

Année 2013



**LES ANÉMIES CENTRALES CHEZ LE CHAT**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

**Maud, Marie, Béatrice, Noémie MENARD**

Née le 26 Janvier 1988 à Paris 13<sup>ème</sup>

JURY

**Président : Pr.**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL**

**Membres**

**Directeur : Dr. CORDONNIER**

**Maître de conférences à l'ENVA**

**Assesseur : Dr. BELLIER**

**Maître de conférences à l'ENVA**



## LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard  
Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CLERC Bernard, CRESPEAU François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques**DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)**  
Chef du département : M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p><b>UNITE DE CARDIOLOGIE</b> - Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * - Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier</p> <p><b>UNITE DE CLINIQUE EQUINE</b> - M. AUDIGIE Fabrice, Professeur - M. DENOIX Jean-Marie, Professeur - Mme DUMAS Isabelle, Maître de conférences contractuel - Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * - M. LECHARTIER Antoine, Maître de conférences contractuel - Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier - Mme TRACHSEL Dagmar, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>UNITE D'IMAGERIE MEDICALE</b> - Mme BEDU-LEPERLIER Anne-Sophie, Maître de conférences contractuel - Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier</p> <p><b>UNITE DE MEDECINE</b> - Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences contractuel - M. BLOT Stéphane, Professeur* - Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences</p> <p><b>UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT</b> - Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel - M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * - Mme YAGUIYAN-COLLARD Laurence, Maître de conférences contractuel</p>	<p><b>DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</b> - M. PARAGON Bernard, Professeur</p> <p><b>DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</b> - Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences</p> <p><b>UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</b> - M. BENSIGNOR Emmanuel, Professeur contractuel - M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - M. CHERMETTE René, Professeur * - M. GUILLOT Jacques, Professeur - Mme MARGINAC Geneviève, Maître de conférences - M. POLACK Bruno, Maître de conférences</p> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</b> - M. FAYOLLE Pascal, Professeur - M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences - M. MOISSONNIER Pierre, Professeur* - M. NIEBAUER Gert, Professeur contractuel - Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérangère, Maître de conférences (rattachée au DPASP) - Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur - M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences</p> <p><b>DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</b> - Vacant</p>
--	--

**DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)**  
Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p><b>UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE</b> - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences - M. BOLNOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur - Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences</p> <p><b>UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</b> - Mme DUFOUR Barbara, Professeur* - Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel</p> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR</b> - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. HESKIA Bernard, Professeur contractuel - M. MILLEMANN Yves, Professeur</p>	<p><b>UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</b> - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - M. REMY Dominique, Maître de conférences*</p> <p><b>UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</b> - M. ARNE Pascal, Maître de conférences* - M. BOSSE Philippe, Professeur - M. COURREAU Jean-François, Professeur - Mme GRMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTER Andrew, Professeur</p>
--	--

**DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)**  
Chef du département : Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

<p><b>UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</b> - M. CHATEAU Henry, Maître de conférences* - Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur - M. DEGUEURCE Christophe, Professeur - Mme ROBERT Céline, Maître de conférences</p> <p><b>DISCIPLINE : ANGLAIS</b> - Mme CONAN Muriel, Professeur certifié</p> <p><b>UNITE DE BIOCHIMIE</b> - M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* - M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p> <p><b>DISCIPLINE : BIostatISTIQUES</b> - M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences</p> <p><b>DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</b> - M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié</p> <p><b>DISCIPLINE : ETHOLOGIE</b> - Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences</p> <p><b>UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE</b> - Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences - M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur*</p>	<p><b>UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</b> - Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* - M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur - Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel - M. REYES GOMEZ Edouard, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel</p> <p><b>UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE</b> - M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences - Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur*</p> <p><b>UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</b> - Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur - M. PERROT Sébastien, Maître de conférences - M. TISSIER Renaud, Maître de conférences*</p> <p><b>UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</b> - Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur - Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences - M. TIRET Laurent, Maître de conférences*</p> <p><b>UNITE DE VIROLOGIE</b> - M. ELOIT Marc, Professeur - Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences *</p>
--	--

\* responsable d'unité



# REMERCIEMENTS

**Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,**

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

**Au Docteur Nathalie Cordonnier,**

Pour avoir accepté d'encadrer ce travail ; pour sa confiance, son dévouement et sa gentillesse. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

**Au Docteur Sylvain Bellier,**

Pour avoir accepté l'assessorat de cette thèse et pour sa relecture attentive,  
Sincères remerciements.

**Au Docteur Isabelle Lagrange,**

Pour sa collaboration dans ce travail,  
Sincères remerciements.

**Au personnel de la bibliothèque de l'ENVA**



*A mes parents, mon frère et ma grand-mère sans qui tout cela n'aurait pas été possible  
Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel  
Je vous aime*

*A tous ceux qui ont passé ces cinq merveilleuses années à mes côtés*



# TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	1
LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES FIGURES	6
LISTE DES PHOTOGRAPHIES	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
<b>INTRODUCTION</b>	<b>13</b>
<b><u>PREMIÈRE PARTIE</u> : PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES ANÉMIES CHEZ LE CHAT</b>	<b>15</b>
<b>1 Structure et fonctions de l'érythrocyte</b>	<b>18</b>
<b>2 Érythropoïèse et érythrolyse</b>	<b>25</b>
<b>3 Diagnostic des anémies</b>	<b>39</b>
3.1 Quand suspecter une anémie ?	39
3.2 Comment diagnostiquer une anémie ?	40
3.3 Comment distinguer une anémie centrale d'une anémie périphérique ?	43
3.4 Exploration des anémies centrales	56
<b>4 Traitements non spécifiques des anémies centrales</b>	<b>66</b>
4.1 Transfusions sanguines	66
4.2 Traitement par l'hémoglobine bovine polymérisée : Oxyglobin®	75
<b><u>DEUXIÈME PARTIE</u> : ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DES ANÉMIES CENTRALES CHEZ LE CHAT</b>	<b>79</b>
<b>1 Anémies des maladies inflammatoires chroniques</b>	<b>82</b>
<b>2 Anémies centrales secondaires à des carences</b>	<b>89</b>
2.1 Carence en fer	89
2.2 Carence en vitamine B6	91
2.3 Carence en vitamine B9	92
<b>3 Anémies centrales secondaires à des infections</b>	<b>94</b>
3.1 Virus de la leucose féline	94

3.2	Virus de l'immunodéficience féline	99
3.3	Parvovirus félin	102
3.4	Histoplasmosse disséminée	103
<b>4</b>	<b>Anémies centrales auto-immunes</b>	<b>106</b>
4.1	Aplasies érythrocytaires sélectives auto-immunes	106
4.2	Anémies hémolytiques à médiation immunitaire non régénératives	107
<b>5</b>	<b>Anémies centrales secondaires à des dysendocrinies</b>	<b>108</b>
5.1	Insuffisance rénale chronique	108
5.2	Hypothyroïdie	111
<b>6</b>	<b>Anémies centrales d'origine toxique et médicamenteuse</b>	<b>114</b>
6.1	Azathioprine	114
6.2	Albendazole	116
6.3	Griséofulvine	117
6.4	Chloramphénicol	118
6.5	Plomb	119
6.6	Chimiothérapie	119
6.7	Radiothérapie	123
<b>7</b>	<b>Anémies centrales secondaires à une tumeur</b>	<b>126</b>

<b><u>TROISIÈME PARTIE</u> : DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE, TRAITEMENT SPÉCIFIQUE ET PRONOSTIC DES ANÉMIES CENTRALES CHEZ LE CHAT</b>		<b>141</b>
<b>1</b>	<b>Diagnostic étiologique des anémies centrales</b>	<b>144</b>
1.1	Anémie des maladies inflammatoires chroniques	144
1.2	Anémies centrales secondaires à des carences	147
1.3	Anémies centrales secondaires à des infections	151
1.4	Anémies centrales auto-immunes	159
1.5	Anémies centrales secondaires à une dysendocrinie	162
1.6	Anémies centrales d'origine toxique et médicamenteuse	165
1.7	Anémies centrales secondaires à une tumeur	165
<b>2</b>	<b>Traitement spécifique et pronostic des anémies centrales</b>	<b>181</b>
2.1	Anémie des maladies inflammatoires chroniques	181

2.2	Anémies centrales secondaires à des carences	182
2.3	Anémies centrales secondaires à des infections	185
2.4	Anémies centrales auto-immunes	189
2.5	Anémies centrales secondaires aux dysendocrinies	190
2.6	Anémies centrales d'origine toxique et médicamenteuse	194
2.7	Anémies centrales secondaires à une tumeur	199
	<b>CONCLUSION</b>	205
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	206

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> - Facteurs de stimulation de l'érythropoïèse (à l'exception de l'érythropoïétine)	35
<b>Tableau 2</b> - Facteurs d'inhibition de l'érythropoïèse.....	36
<b>Tableau 3</b> - Valeurs usuelles de l'hématocrite, de l'hémoglobinémie et de la numération érythrocytaire chez le chat.....	40
<b>Tableau 4</b> - Gravité de l'anémie en fonction de la valeur de l'hématocrite chez le chat .....	42
<b>Tableau 5</b> - Anomalies de morphologie des érythrocytes et étiologie.....	48
<b>Tableau 6</b> - Exemples de cellules anormales pouvant être observées sur le frottis sanguin lors d'anémies centrales chez le chat .....	50
<b>Tableau 7</b> - Évaluation de la réponse médullaire à l'anémie en fonction du taux de réticulocytes, du taux de réticulocytes corrigé et du nombre absolu de réticulocytes .....	53
<b>Tableau 8</b> - Valeurs usuelles des index érythrocytaires chez le chat .....	55
<b>Tableau 9</b> - Valeurs usuelles des pourcentages des différentes lignées cellulaires du myélogramme .....	61
<b>Tableau 10</b> - Interprétation du rapport M/E en fonction de la cellularité médullaire .....	62
<b>Tableau 11</b> - Pathogénie des anémies retrouvées chez les patients infectés par le FeLV .....	96
<b>Tableau 12</b> - Principales molécules de chimiothérapie utilisées chez le chat et action par rapport rapport au cycle cellulaire.....	120
<b>Tableau 13</b> - Mécanismes pathogéniques de l'anémie retrouvée chez les patients atteints de cancer .....	127
<b>Tableau 14</b> - Classification des syndromes myélodysplasiques en médecine humaine .....	130
<b>Tableau 15</b> - Classification simplifiée des leucémies chez le chat .....	135
<b>Tableau 16</b> - Variations des paramètres d'évaluation du métabolisme du fer au cours des maladies inflammatoires chroniques .....	146
<b>Tableau 17</b> - Variations des paramètres d'évaluation du métabolisme du fer au cours des anémies ferriprives.....	148
<b>Tableau 18</b> - Classification des syndromes myélodysplasiques en fonction du % de blastes et du rapport M/E .....	176

<b>Tableau 19</b> - Anomalies morphologiques de la lignée érythrocytaire observées sur le myélogramme lors de syndrome myélodysplasique chez le chat .....	176
<b>Tableau 20</b> - Prévalence de l'anémie et de l'augmentation du nombre d'érythrocytes nucléés lors de leucémie aiguë myéloïde chez le chat .....	178

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> - Schéma de la membrane de l'érythrocyte et des protéines structurales associées .....	19
<b>Figure 2</b> - Structure de l'hémoglobine .....	20
<b>Figure 3</b> - Étapes de la synthèse de l'hémoglobine .....	22
<b>Figure 4</b> - Courbe de dissociation de l'hémoglobine .....	23
<b>Figure 5</b> - Vascolarisation de la moelle osseuse hématopoïétique .....	26
<b>Figure 6</b> - Coupe histologique de la moelle osseuse hématopoïétique à fort grossissement. 28	
<b>Figure 7</b> - Schéma de l'hématopoïèse.....	29
<b>Figure 8</b> - Aspect des précurseurs des érythrocytes après coloration May Grünwald Giemsa .....	31
<b>Figure 9</b> - Aspect des précurseurs des réticulocytes (forme agrégée et forme ponctuée) après coloration au bleu de méthylène .....	32
<b>Figure 10</b> - Schéma d'un tube à microhématocrite après centrifugation.....	41
<b>Figure 11</b> - Étapes de la réalisation d'un frottis sanguin.....	44
<b>Figure 12</b> - Schéma des anomalies de morphologie des érythrocytes sur un frottis sanguin. 49	
<b>Figure 13</b> - Sites de prélèvement de moelle osseuse chez le chat .....	58
<b>Figure 14</b> - Pyramide de maturation normale de la lignée érythrocytaire .....	63
<b>Figure 15</b> - Mécanismes d'absorption du fer par les entérocytes .....	84
<b>Figure 16</b> - Pathogénie de la carence fonctionnelle en fer au cours des maladies inflammatoires chroniques .....	87
<b>Figure 17</b> - Pathogénie de l'anémie observée lors d'insuffisance rénale chronique (IRC) ....	110
<b>Figure 18</b> - Pathogénie des anémies associées aux cancers .....	128
<b>Figure 19</b> - Classification des syndromes myélodysplasiques et des leucémies myéloïdes en médecine vétérinaire .....	131

# LISTE DES PHOTOGRAPHIES

<b>Photographie 1</b> - Érythrocytes de chat après coloration de Romanowsky .....	18
<b>Photographie 2</b> - Frottis sanguin d'un chat présentant une anémie régénérative après coloration May Grünwald-Giemsa .....	46
<b>Photographie 3</b> - Frottis sanguin d'un chat présentant une anémie régénérative après coloration au Nouveau bleu de méthylène.....	47
<b>Photographie 4</b> - Frottis sanguin d'un chat infecté par <i>Mycoplasma haemofelis</i> après coloration Romanowsky .....	51
<b>Photographie 5</b> - Frottis sanguin mettant en évidence des levures d' <i>Histoplasma capsulatum</i> au sein d'un monocyte après coloration Diff Quick.....	51
<b>Photographie 6</b> - Trocart de Mallarmé et aiguille d'Illinois .....	57
<b>Photographie 7</b> - Séparation du sang et du suc médullaire au cours de la réalisation d'un frottis de moelle osseuse .....	59
<b>Photographie 8</b> - Technique d'étirement entre deux lames perpendiculaires .....	60
<b>Photographie 9</b> - Frottis de ponction de moelle osseuse d'un chat atteint de myélome multiple après coloration de Wright et Giemsa.....	136
<b>Photographie 10</b> - Coupes histologiques de moelle osseuse mettant en évidence une myélofibrose de grade 0, 1, 2 ou 3 lors de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë myéloïde après coloration de Gomori.....	138
<b>Photographie 11</b> - Frottis sanguin d'un chat montrant une anémie non régénérative normocytaire normochrome d'origine inflammatoire après coloration May Grünwald Giemsa.....	145
<b>Photographie 12</b> - Frottis de moelle osseuse d'un chat mettant en évidence une hypoplasie érythroïde et une hyperplasie myéloïde après coloration May Grünwald Giemsa .....	145
<b>Photographie 13</b> - Frottis d'une ponction de moelle osseuse d'un chat présentant une carence en folate après coloration de Wright .....	150
<b>Photographie 14</b> - Frottis sanguin d'un chat atteint d'aplasie érythrocytaire sélective secondaire à une infection par le FeLV après coloration May Grünwald Giemsa .....	152

<b>Photographie 15</b> - Analyse histologique d'une biopsie de moelle osseuse de chat atteint d'aplasie érythrocytaire sélective secondaire à une infection par le FeLV après coloration hémalun éosine .....	153
<b>Photographie 16</b> - Frottis de moelle osseuse mettant en évidence de nombreuses levures d' <i>Histoplasma capsulatum</i> au sein d'un macrophages chez un chat atteint d'histoplasmose après coloration Diff Quick .....	158
<b>Photographie 17</b> - Analyse histologique d'une biopsie de moelle osseuse d'un chat atteint de plasmocytome après coloration hémalun éosine .....	174

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>2,3-DPG</b>	2,3-Diphosphoglycérate
<b>6-MP</b>	6 Mercaptopurine
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AR</b>	Anémie réfractaire
<b>AREB</b>	Anémie réfractaire avec excès de blastes
<b>AREB-1</b>	Anémie réfractaire avec excès de blastes 1
<b>AREB-2</b>	Anémie réfractaire avec excès de blastes 2
<b>AREB-T</b>	Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARS</b>	Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne
<b>ARSI</b>	Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique
<b>BFU</b>	Burst forming unit
<b>BFU-E</b>	Burst forming unit erythrocyte
<b>CaEDTA</b>	Éthylène-diamine-tétra-acétate de calcium
<b>CCMH</b>	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CFU</b>	Colony forming unit
<b>CFU-E</b>	Colony forming unit erythrocyte
<b>CFU-GEMM</b>	Colony forming unit granulocyte erythrocyte monocyte megakaryocyte
<b>CFU-L</b>	Colony forming unit lymphocyte
<b>CFU-S</b>	Colony forming unit in spleen
<b>CNE</b>	Cellules non érythroïdes
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dioxyde de carbone
<b>CPDA-1</b>	Citrate-phosphate-dextrose-adenine
<b>DcytB</b>	Duodenum cytochrome b
<b>DMT1</b>	Divalent metal transporter 1
<b>EDTA</b>	Acide éthylène diamine tétra-acétique
<b>ELISA</b>	Enzyme linked immunosorbent assay
<b>endFeLV</b>	FeLV endogène
<b>EPO</b>	Érythropoïétine
<b>EPO-R</b>	Récepteur à l'érythropoïétine
<b>FAB</b>	Classification franco-américano britannique
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	Fer ferreux
<b>Fe<sup>3+</sup></b>	Fer ferrique
<b>FeLV</b>	Feline leukemia virus
<b>FIV</b>	Feline immunodeficiency virus
<b>Fl</b>	Femtolitre

**FLVCR** Feline leukemia virus cell receptor  
**FPV** Feline panleukopenia virus  
**G** Gauge  
**GM-CSF** Granulocyte macrophage colony stimulating factor  
**Gy** Grey  
**H<sup>+</sup>** Hydrogène  
**H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>** Acide carbonique  
**H<sub>2</sub>O** Eau  
**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** Bicarbonate  
**HCP1** Heme carrier protein-1  
**HGF** Hematopoietic growth factors  
**HIF-1 $\alpha$**  Hypoxia inducible factor 1  $\alpha$   
**IDR** Indice de distribution des globules rouges  
**IFN-  $\alpha$**  Interféron  $\alpha$   
**IFN-  $\beta$**  Interféron  $\beta$   
**IFN- $\gamma$**  Interféron  $\gamma$   
**IGF** Insuline growth factor  
**IgG** Immunoglobine de type G  
**IL-1** Interleukine 1  
**IL-3** Interleukine 3  
**IL-9** Interleukine 9  
**IL-11** Interleukine 11  
**IRC** Insuffisance rénale chronique  
**IRIS** International renal interest society  
**IV** Intra-veineuse  
**LAM** Leucémie aiguë myéloïde  
**LMC** Leucémie myéloïde chronique  
**LMMC** Leucémie myélomonocytaire chronique  
**MDS** Syndromes myélodysplasiques  
**MDS-EB** Syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes  
**MDS-Er** Syndromes myélodysplasiques avec prédominance érythroïde  
**MDS-RC** syndromes myélodysplasiques avec cytopénie réfractaire  
**MFS** Major facilitator superfamily  
**MGG** May Grünwald Giemsa  
 **$\mu\text{m}$**  Micromètre  
**O<sub>2</sub>** Oxygène  
**OMS** Organisation mondiale de la santé  
**PCR** Polymerase chain reaction  
**pCO<sub>2</sub>** Pression partielle en dioxyde de carbone  
**pg** Picogramme  
**PO** Par voie orale

**pO<sub>2</sub>** Pression partielle en dioxygène  
**PRCA** Pure red cell aplasia  
**rFeIFN- $\omega$**  Interféron félin recombinant  $\omega$   
**rfEPO** EPO recombinante féline  
**rhIL-6** Interleukine 6 recombinante humaine  
**rHuEPO** Érythropoïétine recombinante humaine  
**rHuGM-CSF** Recombinant human granulocyte macrophage colony stimulating factor  
**SCF** Stem cell factor  
**SIDA** Syndrome d'immunodéficience acquise  
**T3** Triiodothyronine  
**T4** Thyroxine  
**TCMH** Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine  
**TCN** Total des cellules nucléées  
**TFR1** Transferrin receptor 1  
**TGF-  $\beta$**  Tumor growth factor  $\beta$   
**TIBC** Total iron binding capacity  
**TNF- $\alpha$**  Tumor necrosis factor  $\alpha$   
**TPO** Thrombopoïétine  
**TSH** Thyroid stimulating hormone  
**VCAM-1** Vascular cell adhesion molecule 1  
**VGM** Volume globulaire moyen  
**VLA-4** Very late antigen 4



# INTRODUCTION

Les **anémies** sont **fréquentes** en **médecine vétérinaire**. Elles se définissent par une **diminution du taux d'hémoglobine fonctionnelle** dans le sang et peuvent constituer un motif de consultation ou être diagnostiquées au cours de l'exploration de maladies plus complexes. Le **syndrome anémique** regroupe ainsi un **ensemble de maladies hématologiques d'étiopathogénie très variée** mais ayant **en commun** les **signes cliniques** secondaires à **l'hypoxie cellulaire**.

La **classification** des anémies prend en compte **l'équilibre physiologique** qui existe entre **l'érythropoïèse** et **l'érythrolyse**. Elle distingue ainsi schématiquement les **anémies centrales, conséquences d'une érythropoïèse insuffisante** ou **inefficace** par la moelle osseuse, des **anémies périphériques** observées lors de **pertes sanguines** ou de **destruction accrue des érythrocytes**.

Les objectifs de cette étude sont de réaliser une **synthèse bibliographique** des données portant sur les anémies centrales chez le chat. Dans ce but, nous définirons dans une première partie les notions indispensables à la compréhension du syndrome anémique, ainsi que la démarche diagnostique et thérapeutique générale. Nous montrerons dans une deuxième partie que l'étiologie et la pathogénie des anémies centrales sont très variées. Enfin nous présenterons leur diagnostic, leur traitement spécifique et leur pronostic.

En raison de l'intérêt grandissant pour la pathologie comparée, nous serons également amenés à présenter des données parues en médecine humaine ou en médecine vétérinaire mais portant sur d'autres espèces.



# **PREMIÈRE PARTIE**

## **PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES ANÉMIES CHEZ LE CHAT**



Les objectifs de cette première partie sont de définir les notions indispensables à la compréhension de l'**étiopathogénie**, du **diagnostic** et du **traitement spécifique** des **anémies centrales** chez le chat.

Les **anémies périphériques** résultant de **pertes sanguines** ou de **destruction accrue des érythrocytes** s'opposent aux **anémies centrales** caractérisées par un **défaut de production d'érythrocytes** par la **moelle osseuse hématopoïétique**. Après avoir présenté quelques généralités sur les érythrocytes, nous insisterons ici sur les **mécanismes et la régulation de l'érythropoïèse** car leur connaissance est indispensable à la compréhension de la pathogénie des anémies centrales.

Par ailleurs, la **classification des anémies** est basée sur les **mécanismes physiopathologiques** mais la distinction entre ces différentes entités nécessite souvent en pratique la **réalisation d'examens complémentaires** permettant à la fois de **diagnostiquer l'anémie** et de la **caractériser** afin d'en déterminer la cause. Les **signes cliniques** évocateurs d'une anémie et la **démarche diagnostique** seront donc présentés dans un second temps.

