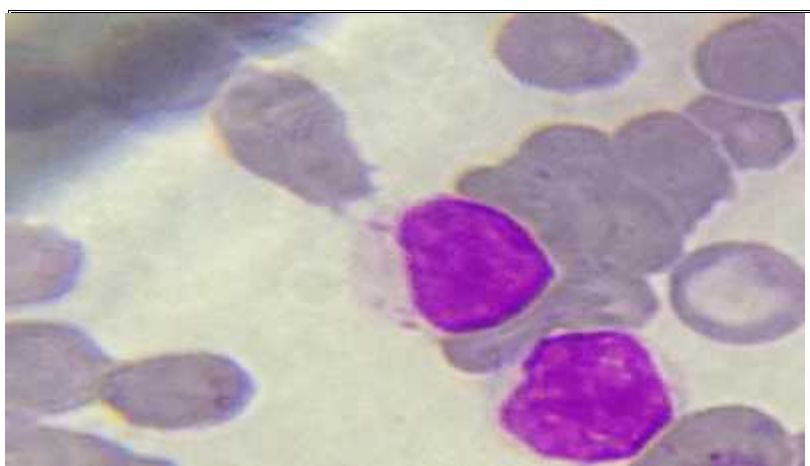
### III.2.5 Résultats

#### III.2.5.1 frottis sanguin

Lecture du frottis sanguin du 23/02/2017 (avant le traitement)

		
<p>-Frottis sanguin de junior(Monocyte à droite contenant la morula et à gauche un érythrocyte parasité par babeisia en forme de poire bigéminée. Coloration MGG ,grossissement (100×), huile d'immersion .</p>	<p>-hématies dont le contour est déformé en (doigts de gant ) appelée acanthocyte observer lors d'hépatopathie ou lors de glomérulonéphrite . Coloration MGG ,grossissement (100×), huile d'immersion.</p>	<p>-Un neutrophile contenant un <u>morula</u> d'Ehrlichia (visualisation de granulation, sphérique de (0.2-1.5) µm de diamètre en grappe de raisin irrégulier ou en motif circulaire leurs couleurs varie du rose au pourpre comme les morulas). Coloration MGG ,grossissement (100×), huile d'immersion .</p>

Lecture du frottis sanguin après le traitement 08/05/2017


<p>-Disparition des inclusions au niveau des monocytes, d'où l'efficacité de la doxycycline. Coloration MGG ,grossissement (100×), huile d'immersion .</p>

### III.2.5.2 hématologie

#### fiche de résultat

<b>Date :</b> 15/03/2017 (avant traitement) - 08/05/2017 (après traitement)		<b>N°</b> 160	
<b>Animal :</b> Junior			
<b>Espèce :</b> canine	<b>Race :</b> rottweiler	<b>Sexe :</b> male	<b>Age :</b> 7 ans
Paramètres	Résultat		Valeurs usuelles
	Avant 15-03-2017	Après 08-05-2017	
GB	2000	2300	(6000-17000)/mm <sup>3</sup>
Lymphocytes	8600	506	(1000-4800)/mm <sup>3</sup>
Monocytes	1200	506	(150-1350)/mm <sup>3</sup>
Neutrophiles	9000	966	(3000-11500)/mm <sup>3</sup>
Eosinophiles	1000	322	(100-1250)/mm <sup>3</sup>
Basophiles	200	0	(0)/mm <sup>3</sup>
GR	1.65	2.79	(5.5-8.5)/mm <sup>3</sup>
Hb	8.6	13.2	(12-18)g/dl
Ht	13.3	19.6	(37-55)%
VGM	84.2	70.3	(60-77)fl
TGMH	52.1	47.3	(20-25)pg
CCMH	61.9	67.3	(32-36)g/dl
Plaquettes	18000	40	(200-500)10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
VMP	4.6	4.5	(5-12)fl
IDP	10.7	10.1	(6-10)%
TGO	68.83	38.5	(<40)UI/l
TGP	322	211.75	(<50) UI/l
PAL	183.69	273.9	(<190) UI/l
Protéines total	-----	45.16	(48-66)g/l
Albumine	-----	22.07	(23-39)g/l



---

**Remarque : les dosages des paramètres urinaire (urée , créatinine ) non réaliser suite au manque de réactif.**

### **III.3 Discussion des résultats après le traitement à la doxycycline**

#### **Discussion :**

**Interprétation de l'hématologie :** la diminution proportionnelle des paramètres érythroïdes indique la présence d'une **anémie** hémolytique étant donné que la TGMH et CCMH sont élevées, respectivement avant traitement (52.1pg-61.9pg) et (47.3-67.3pg) après traitement comparée à la valeur physiologique qui est de l'ordre de (20pg-25pg) (32pg-36pg.)

La présence d'une pathologie érythrocytaire (babésiose sur frottis sanguin) et présence d'hémoglobinémie de l'ordre de 8.6g/dl par rapport à la valeur usuelle (12-18)g/l avant traitement est en faveur aussi d'une anémie hémolytique ce taux est revenue à sa valeur normale après le traitement (efficacité prouvée de la doxycycline).

La macrocytose et l'hypochromie, étant donné que la VGM est élevée de l'ordre de (84.2fl) par rapport à la valeur usuelle (60-77)fl avant traitement, sont très probablement secondaire à la présence d'érythrocytes immature en circulation, ce taux s'est stabilisé après le traitement à une valeur de 70.3fl qui est une valeur physiologique normale (efficacité de la doxycycline).

Cette augmentation de la valeur de la VGM indique une érythropoïèse active, ce qui prouve que qu'on est en phase subaigüe de l'ehrlichiose (à savoir que la phase sub-aigüe dure de 1 à 5 ans).

L'ehrlichiose dans ce cas n'est pas isolée mais accompagnée d'une babésiose (frottis sanguin) qui est responsable de l'hémolyse érythrocytaire.

Après le traitement avec la doxycycline, on a remarqué une amélioration nette de l'anémie qui est redevenue Normocytaire mais toujours hémolytique, puisque que l'HT est passé de 13.3 avant traitement à 19.6 % après traitement.

Avant le traitement à la doxycycline, la leucocytose est caractérisée par une lymphocytose et une basophilie signant la présence d'un phénomène inflammatoire, par contre une leucopénie caractérisé par une lymphopénie faisant suite à une leucocytose à été démontré après le traitement à la doxycycline (en faveur d'une amélioration clinique).

La lymphocytose modérée à marquée caractérisée par des lymphocytes matures granulaires est également compatible avec une ehrlichiose ou leucémie lymphoïde chronique. Une sérologie et /ou une PCR sont nécessaires pour confirmer l'hypothèse infectieuse.

On a remarqué une augmentation du taux des plaquettes après le traitement qui est de l'ordre 40000/mm cube par rapport au taux initial 18000/mm cube qui n'est pas significative par rapport à la valeur usuelle (200-500)1000/mm cube, avec une diminution du taux des protéines totales 45.16g/l dans la limite inférieure par rapport à la normale (48-66g/l) après le traitement, la diminution des

---

protéines totales reflètent une diminution de la formation des anticorps et aussi une insuffisance hépatique prouvée par une augmentation des TGO et TGP respectivement avec une valeur de (68.88 et 322) UI/L par rapport à la normale et qui est respectivement de (inférieur à (40-50) UI/L avant traitement, il y'a eu un rétablissement taux TGO 38.5 UI/L, mais TGP est toujours augmentée de l'ordre de 211.75 UI/L par rapport à la normale qui est inférieure à 50 UI/L à cause de la perméabilité de l'hépatocyte.

L'augmentation de l'activité de ALAT qui passe d'une valeur respective de (183.69-273.9) UI/L rapport à la normale inférieure à 190 UI/L indique une cholestase est confirmée à l'échographie (boue biliaire), l'augmentation de l'activité de l'ALAT indique quant à elle, la présence des dommages hépatocellulaire et les causes possible d'atteinte hépatobiliaire incluent dommages hypoxiques (anémie) ou ischémique (CIVD).

Une diminution des protéines totales a été observée après le traitement à la doxycycline d'une valeur de 45.16 g/l on incrimine soit la diminution de la production protéiques par le foie ou bien une amélioration par la doxycycline suite à une diminution indirecte des globulines par ce que lors d'une atteinte par l'ehrlichiose on remarque une augmentation du pic polyclonales et la diminution des protéines totales après le traitement est en faveur de l'efficacité du traitement à la doxycycline.