Enfin, malgré une **étiologie complexe**, les **anémies** ont pour **point commun** un **état d'hypoxie** et peuvent bénéficier à ce titre de la mise en place de **thérapeutiques communes** qui seront présentés à la fin de cette première partie.

# 1 STRUCTURE ET FONCTIONS DE L'ÉRYTHROCYTE

Les **érythrocytes**, plus communément **appelés globules rouges** ou **hématies**, sont les **cellules sanguines** assurant le **transport de l'oxygène**.

## 1.1 Structure de l'érythrocyte

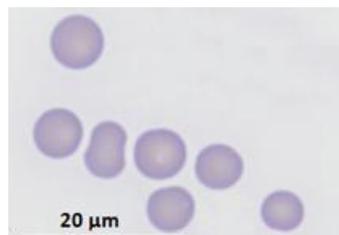
### 1.1.1 Morphologie

L'érythrocyte est une **cellule de petite taille** (5,5 à 6  $\mu\text{m}$  de diamètre chez le chat) facilement reconnaissable grâce à sa structure de **disque biconcave**. Cette morphologie lui confère un **rapport surface - volume élevé** et lui permet les **déformations** nécessaires à sa circulation dans les vaisseaux sanguins de faible diamètre (HARWAY, 2012 ; HILLMAN *et al.*, 2005).

Sur un frottis sanguin coloré (cf. **partie 3.3.1**), les érythrocytes apparaissent comme un disque biconcave lorsqu'ils sont observés de profil et comme des cellules arrondies avec une pâleur centrale lorsqu'ils sont observés de face (**photographie 1**). Cependant ce centre clair est peu visible chez le chat dont les érythrocytes sont moins concaves que ceux du chien (DELDAR, 1998 ; WALKER, 2006).

Chez les mammifères, ces cellules ne possèdent ni organites (mitochondries, réticulum endoplasmique, golgi, lysosomes) ni noyau et ne peuvent donc pas effectuer de synthèse protéique. Cependant les protéines sont stables car l'ubiquitine est absente du cytoplasme (HENNEN, 1996)

**Photographie 1** - Érythrocytes de chat après coloration de Romanowsky  
d'après WEISS et WARDROP, 2010



### 1.1.2 Membrane et réseau de protéines associé

La **membrane plasmique** et le **réseau de protéines associé** confèrent à l'érythrocyte sa forme de disque biconcave, sa déformabilité et sa plasticité (HILLMAN *et al.* 2005).

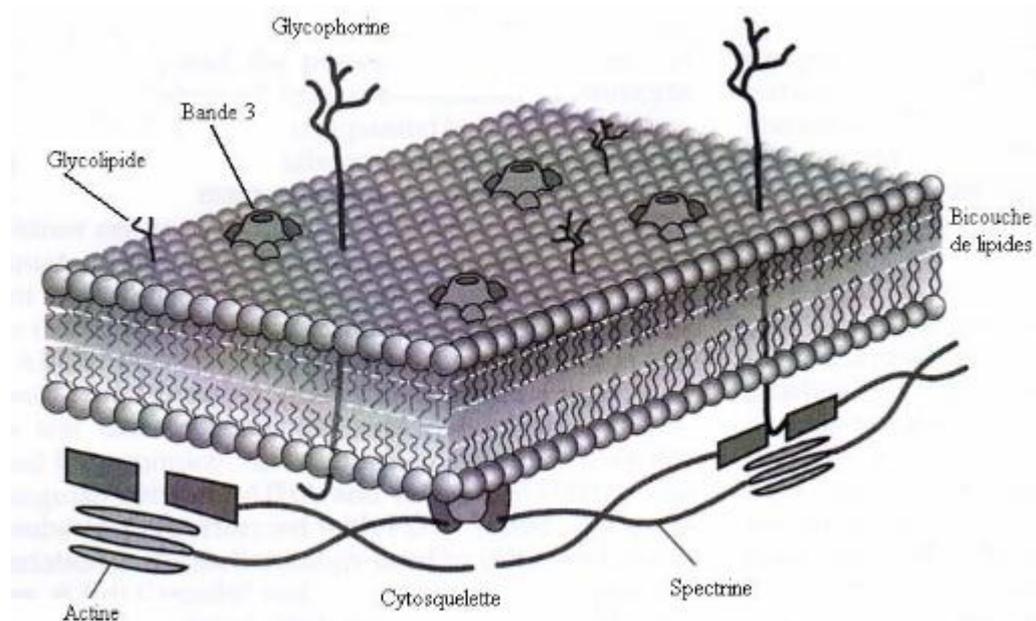
La membrane plasmique est constituée (HILMANN *et al.*, 2005 ; WEISS et WARDROP, 2010 ; HARVEY, 2012) :

- de **phospholipides**, dont les groupements hydrophiles sont orientés vers l'extérieur de la membrane et dont les groupements hydrophobes se font face
- de **cholestérol non estérifié**, intercalé entre les parties hydrophobes de ces phospholipides
- de **glycoprotéines associées à des glycolipides**, dont certaines portent des déterminants antigéniques de la cellule ou des résidus d'acides sialiques chargés négativement. **Une diminution de la charge négative de la membrane**, par perte progressive d'acide sialique sur la partie externe des glycoprotéines membranaires, faciliterait la phagocytose des hématies en fin de vie par les macrophages (HENNEN, 1996).

Un **réseau de protéines** est accolé à la membrane du **côté cytoplasmique (figure 1)**. Les **spectrines  $\alpha$  et  $\beta$**  en sont le composé majoritaire, elles forment des **tétramères  $\alpha_2\beta_2$**  qui s'associent sous la forme d'un **réseau hexagonal**. Ce réseau est relié à la membrane par de volumineuses protéines transmembranaires :

- la **glycophorine**
- la **protéine band 3**

**Figure 1** - Schéma de la membrane de l'érythrocyte et des protéines structurales associées d'après DAY, 2000



D'autres **protéines membranaires** assurent les **échanges** entre la **cellule** et le **milieu extracellulaire** (SEBAHOUN, 2005).

### 1.1.3 Hémoglobine

Les **érythrocytes** sont constitués pour plus de 95% de leur poids sec par de **l'hémoglobine** (HARVEY, 2012). Il s'agit d'un **pigment** dont le rôle est de **fixer**, de **transporter** et de **délivrer** **l'oxygène** aux tissus (HILLMAN *et al.*, 2005).

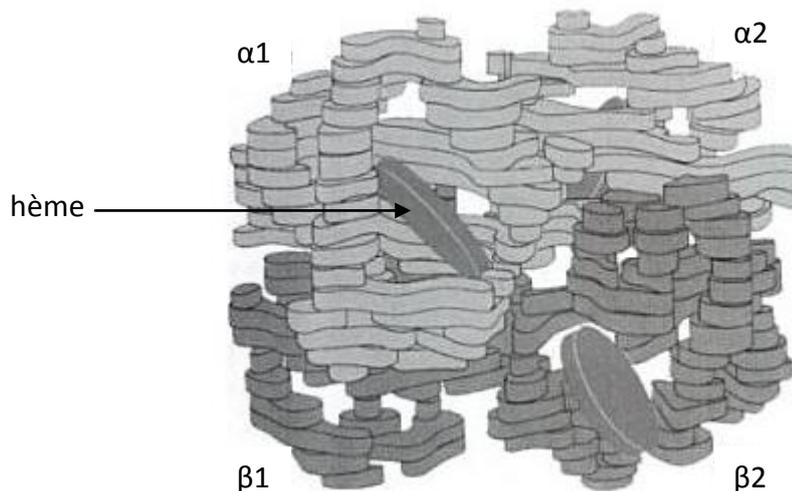
#### 1.1.3.1 Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine est une chromoprotéine constituée de **4 sous-unités** (*protomères*) **identiques deux à deux** et unies entre elles par des liaisons non covalentes : il s'agit donc d'une protéine tétramérique. Chaque **protomère** est constitué d'**une apoprotéine** : la **globine** ; et d'**un groupement prosthétique** : **l'hème** (protoporphyrine avec en son centre un atome de fer ferreux) (**figure 2**) (WEISS et WARDROP, 2010).

Chez l'adulte l'hémoglobine est constituée de **2 chaînes  $\alpha$**  et **2 chaînes  $\beta$** . La majorité des liaisons (ioniques et hydrophobes) qui stabilisent la molécule sont présentes entre une chaîne  $\alpha$  et une chaîne  $\beta$  (JAIN, 1986). Chez le chat, chaque molécule d'hémoglobine contient entre 8 et 10 acides aminés avec un groupement sulfhydryl (groupement oxydable) alors que les autres espèces n'en possèdent que 3 ou 4. Ceci explique la plus grande sensibilité de l'hémoglobine féline à l'oxydation (HARWAY, 2012).

**Figure 2** - Structure de l'hémoglobine

d'après SEBAHOUN, 2005



Dans la plupart des espèces, le fœtus synthétise une hémoglobine fœtale constituée de 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\gamma$ . Ceci n'est pas le cas du chat qui synthétise une hémoglobine composée de chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  dès le développement embryonnaire et naît avec une hémoglobine adulte (WEISS et WARDROP, 2010).

L'hémoglobine est capable de fixer jusqu'à 4 molécules de dioxygène ( $O_2$ ), elle est alors dite saturée. Les forme non oxygénées et oxygénées sont respectivement appelées désoxyhémoglobine et oxyhémoglobine (WEISS et WARDROP, 2010).

### 1.1.3.2 Synthèse de l'hémoglobine

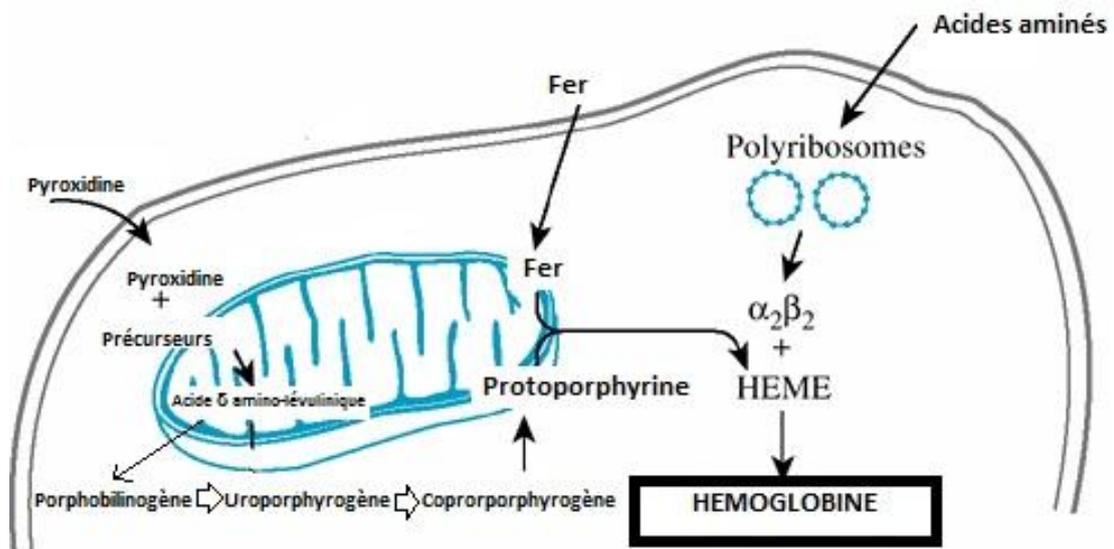
La synthèse de l'hémoglobine commence dans les progéniteurs érythrocytaires. Chacune des quatre chaînes de l'hémoglobine est constituée d'une globine et d'un groupement prosthétique : l'hème. La synthèse de ces éléments s'effectue séparément.

La synthèse de l'hème (**figure 3**) débute dans les **mitochondries**. La première étape correspond à la formation d'**acide  $\delta$ -aminolévulinique** à partir du **succinyl-Coenzyme A** (produit du cycle de Krebs) et de **glycocolle** sous l'action de l'**acide  $\delta$ -aminolévulinique synthétase**. La **pyridoxine** (une des formes de la vitamine B6) est un **cofacteur** indispensable à cette réaction.

La synthèse se poursuit ensuite **dans le cytoplasme** où **deux molécules d'acide  $\delta$ -aminolévulinique** forment le **porphobilinogène**. Cette réaction est catalysée par l'**acide  $\delta$ -aminolévulinique déshydratase**. **Quatre molécules de porphobilinogène** aboutissent à la formation d'**uroporphyrrogène** puis de **coproporphyrrogène**. Enfin, le **coproporphyrrogène** est transformé en **protoporphyrine** puis en hème après incorporation d'un atome de fer ferreux sous l'action de la **ferrochélatase** (COUJARD *et al.*, 1980).

Simultanément les **globulines** sont synthétisées dans le **cytoplasme** par les ribosomes. **Deux chaînes  $\alpha$**  et **deux chaînes  $\beta$**  s'associent à **quatre hèmes** formant ainsi **une molécule d'hémoglobine** (HILLMAN *et al.*, 2005).

**Figure 3** - Étapes de la synthèse de l'hémoglobine  
d'après SEBAHOUN, 2005



De faibles quantités de fer, de protoporphyrine et de chaînes libres restent dans le cytoplasme après la synthèse. Le fer est stocké par la ferritine, alors que l'excès de protoporphyrine est complexé au zinc (COUJARD *et al.*, 1980).

La synthèse d'hémoglobine requiert un apport en fer et une production de globine et de protoporphyrine adéquats (HILLMAN *et al.*, 2005).

## 1.2 Fonctions de l'érythrocyte

L'hémoglobine occupe près d'un tiers du volume plasmatique des érythrocytes. Cette caractéristique fait de cette cellule un acteur essentiel du **transport de l'oxygène entre les poumons et les tissus**. Les érythrocytes participent également dans une moindre mesure au transport du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et au pouvoir tampon du sang (HARWAY, 2012).

### 1.2.1 Transport de l'oxygène

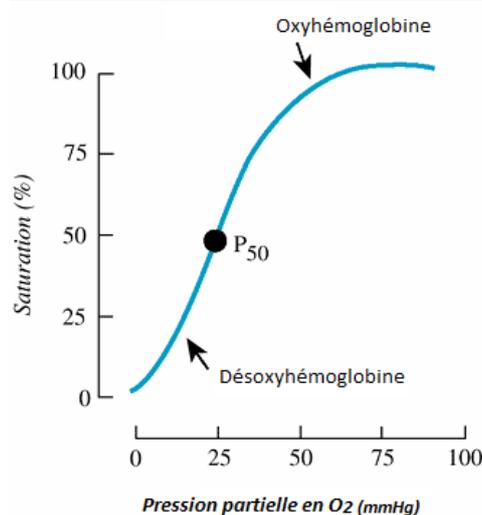
Une faible quantité de dioxygène (O<sub>2</sub>) est transportée sous forme dissoute dans le plasma. Chez un animal non anémique la présence d'hémoglobine au sein des érythrocytes multiplie par un facteur 50 la capacité du sang à fixer l'O<sub>2</sub> par rapport à cette forme dissoute (HARWAY, 2012).

La **quantité d'O<sub>2</sub> transportée dans le sang** dépend à la fois de la **quantité d'hémoglobine**, de l'**affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène** et de la **pression partielle en oxygène (pO<sub>2</sub>)** (HARWAY, 2012).

Chaque molécule d'hémoglobine peut fixer jusqu'à quatre molécules d'O<sub>2</sub>. La fixation d'une première molécule d'O<sub>2</sub> entraîne un remaniement structural qui accroît l'affinité des hèmes non oxygénés pour l'O<sub>2</sub>. La **courbe de dissociation de l'hémoglobine (figure 4)** représentant le pourcentage de saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> en fonction de la pression partielle en oxygène (pO<sub>2</sub>) des tissus, est ainsi **une courbe sigmoïde**. La P<sub>50</sub> correspond à la pO<sub>2</sub> pour laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée en O<sub>2</sub> (HILLMAN *et al.*, 2005).

**Figure 4** - Courbe de dissociation de l'hémoglobine (% de saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> en fonction de la pression partielle en O<sub>2</sub> des tissus)

modifiée d'après SEBAHOUN, 2005



Au niveau des **capillaires pulmonaires** la **pression partielle en O<sub>2</sub>** est **élevée** : l'**hémoglobine se sature en O<sub>2</sub>**. Au niveau des **capillaires des tissus périphériques** la **pression partielle en O<sub>2</sub>** est **plus faible** et l'**oxyhémoglobine libère l'O<sub>2</sub>** qu'elle transporte (HILLMAN *et al.*, 2005 ; HARWAY, 2012).

L'**affinité de l'hémoglobine** pour l'O<sub>2</sub> est **modulée** par différents **paramètres sanguins**, elle **diminue** lorsque (HILLMAN *et al.*, 2005 ; HARWAY, 2012) :

- le pH baisse,
- la pression partielle en dioxyde de carbone pCO<sub>2</sub> augmente,
- la température augmente,
- la concentration en 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) augmente.

## 1.2.2 Transport du dioxyde de carbone

Les érythrocytes participent également au transport du CO<sub>2</sub>. L'affinité du plasma pour le dioxyde de carbone est faible. L'**anhydrase carbonique** est une enzyme présente dans le cytoplasme des érythrocytes ; elle catalyse la réaction de formation d'**acide carbonique** (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) à partir de **dioxyde de carbone** (CO<sub>2</sub>) et d'**eau** (H<sub>2</sub>O). La molécule de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> formée s'ionise ensuite spontanément dans le cytoplasme en **ions bicarbonate** HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et en **proton** H<sup>+</sup>. L'ion **bicarbonate sort de l'érythrocyte** avec un ion chlorure via un cotransporteur.

La **réaction inverse** à lieu au niveau des poumons et aboutit à la **formation de CO<sub>2</sub>** qui est **libéré au niveau des poumons**. Cette réaction catalysée au sein des érythrocytes multiplie par un facteur 17 la capacité du sang à fixer du CO<sub>2</sub>.

De plus, **une partie du CO<sub>2</sub> est transportée directement fixée à l'hémoglobine** (sur certains acides aminés des globines) formant alors de la **carbémoglobine**. La désoxyhémoglobine peut fixer deux fois plus de CO<sub>2</sub> que l'oxyhémoglobine, on parle d'**effet Haldane** (HARWAY, 2012).

## 1.2.3 Pouvoir tampon

La **nature protéique** de l'hémoglobine lui confère un **pouvoir tampon** c'est-à-dire une capacité à réguler le pH. Par ailleurs l'**oxyhémoglobine** est **plus acide que la désoxyhémoglobine**.

Le sang veineux contient plus d'acide carbonique mais cet « excès » d'acide est compensé par une proportion plus importante de désoxyhémoglobine en comparaison du sang artériel : les pH artériel et veineux tendent ainsi à s'équilibrer (HARVEY, 2012).

Les **érythrocytes** contiennent ainsi de **l'hémoglobine** en quantité importante, ce pigment leur permet d'assurer le **transport de l'oxygène** depuis les **poumons** vers les **tissus périphériques**. Les **symptômes** observés lors d'anémie sont ainsi secondaires à **l'hypoxie cellulaire**.

Les érythrocytes participent également dans une moindre mesure au transport du CO<sub>2</sub> et au pouvoir tampon du sang.

## **2 ÉRYTHROPOÏÈSE ET ÉRYTHROLYSE**

L'**érythropoïèse** désigne l'**ensemble des étapes** aboutissant à la **formation des érythrocytes** alors que l'**érythrolyse** désigne l'ensemble des étapes aboutissant à la destruction des cellules sénescents.

Lors d'**anémies centrales**, la production par la moelle osseuse est insuffisante ou inefficace; la connaissance de l'érythropoïèse est donc indispensable à la compréhension de leur pathogénie.

### **2.1 Érythropoïèse**

L'**érythropoïèse** se déroule au sein de la moelle osseuse hématopoïétique qui est également le **siège** de formation des autres lignées sanguines avec (HILLMAN *et al.*, 2005) :

- la **myélopoïèse** correspondant à la formation des *granulocytes neutrophiles, acidophiles et basophiles*,
- la **lymphopoïèse** correspondant à la formation des *lymphocytes*,
- la **monopoïèse** correspondant à la formation des *monocytes*,
- la **thrombopoïèse** correspondant à la formation des *thrombocytes*.

Nous présenterons la structure de la moelle osseuse hématopoïétique, puis les étapes de l'érythropoïèse en insistant sur sa régulation.

#### **2.1.1 Moelle osseuse hématopoïétique**

**Avant la naissance**, l'érythropoïèse se déroule au sein du **sac vitellin**, de la **moelle osseuse**, du **foie** et de la **rate**. Chez les mammifères la **moelle osseuse se développe au cours du second tiers de gestation** (WEISS et WARDROP, 2010).

**Chez le chat adulte**, la **moelle osseuse hématopoïétique** également appelée **moelle osseuse rouge**, est le siège de l'érythropoïèse. Elle se situe majoritairement entre les **travées osseuses des os spongieux** (*sternum, côtes, vertèbres, ilium et crâne*) et de l'**épiphyse des os longs**. La **moelle osseuse jaune**, riche en tissu adipeux, occupe la **cavité médullaire des os longs** de l'adulte, elle peut reprendre son activité hématopoïétique en cas de nécessité (BACHA et BACHA, 2000).

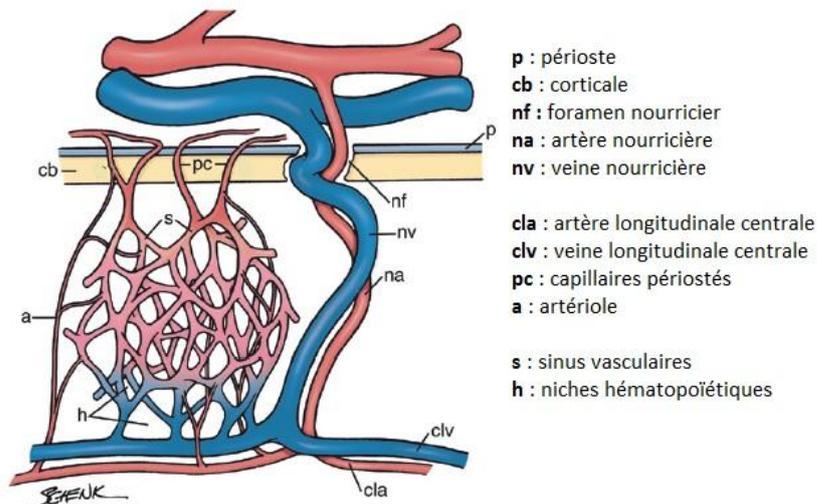
La **moelle osseuse hématopoïétique** est constituée de **trois éléments fondamentaux** interagissant entre eux : un **compartiment vasculaire**, un **microenvironnement médullaire** et des **cellules hématopoïétiques** (WEISS et WARDROP, 2010).

### 2.1.1.1 Compartiment vasculaire

Deux sources assurent l'apport vasculaire (**figure 5**): l'**artère nourricière** (*source minoritaire*) traverse le cortex via le **foramen nourricier** et se divise en **artère médullaire ascendante** et en **artère médullaire descendante** formant ainsi l'**artère longitudinale centrale**.

Ces artères émettent des **ramifications** qui se dirigent vers la corticale et s'**anastomosent avec les capillaires** issus des **artères périostées** (*source majoritaire*) (RASKIN et MESSICK, 2012). Ces capillaires sinusoides forment ainsi un réseau drainé par la veine longitudinale centrale et permettent le **passage de cellules matures vers le sang** (WEISS et WARDROP, 2010).

**Figure 5** - Vascularisation de la moelle osseuse hématopoïétique  
modifiée d'après HARVEY, 2012



La moelle osseuse est **dépourvue de vascularisation lymphatique** (HARVEY, 2012).

### 2.1.1.2 Microenvironnement médullaire

Le **stroma** de la moelle osseuse hématopoïétique est composé de **fibres conjonctives** et de **cellules indispensables** au **soutien architectural** et au **développement** des **cellules hématopoïétiques** (HARWAY, 2012). Nous présenterons successivement les cellules du microenvironnement médullaire.

#### 2.1.1.2.1 Cellules réticulées adventitielles et matrice extracellulaire

Les **cellules réticulées adventitielles** sont des cellules allongées possédant de  **fines ramifications cytoplasmiques** qui sont **organisées en un réseau anastomosé**. Ces cellules sont généralement considérées comme des cellules « *fibroblast like* ». Elles possèdent également des caractéristiques de cellules musculaires lisses en culture et sont considérées à ce titre comme des myofibroblastes par certains auteurs (SEBAHOUN, 2005). Ces cellules jouent un important **rôle de soutien** via leur structure et la matrice extracellulaire qu'elles synthétisent (HARVEY, 2012).

La **matrice extracellulaire** est constituée par un réseau complexe de molécules, elle est ainsi composée (SEBAHOUN, 2005) :

- **de fibres de réticuline** correspondant à l'association de fibres de collagène de type III à des glycoprotéines,
- **de fibres de collagène de type I** rares à l'état physiologique,
- **de fibres de collagène de type IV** composant la membrane basale externe de l'endothélium vasculaire et synthétisées par les cellules endothéliales.

Ce réseau renferme dans ces mailles les cellules hématopoïétiques.

La **matrice extracellulaire** est également composée de **macromolécules** : *Vascular cell adhesion 1 (VCAM-1)*, *hemonectine*, *fibronectine*, *laminine*, *vitronectine* et *thrombospondine* entre autres (HARVEY, 2012). Ces molécules forment des agrégats et jouent un rôle dans les mouvements d'eau en **régulant** les **phénomènes de diffusion interstitielle**. De plus elles **stabilisent** les **fibrilles de collagène**, permettent l'**adhérence** des **précurseurs** hématopoïétiques au tissu de soutien, et se lient aux **facteurs de croissance facilitant** ainsi leur **action in situ** (SEBAHOUN, 2005).

#### 2.1.1.2.2 Adipocytes

Les **adipocytes** occupent physiologiquement 25 à 75 % de l'espace médullaire, ce pourcentage augmente avec l'âge : **25% chez l'animal juvénile, 50% chez l'animal adulte et 75% chez l'animal âgé** (ABELLA-BOURGÉS *et al.*, 2005). Ils apparaissent rapidement lorsque l'activité hématopoïétique diminue, et disparaissent lorsqu'elle augmente (WEISS et WARDROP, 2010).

#### 2.1.1.2.3 Autres cellules

Quelques **macrophages**, **lymphocytes**, **plasmocytes** et **mastocytes** sont présents dans l'espace extravasculaire de la moelle osseuse (TYLER *et al.*, 2006).

#### 2.1.1.2.4 Innervation

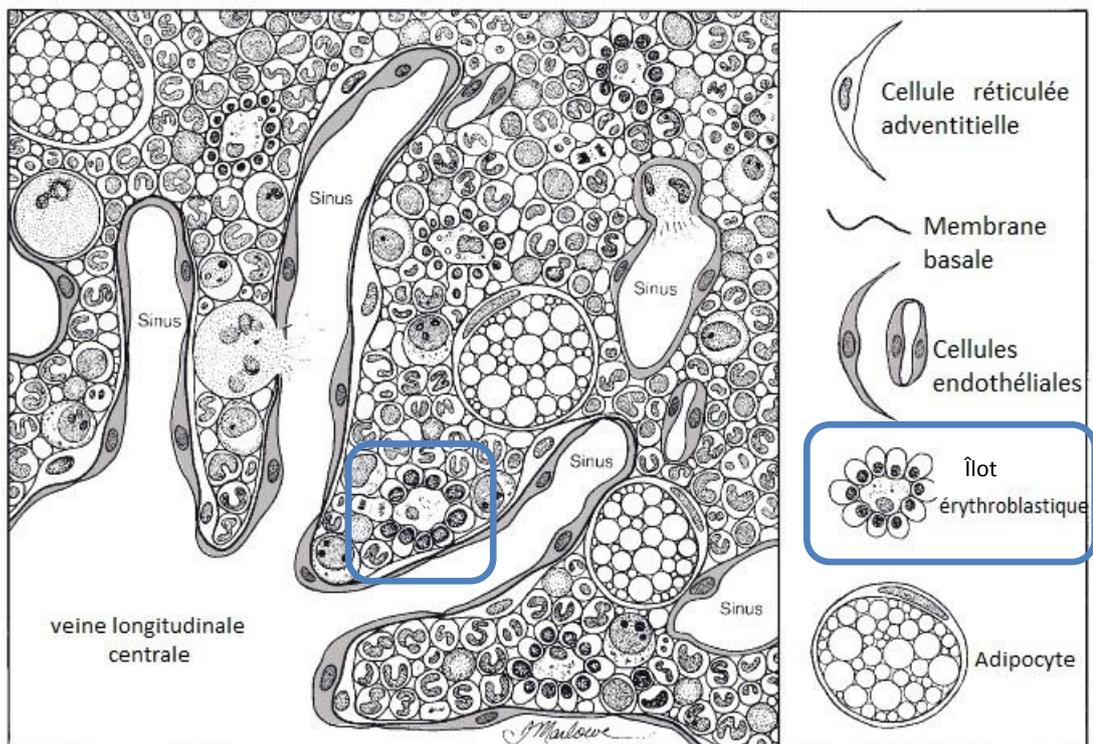
Des nerfs issus du **système nerveux autonome** sont présents mais leur **fonction n'est pas clairement définie** à l'heure actuelle (HARVEY, 2012).

La **moelle osseuse hématopoïétique** est ainsi composée d'une matrice extra-cellulaire et de cellules indispensables au bon déroulement de l'érythropoïèse dont nous décrivons la localisation plus spécifique ci-dessous.

#### 2.1.1.3 Cellules hématopoïétiques et îlots érythroblastiques

L'érythropoïèse se déroule au niveau des **îlots érythroblastiques (figure 6)**. Ces structures sont formées par un **macrophage central** entouré de **cercles concentriques de cellules précurseurs** des érythrocytes. Ces **cellules** sont de **plus en plus matures du centre vers la périphérie** (HARVEY, 2012).

**Figure 6** - Coupe histologique de la moelle osseuse hématopoïétique à fort grossissement modifiée d'après WEISS et WARDROP, 2010



Les **précurseurs érythrocytaires adhèrent** aux **prolongements cytoplasmiques du macrophage central**. Les **intégrines** jouent un rôle essentiel dans la formation de ces îlots : les macrophages expriment la molécule VCAM 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) et les cellules immatures le récepteur correspondant ( $\alpha$ - *intégrine VLA 4*) tandis que les cellules plus matures

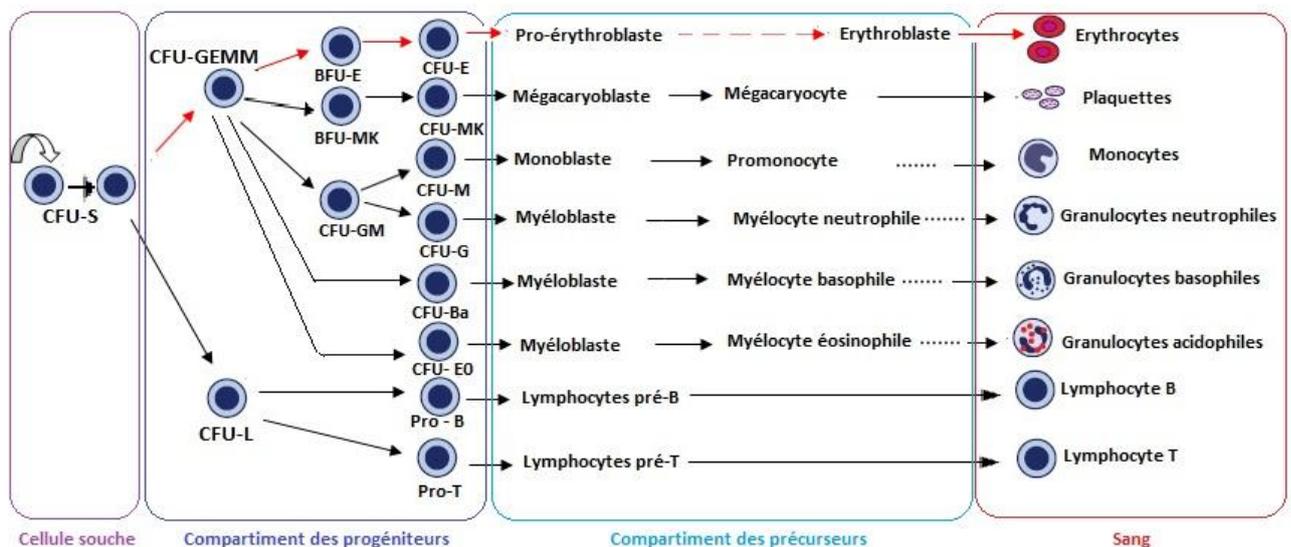
ne l'expriment pas. Cette **adhérence** est **nécessaire à leur maturation**. Ces macrophages assurent la **nutrition des précurseurs**, et **phagocytent les noyaux expulsés** ainsi que les **cellules anormales** (SEBAHOUN, 2005).

## 2.1.2 Étapes de l'érythropoïèse

Les **cellules hématopoïétiques** sont schématiquement réparties en **trois compartiments fonctionnels** : le **compartiment des cellules souches**, le **compartiment des progéniteurs** et le **compartiment des précurseurs** (HARVEY, 2012).

Ce concept est valable pour l'ensemble des lignées sanguines et la **figure 7** reprend les étapes de l'hématopoïèse pour chacune d'entre elles. Nous ne décrivons dans cette partie que les étapes de l'érythropoïèse.

**Figure 7** - Schéma de l'hématopoïèse  
modifiée d'après HARVEY, 2012



### 2.1.2.1 Compartiment des cellules souches

Les **cellules souches** sont **minoritaires** et ne sont **pas identifiables morphologiquement**. Elles portent le nom de *Colony Forming Unit in Spleen* (CFU-S) et présentent des caractéristiques fondamentales détaillées ci-dessous (HARVEY, 2012).

- Elles sont capables d'**auto-renouvellement**, cette propriété désigne la capacité d'une cellule de se diviser pour donner deux cellules filles identiques et est une alternative à l'engagement en différenciation cellulaire.
- Elles sont **pluripotentes**, cette propriété désigne la capacité de la cellule à donner naissance aux différentes lignées hématopoïétiques.

La **différenciation** conduit à la production de cellules matures et fonctionnelles à partir des cellules souches. Elle comporte 2 étapes successives : la **détermination** qui définit l'orientation progressive d'une cellule souche ou de sa descendance vers une lignée spécialisée particulière (perte progressive de la pluripotentialité et acquisition de nouvelles fonctions) et la **maturation**, ces cellules deviennent alors **morphologiquement identifiables** et acquièrent des fonctions spécifiques (SEBAHOUN, 2005).

Les cellules souches sont **peu nombreuses**, elles représentent **moins de 10<sup>-5</sup> % des cellules nucléées de la moelle osseuse chez le chat** et se divisent seulement toutes les 8 à 10 semaines (WEISS et WARDROP, 2010).

#### 2.1.2.2 Compartiment des progéniteurs

La première différenciation d'une cellule souche pluripotente se fait vers la lignée lymphoïde ou la lignée myéloïde. On distingue (WEISS et WARDROP, 2010) :

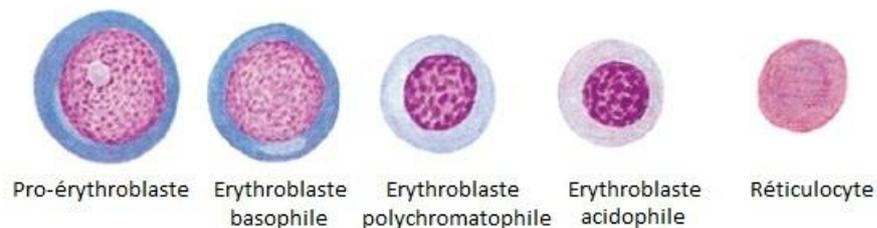
- le **progéniteur commun lymphoïde**, également dénommé CFU- L ( *Colony forming unit lymphocyte*),
- le **progéniteur commun myéloïde**, également appelé également dénommé CFU – GEMM ( *Colony forming unit granulocyte erythrocyte monocyte megakaryocyte* ).

Chaque **progéniteur** est défini par l'**association du préfixe CFU** (*colony forming unit*) ou **BFU** (*burst forming unit*) suivi des **noms des lignées cellulaires dont il garde le potentiel de différenciation**. Cette cellule poursuit son programme de différenciation et donne naissance à des **progéniteurs** encore plus engagés. Les **CFU-GEMM** sont à l'origine des **BFU-E** (*burst forming unit – erythrocyte*) puis des **CFU-E** (*colony forming unit - erythrocyte*) (WEISS et WARDROP, 2010).

#### 2.1.2.3 Compartiment des précurseurs

Les **précurseurs des érythrocytes** sont issus des CFU-E, ils ont perdu toute capacité d'autorenouvellement. Il s'agit des **premières cellules morphologiquement identifiables** (**figure 8**).

**Figure 8** - Aspect des précurseurs des érythrocytes après coloration May Grünwald Giemsa  
modifiée d'après HARVEY, 2012



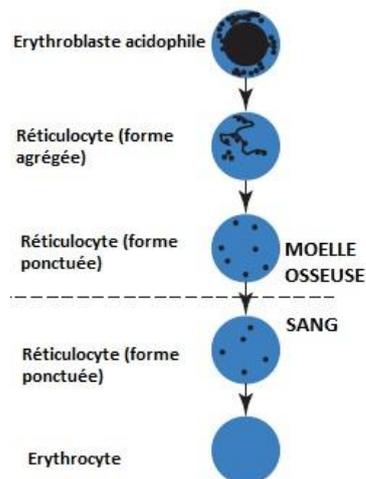
Les précurseurs des érythrocytes se différencient ainsi successivement en :

- **Pro-érythroblaste** (20-25  $\mu\text{m}$  de diamètre) : Son noyau est rond avec des contours nucléaires lisses ; il contient une chromatine finement granuleuse avec un ou deux nucléoles. Le rapport nucléo-cytoplasmique est très élevé et le cytoplasme basophile forme un cercle étroit autour du noyau (TYLER *et al.*, 2006). Il subit une série de différenciations qui aboutit à une diminution du volume cellulaire, une augmentation de la concentration en hémoglobine, et une condensation de la chromatine (WEISS et WARDROP, 2010).
- **Érythroblaste basophile** (14 à 18  $\mu\text{m}$  de diamètre) : ces cellules sont plus petites que les pro-érythroblastes, le noyau est rond avec des contours nucléaires lisses et une chromatine nucléaire légèrement plus condensée, les nucléoles ne sont plus apparents. La synthèse d'hémoglobine se poursuit (WEISS et WARDROP, 2010 ; TYLER *et al.*, 2006 ; BACHA et BACHA, 2000).
- **Érythroblaste polychromatophile** (9 à 12  $\mu\text{m}$  de diamètre) : la réduction du volume cellulaire se poursuit et la chromatine est plus condensée. La synthèse d'hémoglobine continue, elle s'accumule autour du noyau alors que les ribosomes sont de moins en moins nombreux et persistent en périphérie du cytoplasme (BACHA et BACHA, 2000). Le cytoplasme péri-nucléaire apparaît bleu à bleuâtre et rouge orange (TYLER *et al.*, 2006).
- **Érythroblaste acidophile** (8 à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre) : il est caractérisé par un noyau très condensé et très sombre qui s'excentre (noyau pycnotique) (TYLER *et al.*, 2006). Le cytoplasme est acidophile (car riche en hémoglobine) avec quelques reflets basophiles (BACHA et BACHA, 2010).
- **Réticulocytes** : les érythroblastes acidophiles expulsent leur noyau qui est phagocyté par les macrophages et deviennent des réticulocytes (BACHA et BACHA, 2010).

La maturation des réticulocytes débute dans la moelle osseuse et se poursuit dans le sang et la rate. Au cours de cette maturation, ils perdent les récepteurs membranaires responsables de leur adhérence à la matrice extracellulaire et deviennent plus déformables, ce qui facilite leur passage vers le compartiment sanguin (HARVEY, 2012).

Il existe différentes formes de réticulocytes (**figure 9**). Les **formes agrégées** (formes plus immatures) qui chez un chat non anémique, ne quittent pas la moelle osseuse avant de devenir des **formes ponctuées** (formes plus matures). On observe ainsi peu ou pas de formes agrégées (moins de 0,4%) mais plus de 10% de formes ponctuées sur un frottis sanguin de chat adulte non anémié (HARVEY, 2012).

**Figure 9** - Aspect des précurseurs des réticulocytes (forme agrégée et forme ponctuée) après coloration au bleu de méthylène  
modifiée d'après HARVEY, 2012



Nous exposerons par la suite les méthodes permettant de mettre en évidence les réticulocytes (cf. **partie 3.3.1**).

Une **même cellule souche** est ainsi à l'origine de **l'ensemble des cellules sanguines**. Au cours de l'érythropoïèse, cette cellule s'engage vers la **lignée myéloïde (CFU-GEMM)**, puis poursuit son programme de différenciation en donnant des progéniteurs encore plus engagés : les **BFU-E** puis les **CFU-E**. Ces derniers sont à l'origine des premières cellules morphologiquement identifiables : les **pro-érythroblastes**. Leur maturation est caractérisée par une **réduction du volume cellulaire**, une **expulsion du noyau** et une **augmentation de la**

**concentration en hémoglobine** qui aboutit à la libération d'érythrocytes immatures (**réticulocytes ponctués**) dans le compartiment sanguin. L'ensemble de ces étapes est finement régulé.

### 2.1.3 Régulation de l'érythropoïèse

L'érythropoïèse fait l'objet d'une **régulation complexe**. La prolifération des cellules hématopoïétiques requiert la présence de **facteurs de croissance spécifiques (HGFs)** qui sont (KANEKO *et al.*, 2008) :

- **soit produits localement**, on parle de **régulation paracrine** ou **autocrine**. Les **cellules du micro-environnement** et **cellules hématopoïétiques** elles-mêmes **produisent des HGFs**,
- **soit produits à distance**, on parle de **régulation endocrine**. Les HGFs sont **synthétisés** par les **tissus périphériques** et véhiculés par le sang jusqu'à la moelle osseuse hématopoïétique.

La liaison d'un **HGFs** à son récepteur entraîne une **cascade de réactions enzymatiques** générant un **signal** stimulant la **synthèse de molécules inhibant l'apoptose**, **régulant le cycle cellulaire** et **promouvant la synthèse d'autres HGFs** ou de **leurs récepteurs**. Le nombre et le type de récepteurs varient en fonction du stade d'activation et de différenciation cellulaire (KANEKO *et al.*, 2008).

Parmi ces facteurs, **l'érythropoïétine** est la **principale hormone de régulation de l'érythropoïèse** (CHALHOUB *et al.*, 2011). Après avoir décrit la régulation de sa synthèse et son mode d'action nous exposerons les autres facteurs stimulant ou inhibant l'érythropoïèse.

#### 2.1.3.1 Érythropoïétine

##### 2.1.3.1.1 Localisation et régulation de la synthèse d'érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine de 165 acides aminés produite par les **cellules de l'interstitium intertubulaire** et les **cellules endothéliales des capillaires péritubulaires rénaux** (SEBAHOUN, 2005).

L'EPO est également produite en faible quantité par **les progéniteurs** eux-mêmes (régulation autocrine) (SATO *et al.*, 2000) et les **macrophages de la moelle osseuse** (régulation paracrine) (HARVEY, 2012). De faibles quantités d'EPO sont synthétisées par le foie en cas d'anémie (WEISS et WARDROP, 2010).

Au niveau du rein, la synthèse d'EPO est **stimulée par l'hypoxie**. Cette **régulation** est **médiée par l'hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )** qui **stimule la transcription du gène de**

**l'EPO.** L'HIF-1 $\alpha$  est dégradé en présence d'O<sub>2</sub>, ainsi en cas d'hypoxie la dégradation de ce facteur est inhibée et la synthèse d'EPO stimulée (CHALHOUB *et al.*, 2011).

Dans une étude portant sur 67 chats sains, la concentration sérique médiane en EPO était de 9,1 mU.mL<sup>-1</sup> (avec des valeurs s'échelonnant de 1,9 à 22,9 mU.mL<sup>-1</sup>), et son temps de demi-vie était relativement court : 9 heures en moyenne (PECHEREAU *et al.*, 1997).

#### 2.1.3.1.2 Mode d'action de l'érythropoïétine

L'EPO, très majoritairement synthétisée par le rein, est **véhiculée par le sang jusqu'aux cellules cibles** et se lie à un récepteur transmembranaire spécifique : l'**EPO-R**. En réponse à leur stimulation ces récepteurs activent des voies permettant la **survie cellulaire**, la **prolifération** et la **différenciation** (SEBAHOUN, 2005 ; HARVEY, 2012).

Les BFU-E précoces n'expriment pas l'EPO-R contrairement aux **BFU-E tardives**. Le nombre de récepteurs augmente jusqu'à atteindre son maximum chez les **CFU-E**, puis il diminue progressivement aux stades suivants. Des concentrations importantes en EPO peuvent accélérer le temps de transit dans la moelle osseuse aboutissant ainsi à la libération de réticulocytes en quantité plus importante dans la circulation sanguine (HARVEY, 2012).

#### 2.1.3.2 Autres facteurs de stimulation de l'érythropoïèse

L'érythropoïétine est le principal de facteur de régulation. D'autres **hormones** ou **cytokines** stimulent l'érythropoïèse dans une moindre mesure et sont présentées dans le **tableau 1**, certaines agissent en synergie avec l'EPO (WEISS et WARDROP, 2010 ; SEBAHOUN, 2005 ; LEBERBAUER *et al.*, 2005 ; MA *et al.*, 2004).