Le taux de l'hémoglobines est passé de 8.6 g/dl avant à 13.2 g/dl après le traitement indique que l'hémolyse persiste encore et l'hémoglobine libérée en circulation après la saturations des protéines plasmatique, traverse librement les glomérules rénaux ainsi que la diminution du taux d'albumine après le traitement 22.07 g/l indique une glomérulonéphrite, confirmée à l'échographie.

L'hypoalbuménémie est probablement secondaire à des pertes rénales dans ce cas.

### **III.4 Conclusion**

L'ehrlichiose canine chronique est une cause de fièvre inexplicée. La pancytopenie caractéristique (anémie, leucopénie, thrombopénie) peut être masquée par une surinfection.

Il existe un test indirect d'immunofluorescence utilisant comme antigène des systèmes de cultures de cellules infectées qui est hautement sensible et spécifique pour Ehrlichia canis. Les taux d'anticorps continuent à s'élever au cours de la maladie chez le chien non traité. Ils diminuent progressivement dans les 6 à 9 mois qui suivent l'élimination du microorganisme. Les signes cliniques de la maladie s'effacent souvent rapidement après l'administration de la doxycycline, Cette réaction permet de diagnostiquer l'ehrlichiose même si on ignore le taux d'anticorps du patient. La réponse à l'antibiothérapie est cependant moins pronostic dans le cas d'une ehrlichiose chronique.

Le traitement à la doxycycline 10mg/kg/j per os en une seule prise quotidienne permet la disparition

---

Des symptômes et une normalisation des paramètres biologiques et hématologiques, mais l'efficacité stérilisante du protocole n'est pas démontrée.

## Références bibliographiques

- (1). BROUQUI, P., Ehrlichiosis in Europe, in Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millenium, P.Brouqui, Editor. 1999, Elsevier: Paris. p. 220-232.
- (2)-RIKIHISA, Y., Ehrlichiae of veterinary importance., in Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millenium., P.Brouqui, Editor. 1999, Elsevier: Paris. p. 393-405.
- (3).COHN, L.A., Ehrlichiosis and related infections. Vet.Clin.North.Am. Small.Anim.Pract., 2003. 33: p. 863-884.
- (4). RISTIC, M., HUXSOLL, D., L., Tribe I : Ehrlichiae, in Bergey's manual of systematic bacteriology, N. Krieg, R., & Holt, J., G., Editor. 1984, The William's and Wilkins Co.: Baltimore. p. 704-711.
- 5.RIKIHISA, Y., The Tribe Ehrlichieae and Ehrlichial Diseases. Clin.Microbiol.Rev., 1991. 4(1): p. 286-308.
- (6).RAOULT, D., BROUQUI, P., Ehrlichia. Ehrlichioses, in Les rickettsioses, Elsevier, Editor. 1998, EncyclopédieMédicoChirurgicale: Paris, France. p. 117-140.
- (7).OHASHI, N., UNVER, A., ZHI, N., RIKIHISA, Y., Cloning and characterization of multigenes encoding the immunodominant 30-kilodalton major outer membrane proteins of Ehrlichia canis and application of the recombinant protein for serodiagnosis. J.Clin.Microbiol., 1998. 36(9): p. 2671-2680.
- (8).DUMLER, J., S., BARBET, A., F., DASCH, G., A., PALMER, G., H., RAY, S., C., RIKIHISA, Y., RURANGIRWA, F., R., Reorganization of generas in the family Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales : unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and "HGE agent" as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. Int.J. Syst.Evol.Microbiol., 2001. 51(6): p. 2145-2165.
- (11).PREZIOSI, D., E., LEAH, A., C., The increasingly complicated story of Ehrlichia. Comp.Cont.Ed.Pract.Vet., 2002. 24(4): p. 277-288.
- (16).NYINDO, M., B., A., RISTIC, M., HUXSOLL, D., L., SMITH, A., S., Tropical Canine Pancytopenia : in vitro cultivation of the causative agent - Ehrlichia canis. Am.J.Vet.Res., 1971. 32(11): p. 1651-1657.
- (20).DAVOUST, B., PARZY, D., Actualité des ehrlichioses. Bull.Soc.Vet.Prat.France, 1995. 79(4): p. 183-(204).(Pleuroceridae :Juga spp.) in aquarium culture and genetic comparison to equine strains. J.Clin.Micobiol., 1998. 36: p. 1501-1511.
- (53).WOODY, B., J., HOSKINS, J., D., Ehrlichial diseases of dogs. Vet.Clin.North.Am.Small.Anim.Pract., 1991. 21(1): p. 75-98.