**Tableau 1** - Facteurs de stimulation de l'érythropoïèse (à l'exception de l'érythropoïétine)  
d'après WEISS et WARDROP, 2010 ; SEBAHOUN, 2005 ; LEBERBAUER *et al.*, 2005 ;  
MA *et al.*, 2004

FACTEURS	ACTION(S) SUR L'ERYTHROPOÏESE
<b>THROMBOPOÏÉTINE (TPO)</b>	Stimule principalement la thrombopoïèse. Stimule la <b>survie</b> et la <b>prolifération</b> des <b>progéniteurs érythroïdes</b> en <b>synergie</b> avec l' <b>EPO</b> (WEISS et WARDROP, 2010).
<b>ANDROGÈNES</b>	Stimulent la <b>prolifération</b> des <b>progéniteurs érythroïdes</b> (WEISS et WARDROP, 2010).
<b>GLUCOCORTICOÏDES</b>	Stimulent la <b>prolifération des progéniteurs érythroïdes</b> mais <b>inhibent leur différenciation</b> (WEISS et WARDROP, 2010).
<b>HORMONE DE CROISSANCE</b>	<b>Stimule la croissance</b> des <b>progéniteurs érythroïdes</b> (WEISS et WARDROP, 2010).
<b>INSULINE et INSULINE LIKE-GROWTH FACTOR 1 (IGF-1)</b>	<b>Stimulent la croissance</b> et la <b>différenciation</b> des <b>cellules érythroïdes</b> . De plus, l' <b>IGF-1 inhibe l'apoptose</b> des <b>progéniteurs</b> , et <b>stimule la maturation</b> des <b>précurseurs érythrocytaires</b> (WEISS et WARDROP, 2010).
<b>HORMONES THYROÏDIENNES</b>	La triiodothyronine (T3) <b>stimule</b> la <b>différenciation</b> et la <b>maturation</b> des <b>précurseurs érythroïdes</b> (LEBERBAUER <i>et al.</i> , 2005) et <b>stimule</b> la <b>synthèse d'EPO</b> par le rein (MA <i>et al.</i> , 2004)
<b>STEM CELL FACTOR (SCF)</b>	Stimule la <b>survie</b> des <b>cellules souches hématopoïétiques</b> et <b>stimule</b> en synergie avec l'interleukine 3 et le GM-CSF ( <i>Granulocyte Macrophage Colony stimulating factor</i> ) la <b>différenciation cellulaire</b> au cours des stades précoces de l'érythropoïèse (SEBAHOUN, 2005). <b>Potentialise</b> l'action de l' <b>EPO</b> (WEISS et WARDROP, 2010).
<b>INTERLEUKINE 3 (IL-3)</b>	<b>Stimule</b> la <b>prolifération</b> et le <b>renouvellement</b> des <b>cellules souches hématopoïétiques</b> , la <b>prolifération</b> et des <b>progéniteurs</b> , et <b>potentialise</b> l'action de l' <b>EPO</b> (WEISS et WARDROP, 2010).
<b>INTERLEUKINE 9 (IL-9)</b>	<b>Stimule</b> la <b>prolifération</b> des <b>CFU-E</b> et des <b>BFU-E</b> (SEBAHOUN, 2005).
<b>INTERLEUKINE 11 (IL-11)</b>	<b>Stimule</b> la <b>prolifération</b> des <b>BFU-E</b> en l'absence d'IL-3 et d'EPO. <b>Stimule</b> la <b>maturation</b> des <b>CFU-E</b> (SEBAHOUN, 2005).

### 2.1.3.3 Facteurs d'inhibition de l'érythropoïèse

Les **facteurs d'inhibiton de l'érythropoïèse** sont présentés dans le **tableau 2**. Il s'agit de **cytokines**, ces molécules sont **principalement synthétisées** par les cellules du système immunitaire lors d'inflammation (WEISS et WARDROP, 2010).

**Tableau 2** - Facteurs d'inhibition de l'érythropoïèse

d'après McCOWN et SPECHT, 2011 ; WEISS et WARDROP, 2010 ; SEBAHOUN, 2005

FACTEURS	ACTION(S) SUR L'ERYTHROPOÏESE
TUMOR NECROSIS FACTOR - $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Favorise l'apoptose des progéniteurs érythrocytaires, inhibe la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires (McCOWN et SPECHT, 2011 ; WEISS et WARDROP, 2010 ; SEBAHOUN, 2005).
TUMOR GROWTH FACTOR $\beta$ (TGF- $\beta$ )	Inhibe la prolifération des progéniteurs et des précurseurs mais accélère leur différenciation (WEISS et WARDROP, 2010 ; SEBAHOUN, 2005).
INTERLEUKINE 1 (IL-1)	Inhibe la prolifération des progéniteurs érythrocytaires, inhibe la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires et inhibe la synthèse d'EPO (McCOWN et SPECHT, 2011 ; WEISS et WARDROP, 2010 ; SEBAHOUN, 2005).
INTERFERON $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )	Favorise l'apoptose des progéniteurs érythroïdes, inhibe la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires, inhibe la synthèse rénale d'EPO (McCOWN et SPECHT, 2011 ; WEISS et WARDROP, 2010 ; SEBAHOUN, 2005).
INTERFERON $\beta$ (IFN- $\beta$ )	Inhibe la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires (McCOWN et SPECHT, 2011).
INTERFERON $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )	Inhibe la prolifération et la différenciation des précurseurs érythrocytaires. Inhibe la synthèse rénale d'EPO (McCOWN et SPECHT, 2011 ; WEISS et WARDROP, 2010 ; SEBAHOUN, 2005).

L'érythropoïèse fait donc l'objet d'une régulation complexe dont le principal facteur de stimulation est l'érythropoïétine. Nous verrons dans la **Deuxième Partie** que l'**absence de facteurs stimulants** ou l'**excès de facteurs inhibant** intervient dans la pathogénie de certaines anémies centrales.

La production continue de nouvelles cellules par la moelle osseuse est contrebalancée par une destruction des érythrocytes sénescents.

## 2.2 Érythrolyse

L'érythrolyse désigne l'ensemble des étapes aboutissant à la dégradation des érythrocytes. La **durée de vie** de ces cellules est variable et est en moyenne de **73 jours chez le chat** contre 100 à 115 jours chez le chien (VACHA, 1983).

### 2.2.1 Localisation et déterminisme de l'érythrolyse

L'érythrolyse physiologique est **essentiellement extravasculaire** et est réalisée par les **macrophages** de la **moelle osseuse** et dans une moindre mesure par ceux de la rate et du foie (HARVEY, 2012).

Les **érythrocytes sénescents** ont une **densité plus élevée** et sont **moins déformables** que les cellules plus jeunes. Ces modifications sont dues à des liaisons entre l'hémoglobine oxydée et la spectrine, à l'oxydation des lipides membranaires, à un appauvrissement des glycoprotéines membranaires en acide sialique et à une modification de la répartition des phospholipides membranaires (WEISS et WARDROP, 2010).

CHRISTIAN *et al.* (1993) ont démontré que dans l'espèce canine, les érythrocytes sénescents (plus de 104 jours) ont une quantité d'immunoglobuline de type G (IgG) fixée sur la membrane plasmique largement augmentée. Ces **IgG** se fixent sur la protéine Band 3 et agissent en temps qu'**opsonine**, elles favorisent ainsi la **phagocytose** de ces cellules par les **macrophages**. Pour que la destruction des érythrocytes sénescents soit efficace il est nécessaire que les protéines du complément se fixent également à la surface des érythrocytes.

### 2.2.2 Catabolisme de l'hémoglobine

Ces érythrocytes sont phagocytés par les macrophages et l'hémoglobine est dissociée en globine et en hème.

- **La globine** est **dégradée** en **acides aminés** qui sont **réutilisables** par l'organisme.
- **L'hème** est **dégradé** en **fer** et en **biliverdine** :
  - Le fer est majoritairement réutilisé pour l'hématopoïèse,
  - La biliverdine est transformée en **bilirubine non conjuguée** puis transportée jusqu'au **foie** où elle est transformée en **bilirubine conjuguée** par les **hépatocytes** et **excrétee**

avec la **bile**. Dans l'intestin, la bilirubine conjuguée est **dégradée** par la flore digestive en **urobilinogène** (réabsorbé dans le sang puis excrété dans l'urine sous la forme d'**urobiline**) et en **stercobilinogène** transformé en **stercobiline**. Ces pigments sont respectivement responsables de la coloration des urines et des selles (WEISS et WARDROP, 2010).

Les **anémies centrales** sont caractérisées par un **déséquilibre** entre **l'érythropoïèse** et **l'érythrolyse**. Elles ne sont néanmoins pas toujours distinguables cliniquement des anémies périphériques secondaires à une destruction accélérée des érythrocytes ou à des pertes sanguines. Nous présenterons la démarche permettant de distinguer ces différentes entités.

### **3 DIAGNOSTIC DES ANÉMIES**

Une anémie se caractérise par une **insuffisance du taux d'hémoglobine circulante fonctionnelle** (BELLIER et CORDONNIER, 2010) ayant pour conséquence une **diminution de l'oxygénation des tissus** (TRUMEL *et al.*, 2004).

Le syndrome anémique regroupe ainsi un ensemble de maladies hématologiques d'étiopathogénie très variée mais ayant en commun des signes cliniques liés à l'hypoxie cellulaire.

La **classification des anémies** prend en compte l'**équilibre** qui existe **physiologiquement** entre l'**érythropoïèse** et l'**érythrolyse** (WEISS et TVEDTEN, 2012). Trois mécanismes peuvent ainsi expliquer une anémie (COWELL *et al.*, 2006) :

- **une production insuffisante ou inefficace d'érythrocytes,**
- **des pertes sanguines,**
- **une destruction accrue des érythrocytes.**

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués à la fois mais les anémies sont classées schématiquement en deux grandes catégories (COWELL *et al.*, 2006) :

- **les anémies centrales** sont la conséquence d'une **érythropoïèse insuffisante** ou **inefficace** par la moelle osseuse hématopoïétique, on les qualifie également d'**anémies arérogénératives** ou **hyporégénératives**.
- **les anémies périphériques** sont secondaires à des **pertes sanguines** ou à une **destruction accélérée des érythrocytes**. Dans ce cas, la production médullaire est normalement augmentée. On les qualifie d'**anémies régénératives**.

Nous exposerons dans cette partie la démarche diagnostique à tenir lors d'anémie, en répondant successivement aux questions suivantes : **Quand suspecter une anémie ? Comment diagnostiquer une anémie ? Comment distinguer une anémie centrale d'une anémie périphérique ? Comment explorer une anémie centrale ?**

#### **3.1 Quand suspecter une anémie ?**

Une anémie est en premier lieu caractérisée par une **pâleur des muqueuses**. L'organisme lutte contre l'hypoxie tissulaire en augmentant la fréquence respiratoire (**tachypnée**) et la fréquence cardiaque (**tachycardie**) (TRUMEL *et al.*, 2004).

Cette suractivité cardiaque est bien supportée pendant une période relativement longue et la pression artérielle n'augmente pas du fait de la baisse de viscosité sanguine et de la vasodilatation périphérique possible. Le **choc précordial** et le **pouls** peuvent augmenter et la baisse de viscosité peut se traduire par un **souffle anémique** audible à l'auscultation.

Cependant cette compensation peut entraîner après une évolution prolongée une insuffisance cardiaque se traduisant par une cardiomégalie, une congestion pulmonaire, des œdèmes et de l'ascite. L'hypoxie peut également induire une **fatigabilité**, des **intolérances à l'effort**, et des **syncopes** (AIRD, 2000).

Chez le chat les **symptômes** sont **souvent tardifs** lors d'**anémie chronique**, en effet ce dernier a la **particularité d'adapter son activité physique en modulant son budget temps** (augmentation du temps de repos et de sommeil) **sans autres manifestations cliniques**. D'autres symptômes liés au **processus pathologique sous jacent** peuvent venir compléter ce tableau clinique (TRUMEL *et al.*, 2004).

En dehors d'une **pâleur des muqueuses**, les **symptômes** exprimés lors d'anémie sont assez **peu spécifiques**, un diagnostic biologique est ainsi souvent nécessaire pour diagnostiquer l'anémie.

### **3.2 Comment diagnostiquer une anémie ?**

En cas de **suspicion clinique**, un **diagnostic de laboratoire** est **nécessaire** : une prise de sang veineux est réalisée puis le prélèvement est placé dans un tube contenant de l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique). Le diagnostic de l'anémie est posé lorsque l'un des paramètres suivants a une valeur inférieure aux valeurs usuelles présentées dans le **tableau 3** (TRUMEL *et al.*, 2004):

- **l' hémoglobinémie** correspond à la concentration sanguine en hémoglobine,
- **l'hématocrite** correspond au pourcentage relatif du volume des érythrocytes circulant par rapport au volume total de sang,
- **La numération érythrocytaire** correspond au nombre d'érythrocytes par unité de volume.

**Tableau 3** - Valeurs usuelles de l'hématocrite, de l'hémoglobinémie et de la numération érythrocytaire chez le chat  
d'après TRUMEL *et al.*, 2004

<b>Paramètres (unité)</b>	<b>Valeurs usuelles chez le chat</b>
Numération érythrocytaire (10 <sup>6</sup> /μL)	5-10
Hémoglobinémie (g/dL)	8 – 15
Hématocrite (%)	24 – 45

Après avoir réalisé une **prise de sang sur anticoagulant**, le praticien peut soit réaliser un microhématocrite soit un hémogramme qui fournit les 3 valeurs à la fois. Nous présenterons dans cette partie les méthodes de réalisation, les avantages, les inconvénients et l'interprétation de ces deux examens complémentaires.

### 3.2.1 Microhématocrite

L'**hématocrite** correspond au **pourcentage de volume de sang occupé par les érythrocytes**. Des techniques simples de centrifugation permettent d'obtenir ce résultat en fournissant ce que l'on appelle plus communément le **microhématocrite** (TRUMEL *et al.*, 2004).

#### 3.2.1.1 Principes de réalisation du microhématocrite

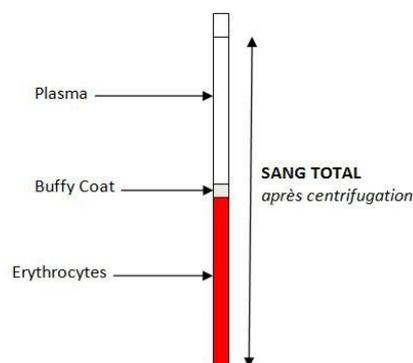
Un **tube à microhématocrite** est rempli à environ **90% de sa capacité** avec du sang recueilli sur anticoagulant. Le tube est **obturé** à une de ses extrémités avec de l'argile (HARVEY, 2012) et est ensuite **centrifugé pendant 5 minutes** à une **vitesse comprise entre 12000 et 15000 rpm** (BELLIER et CORDONNIER, 2010).

Après centrifugation, le sang est séparé en **3 couches** avec selon un ordre de densité décroissant (**figure 10**) (HARVEY, 2012) :

- les **érythrocytes**,
- le « **buffy coat** », disque blanc constitué essentiellement de leucocytes et de thrombocytes,
- le **plasma**.

Le microhématocrite est calculé en mesurant le pourcentage de sang total occupé par les érythrocytes (HARVEY, 2012).

**Figure 10** - Schéma d'un tube à microhématocrite après centrifugation  
d'après HARVEY, 2012



La **valeur de l'hématocrite** permet d'apprécier la **gravité de l'anémie** (**tableau 4**).

**Tableau 4** - Gravité de l'anémie en fonction de la valeur de l'hématocrite chez le chat  
d'après BELLIER et CORDONNIER, 2010 ; TRUMEL *et al.*, 2004

Anémie	Valeur de l'hématocrite en %	
	BELLIER et CORDONNIER, 2010	TRUMEL <i>et al.</i> , 2004
Légère	20-26	20-24
Modérée	14-19	14-19
Sévère	10-13	10-13
Très sévère	<10	<10

### 3.2.1.2 Avantages du microhématocrite en comparaison de l'hémogramme

Cette technique ne fournit ni l'hémoglobininémie ni la numération globulaire. Elle présente néanmoins l'avantage d'être rapide et peu onéreuse, de plus elle permet :

- d'observer la **couleur du plasma** (HARVEY, 2012) et ainsi de détecter un ictère (couleur jaune), une hémolyse (couleur rouge) ou une hyperlipidémie (aspect lactescent) (BELLIER et CORDONNIER, 2010),
- d'avoir une idée de la quantité de leucocytes par l'appréciation du disque de « **buffy coat** » (TRUMEL *et al.*, 2004),
- de mesurer la **protéininémie** en cassant le tube à hauteur du plasma et en plaçant une goutte dans un réfractomètre (TRUMEL *et al.*, 2004).

### 3.2.2 Hémogramme

L'hémogramme consiste à **numérer** les cellules des différentes lignées sanguines : **érythrocytes** mais aussi leucocytes et thrombocytes. Il fournit également **l'hématocrite**, **l'hémoglobininémie** et divers indices érythrocytaires (cf. **partie 3.3.2.**) (BELLIER et CORDONNIER, 2010).

La **mesure de l'hémoglobininémie** repose le plus souvent sur une **méthode photométrique**. La **numération des érythrocytes** repose soit sur des **méthodes manuelles** (utilisation de chambre de comptage : cellules de Malassez ou cellules de Thoma) soit sur **des méthodes automatisées** (utilisation d'appareils à impédance ou d'appareils à cytométrie de flux) (BELLIER et CORDONNIER, 2010).

La réalisation d'un hémogramme est aujourd'hui facilitée par le développement d'automates d'hématologies accessibles aux praticiens.

### 3.2.3 Limites du diagnostic biologique de l'anémie

**L'hématocrite, l'hémoglobinémie et la numération érythrocytaire dépendent du statut d'hydratation de l'animal.** En effet une déshydratation réduit le volume plasmatique, ce qui entraîne une augmentation relative des paramètres précédents. Ces paramètres doivent donc être **évalués chez un patient normo-hydraté** (WEISS et TVEDTEN, 2012).

Par ailleurs en cas de **pertes sanguines aiguës**, les cellules sanguines et le plasma sont perdus de façon proportionnelle. Le **volume plasmatique est reconstitué en 4 à 24 heures** alors que les **érythrocytes sont produits en quelques jours** par la moelle osseuse hématopoïétique (les réticulocytes sont relargués en 3 à 5 jours). Ainsi dans les **quelques heures qui suivent une perte de sang aiguë, l'anémie ne peut être mise en évidence par les paramètres classiques**. Une mesure de la pression artérielle peut permettre d'apprécier l'intensité de la perte sanguine (TRUMEL *et al.*, 2004).

## 3.3 Comment distinguer une anémie centrale d'une anémie périphérique ?

Après avoir **confirmé l'anémie et gradé sa sévérité**, la seconde étape consiste à déterminer s'il s'agit d'une **anémie périphérique** ou d'une **anémie centrale**. La réalisation d'un **hémogramme** et d'un **frottis sanguin** permet généralement de savoir si la moelle osseuse répond de manière suffisante à l'anémie ou si elle en est la cause (WEISS et TVEDTEN, 2012).

**L'anamnèse, les commémoratifs et l'examen clinique** sont également utiles à **l'orientation diagnostique** (TRUMEL *et al.*, 2004).

Nous expliquerons dans cette partie comment interpréter le frottis sanguin et l'hémogramme afin de distinguer les anémies centrales des anémies périphériques.

### 3.3.1 Frottis sanguin

#### 3.3.1.1 Principes de réalisation d'un frottis sanguin

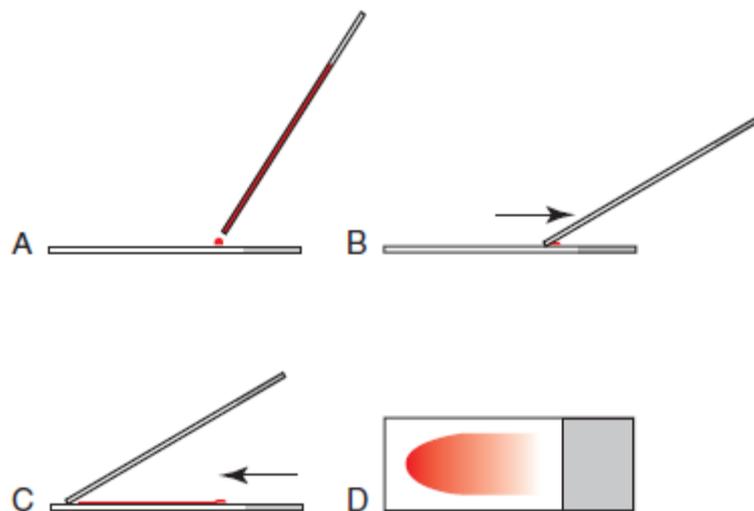
La réalisation d'un frottis sanguin requiert peu de matériel et est illustrée par la **figure 11**. Une prise de **sang veineux** est réalisée sur **anticoagulant**. L'**EDTA** (acide éthylène diamine tétra-acétique) est l'anticoagulant préservant le mieux la morphologie cellulaire.

Divers facteurs peuvent influencer la qualité du prélèvement :

- Les **tubes de prélèvements** sur EDTA doivent être **remplis complètement** afin d'atteindre la concentration préconisée d'EDTA de 1mg/mL. Un excès d'EDTA peut entraîner un rétrécissement des érythrocytes,
- Si le **sang n'est pas analysé dans les 2 à 3 heures suivant le prélèvement**, le frottis sanguin doit immédiatement être réalisé. Il est recommandé de **réfrigérer** le reste de sang à 4°C afin d'éviter une augmentation de taille des érythrocytes. Les paramètres de l'hémogramme ne sont pas modifiés après 24 heures de stockage à 4°C (BELLIER et CORDONNIER, 2010).

La réalisation d'un frottis requiert deux lames de verres dégraissées (**figure 11**). Une goutte de sang est ainsi déposée à 1 centimètre de l'extrémité d'une lame qui est tenue en place par une main sur une surface plane (étape A). Une seconde lame de verre est tenue entre le pouce et l'index de l'autre main, et est appliquée avec un angle de 30-45° à l'extrémité de la goutte jusqu'à ce que le sang s'étale le long de la lame (étape B). Le sang est alors étalé par un geste rapide et régulier en maintenant l'inclinaison (étape C). Le frottis obtenu est plus épais du côté où a été déposée la goutte de sang et plus fin au niveau de la queue du frottis (étape D) (HARVEY, 2012).

**Figure 11** - Étapes de la réalisation d'un frottis sanguin  
d'après HARVEY, 2012



Le frottis est ensuite **séché** par **agitation dans l'air** (HARVEY, 2012).

### 3.3.1.2 Interprétation du frottis sanguin

Le frottis sanguin permet d'observer l'ensemble des cellules sanguines normales, il permet également de **détecter les anomalies de conformation cellulaire** ainsi que la présence de **parasites** ou de **cellules anormales**. Il doit systématiquement être réalisé en complément d'un hémogramme (TRUMEL *et al.*, 2004). Nous ne détaillerons dans cette partie que les paramètres concernant la lignée érythrocytaire.

#### 3.3.1.2.1 Identification des réticulocytes sur le frottis sanguin

La **morphologie des érythrocytes** peut être étudiée **avec** ou **sans coloration** pour éviter les artéfacts. Des colorations spécifiques au Bleu de Crésyl brillant ou au Nouveau Bleu de Méthylène permettent de mettre en évidence les réticulocytes (BELLIER et CORDONNIER, 2010).

Rappelons que lors d'anémies régénératives, des **réticulocytes** sont relargués de façon prématurée par la moelle osseuse en réponse à une concentration élevée en EPO. Ils reflètent lorsqu'ils sont **en nombre élevé** une **érythropoïèse exacerbée**, et montrent ainsi que la moelle osseuse est capable de « répondre » à l'anémie, ils apparaissent en 3 à 5 jours lors d'anémie aiguë régénérative (TRUMEL *et al.*, 2004).

On distingue deux formes de réticulocyte : les **formes agrégées** (plus immatures) et les **formes ponctuées** (plus matures) (HARVEY, 2012).

##### 3.3.1.2.1.1 Coloration par le May Grünwald Giemsa

Les colorations par le May Grünwald Giemsa (MGG) colorent l'ensemble des cellules du frottis sanguin. Les **érythrocytes** apparaissent comme des **cellules rondes sans noyaux discrètement rosés**. Les **formes agrégées** des réticulocytes apparaissent comme de **gros érythrocytes bleutés**, en revanche les **formes ponctuées** apparaissent comme des **érythrocytes normaux** (TRUMEL *et al.*, 2004).

Les **réticulocytes agrégés** peuvent être **mis en évidence** par l'observation sur un frottis sanguin (**photographie 2**) :

- d'une **polychromatophilie** c'est-à-dire une **variabilité** de **coloration** des érythrocytes, avec des cellules anucléées immatures de couleur bleutée (TRUMEL *et al.*, 2004 ; BELLIER et CORDONNIER, 2010),
- d'une **anisocytose** c'est-à-dire une **variabilité** de **volume** des érythrocytes, avec des cellules de taille légèrement supérieure aux érythrocytes matures majoritaires (TRUMEL *et al.*, 2004 ; BELLIER et CORDONNIER, 2010).

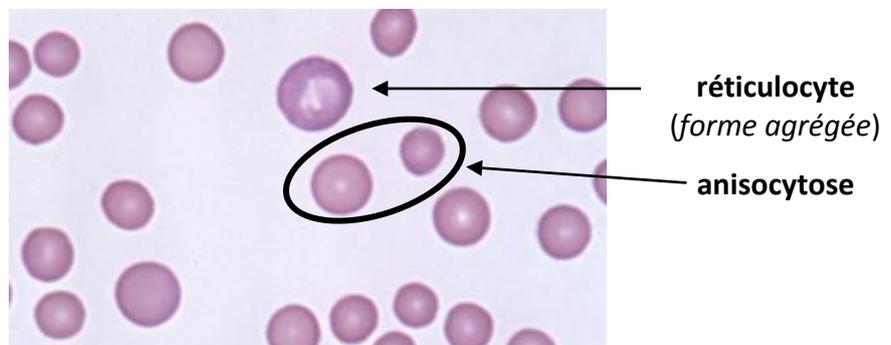
L'anisocytose et la polychromatophilie sont caractéristiques d'une anémie régénérative (WEISS et TVEDTEN, 2012), cependant les **colorations MGG ne permettent pas de mettre en évidence les réticulocytes ponctués chez le chat et ne constitue pas à ce titre une méthode fiable d'évaluation de la réponse médullaire à l'anémie dans cette espèce** (BELLIER et CORDONNIER, 2010). Les kits de coloration rapide disponibles en clinique présentent le même inconvénient.

**Photographie 2** - Frottis sanguin d'un chat présentant une anémie régénérative après coloration May Grünwald Giemsa et mettant en évidence une anisocytose et une polychromatophilie

(échelle non définie)

d'après le site de l'Université de Cornell

( <http://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/rbcmorph/fretic.htm> )

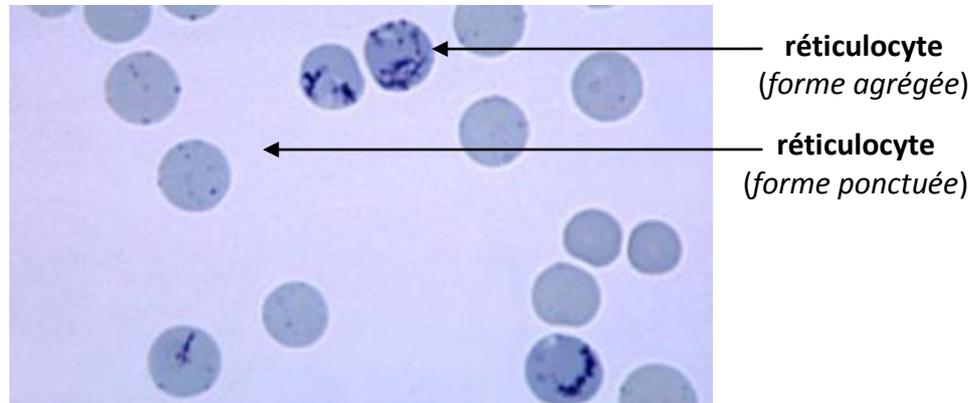


#### 3.3.1.2.1.2 Coloration au Bleu de Crésyl Brillant ou au Nouveau Bleu de Méthylène

Des colorations au **Bleu de crésyl brillant** ou au **Nouveau Bleu de Méthylène** permettent en revanche de colorer l'ARN et de **mettre facilement en évidence les formes agrégées et ponctuées de réticulocytes** (TRUMEL *et al.*, 2004).

Les érythrocytes matures sont uniformément colorés en bleu pâle (TYLER *et al.*, 2006) alors que les réticulocytes (**photographie 3**) sont caractérisés par des **inclusions punctiformes bleues foncées** correspondant à des complexes ARN-protéines. Ces inclusions sont **regroupées** pour les **formes agrégées** alors que les **formes ponctuées** sont caractérisées par des **inclusions peu nombreuses et isolées** (BELLIER et CORDONNIER, 2010).

**Photographie 3** - Frottis sanguin d'un chat présentant une anémie régénérative après coloration au Nouveau bleu de méthylène et mettant en évidence des réticulocytes agrégés et ponctués (échelle non définie)  
d'après le site de l'Université de Cornell  
( <http://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/rbcmorph/fretic.htm>)



Il est possible d'évaluer quantitativement le taux de réticulocyte à partir du frottis mais ce comptage est long : en pratique il est nécessaire d'observer 1000 érythrocytes pour un résultat d'analyse correct. Cependant, la **lecture du frottis sanguin** permet de **diagnostiquer qualitativement les cas bien caractéristiques** pour lesquels **aucun réticulocyte** n'est observé ou les cas de **réticulocytose massive** (TRUMEL *et al.*, 2004).

#### 3.3.1.2.2 Anomalies de morphologie des érythrocytes

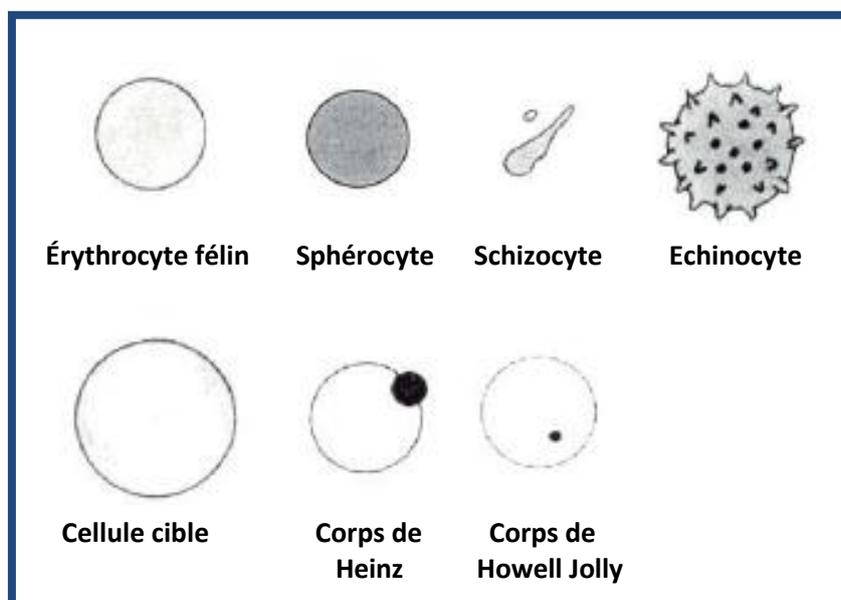
La réalisation d'un frottis sanguin permet également de détecter les érythrocytes de morphologie anormale. Ces modifications sont parfois caractéristiques d'une anémie centrale ou d'une anémie périphérique (**tableau 5**) et sont illustrées **figure 12**.

**Tableau 5** - Anomalies de morphologie des érythrocytes et étiologied'après TRUMEL *et al.*, 2004

Nom	Aspect morphologique	Étiologie
<b>Sphérocytes</b> <sup>1</sup>	Érythrocytes semblant plus petits et plus denses. Chez le chat, du fait de l'absence de pâleur centrale sur les érythrocytes normaux, l'observation des sphérocytes est difficile	-Anémie hémolytique à médiation immune -Transfusion -Anémie hémolytique infectieuse - Sphérocytose héréditaire -Anémie hémolytique toxique par le zinc -Anémie hémolytique par envenimation ophidienne
<b>Kératocytes</b> <sup>1</sup> et <b>schizocytes</b> <sup>1</sup>	Kératocytes : Érythrocytes dont un morceau est parti et laisse la place à deux cornes Schizocytes : fragments d'érythrocyte qui s'est détaché du kératocyte	-Coagulation intravasculaire disséminée -Hémangiosarcome -Dirofilariose -Insuffisance cardiaque -Glomérulonéphrite -Myélofibrose -Intoxication chronique à l'adriblastine
<b>Acanthocytes</b> <sup>1</sup>	Érythrocytes ayant à sa périphérie une ou plusieurs proliférations dites en doigt de gant	-Coagulation intravasculaire disséminée Hémangiosarcome -Shunt porto-cave -Maladie hépatique chronique -Lymphome malin -Glomérulonéphrite
<b>Echinocytes</b>	Érythrocytes avec des spicules pointus à sa périphérie évoquant un oursin	Artéfact lié à un mauvais séchage avant coloration
<b>Corps de Heinz</b> <sup>1</sup>	Érythrocytes avec une protubérance et une zone plus claire au niveau et en dessous de cette protubérance	-Oxydant -Diabète sucré -Hyperthyroïdie -Lymphome
<b>Eccentrocytes</b> <sup>1</sup>	Érythrocytes dont une zone du cytoplasme située sous la membrane est totalement décolorée	-Oxydant
<b>Corps de Howell Jolly</b> <sup>1</sup>	Érythrocytes contenant une ou plusieurs inclusions de formes diverses, réfringentes et légèrement protubérantes	- Oxydation -Anémie hémolytique d'origine médicamenteuse -Splénectomie
<b>Cellules cibles</b> <sup>2</sup>	Érythrocytes dont la répartition de la couleur évoque une cible	-Carence en fer -Inflammation

<sup>1</sup> Anémies périphériques ; <sup>2</sup> Anémies centrales

**Figure 12** - Schéma des anomalies de morphologie des érythrocytes sur un frottis sanguin  
modifiée d'après BELLIER et CORDONNIER, 2010



### 3.3.1.2.3 Cellules anormales observées lors d'anémies centrales

Des cellules anormales peuvent être observées sur le frottis sanguin. La présence de **mégalo blasts**, d'**érythro blasts** ou d'**érythrocytes avec des ponctuations basophiles** est caractéristique de certaines anémies (**tableau 6**).

**Tableau 6** - Exemples de cellules anormales pouvant être observées sur le frottis sanguin lors d'anémies centrales chez le chat

d'après WALKER, 2006 ; JUOPPERI et DEHEER, 2004 ; MYERS *et al.*, 1996 ; DOBSON et GORMAN, 1993 ; JAIN, 1993

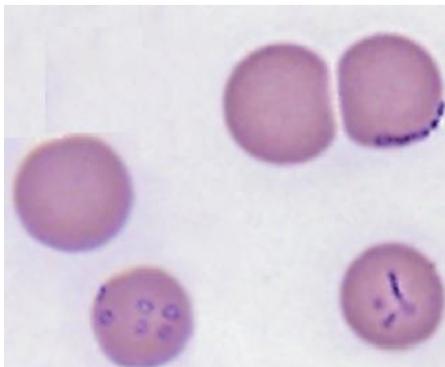
Nom	Morphologie (WALKER, 2006)	Étiologie
<b>Mégaloblastes</b>	Érythroblastes de grande taille avec une chromatine nucléaire perlée	-Carence en vitamine B9 (MYERS <i>et al.</i> , 1996) -Utilisation de molécules de chimiothérapie de la classe des antimétabolites (DOBSON et GORMAN, 1993)
<b>Érythroblastes</b>	Érythrocytes nucléés	-Intoxication au plomb (WALKER, 2006) -Syndromes myélodysplasiques (JUOPPERI et DEHEER, 2004) -Leucémies (JAIN, 1993) -Affection splénique (WALKER, 2006) -Anémie sévère régénérative (WALKER, 2006)
<b>Érythrocytes avec des ponctuations basophiles</b>	Érythrocytes avec de légères ponctuations du cytoplasme sous la forme de fines granulations grises à bleues foncées.	-Intoxication au plomb (WALKER, 2006) -Anémie sévère régénérative (WALKER, 2006)

#### 3.3.1.2.4 Parasites

Enfin, le frottis sanguin permet d'identifier d'éventuels parasites à l'origine d'une anémie.

Les infections à *Mycoplasma haemofelis* sont assez fréquentes chez le chat et peuvent être à l'origine d'une **anémie hémolytique**. Ces bactéries apparaissent comme des ponctuations, des anneaux ou des bâtonnets basophiles à la surface de la membrane des érythrocytes. Elles peuvent être organisées en « chaînettes » ([photographie 4](#)).

**Photographie 4** - Frottis sanguin d'un chat infecté par *Mycoplasma haemofelis* après coloration Romanowsky (x 1000)  
d'après WEISS et WARDROP, 2010



L'identification d'*Histoplasma capsulatum* permet de diagnostiquer l'histoplasmose disséminée (cf. **partie 3.4** de la **Deuxième Partie**). Cette maladie peut être à l'origine d'une anémie centrale chez le chat mais n'est pas décrite en France métropolitaine. Les levures sont le plus souvent observées au sein des monocytes (**photographie 5**) mais peuvent également être retrouvées sous forme libre. Il s'agit de structures avec un centre acidophile ovalaire à sphérique entouré d'un halo clair (LIN BLACHE *et al.*, 2011)

**Photographie 5** - Frottis sanguin mettant en évidence des levures d'*Histoplasma capsulatum* au sein d'un monocyte après coloration Diff Quick (échelle non définie)  
d'après GABBERT *et al.*, 1984



Le **frottis sanguin** doit toujours être réalisé en **complément** d'un **hémogramme**.

### 3.3.2 Hémogramme

L'hémogramme fournit différents paramètres dont l'**hématocrite**, l'**hémoglobémie** et la **numération érythrocytaire**. Leur interprétation a déjà été décrite **partie 3.2.2**.

D'autres paramètres permettent de **caractériser l'anémie** et de distinguer une anémie centrale d'une anémie périphérique, il s'agit : des **index érythrocytaires**, du **taux de réticulocytes**, du **taux de réticulocytes corrigé** et du **nombre absolu de réticulocytes**. Leurs définitions et leurs interprétations seront présentées.

#### 3.3.2.1 Taux de réticulocytes, taux de réticulocytes corrigé et nombre absolu de réticulocytes

Ces paramètres permettent d'évaluer la **réponse de la moelle osseuse hématopoïétique à l'anémie** et donc de distinguer les anémies centrales des anémies périphériques. Les réticulocytes sont libérés prématurément en réponse à une concentration élevée en EPO (COWGILL *et al.*, 2003).

##### 3.3.2.1.1 Taux de réticulocytes et Taux de réticulocytes corrigé

Le **taux de réticulocytes** correspond au **pourcentage de réticulocytes parmi la population érythrocytaire**. Il peut être calculé par des méthodes manuelles ou par des automates (COWGILL *et al.*, 2003) et est **exprimé en pourcentage (%)**. Chez le chat, une anémie est considérée comme **régénérative** lorsque le taux de réticulocytes est **supérieur à 0,4%** (TRUMEL *et al.*, 2004).

La réponse de la moelle osseuse hématopoïétique à l'anémie doit être d'autant plus importante que l'anémie est sévère. Le calcul du **taux de réticulocytes corrigé** permet de prendre en compte ce facteur (WEISS et TVEDTEN, 2012).

Ce paramètre est calculé selon la formule suivante (TRUMEL *et al.*, 2004) :

$$\text{Taux de réticulocytes corrigé (\%)} = \frac{\text{Taux de réticulocytes (\%)} \times \text{hématocrite du patient (\%)}}{\text{hématocrite normal (\%)}}$$

Si l'hématocrite normal du patient n'est pas connu, la valeur usuelle de 37% est prise pour le calcul (TRUMEL *et al.*, 2004). Le **taux de réticulocytes corrigé** doit être **supérieur à 0,4% chez le chat** pour qualifier une anémie de régénérative, on peut alors considérer que la moelle osseuse hématopoïétique est capable de produire suffisamment d'érythrocytes et qu'elle n'est pas la cause de l'anémie (TRUMEL *et al.*, 2004).

### 3.3.2.1.2 Nombre absolu de réticulocytes

Il correspond au **nombre absolu de réticulocytes par unité de volume**. Il est calculé en multipliant le taux de réticulocyte et la numération globulaire. Sa valeur est exprimée en  $10^3 \text{ cellules} \cdot \mu\text{L}^{-1}$  (WEISS et TVEDTEN, 2012).

Selon WEISS et TVEDTEN (2012) et BELLIER et CORDONNIER (2010), il s'agit du **meilleur indicateur** du caractère régénératif d'une anémie. En effet les taux de réticulocytes (corrigés ou non) peuvent induire en erreur : en cas d'anémie, la numération érythrocytaire est diminuée et le taux de réticulocytes peut être surestimé.

Une anémie est considérée comme régénérative lorsque le nombre absolu de réticulocytes est supérieur à  $42 \times 10^3 \cdot \mu\text{L}^{-1}$  (COWGILL *et al.*, 2003).

L'**intensité de la réponse médullaire** peut ainsi être établie en fonction des valeurs du **nombre absolu de réticulocyte**, du **taux de réticulocytes** et du **taux de réticulocytes corrigés** (**tableau 7**). Ces paramètres sont indispensables pour distinguer les anémies centrales des anémies périphériques. D'autres paramètres fournis par l'hémogramme et présentés dans la prochaine partie permettent de distinguer ces entités mais seulement dans certains cas bien caractéristiques.

**Tableau 7** - Évaluation de la réponse médullaire à l'anémie en fonction du taux de réticulocytes, du taux de réticulocytes corrigé et du nombre absolu de réticulocytes

d'après COWGILL *et al.*, 2003

Paramètres de l'hémogramme	Intensité de la réponse médullaire à l'anémie	Valeur
Taux de réticulocytes (%)	<b>Valeur usuelle</b> = 0-0,4	
	Anémie peu régénérative	0,5 – 2
	Anémie modérément régénérative	3 - 4
	Anémie fortement régénérative	>5
Taux de réticulocytes corrigé (%)	<b>Valeur usuelle</b> < 0,4	
	Anémie régénérative	>0,4
Nombre absolu de réticulocytes agrégés ( $10^3/\mu\text{L}$ )	<b>Valeur usuelle</b> <42	
	Anémie peu régénérative	42-70
	Anémie modérément régénérative	70-100
	Anémie fortement régénérative	>200
Nombre absolu de réticulocytes ponctués ( $10^3/\mu\text{L}$ )	<b>Valeur usuelle</b> < 200	
	Anémie peu régénérative	200 – 500
	Anémie modérément régénérative	500 – 1000
	Anémie fortement régénérative	1000 – 1500

### 3.3.2.2 Index érythrocytaires

Les index érythrocytaires sont des **paramètres calculés** à partir de **l'hémoglobémie**, de **l'hématocrite** et de la **numération globulaire**. Ils permettent de caractériser la population érythrocytaire et de distinguer dans certains cas les anémies centrales des anémies périphériques.

#### 3.3.2.2.1 Volume globulaire moyen et Indice de distribution des globules rouges

Le **volume globulaire moyen (VGM)** est calculé en effectuant le **rapport** entre **l'hématocrite** et le **nombre d'érythrocytes** (BELLIER et CORDONNIER, 2010). Il apprécie le **volume moyen des érythrocytes** et permet de mettre en évidence une augmentation ou une diminution du volume global des érythrocytes. Il est exprimé en  $\mu\text{m}^3$  ou en *femtolitre* (fl) (TRUMEL *et al.*, 2004).

$$\text{VGM (fl)} = \text{Ht (l/l)} \times 10 / \text{nombre d'érythrocytes (en millions/mm}^3\text{)}$$

Le VGM peut-être :

- diminué : la population des érythrocytes est alors dite **microcytaire**,
- augmenté : la population des érythrocytes est alors dite **macrocytaire**,
- normal : la population des érythrocytes est dite alors dite **normocytaire**.

Le VGM est calculé sur l'ensemble de la population, ainsi si seule une faible partie de la population des érythrocytes est touchée par cette modification de volume, le VGM peut rester dans les valeurs usuelles (TRUMEL *et al.*, 2004).

**L'indice de distribution des globules rouges (IDR)** apprécie justement la **variabilité du volume des érythrocytes**, c'est-à-dire **l'anisocytose**. Il augmente en cas d'anémie microcytaire ou macrocytaire. Il n'existe pas de valeurs usuelles car les valeurs sont différentes pour chaque appareil, le VGM et l'IDR doivent donc être interprétés conjointement (TRUMEL *et al.*, 2004).

#### 3.3.2.2.2 Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine et Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

La **concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)** correspond au **rapport** entre **l'hémoglobémie** et **l'hématocrite**. Elle apprécie la concentration en hémoglobine des érythrocytes (TRUMEL *et al.*, 2004) et s'exprime en g/100mL (BELLIER et CORDONNIER, 2010).

$$\text{CCMH (g/100ml)} = \text{Hb (g/100 ml)} \times 100 / \text{Ht (l/l)}$$

La **teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)** correspond au **rapport** entre l'**hémoglobinémie** et le **nombre d'érythrocytes**, elle s'exprime en picogramme (pg) (BELLIER et CORDONNIER, 2010).

$$\text{TCMH (pg)} = \text{Hb (g/100ml)} \times 10 / \text{nombres d'érythrocytes (en millions/mm}^3\text{)}$$

Ces index peuvent être :

- diminués : la population érythrocytaire est alors dite **hypochrome**,
- normaux : la population érythrocytaire est alors dite **normochrome**.

**Une population hyperchrome n'existe pas**, la CCMH et le TCMH ne peuvent dépasser les valeurs usuelles car l'hémoglobine est à saturation dans les érythrocytes (TRUMEL *et al.*, 2004).

### 3.3.2.2.3 Caractéristiques du VGM, de la CCMH et de la TCMH au cours des anémies périphériques et des anémies centrales

Les réticulocytes sont plus gros et moins colorés que les érythrocytes, les **anémies régénératives (périphériques)** apparaissent donc généralement comme une anémie macrocytaire hypochrome avec un IDR élevé. Elles peuvent également être normocytaires normochromes (COWGILL *et al.*, 2003).

Les anémies arégénératives (centrales) peuvent être normocytaires, microcytaires, ou macrocytaires ; normochromes ou hypochromes en fonction de l'étiologie (COWGILL *et al.*, 2003).

Ces paramètres ne permettent donc pas toujours la classification des anémies, leur évaluation est néanmoins utile au diagnostic étiologique (cf. **partie 1.** de la **Troisième Partie**).

Les valeurs usuelles des index érythrocytaires chez le chat sont présentées dans le **tableau 8**.

**Tableau 8** - Valeurs usuelles des index érythrocytaires chez le chat  
d'après BELLIER et CORDONNIER, 2010

Index érythrocytaire (unité)	Valeurs usuelles
VGM (fl)	39-55
CCMH (g/dL)	31 – 35
TCMH (pg)	12,5 – 17,5

L'hémogramme et le frottis sanguin permettent donc de diagnostiquer l'anémie, de grader sa sévérité et de la classer (centrale ou périphérique). Cependant leurs réalisations ne permettent que rarement de déterminer l'étiologie.