- (54).LEWIS, G., E., RISTIC, M., SMITH, R., D., The brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* and the dog as experimental hosts of *Ehrlichia canis*. *Am.J.Vet.Res.*, 1977. 38: p. 1953-1955.
- (69).HARRUS, S., BARK, H., WANER, T., Canine monocytic ehrlichiosis : An update. *Comp.Cont.Ed.Pract.Vet.*, 1997. 19(4): p. 431-444.
- (76).HUXSOLL, D., L., HILDEBRANDT, P., K., NIMS, R., M., *Ehrlichia canis* : the causative agent of a haemorrhagic disease of dogs ? *Vet.Rec.*, 1969. 85: p. 587.
- (77).HARRUS, S., KASS, P., H., KLEMENT, E., WANER, T., Canine monocytic ehrlichiosis : A retrospective study of 100 cases, and an epidemiological investigation of prognostic indicators for the disease. *Vet.Rec*, 1997. 141: p. 360-363.
- (81).RISTIC, M., HOLLAND, C., J., Canine ehrlichiosis, in *Rickettsial and chlamydial diseases of domestic animals*, W.Z.R. M, Editor. 1993, Pergamon Press: New-York. p. 169-186.
- (82).MASON, R., J., LEE, J., M., CURRAN, J., M., MOSS, A., VAN DER HEIDE, B., DANIELS, P., W., Serological survey for *Ehrlichia canis* in urban dogs from the major population centres of northern Australia. *Aust.Vet.J.*, 2001. 79(8): p. 559-562.
- (83).NEER, T.M., et al., Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *American College of Veterinary Internal Medicine.J Vet Intern Med*, 2002.16(3): p. 309-15.
- (87). KONTOS, V., I., PAPADOPOULOS, O., FRENCH, T., W., Natural and experimental canine infection with a greek strain of *Ehrlichia platys*. *Vet.Clin.Path.*, 1991. 20(4): p. 101-105.
- (88).KORDICK, S., K., BREITSCHWERDT, E., B., HEGARTY, B., C., SOUTHWICK, K., L., COLITZ, C., M., HANCOCK, S., I., BRADLEY, J., M., RUMBOUGH, R., McPHERSON, J., T., McCORMACK, J., N., Coinfection with multiple Tick-borne pathogens in a Walker Hound kennel in North Carolina. *J.Clin.Micobiol.*, 1999. 37(8): p. 2631-2638.
- (89).FRANK, J., R., BREITSCHWERDT, E., B., A retrospective study of ehrlichiosis in 62 dogs from North Carolina and Virginia. *J.Vet.Int.Med.*, 1999. 13: p. 194-201.

- (90).DAVOUST, B., PARZY, D., PUBERT, D., Bilan de dix années de surveillance épidémiologique de l'éhrlichiose dans les chenils militaires corses. *Rec.Med.Vet.*, 1994.  
170(8/9): p. 53 1-537.
- (91).BREITSCHWERDT, E., B., HEGARTY, B., C., HANCOCK, S., I., Sequential evaluation of dogs naturally infected with Ehrlichia canis, Ehrlichia chafeensis, Ehrlichia equi, Ehrlichia ewingii and Bartonellavinsonii.*J.Clin.Microbiol.*, 1998. 36(9): p. 2645-2651.
- (92).McDADE, J., E., Ehrlichiosis-A disease of Animals and Humans. *J.Inf.Dis.*, 1990. 161: p. 609-617.
- (93).HILDEBRANDT, P., K., HUXSOLL, D., L., WALKER, R., M., Pathology of canine ehrlichiosis (tropical canine pancytopenia). *Am.J.Vet.Res.*, 1973. 34: p. 1309-1320.
- (94).NYINDO, M., HUXSOLL, D., L., RISTIC, M., Cell-mediated and humoral responses of German shepherd dogs and Beagles to experimental infection with Ehrlichia canis. *Am.J.Vet.Res.*, 1980. 41: p. 250.
- (95).DAVOUST, B., PARZY, D., PUBERT, D., MARTET, G., DEPARIS, X., OTT, D., Signes hématologiques de l'éhrlichiose canine aiguë. *Rev.Méd.Vét.*, 1996. 147(1): p. 69-74.
- (96).WANER, T., ROSNER, M., HARRUS, S., NAVEH, A., ZASS, R., KEYSARY, A., Detection of ehrlichial antigen in plasma of Beagle dogs with experimental acute Ehrlichia canis infection. *Vet.Parasitol.*, 1996. 63: p. 33 1-335.
- (97).HARRUS, S., WANER, T., AIZENBERG, I., FOLEY, J., E., POLAND, A., M., BARK, H., Amplification of Ehrlichial DNA from dogs 34 months after infection with Ehrlichia canis. *J.Clin.Micobiol.*, 1998. 36(1): p. 73-76.
- (98).RISTIC, M., MOREAU, Y., Infections humaines et animales dues à des rickettsies du genre Ehrlichia. *Sci.Vét.Méd.Comp.*, 1987. 89(4): p. 161-171.
- (99).JOHNSON, E.M., EWING, S. A., BARKER, R. W., FOX, J. C., CROW, D. W., KOCAN, K. M., Experimental transmission of Ehrlichia canis (Rickettsiales: Ehrlichieae) by Dermacentorvariabilis (Acari: Ixodidae). *Vet Parasitol*, 1998. 74(2-4): p. 277-88.