### **3.4 Exploration des anémies centrales**

Le **diagnostic étiologique** est **essentiel**. Il appartient au praticien de réaliser les examens complémentaires nécessaires pour déterminer la cause de l'anémie et ainsi mettre en place le traitement approprié.

L'**exploration des anémies centrales** peut nécessiter la réalisation d'une **ponction de moelle osseuse** et l'établissement d'un **myélogramme**. L'**analyse histologique** d'une **biopsie** de moelle osseuse est également un outil précieux pour le praticien (RASKIN et MESSICK, 2012). Nous présenterons successivement les modalités de réalisation et les principes généraux d'interprétation de ces examens complémentaires.

#### **3.4.1 Ponction de moelle osseuse et myélogramme**

Le **myélogramme** est l'ensemble des éléments fournis par l'examen microscopique d'un **frottis de moelle osseuse hématopoïétique** recueilli par **ponction-aspiration** (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

##### **3.4.1.1 Indications et contre-indications**

La persistance d'une **anémie hyporégénérative ou arégénérative** et dont l'**étiologie est indéterminée** est une indication pour la réalisation d'un **myélogramme** (RASKIN et MESSICK, 2012).

Cet examen peut être indiqué dans d'autres situations : **modifications persistantes et inexpliquées d'une ou plusieurs lignées cellulaires sanguines ne pouvant être expliquées par l'hémogramme, mise en évidence de cellules anormales sur le frottis sanguin** (cellules inhabituelles ou de morphologie anormale), **bilan d'extension**, lésions osseuses radiotransparentes pouvant évoquer une lyse tumorale, hyperprotidémie ou hypercalcémie inexpliquée, ou encore dans le cadre de l'exploration de maladies spécifiques (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

Une ponction de la moelle osseuse est nécessaire à l'établissement du myélogramme. Sa réalisation est **contre-indiquée** en cas de **troubles de l'hémostase** (risque d'hémorragie) ou d'**infection cutanée** (risque d'infection) (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005 ; GRINDEM *et al.*, 2002). Si ces précautions sont prises, les complications sont rares (RASKIN et MESSICK, 2012).

### 3.4.1.2 Principes de réalisation d'un myélogramme

#### 3.4.1.2.1 Matériel nécessaire à la réalisation d'un myélogramme

Il est nécessaire de préparer tout le matériel à l'avance et de le disposer à proximité de l'opérateur car les étalements doivent être réalisés immédiatement après la ponction. (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

L'équipement nécessaire comprend (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005 ; GRINDEM *et al.* 2002) :

- plusieurs **lames de verre dégraissées**
- un **trocart de Mallarmé** ou des **aiguilles à usage unique type aiguilles d'Illinois** (**photographie 6**) de 16 à 18 G de diamètre. Ces dernières possèdent une butée à vis qui permet d'ajuster la longueur et de contrôler la pénétration osseuse.
- des **seringues stériles** de 3 à 12 mL. Il est possible d'ajouter quelques gouttes d'**anticoagulant** (solution saline isotonique stérile à 2-3% d'EDTA)

**Photographie 6** - Trocart de Mallarmé et aiguille d'Illinois (de haut en bas respectivement)  
d'après ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005

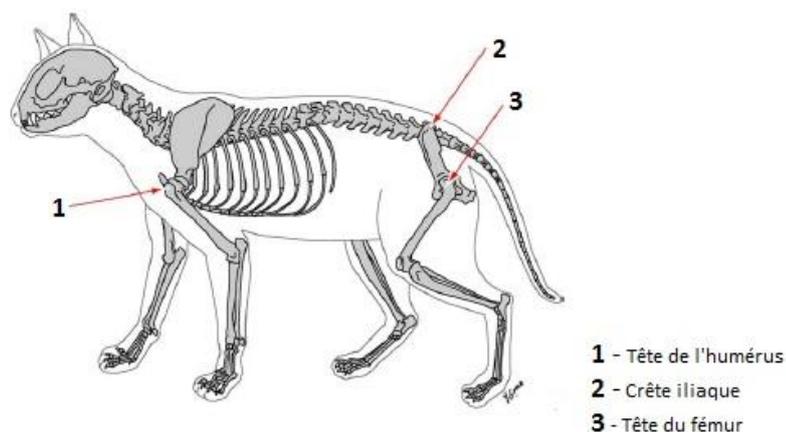


#### 3.4.1.2.2 Choix du site de prélèvement

Chez le chat, les prélèvements s'effectuent dans l'os spongieux (**figure 13**) (RASKIN et MESSICK, 2012 ; ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005 ; GRINDEM *et al.*, 2002) :

- de la **tête de l'humérus**. Les animaux en croissance ne doivent pas être ponctionnés à cet endroit en raison de la proximité avec les plaques de croissance,
- de la **crête iliaque** ou de l'**aile de l'ilium**,
- de la **tête du fémur**, au niveau de la fosse trochantérienne.

**Figure 13** - Sites de prélèvement de moelle osseuse chez le chat  
d'après ABELLA-BOURGÉS *et al.*, 2005



Ces sites sont préférés en raison de leur **cellularité importante** et de leur **facilité à être ponctionnés** (GRINDEM *et al.*, 2002).

#### 3.4.1.2.3 Étapes de réalisation d'une ponction de moelle osseuse

ABELLA-BOURGÉS *et al.* (2005) recommandent l'**anesthésie générale** chez le chat sauf en cas de fort abattement alors que GRINDEM *et al.* (2002) préconisent uniquement une **anesthésie locale** à base de lidocaïne et une **sédation** en cas de contention difficile. Nous pouvons supposer que le choix entre l'anesthésie générale et la sédation doit s'effectuer en fonction de l'état clinique de l'animal. L'individu est ensuite placé en décubitus latéral pour les ponctions au niveau de l'humérus et du fémur, et en décubitus sternal ou latéral pour les ponctions au niveau de l'ilium (RASKIN et MESSICK, 2012)

La **peau est tondue** en regard de la zone de ponction choisie et est **désinfectée** soigneusement (préparation identique à celle réalisée pour une intervention chirurgicale) (ABELLA-BOURGÉS *et al.*, 2005). GRINDEM *et al.* (2002) recommandent en plus l'utilisation de champs chirurgicaux et de gants stériles, ainsi que la réalisation d'une incision cutanée en regard du site de ponction.

L'os est repéré avec l'index, l'opérateur traverse perpendiculairement les plans cutanés et recherche l'os avec la **pointe du trocart** qui doit être **enfouée fermement** par des mouvements de « **vissage - dévissage** ». Lorsque le trocart est solidement ancré dans l'os, le mandrin est retiré et la seringue est mise en place.

Une **aspiration** est réalisée par dépressions brèves mais énergiques jusqu'à apercevoir une **goutte de suc médullaire mêlée de sang** (aspect de sang épais).

L'aspiration doit être stoppée dès la visualisation de la goutte de suc médullaire pour éviter la contamination excessive du prélèvement par du sang. Le trocart est immédiatement retiré.

En cas d'échec, il est possible de replacer le mandrin et d'enfoncer le trocart d'avantage ou de changer de site de prélèvement (GRINDEM *et al.*, 2002 ; ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

#### 3.4.1.2.4 Étapes de réalisation d'un frottis de ponction de moelle osseuse

La seringue est démontée du trocart, un peu d'air est aspiré puis la seringue est remise en place et le contenu est déposé sur les lames (une goutte par lame).

Lorsque la ponction est réalisée sur anticoagulant, il est possible de séparer le sang du suc médullaire en inclinant la lame : le suc reste adhérent alors que le sang s'écoule (**photographie 7**) (HARVEY, 2012).

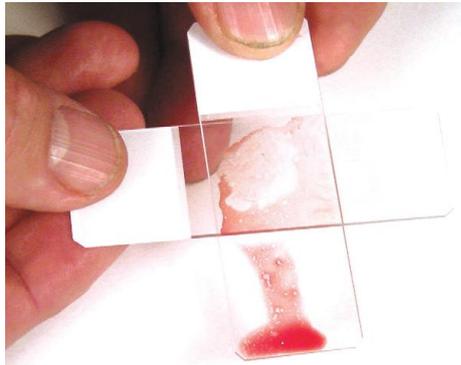
**Photographie 7** - Séparation du sang et du suc médullaire au cours de la réalisation d'un frottis de moelle osseuse  
d'après HARVEY, 2012



Différentes techniques permettent d'étaler le frottis sanguin (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005) :

- **technique du frottis sanguin** (décrit en **partie 3.3.1.1**),
- **technique d'étirement entre deux lames perpendiculaire** (**photographie 8**) : une goutte est déposée à 1 centimètre de l'extrémité d'une lame, une seconde lame est posée perpendiculairement à la première sans appliquer de pression, l'opérateur fait glisser les deux lames l'une sur l'autre,
- **technique d'étirement entre deux lames parallèles** : il s'agit du même principe, mais la seconde lame est placée parallèlement.

**Photographie 8** - Technique d'étirement entre deux lames perpendiculaires  
d'après HARVEY, 2012



L'étalement est **séché par agitation dans l'air**. Les frottis doivent être nombreux, il est possible de colorer l'un d'entre eux pour apprécier la qualité du prélèvement (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

Le prélèvement est ensuite envoyé dans un laboratoire approprié pour être lu par un cytologiste. Le **signalement de l'animal**, la **suspicion clinique**, ainsi que les **résultats des examens complémentaires déjà effectués** (en particulier ceux de l'hémogramme et du frottis de sanguin) doivent être fournis pour une interprétation optimale (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

### 3.4.1.3 Principes d'interprétation du myélogramme

L'examen de la moelle osseuse commence dès la réalisation de la ponction. En effet, un **prélèvement facile** de nombreux grains suggère une **moelle osseuse normocellulaire** ou **hypercellulaire** alors qu'une **aspiration laborieuse voire impossible** suggère une **moelle osseuse hypocellulaire, fibrotique** ou **très dense**. Il s'agit néanmoins d'impressions subjectives devant être confortées par un examen microscopique et par l'établissement du myélogramme dont les paramètres sont présentés ci-dessous (TYLER *et al.*, 2006).

#### 3.4.1.3.1 Richesse de la moelle osseuse

La richesse du frottis est **appréciée semi-quantitativement** de **0 (moelle très pauvre)** à **+++ (très riche)** (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005). Ce paramètre peut être diminué en cas de prélèvement de mauvaise qualité ou dans le cadre de certaines maladies : une biopsie est alors indiquée car le frottis doit être suffisamment riche pour pouvoir être interprété (GRINDEM *et al.*, 2002).

### 3.4.1.3.2 Cellularité de la moelle

Elle correspond à la **proportion relative en cellules** et en **adipocytes** (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005). La cellularité normale de la moelle varie en fonction de l'âge : 75 % de cellules chez les animaux jeunes, 50 % de cellules chez les animaux adultes et 25 % de cellules chez les animaux âgés (TYLER *et al.*, 2006). Lorsqu'elle est **inférieure à 25%** la moelle osseuse est dite *hypocellulaire*, si elle est **supérieure à 75%** la moelle osseuse est dite *hypercellulaire* (GRINDEM *et al.*, 2002).

### 3.4.1.3.3 Pourcentage des différentes lignées cellulaires

L'identification des cellules permet d'établir le **pourcentage des différentes lignées cellulaires** (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005 ; RASKIN *et al.*, 2012). Les valeurs usuelles sont présentées dans le **tableau 9**.

**Tableau 9** - Valeurs usuelles des pourcentages des différentes lignées cellulaires du myélogramme  
d'après CRESPEAU, 2000

Cellules	Pourcentage
<b>LIGNÉE ÉRYTHROÏDE</b>	
Pro-érythroblaste	0,4-3,7
Érythroblaste basophile	1,6-7,8
Érythroblaste polychromatophile	4,1-15,8
Érythroblaste acidophile	6,3-19,6
<b>LIGNÉE MYÉLOÏDE</b>	
Myéloblaste	0,4-2,6
Promyélocyte	0,5-4,4
Myélocyte neutrophile	2,4-12,6
Métamyélocyte neutrophile	3,2-14,7
<i>Band Cell</i> neutrophile	8,6-20,1
Granulocyte neutrophile non segmenté	13,2-32,3
Myélocyte éosinophile	0,3-3,6
Métamyélocyte éosinophile	0,4-3,9
Granulocyte éosinophile	0,2-5,4
Granulocyte basophile	0-0,5
<b>AUTRES CELLULES</b>	
Lymphocyte	1,9-10
Plasmocyte	0,2-4,5
Monocyte	0,2-1,1
Cellules non identifiées	< 5%

#### 3.4.1.3.4 Rapport population myéloïde sur érythroïde (rapport M/E)

Le rapport M/E correspond au rapport entre le **nombre total de cellules de la lignée myéloïde** et le **nombre total de cellules nucléées de la lignée érythroïde** (GRINDEM *et al.*, 2002).

Chez le chat, le rapport M/E est **généralement compris entre 0,75 et 2** (TYLER *et al.*, 2006), cependant la fourchette de référence est large et ce rapport varie de 1 à 3 ou 0,6 à 4,4 selon les auteurs (ABELLA-BOURGÉS *et al.*, 2005). Ceci est lié à la difficulté à classer certaines cellules dans une des deux lignées (TYLER *et al.*, 2006).

Le rapport M/E est **plus faible chez le jeune** et a **tendance à augmenter avec l'âge** (ABELLA-BOURGÉS *et al.*, 2005).

Il permet de juger l'**équilibre entre le compartiment myéloblastique et érythroblastique**. Ce rapport doit être évalué en fonction de la cellularité et peut varier en cas d'hypoplasie ou d'hyperplasie des lignées érythroïdes ou myéloïdes (GRINDEM *et al.*, 2002), le **tableau 10** fournit l'interprétation du rapport M/E en fonction de la cellularité médullaire.

**Tableau 10** - Interprétation du rapport M/E en fonction de la cellularité médullaire  
d'après ABELLA-BOURGÉS *et al.*, 2005

Rapport M/E	Cellularité médullaire *	Interprétation
Normal	Normale	Normal
	Élevée	Hyperplasie érythroïde et myéloïde
	Faible	Hypoplasie érythroïde et myéloïde
Élevé	Normale	Hyperplasie myéloïde et hypoplasie érythroïde
	Élevée	Hyperplasie myéloïde
	Faible	Hypoplasie érythroïde
Faible	Normale	Hyperplasie érythroïde et hypoplasie myéloïde
	Élevée	Hyperplasie érythroïde
	Faible	Hypoplasie myéloïde

\* En supposant que le prélèvement soit suffisamment riche pour déterminer la cellularité et que la cellularité est dépendante des cellules myéloïdes et érythroïdes

#### 3.4.1.3.5 Maturation des lignées érythroïdes et myéloïdes

Une méthode d'évaluation de la maturation des lignées érythroïdes et myéloïdes est le calcul des **index de maturations**. Ils sont définis différemment en fonction des auteurs. Quelle

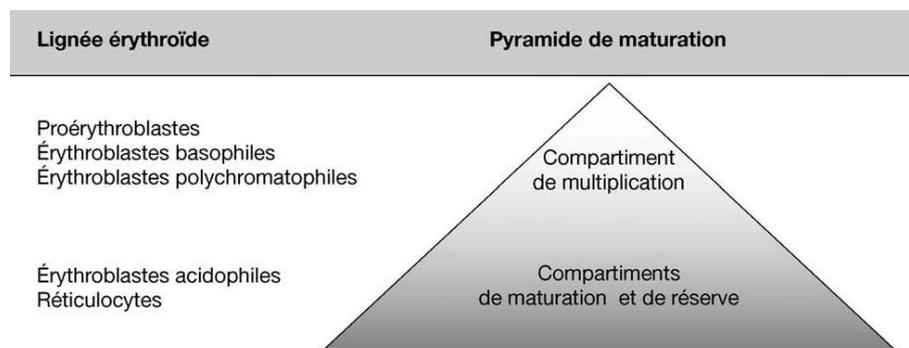
que soit la méthode de calcul, ils permettent d'**apprécier pour une lignée donnée la répartition des cellules en prolifération par rapport aux cellules en phase de maturation**

Ils permettent ainsi de **vérifier** pour chaque lignée l'**équilibre** qui existe entre les **différents stades de maturation** et **témoignent** de l'**efficacité de l'hématopoïèse** : l'expansion normale est dite pyramidale ordonnée (**figure 14**). Ces index sont calculés pour la lignée érythroïde et pour la lignée myéloïde (ABELLA –BOURGES *et al.*, 2005).

La pyramide peut être (ABELLA –BOURGES *et al.*, 2005) :

- **Normale**,
- **Bloquée** : arrêt de maturation à un stade de développement donné, les cellules des stades de maturation suivants sont absentes,
- **Désordonnée** : asynchronisme de maturation entre le cytoplasme et le noyau des cellules,
- **Néoplasique** : population de cellules blastiques augmentée.

**Figure 14** - Pyramide de maturation normale de la lignée érythrocytaire  
d'après ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005



#### 3.4.1.3.6 Autres paramètres fournis par le myélogramme

Le myélogramme évalue également la **lignée mégacaryocytaire** (*appréciation semi-quantitative de 0 à +++ associée à une appréciation de la morphologie et des stades de maturation*) et permet la **mise en évidence de parasites** (levures d'*Histoplasma capsulatum*) ou **de cellules anormales** lors de syndromes myélodysplasiques par exemple (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005 ; RASKIN et MESSICK, 2011).

Chez le chien, la coloration par le bleu de Prusse permet d'évaluer les réserves médullaires en fer en colorant de l'hémosidérine contenue dans les macrophages (forme de stockage du

fer de mobilisation lente). Chez le chat, fer médullaire ne peut pas être mis en évidence car il existe un déficit en fer colorable dans cette espèce (McCOWN et SPECHT, 2011).

Nous verrons au cours de la **Troisième Partie** que le myélogramme fournit des informations nécessaires au diagnostic étiologique de certaines anémies centrales. Cependant, certains états pathologiques (myélofibrose par exemple) sont associés à l'impossibilité de réaliser un myélogramme. La réalisation d'une biopsie de moelle osseuse est alors indiquée.

## 3.4.2 Biopsie de moelle osseuse et analyse histologique

### 3.4.2.1 Indications et contre-indications

La **biopsie** de moelle osseuse est à **privilégier** lorsque la **ponction** est **trop pauvre en cellules** pour être interprétée (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005). Les indications et les contre-indications sont les mêmes que celles d'une ponction de moelle osseuse (RASKIN et MESSICK, 2012).

### 3.4.2.2 Etapes de réalisation d'une biopsie de moelle osseuse

La réalisation d'une biopsie est très similaire à la réalisation d'une ponction de moelle osseuse. L'animal est **anesthésié** ou **sédaté** puis placé en décubitus latéral ou sternal en fonction du site de prélèvement choisi (les sites sont identiques à ceux préconisés pour la réalisation d'une ponction médullaire).

La peau tonduée et désinfectée puis incisée en regard de la zone choisie. L'aiguille munie de son mandrin est ensuite insérée jusqu'à l'os par des mouvements de rotation alternés. Le mandrin est alors retiré puis l'aiguille est de nouveau avancée de 1 ou 2cm selon les mêmes mouvements.

Le fragment de moelle osseuse est ensuite prélevé en retirant l'aiguille par un mouvement de rotation dans un seul sens autour de son axe (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

Le fragment est immédiatement placé dans flacon contenant un liquide fixateur (formol à 10% par exemple) en poussant doucement avec un stylet à bout mousse. Le prélèvement est ensuite envoyé dans un laboratoire d'analyse histologique (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

### 3.4.2.3 Interprétation de l'histologie de moelle osseuse

L'interprétation est réservée à un **histopathologiste** (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005). Elle fournit des informations concernant la **richesse et la cellularité de la moelle osseuse**, les différentes **lignées cellulaires** (morphologie, maturation, proportion des différentes lignées

cellulaire, présence de cellules anormales) ou la **présence d'agents pathogènes** (levures d'*Histoplasma capsulatum*) (RASKIN et MESSICK, 2012).

Nous présenterons au cours de la **Troisième Partie** les variations du myélogramme et de l'histologie de moelle osseuse en fonction de l'étiologie des anémies centrales.

Les informations fournies par ces examens ne sont néanmoins pas toujours suffisantes à la détermination de la cause l'anémie : d'autres examens complémentaires doivent alors être réalisés. La démarche permettant de déterminer la cause de l'anémie est ainsi parfois chronophage et aucun **traitement étiologique** ne peut être envisagé. Des **traitements d'urgence** peuvent néanmoins être mis en place indépendamment de la cause de l'anémie lorsque le pronostic vital de l'animal est engagé.

## **4 TRAITEMENTS NON SPÉCIFIQUES DES ANÉMIES**

### **CENTRALES**

Lors d'**anémie**, la **quantité d'oxygène délivrée** aux **tissus** diminue entraînant ainsi lorsqu'elle est sévère, le passage d'un **métabolisme aérobie** à un **métabolisme anaérobie**. L'utilisation de **transfusions sanguines** ou d'**Oxyglobin®** permet d'augmenter la **capacité de fixation en oxygène du sang** : il s'agit donc de **traitements symptomatiques** pouvant être employés lors d'anémie indépendamment de sa cause. Leurs indications ainsi que leurs méthodes de réalisation sont précisées ci-dessous.

L'utilisation de l'oxygénothérapie ne sera pas développée ici. Cette technique est indiquée dans la prise en charge de nombreux état d'hypoxie, cependant lors d'anémie, des mécanismes compensateurs se mettent en place et l'hémoglobine est déjà saturée en dioxygène. De plus l'augmentation de la quantité d'oxygène dissoute dans le plasma suite à un apport exogène en O<sub>2</sub> serait mineure. Les états hypoxiques consécutifs à une anémie ne constituent donc pas une indication à l'oxygénothérapie (MANNING, 2002).

### **4.1 Transfusions sanguines**

Nous présenterons les indications et les principes de réalisation d'une transfusion sanguine.

#### **4.1.1 Indications et objectifs :**

Une transfusion sanguine est **indiquée** lorsque **l'anémie met en jeu le pronostic vital** de l'animal (TOCCI, 2010).

Dans une étude réalisée par WEINGART *et al.* (2004) portant sur 91 chats transfusés avec du sang frais à l'université de Berlin entre 1998 et 2001, une anémie impliquant un déficit d'érythroïèse constituait 38 % des indications de transfusions sanguines. Dans cette étude les chats atteints d'**anémies chroniques** devenaient généralement **symptomatiques** pour des **valeurs d'hématocrite plus basses** que les patients souffrant d'anémies aiguës (secondaires à des pertes sanguines par exemple).

A la lumière de ces éléments et en raison de l'origine variée des anémies, **il n'existe pas de valeur seuil d'hémoglobinémie, d'hématocrite** ou de **numération érythrocytaire** permettant d'établir la **nécessité d'une transfusion sanguine**. La décision doit être prise en fonction de la

**clinique de l'animal**, des **valeurs hématologiques** et du **processus pathologique** sous jacent (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011).

D'autres examens complémentaires comme la mesure de la **lactatémie** permettant de mettre en évidence un métabolisme anaérobie peuvent aider à la prise de décision (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011). Lorsque la décision est prise, deux produits sanguins sont indiqués dans la prise en charge des anémies (HANSEN, 2006).

#### 4.1.2 Choix du soluté à transfuser

Lors d'anémies, deux produits sanguins sont indiqués : le **sang total** ou les **concentrés d'érythrocytes**. Ces derniers sont obtenus à partir de sang total et sont séparés du plasma par un extracteur après centrifugation (HANSEN, 2006).

L'administration de concentré d'érythrocytes permet de **diminuer le risque de réaction transfusionnelle** (l'administration de protéines étrangères, de leucocytes ou de plaquettes peut stimuler le système immunitaire du receveur (HALDANE *et al.*, 2004)) et d'avoir un **traitement plus spécifique de l'anémie** lorsque les autres lignées sanguines ne sont pas atteintes (HANSEN, 2006).

Les concentrés d'érythrocytes ont également l'avantage de contenir la même quantité d'hémoglobine que le sang total dans un plus petit volume. **L'hématocrite de ces préparations** varie de **45 à 65 %** chez le chat en fonction de l'hématocrite du donneur, de la quantité de conservateur ajoutée, et de la quantité de plasma résiduel. Ce faible volume est un **avantage chez les patients normovolémiques** ce qui est fréquemment le cas des individus atteints d'anémie centrale (HALDANE *et al.*, 2004).

#### 4.1.3 Choix du donneur

Le donneur idéal doit à la fois être **compatible** avec le receveur (typage sanguin et cross-match compatible) et répondre aux critères suivants (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011 ; HANSEN, 2006 ; HALDANE *et al.*, 2004) :

- **Adulte de 1 à 8 ans en bonne santé de plus de 4,5 à 5 kg** selon les auteurs,
- **Vivant à l'intérieur,**
- **Correctement vacciné** avec le dernier rappel datant de plus de 11 jours à 1 mois selon les auteurs,
- N'ayant subi **ni traitement chirurgical ni traitement médical le mois précédent,**
- **Test FIV / FeLV négatif,**

- **Test des maladies infectieuses transmissibles par transfusion négatif** (agents à tester variable en fonction de la zone géographique, la recherche de mycoplasmes hémotropes est recommandée par l'ensemble des auteurs),
- **Hématocrite > 30 à 35 %** selon les auteurs.

Il n'existe pas de donneur universel chez le chat, il est nécessaire de déterminer le **groupe sanguin du donneur et du receveur** avant toute transfusion, et de réaliser un **cross match mineur** et un **cross match majeur** pour évaluer la compatibilité entre les deux individus et ainsi limiter les risques de réactions transfusionnelles. Les principes de réalisation de ces tests sont décrits ci-dessous. L'association d'un cross-match majeur et d'un cross-match mineur compatibles ne permet cependant pas d'éliminer totalement le risque d'une réaction transfusionnelle aiguë et les réactions transfusionnelles retardées ne peuvent être prédites par ces tests (TOCCI, 2010). Il n'est par ailleurs pas nécessaire d'avoir un cross-match mineur compatible en cas de transfusion avec des concentrés d'érythrocytes (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011)

#### 4.1.3.1 Détermination du groupe sanguin du donneur et du receveur

##### 4.1.3.1.1 Définition des groupes sanguins chez le chat

Les différents **groupes sanguins** sont définis par la présence d'**antigènes spécifiques** à la **surface des érythrocytes**. Ils sont spécifiques d'espèce et d'immunogénicité variable (TOCCI, 2010). On distingue deux systèmes sanguins chez le chat :

- **Le système AB**

Ce système définit **3 groupes sanguins** : le **groupe A**, le **groupe B** et le **groupe AB**

- *Groupe A*

Environ 20% des individus de type A possèdent des **anticorps anti-B**. Ces anticorps sont **faiblement pathogènes** en cas de transfusion avec du sang d'un individu de type B et leur présence entraîne une hémolyse des érythrocytes du donneurs en 2 ou 3 jours. Le groupe A est **largement prédominant** dans le monde même si l'incidence varie selon la région géographique et la race de l'individu (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011).

➤ *Groupe B*

L'ensemble des individus B possèdent des **anticorps anti-A très pathogènes** responsables d'une destruction intravasculaire rapide faisant intervenir des IgM et le complément en cas de transfusion avec du sang d'un individu de groupe A (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011). Le type B est **plus fréquent chez certains chats de races** (british shorthair, devon rex, cornish rex, exotic shorthair, somali, sphinx, persan, abyssin, himalayen, et bobtail japonais) que chez les chats européens (BRACKER et DRELLICH, 2005).

➤ *Groupe AB*

Les individus AB ne possèdent pas d'allo-anticorps, ils doivent préférentiellement être transfusés avec du sang de type AB (HALDANE *et al.*, 2004). Ce groupe est **rare** (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011).

- **Le système MIK**

L'**antigène Mik** présent à la surface des érythrocytes a été décrit pour la première fois en 2007 par WEINSTEIN *et al.* L'existence d'un autre système sanguin était déjà suspectée en raison de la présence de cross-match (cf. **partie 4.1.3.2**) positifs et de réaction d'hémolyse après transfusion entre des chats compatibles selon le système AB. Ces réactions ont souvent **impact subclinique** mais entraînent une **destruction plus rapide des érythrocytes du donneur**. Cette découverte pourrait amener à réaliser des typages sanguins plus complets dans le futur. Actuellement seul le laboratoire PennGen de l'université de Pennsylvanie propose un test de typage pour ce système sanguin (WEINSTEIN *et al.*, 2007).

#### 4.1.3.1.2 Détermination du groupe sanguin du donneur

La détermination du groupe sanguin peut être réalisée à la clinique à l'aide de « **home tests** » reposant sur des techniques d'immunochromatographie. Ils permettent de savoir si le chat appartient au groupe A, B ou AB (TOCCI, 2010). A notre connaissance, il n'est pas possible de typer les individus selon le système Mik en France à l'heure actuelle.

Ce typage sanguin des individus doit être associé à la réalisation d'un cross-match mineur et d'un cross-match majeur dont les principes de réalisation et d'interprétation seront présentés.

#### 4.1.3.2 Réalisation des tests de cross-match mineur et de cross-match majeur

##### 4.1.3.2.1 Principes de réalisation et d'interprétation du cross-match majeur

Le cross-match majeur permet d'évaluer la **compatibilité** entre les **érythrocytes du donneur** et le **sérum du receveur**. Il consiste à incuber des érythrocytes du donneur avec le sérum du receveur. Si aucune agglutination ou hémolyse ne sont observées, le **cross-match majeur** est dit **compatible** (TOCCI, 2010).

##### 4.1.3.2.2 Principe de réalisation et d'interprétation du cross-match mineur

Le **cross-match mineur** permet d'évaluer la **compatibilité** entre les **érythrocytes du receveur** et le **sérum du donneur**. Il consiste à incuber des érythrocytes du receveur avec du sérum du donneur. Le principe est le même : si aucune agglutination ou hémolyse ne sont observées, le **cross-match mineur** est dit **compatible** (TOCCI, 2010).

Lorsque le donneur idéal est trouvé, la réalisation de la transfusion sanguine repose sur un protocole précis dont les étapes sont décrites ci-dessous.

#### 4.1.4 Étapes de réalisation d'une transfusion sanguine

##### 4.1.4.1 Prélèvement du sang du donneur

La plupart du temps, le prélèvement nécessite une **sédation** ou une **anesthésie générale** (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011). Le sang est recueilli à la **jugulaire** de manière **aseptique** sur **anticoagulant** (citrate-phosphate-dextrose-adenine CPDA-1 et citrate dextrose) (HANSEN 2006 ; HALDANE *et al.*, 2004) dans un **système fermé** (poche d'anticoagulant) ou un **système ouvert** (seringue avec anticoagulant). Le système fermé limite les contaminations et permet la séparation des différents constituants du sang ainsi que leur stockage (HANSEN, 2006).

La valeur idéale d'**hématocrite à atteindre chez le receveur est de 20%**, mais cette **valeur est à moduler** en fonction de l'hématocrite initial, l'objectif étant d'atteindre une valeur permettant de réduire les symptômes de l'anémie (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011 ; HALDANE *et al.*, 2004).

Le volume à transfuser est ainsi déterminé par formule suivante :

$$\text{Volume à transfuser (mL)} = K \times \frac{\text{hématocrite à atteindre} - \text{hématocrite du receveur}}{\text{hématocrite du donneur}}$$

**K** correspond au volume total de sang du receveur et est estimé de **40 à 60 mL/kg** (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011)

Un prélèvement de 10 à 20 % du volume sanguin du donneur n'induit pas d'anémie chez ce dernier s'il a été choisi en fonction des critères énoncés. Ceci correspond à un volume maximal à prélever d'environ 60mL pour un chat de 5kg (HALDANE *et al.*, 2004). Plusieurs donneurs sont ainsi parfois nécessaires en fonction du poids de l'individu à transfuser et de l'hématocrite du receveur et du donneur.

#### 4.1.4.2 Administration du soluté sanguin au receveur

Lorsque le soluté sanguin est issu d'une banque de sang il n'est pas nécessaire de le réchauffer sauf pour les patients très jeunes. Dans ce cas le sang total ou les concentrés d'érythrocytes ne doivent pas être réchauffés à plus de 37°C : des températures supérieures entraînent une hémolyse des cellules, une précipitation du fibrinogène, et une dégradation des facteurs de coagulation et des protéines du sérum (HALDANE *et al.*, 2004).

Le sang ou les concentrés d'érythrocytes sont administrés par **voie intraveineuse** via un cathéter. Un **filtre** doit être placé au sein de la tubulure, il permet d'éviter le passage de caillot sanguin chez le patient (HANSEN, 2006 ; HALDANE *et al.*, 2004). Une solution de chlorure de sodium à 0,9% peut être administrée conjointement en fonction des besoins en fluidothérapie du patient ou de manière à faciliter l'administration des concentrés d'érythrocytes. En revanche tout soluté contenant du calcium comme le Ringer Lactate<sup>®</sup> doit être proscrit car le calcium qu'il contient peut « désactiver » le citrate et ainsi entraîner la formation de thrombus (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011 ; HALDANE *et al.*, 2004). L'administration conjointe de fluides hypotoniques ou de dextrose est également contre-indiquée en raison du risque d'hémolyse des cellules transfusées (HALDANE *et al.*, 2004).

Les cathéters intra-osseux peuvent également être utilisés pour l'administration de sang total ou de concentrés d'érythrocytes (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011), cependant cette voie ne doit être utilisée qu'en cas de nécessité absolue (voie veineuse indisponible, patients pédiatriques) car un risque d'ostéomyélite existe (HANSEN, 2006).

Le **débit initial** est de **0,25mL/kg/h**, il peut être **augmenté** si **aucun effet secondaire** n'est mis en évidence dans les **30 à 60 minutes** suivant le début de la transfusion. Ce débit doit

être déterminé en fonction de l'urgence, et des éventuelles maladies sous-jacentes (insuffisance cardiaque ou oligo-anurie par exemple). Il est néanmoins recommandé de **ne pas dépasser 20mL/kg/h**. Les patients atteints d'anémies chroniques nécessitent une attention toute particulière en raison du risque d'hypervolémie (ces patients sont souvent normovolémiques contrairement aux patients recevant une transfusion en raison de pertes sanguines aiguës) (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011).

La transfusion doit être réalisée en **moins de 4 heures** afin de limiter les risques de contamination et de multiplication bactérienne (HALDANE *et al.*, 2004). Le patient doit être surveillé tout au long de la réalisation de la transfusion en raison des réactions transfusionnelles décrites ci-dessous.

#### 4.1.5 Surveillance clinique et réactions transfusionnelles

Le patient doit être **surveillé pendant toute la durée de la transfusion**, différents paramètres doivent être monitorés : fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, temps de recoloration capillaire, couleur des muqueuses, température, pouls, état de réplétion des jugulaires, auscultation cardio-respiratoire. Une surveillance **à minima toutes les 15 minutes la première heure**, puis **toutes les heures** est recommandée (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011).

Les réactions transfusionnelles sont classées en deux catégories : réaction à médiation immune ou autres (HALDANE *et al.*, 2004).

##### 4.1.5.1 Réactions transfusionnelles à médiation immune

Les réactions à médiation immune aiguës se produisent généralement dans les **1 à 2 h suivant le début de la transfusion** mais peuvent survenir **jusqu'à 48 h après** (HALDANE *et al.*, 2004).

##### 4.1.5.1.1 Réactions transfusionnelles à médiation immune immédiates

Les réactions transfusionnelles immédiates se manifestent par l'apparition d'une **fièvre**, d'un **choc anaphylactique**, d'une **réaction d'hypersensibilité de type I** ou d'une **hémolyse aiguë**.

- **Fièvre**

L'apparition d'une fièvre chez le patient transfusé est **fréquente** et **ne nécessite pas obligatoirement de traitement** (HALDANE *et al.*, 2004) : une augmentation de la température corporelle de plus de 1°C pendant ou dans les 4 heures suivant la transfusion peut être due à

des **réactions** aux **leucocytes**, **thrombocytes** et **protéines plasmatiques** du donneur (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011). Cette réaction est bénigne (TOCCI, 2010).

L'apparition d'une fièvre **peut néanmoins être un signe d'hémolyse aiguë** ou de **contamination bactérienne** du prélèvement, la température corporelle constitue donc un paramètre de surveillance essentiel (HALDANE *et al.*, 2004). En cas d'hyperthermie importante il est conseillé de ralentir le débit de perfusion, ou éventuellement d'arrêter temporairement la transfusion et d'administrer des anti-inflammatoires non stéroïdiens (TOCCI, 2010).

- **Choc anaphylactique**

La transfusion doit être immédiatement stoppée et l'état de choc pris en charge.

- **Réaction d'hypersensibilité de type I**

Elle se manifeste par une tachypnée, de la fièvre, des arythmies cardiaques, des vomissements, un œdème cardiogénique, de l'urticaire, du prurit ou de l'érythème. La transfusion doit être immédiatement arrêtée, l'administration de corticostéroïdes en association ou non avec des antihistaminiques est indiquée. Certains auteurs préconisent l'administration préventive d'antihistaminiques pour prévenir les réactions d'hypersensibilité de type 1 (HALDANE *et al.*, 2004).

- **Hémolyse aiguë**

Elle se produit lorsque des **anticorps dirigés contre les érythrocytes du donneur sont présents chez le receveur** entraînant ainsi une hémolyse aiguë des érythrocytes transfusés (TOCCI, 2010). Elle peut se manifester par une agitation, des vocalisations, une tachypnée, une bradycardie ou une tachycardie, une hypotension ou une hypertension (BARFIELD et ADAMANTOS, 2011), une fièvre, un état de choc (HALDANE *et al.*, 2004), un abattement ou une salivation excessive (TOCCI, 2010). La transfusion doit être stoppée et l'administration de corticostéroïdes est indiquée (HALDANE *et al.*, 2004).

#### 4.1.5.1.2 Réactions à médiation immune retardées

Elles sont généralement secondaires à une **hémolyse des érythrocytes du donneur**. La durée de vie d'un érythrocyte transfusé est de 21 à 48 jours, une réaction à médiation immune réduit leur durée de vie à 2 à 5 jours (HALDANE *et al.*, 2004). Elle est due à la **production d'anticorps dirigés contre les érythrocytes du donneur**. Ces anticorps peuvent être présents en très faible quantité avant la transfusion et donc non mis en évidence par le cross-match majeur (TOCCI, 2010).

#### 4.1.5.2 Réactions transfusionnelles (hors réactions à médiation immune)

En dehors des réactions transfusionnelles à médiation immune, les **troubles électrolytiques**, les **chocs hypervolémiques** et les **contaminations bactériennes** sont les trois complications les plus fréquentes.

##### 4.1.5.2.1 Troubles électrolytiques

La réalisation d'une transfusion peut entraîner une **hypocalcémie**, une **hypomagnésémie** ou une **hypokaliémie** (HALDANE *et al.*, 2004 ; BARFIELD et ADAMANTOS, 2011).

##### 4.1.5.2.2 Contamination bactérienne

Elle peut se manifester par une fièvre, une tachypnée, une tachycardie, des vomissements, un état de choc. La transfusion doit être stoppée et le cathéter changé. Un examen bactériologique sur sang et urine est possible et une antibiothérapie associée à une fluidothérapie sont indiquées (HALDANE *et al.*, 2004). **Chez l'Homme, les contaminations bactériennes sont la première cause de mortalité et de morbidité lors de transfusions** (TOCCI, 2010).

##### 4.1.5.2.3 Hypervolémie :

Elle survient après une administration trop rapide chez des **patients normovolémiques** ou des patients atteints de certaines maladies cardiaques ou rénales (TOCCI, 2010). Une tachypnée, une dyspnée, une fréquence cardiaque normale à diminuée, ou l'apparition d'un œdème pulmonaire sont des signes évocateurs et la transfusion doit alors être arrêtée. Le traitement consiste à administrer des diurétiques en association ou non avec des vasodilatateurs. La transfusion peut ensuite être reprise à plus bas débit (HALDANE *et al.*, 2004).

La réalisation de **transfusions sanguines** est **complexe** chez le chat en raison des **difficultés** à trouver un **donneur compatible** et du **monitoring intensif** que cela exige. D'autres alternatives thérapeutiques existent et sont décrites ci-dessous, elles ne sont néanmoins pas dénuées d'effets secondaires et nécessitent également une surveillance clinique stricte lors de leur réalisation.

## 4.2 Traitement par l'hémoglobine bovine polymérisée :

### Oxyglobin®

L'**Oxyglobin®** est une solution d'**hémoglobine polymérisée** appartenant à la classe des médicaments **transporteurs d'oxygène**. L'administration d'Oxyglobin® entraîne une augmentation de la quantité d'hémoglobine chez le patient, et donc une augmentation de la quantité d'oxygène transportée aux tissus : il s'agit donc d'un traitement symptomatique (CALLAN et RENTKO, 2003).

#### 4.2.1 Présentation de la solution d'Oxyglobin®

L'Oxyglobin® est une solution d'**hémoglobine polymérisée bovine** (13g/dL) purifiée dans une solution modifiée de Ringer Lactate®. Elle est caractérisée par un pouvoir oncotique élevé (presque 9 fois le pouvoir oncotique des érythrocytes concentrés) et est métabolisée par le système réticulo-endothélial à l'exception des 5 % non polymérisés qui sont excrétés par le rein (CALLAN et RENTKO, 2003).

**Un gramme d'Oxyglobin®** permet de transporter autant d'oxygène que **3 à 4 érythrocytes**, elle présente différents avantages par rapport à une transfusion sanguine :

- Elle est **immédiatement disponible**, alors qu'il est parfois difficile de trouver un donneur de sang compatible (CALLAN et RENTKO, 2003),
- Elle permet de **s'affranchir des tests de cross-match**, de **typage sanguin** et du **dépistage d'agents infectieux** chez le donneur (CALLAN et RENTKO, 2003),
- Elle peut être **conservée pendant plusieurs années à température ambiante**, (toute poche entamée doit néanmoins être conservée moins de 24 heures à 4°C en raison de l'oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine) (WEINGART et KOHN, 2008).

En revanche l'Oxyglobin® a une **durée d'action beaucoup plus courte** que les érythrocytes transfusés : **95 %** de l'Oxyglobin® est **métabolisée en 5 à 9 jours chez le chien** (valeur non disponible chez le chat) (CALLAN et RENTKO, 2003), alors que la **durée de vie moyenne d'un érythrocyte** lors de transfusion entre deux individus compatibles est de **21 à 48 jours** (HALDANE *et al.* 2004). Le temps de demi-vie de l'Oxyglobin® est variable et dose dépendant (22 heures pour une dose de 8,5mL/kg, 30 heures pour une dose de 21mL/kg et 38 h pour une dose de 42,5mL/kg chez le chien, aucune étude comparable n'a été réalisée à ce jour chez le chat) (CALLAN et RENTKO, 2003).

En raison de son pouvoir oncotique important, l'Oxyglobin® est particulièrement utile dans la prise en charge de chocs hypovolémiques liés à des pertes sanguines aiguës, mais impose d'être **très prudent** lorsqu'elle est administrée des **animaux normovolémiques** en raison du risque de choc hypervolémique (CALLAN et RENTKO, 2003).

#### 4.2.2 Utilisation de l'Oxyglobin® chez le chat

L'Oxyglobin® ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché chez le chat en raison de ces effets secondaires. Plusieurs auteurs rapportent néanmoins son utilisation dans cette espèce (GIBSON *et al.*, 2002 ; WEINGART et KOHN, 2008).

Dans une étude rétrospective de GIBSON *et al.* (2002) portant sur l'utilisation d'Oxyglobin® chez 72 chats, l'administration d'Oxyglobin® était utilisée pour le traitement d'une anémie centrale chez au moins 24 individus (cause de l'anémie non déterminée pour 6 individus de l'étude). La plupart des individus ont montré une amélioration clinique avec une reprise de l'appétit et de l'activité associée à une normalisation de l'hémoglobinémie.

Aucune réaction allergique n'a été décrite cependant des effets secondaires (œdème pulmonaire, épanchement pleural, décoloration des muqueuses, pigmenturie, vomissements et troubles neurologiques) ont été observés chez 44 chats.

#### 4.2.3 Utilisation de l'Oxyglobin® lors d'anémie chronique

En raison de son temps de demi-vie court en comparaison des érythrocytes transfusés, l'utilisation d'oxyglobine n'est **pas un choix judicieux dans la prise en charge des patients atteints d'anémies chroniques**, elle peut néanmoins être utilisée lorsque l'anémie met en jeu le pronostic vital du patient et qu'une transfusion ne peut être réalisée (sang compatible indisponible par exemple) (CALLAN et RENTKO, 2003). De multiples administrations sont souvent nécessaires (GIBSON *et al.*, 2002 ; WEINGART et KOHN, 2008)

Le fabricant précise que l'administration d'Oxyglobin® doit être unique et ne doit pas être renouvelée en raison du risque de développement d'anticorps. HAMILTON *et al.* (2001) ont montré que l'utilisation répétée pendant plusieurs mois d'Oxyglobin® chez le chien entraînait la production d'anticorps anti-hémoglobine bovine. Cependant ces derniers n'interfèrent pas avec la capacité de transport d'oxygène de l'Oxyglobin® et aucune réaction d'hypersensibilité n'a été décrite au cours de cette étude.

Aucune étude similaire n'existe chez le chat, cependant GIBSON *et al.* (2002), et WEINGART et KOHN (2008) n'ont pas observé de réaction d'hypersensibilité chez des chats ayant reçu à plusieurs reprises de l'Oxyglobin®. Le risque majeur restait le risque de choc hypervolémique.

#### 4.2.4 Protocole d'administration de l'Oxyglobin®

L'Oxyglobin® est administrée par **voie intraveineuse** de manière aseptique. Aucune médication ou autre fluide ne doit être distribué conjointement (CALLAN et RENTKO, 2003).

CALLAN et RENTKO (2003) recommande d'administrer l'Oxyglobin® à la dose de **10 à 15mL/kg** chez le chat. Le **débit maximal** de **5mL/kg/h** doit être **réduit à 2-3mL/kg/h** si le risque de choc hypervolémique est plus élevé (en cas d'insuffisance cardiaque ou d'oligo-anurie par exemple).