- (106).HARRUS, S., WANER, T., BARK, H., Pathogenesis of canine monocytic ehrlichiosis-Recent advances. 1998: Utrecht.
- (107).HARRUS, S., DAY, M., J., WANER, T., BARK, H., Presence of immune-complexes, and absence of antinuclear antibodies, in sera of dogs naturally and experimentally infected with Ehrlichia canis. Vet Microbiol, 2001. 83(4): p. 343-349.
- (109).HARRUS, S., WANER, T., AIZENBERG, I., BARK, H., Therapeutic effect of doxycycline in experimental subclinical canine monocytic ehrlichiosis : Evaluation of a 6-week course. J.Clin.Micobiol., 1998. 36(7): p. 2140-2142.
- (110).HARRUS, S., WANER, T., KEYSARY, A., AROCH, I., VOET, H., BARK, H., Investigation of splenic functions in canine monocytic ehrlichiosis.Vet.Immun.andImmunopath., 1998. 62: p. 15-27.
- (112).KAKOMA, I., CARSON., C., A., RISTIC, M., Direct and indirect lymphocyte participation in the immunity and immunopathology of tropical canine pancytopenia-A review. Comp.Immun.Microbiol.Infect.Dis, 1980. 3: p. 291-298.
- (113).PIERCE, K., R., MARRS, G., E., HIGHTOWER, D., Acute canine ehrlichiosis : Platelet survival and factor 3 assay. Am.J.Vet.Res., 1977. 38(1): p. 1821-1825.
- (114).WANER, T., HARRUS, S., WEISS, D., J., BARK, H., KEYSARY, A., Demonstration of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. Vet.Immun.andImmunopath., 1995. 48: p. 177-182.
- (117).LOVERING, S., L., PIERCE, K., R., ADAMS, L., G., Serum complement and blood platelet adhesiveness in acute canine ehrlichiosis.Am.J.Vet.Res., 1980. 41(8): p. 1266-1271.
- (118).SMITH, R., D., RISTIC, M., HUXSOLL, D., L., Platelet kinetics in canine ehrlichiosis : evidence for increased platelet destruction as the cause of thrombocytopenia. Infect.Immun., 1975. 11: p. 1216-1221.
- (119).HARRUS, S., WANER, T., ELDOR, A., ZWANG, E., BARK, H., Platelet dysfunction associated with experimental acute canine ehrlichiosis.Vet.Rec, 1996. September 21: p. 290-293.
- (120).DAVOUST, B., PARZY, D., VIDOR, E., HASSELOT, N., MARTET, G., Ehrlichiose canine expérimentale. Etude clinique et thérapeutique. Rec.Med.Vet., 1991. Janvier: p. 33-40.
- (121).BUHLES, W., C., HUXSOLL, D., L., HILDEBRANDT, P., K., Tropical Canine Pancytopenia : Role of aplastic anaemia in the pathogenesis of severe disease. J.Comp.Path., 1975. 85: p. 511-521.

- (122).KNOSPE, W., H., CROSBY, W., H., Aplastic anemia : a disorder of the bone-marrow sinusoidal microcirculation rather than stem -cell failure. *Lancet*, 1971. 2: p. 20-22.
- (123).HARRUS, S., WANER, T., AVIDAR, Y., BOGIN, E., PEH, H., BARK, H., Serum protein alterations in canine ehrlichiosis. *Vet.Parasitol.*, 1996. 66: p. 241-249.
- (124).RIKIHISA, Y., YAMAMOTO, S., KWAK, I., C-reactive protein and alpha-1-acid glycoprotein levels in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *J.Clin.Micobiol.*, 1994. 32: p. 912-917.
- (125).SHIMADA, T., et al., Monitoring C-reactive protein in beagle dogs experimentally inoculated with *Ehrlichia canis*. *Vet Res Commun*, 2002. 26(3): p. 17 1-7.
- (126).REARDON, M., J., PIERCE, K., R., Acute experimental canine ehrlichiosis : I. sequential reaction of the hemic and reticular system. *Vet.Pathol.*, 1981. 18: p. 48-61.
- (127).WEISIGER, R., M., RISTIC, M., HUXSOLL, D., L., Kinetics of antibody response to *Ehrlichia canis* assayed by the indirect fluorescent antibody method. *Am.J.Vet.Res.*, 1975. 36(5): p. 689-694.
- (128).GHORBEL, A., CLERC, B., CADORE, J.L., DJAIEM, A., SAYN, M.J., Ehrlichiose asymptomatique.Etude de l'électrophorèse des protéines sériques. *Rec.Med.Vet.*, 1993. 169(7): p. 561-566.
- (129).BARR, S.C., Ehrlichiosis, in *The 5-Minutes Veterinary Consult - 2nd ED.*, F.W.K. Smith-Jr., Editor. 2000, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pennsylvania. p. 644-645.
- (139).BUHLES, W., C., HUXSOLL, D., L., RISTIC, M., Tropical canine pancytopenia : Clinical, hematologic and serologic response of dogs to *Ehrlichia canis* infection, tetracycline therapy, and challenge inoculation. *J.Infect.Dis.*, 1974. 130: p. 357-367.
- (140).HUXSOLL, D., L., AMYX, H., L., HEMELT, I., E., Laboratory studies of tropical canine pancytopenia. *Exp.Parasitol.*, 1972. 31: p. 53-59.
- (141).BROUQUI, P., DUMLER, J., S., RAOULT, D., WALKER, D., H., Antigenic characterization of Ehrlichiae : protein immunoblotting of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia sennetsu*, and *Ehrlichia risticii*. *J.Clin.Micobiol.*, 1992. 30(5): p. 1062-1066.
- (144).CARLOTTI, D., N., BENSIGOR, E., Manifestations dermatologiques de l'éhrlichiose canine. *Point.Vet.*: p. 325-326.
- (145).KUEHN, N., F., GAUNT, S., D., Clinical and hematologic findings in canine ehrlichiosis. *J.Am.Vet.Med.Assoc*, 1985. 186(4): p. 355-358.



- (146).BURHGEN, G., A., BEISEL, W., R., WALKER, J., S., NIMS, R., M., HUXSOLL, D., L., HILDEBRANDT, P., K., Development of hypergammaglobulinemia in tropical canine pancytopenia.Am.J.Vet.Res., 1971. 32: p. 749-756.
- (147).HOSKINS, J., D., BARTA, O., ROTHSCHMITT, J., Serum hyperviscosity syndrome associated with Ehrlichia canis infection in a dog.J.Am.Vet.Med.Assoc., 1983. 183(9): p. 1011-1012.
- (148).AMYX, H., L., HUXSOLL, D., Therapeutic and prophylatic value of tetracycline in dogs infected with the agent of tropical canine pancytopenia.J.Am.Vet.Med.Assoc, 1971. 159(11): p. 1428-1432.
- (149).BROUQUI, P., RAOULT, D., Susceptibilities of Ehrlichia canis to antibiotics, in Antimicrobial agents and intracellular pathogens, C. press, Editor.1993, Boca Raton. p. 18 1-199.
- (150).NEER, T., M., EDDLESTONE, S., M., GAUNT, S., D., CORSTVET, R., E., Efficacy of enrofloxacin for the treatment of experimentally induced Ehrlichia canis infection.J.Vet.Int.Med., 1999. 13(5): p. 501-504.