Le patient doit être **surveillé** selon le même protocole que celui décrit pour le monitoring des patients recevant une transfusion sanguine (cf. **partie 4.1.5**) et ce **pendant** et dans les **2 à 4 heures suivant** l'administration de l'Oxyglobin®. Aucun cas de réaction d'hypersensibilité n'est décrite chez le chat, le **risque majeur** est l'apparition d'un **choc hypervolémique** se manifestant essentiellement par l'apparition d'un œdème pulmonaire ou d'un épanchement pleural (CALLAN et RENTKO, 2003). Il est ainsi important de monitorer la respiration, la distension jugulaire et la diurèse (WEINGART et KOHN, 2008). Si la pression veineuse centrale peut être mesurée, toute augmentation de plus de 6 centimètre d'eau doit conduire à un arrêt de la perfusion ou à une diminution du débit (CALLAN et RENTKO, 2003).

Il est par ailleurs conseillé de réaliser un bilan biochimique, une numération formule et une analyse urinaire avant l'administration d'Oxyglobin® car après administration le sérum devient rouge et peut ainsi fausser le résultat de certaines analyses (CALLAN et RENTKO, 2003).

En dépit de ces effets secondaires, l'utilisation **d'Oxyglobin®** est rapportée chez le chat. Ce médicament appartient à la classe des **transporteurs d'oxygène** : il s'agit donc d'un **traitement symptomatique** pouvant être employé lors d'anémie centrale **indépendamment de sa cause**. Son utilisation permet notamment de s'affranchir des test de typage sanguin et de cross-match nécessaires lors de la réalisation d'une transfusion sanguine classique.

**L'emploi de ces traitements symptomatiques ne peut néanmoins pas être envisagé à long terme en raison des effets secondaires décrits.** La prise en charge des anémies centrales à repose généralement sur un traitement étiologique que nous préciserons au cours de la **Troisième Partie**.

Les **érythrocytes** sont les cellules sanguines assurant le **transport de l'oxygène dans le sang**, ils sont **produits** par la **moelle osseuse hématopoïétique**. Cette dernière est constituée de **trois compartiments fondamentaux** interagissant entre eux : un **compartiment vasculaire**, un **micro-environnement** et des **cellules souches hématopoïétiques**. **L'érythropoïèse** fait l'objet d'une **régulation complexe** dont **l'érythropoïétine** est le principal facteur de stimulation.

Les **anémies centrales**, résultant d'un déficit de production d'érythrocytes par la moelle osseuse ont des **manifestations cliniques communes** avec les **anémies périphériques**. Les **signes cliniques** observés sont souvent peu **spécifiques** et nécessitent généralement la réalisation d'examens complémentaires. La réalisation d'un **hémogramme** et d'un **frottis sanguin** permet à la fois de **diagnostiquer l'anémie** et de savoir **si la moelle osseuse « répond » suffisamment à l'anémie** ou **si elle en est la cause**. Ces examens permettent également de mieux **caractériser la population érythrocytaire** en décrivant ces cellules et en calculant les index érythrocytaires.

Lors d'**anémie hyporégénérative ou arégénérative persistante**, la réalisation d'un **myélogramme** est indiquée. Les **biopsies** sont réservées aux cas où la cytologie est trop pauvre en cellules pour être interprétée. Ces examens sont parfois nécessaires à **l'exploration des anémies centrales**.

Malgré des **causes très variées** que nous présenterons dans la deuxième partie, les patients souffrant d'anémie peuvent bénéficier de **thérapeutiques communes**.

## **DEUXIÈME PARTIE**

# **ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DES ANÉMIES CENTRALES CHEZ LE CHAT**



Les **anémies centrales** sont caractérisées par une **moelle osseuse hématopoïétique** incapable de produire des **érythrocytes** en **quantité suffisante**. De nombreux mécanismes peuvent être impliqués dans cette baisse de production. Leur classification distingue les **anémies centrales primaires** liées à une **atteinte primitive de la moelle osseuse** des **anémies centrales secondaires** qui sont la complication d'une **maladie systémique**.

Nous verrons que les **anémies centrales** sont la conséquence d'une **destruction des précurseurs érythrocytaires**, d'une **carence en élément indispensable à la synthèse de l'hémoglobine**, d'un **remplacement du tissu hématopoïétique par des cellules tumorales** ou un **tissu fibreux**, ou encore d'un **défaut de stimulation** ou d'un excès d'**inhibition de l'érythropoïèse**.

Plusieurs mécanismes **pathogéniques** sont néanmoins **souvent impliqués à la fois**. De plus le diagnostic et le traitement spécifique des anémies centrales dépendent de la cause primaire et non des mécanismes impliqués. C'est pourquoi nous avons choisi de présenter dans cette partie la pathogénie des anémies centrales en fonction de leur étiologie.

Nous présenterons ici l'étiopathogénie des anémies centrales chez le chat en distinguant les anémies centrales secondaires à des maladies infectieuses, des maladies inflammatoires, des tumeurs, des maladies auto-immunes, des dysendocrinies, des carences, des intoxications ou à l'administration de médicaments.

# **1 ANÉMIES DES MALADIES INFLAMMATOIRES**

## **CHRONIQUES**

Une anémie se développe lors d'**infections**, d'**inflammations**, de **tumeurs**, de **maladies auto-immunes** ou à **médiation immune**, d'**insuffisances organiques**, ou de **traumatismes** : on parle d'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** (McCOWN et SPECHT, 2011 ; RAJ, 2008). Leur importance est difficile à définir dans la mesure où elles se développent conjointement à des maladies pouvant elles-mêmes être à l'origine d'une anémie (OTTENJANN *et al.*, 2006).

Dans une étude rétrospective portant sur 180 chats (KORMAN *et al.*, 2013) et visant à classer les anémies selon leur étiologie, les maladies infectieuses étaient la première cause (21,7% des cas) et l'anémie des maladies inflammatoires chroniques représentaient seulement 6,1% des cas. Cependant ce type d'anémie se développe dans le cadre des maladies infectieuses, or les auteurs classent chaque cas dans une unique catégorie étiologique. La proportion d'anémie des maladies inflammatoires chroniques est donc certainement sous-estimée dans cette étude.

Selon WANER et HARRUS (2000), et OTTENJANN *et al.* (2006), l'anémie des maladies inflammatoires chroniques est la **principale cause d'anémie** en médecine humaine et **en médecine vétérinaire**.

Il s'agit d'une anémie multifactorielle dont nous exposerons successivement les mécanismes pathogéniques : **perturbation de l'homéostasie du fer**, **inhibition de la prolifération et de la différenciation des progéniteurs et des précurseurs érythrocytaires**, **inhibition de la synthèse d'EPO** et **diminution de durée de vie des érythrocytes**.

## **1.1 Métabolisme et homéostasie du fer au sein de l'organisme**

La connaissance du métabolisme du fer est indispensable à leur compréhension, il sera donc présenté dans une première partie.

### 1.1.1 Répartition du fer dans l'organisme

Au sein de l'organisme, le fer peut schématiquement être réparti en **trois compartiments** (McCOWN et SPECHT, 2011) :

- **un compartiment de stockage** : dans les hépatocytes et les macrophages, le fer est lié l'**hémossidérine** (forme de stockage *lentement mobilisable*) ou à la **ferritine** (forme de stockage *rapidement mobilisable*) (WEISS et WARDROP, 2010),
- **un compartiment fonctionnel** : le fer entre dans la composition de l'**hémoglobine** (60-70% du fer de l'organisme), de la **myoglobine** (10-15% du fer de l'organisme), de **cytochromes** et de **diverses protéines** (WEISS et WARDROP, 2010),
- **un compartiment de transport** : dans le sang le fer est lié à la **transferrine** (protéine de *transport*), ce compartiment représente moins de 0,1% du fer de l'organisme (WEISS et WARDROP, 2010).

Le fer est majoritairement issu de la **dégradation de l'hémoglobine** par les macrophages au cours de l'érythrolyse et de l'**alimentation** (WEISS et WARDROP, 2010).

### 1.1.2 Mécanismes d'absorption du fer alimentaire

Le fer fourni par l'alimentation est apporté par l'aliment soit **sous forme non héminique** (fer libre sous forme de cation) soit **sous forme héminique** (lié à l'hème de l'hémoglobine ou de la myoglobine) (GRIMES *et al.*, 2012).

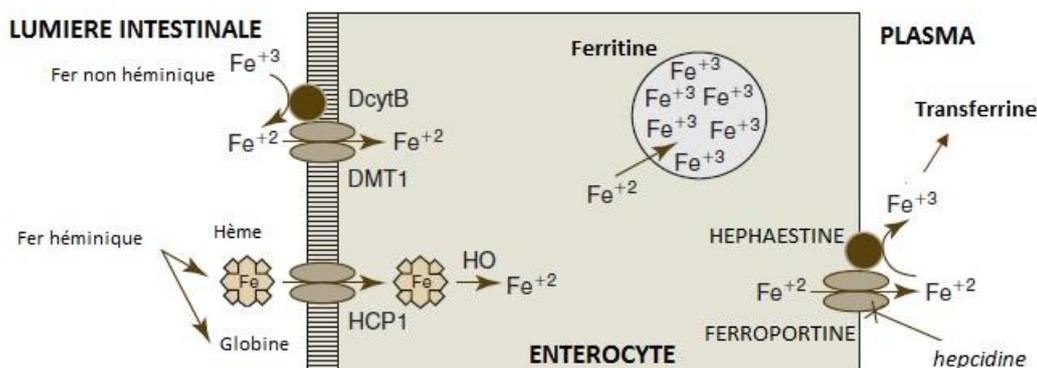
Le fer est transporté du pôle apical des entérocytes vers le cytoplasme (**figure 15**):

- Le **fer non héminique** est présent dans la lumière intestinale sous **forme réduite**  $Fe^{2+}$  ou sous **forme oxydée**  $Fe^{3+}$  qui est réduite par la *duodenum cytochrome b* (**DcytB**) avant d'être **transporté** par la protéine *divalent metal transporter 1* (**DMT1**). Ce transporteur n'est pas spécifique et assure le transport de nombreux cations bivalents (McCOWN et SPECHT, 2011).
- Le **fer héminique** entre dans l'entérocyte via la protéine *heme carrier protein-1* (**HCP1**) puis est libéré dans le cytoplasme sous sa forme réduite par l'action de l'*heme oxygenase* (WEISS et WARDROP, 2010).

Au sein de l'entérocyte, le fer peut soit être **utilisé** pour le métabolisme cellulaire, soit être **stocké** sous forme de ferritine, soit être **transporté** depuis le cytoplasme vers le plasma.

La **ferroportine**, située au pôle baso-latéral assure le transport du fer vers le plasma (McCOWN et SPECHT, 2011). L'**héphaestine** est également nécessaire, cette protéine membranaire permet l'oxydation du fer en  $Fe^{3+}$  qui se lie ensuite à la transferrine (protéine de transport).

**Figure 15** - Mécanismes d'absorption du fer par les entérocytes  
d'après HARVEY, 2012



Le fer est ensuite transporté au sein du plasma, 75% du fer plasmatique est alors utilisé par la moelle osseuse hématopoïétique pour la synthèse d'hémoglobine (WEISS et WARDROP, 2012).

L'ensemble des cellules de l'organisme expriment le **récepteur à la transferrine** (*Transferrin receptor TFR1*) mais ce récepteur est exprimé en plus grande quantité sur les précurseurs **erythrocytaires**, les cellules en divisions, les lymphocytes activés et les hépatocytes. Le **récepteur DMT1** permet l'entrée du fer dans les cellules, il agit en synergie avec le **complexe TRF1-transferrine** (McCOWN et SPECHT, 2011).

### 1.1.3 Recyclage du fer au cours de l'érythrolyse physiologique

La majorité du **fer plasmatique** est issu de l'**érythrolyse** physiologique : l'hémoglobine est dégradée au sein des macrophages en biliverdine et en fer. Ce dernier rejoint le plasma via la **ferroportine**. Le fer est oxydé en  $Fe^{3+}$  par la céruloplasmine (protéine plasmatique) puis lié à transferrine et rapidement réutilisé pour l'érythropoïèse (WEISS et WARDROP, 2012).

L'excès de fer est majoritairement stocké dans le cytoplasme des hépatocytes sous la forme de ferritine (forme de réserve rapidement mobilisable) et dans les cellules de Küpffer sous forme d'hémosidérine (forme de réserve lentement mobilisable), le fer plasmatique entrant dans ces cellules via le **transporteur DMT1**.

Lors d'inflammation, la **stimulation** des **macrophages** et des **lymphocytes T** entraîne la production de diverses **cytokines** interférant avec l'homéostasie du fer et entraîne une carence « fonctionnelle » en fer (McCOWN et SPECHT, 2011).

## 1.2 Carence fonctionnelle en fer

L'**interleukine 6**, l'**interféron  $\gamma$** , le **TNF- $\alpha$** , l'**interleukine 1** et l'**interleukine 10** sont des **cytokines pro-inflammatoires**. Leurs **interactions** avec l'**homéostasie du fer** (**figure 16**) sont **complexes** et sont présentées ci-dessous.

### 1.2.1 Interleukine 6

L'interleukine 6 (IL-6) a un **rôle majeur** dans la pathogénie de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques (RAJ, 2008). NEMETH *et al.* (2002) ont démontré *in vitro* et *in vivo* que l'IL-6 est nécessaire et suffisante à la synthèse d'**hepcidine**. Cette hormone synthétisée par le foie inactive la **ferroportine** qui **est** indispensable au passage du fer intracellulaire des macrophages vers le plasma (GRIMES *et al.*, 2012).

Par ailleurs l'IL-6 **stimule** directement l'expression de **ferritine** favorisant ainsi le stockage du fer au sein de ces cellules (McCOWN et SPECHT, 2011).

### 1.2.2 Interféron $\gamma$

L'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) **stimule** l'expression du récepteur **DMT1** et **diminue** l'expression de la **ferroportine** sur les macrophages favorisant respectivement l'entrée et la séquestration du fer au sein de ces cellules (McCOWN et SPECHT, 2011)

### 1.2.3 Tumor necrosis factor $\alpha$

Le *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) **stimule** l'expression du transporteur **DMT1** et de la **ferritine** au sein des macrophages, et **inhibe** l'expression de la **ferroportine**. Il favorise ainsi le stockage du fer au sein de ces cellules (McCOWN et SPECHT, 2011).

### 1.2.4 Interleukine 1

L'interleukine 1 (IL-1) **stimule** l'expression de la **ferritine** au sein des macrophages favorisant la séquestration du fer au sein des cellules (McCOWN et SPECHT, 2011).

### 1.2.5 Interleukine 10

L'interleukine 10 (IL-10) favorise l'entrée du fer et le stockage du fer dans les macrophages en **stimulant l'expression des récepteurs à la transferrine (TRF1)** et en **stimulant** la synthèse de **ferritine** dans ces cellules (TILG *et al.*, 2002).

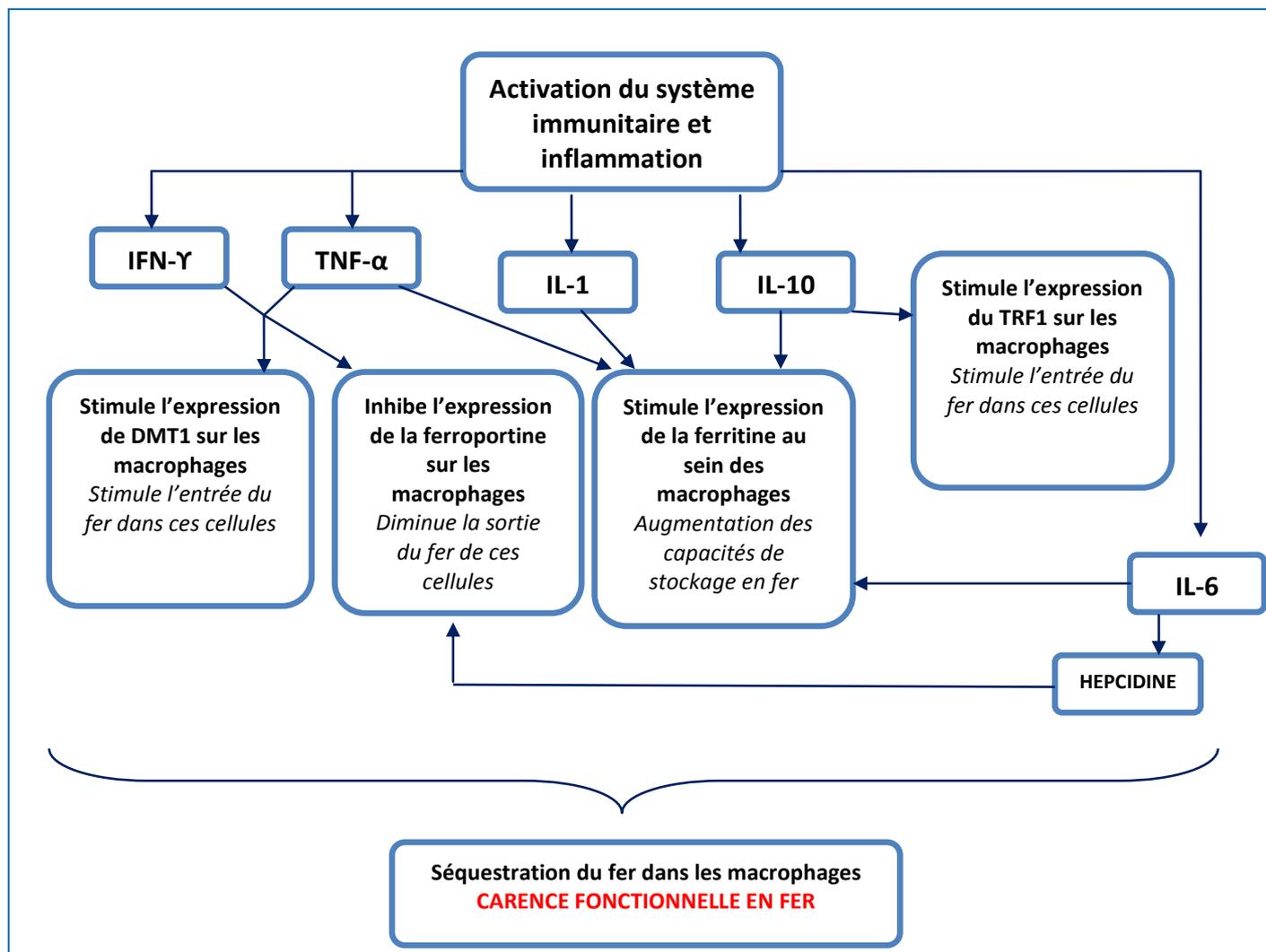
### 1.2.6 Carence fonctionnelle en fer

L'action conjointe de ces cytokines entraîne une **augmentation de l'entrée et du stockage du fer** dans les **macrophages**. La **sidéremie** (concentration sérique en fer) est **diminuée** alors que les **stocks en fer** sont **adéquats**. Cette séquestration du fer dans le compartiment de stockage entraîne une carence relative en fer, on parle de « **carence fonctionnelle** » (**figure 16**) (RAJ, 2008).

Le fer est indispensable à la croissance des micro-organismes et des tissus, sa séquestration constituerait un mécanisme de défense contre les infections bactériennes ou virales, et les tumeurs (RAJ, 2008).

**Figure 16** - Pathogénie de la carence fonctionnelle en fer au cours des maladies inflammatoires chroniques

d'après McCOWN et SPECHT, 2011 ; GROTTTO, 2008 ; RAJ, 2008



La production de **cytokines pro-inflammatoires** conduit ainsi à une **séquestration du fer** dans les **macrophages**. Cette **carence « fonctionnelle »** est responsable d'un **retard de synthèse de l'hémoglobine** (cf. **partie 1.1.3.2** de la **Première Partie**). Ces cytokines ont également des effets plus directs sur l'érythropoïèse en inhibant par exemple la synthèse d'EPO par le rein (McCOWN et SPECHT, 2011).

### **1.3 Inhibition de la production d'EPO**

Chez les **patients humains** souffrant d'**anémie des maladies inflammatoires chroniques**, les **concentrations plasmatiques en EPO** sont **basses** en comparaison de l'**hémoglobinémie**

(JELKMANN, 1998). JELKMANN *et al.* (1994) ont démontré *in vitro* que l'**IL-1**, l'**IL-6** et le **TNF- $\alpha$**  inhibent la synthèse d'EPO par les cellules rénales chez le rat. Les mécanismes d'inhibition de la synthèse d'EPO par ces cytokines pro-inflammatoires sur la synthèse d'EPO ne sont pas déterminés à ce jour (McCOWN et SPECHT, 2011).

Les cytokines présentées par la suite inhibent directement la prolifération et la différenciation des progéniteurs et des précurseurs érythrocytaires.

## **1.4 Inhibition de la prolifération et de la différenciation des progéniteurs et des précurseurs érythrocytaires**

Lors d'**inflammation**, la synthèse de **cytokines pro-inflammatoire** est augmentée. L'action conjointe de l'**IFN- $\alpha$** , de l'**IFN- $\beta$** , de l'**IFN- $\gamma$** , du **TNF- $\alpha$**  et de l'**IL-1** inhibe directement l'érythropoïèse au niveau de la moelle osseuse et rendent les précurseurs érythroïdes réfractaires à l'EPO (McCOWN et SPECHT, 2011). Les mécanismes d'action de ces cytokines ont déjà été présentés **partie 2.1.3.3** de la **Première Partie**.

Cette diminution de production par la moelle osseuse est majorée par une accélération de l'érythrolyse physiologique.

## **1.5 Accélération de l'érythrolyse physiologique**

Dans un contexte expérimental, l'induction d'abcès stérile chez des chats entraîne une baisse de l'hématocrite dès le 5<sup>ème</sup> jour. WEISS et KREHBIEL (1983) ont démontré que cette diminution rapide est liée à une **diminution de la durée de vie des érythrocytes**. Cette composante périphérique est à prendre en compte dans la pathogénie des anémies observées lors de maladies inflammatoires chroniques.

WEISS et MURTHAUGH (1990) ont démontré que dans un contexte inflammatoire, les **granulocytes neutrophiles activés** dégradent les protéines membranaires des érythrocytes **stimulant** ainsi la **fixation d'immunoglobulines**. La présence d'IgG sur la membrane des érythrocytes entraînent une **érythrolyse plus précoce** (WEISS et McCLAY, 1988).

L'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** est retrouvée dans de **nombreuses situations cliniques** : **infections, inflammations, tumeurs, maladies auto-immunes** ou à **médiation immune, insuffisances organiques, ou traumatismes**. Elle doit donc être considérée comme un facteur aggravant lors des anémies centrales qui seront présentées par la suite.

## **2 ANÉMIES CENTRALES SECONDAIRES À DES CARENCES**

Pour aboutir à la **formation d'érythrocytes**, la moelle osseuse hématopoïétique doit disposer des **éléments** nécessaires à **leur synthèse** (TRUMEL *et al.*, 2004). Une **carence** désigne **l'absence** ou **l'insuffisance** d'un des éléments **essentiels à l'hématopoïèse**, elle peut être liée à un **défaut d'apport**, à un **excès de perte** ou à un **excès d'utilisation**. Nous développerons successivement les anémies centrales consécutives à une **carence en fer**, en **vitamine B6** ou en **vitamine B9**.

### **2.1 Anémies centrales secondaires à une carence en fer**

On parle également d'**anémie ferriprive** ou d'**anémie martiale**.

#### **2.1.1 Étiologie des anémies centrales secondaires à une carence en fer**

Chez le chat, les carences en fer sont essentiellement retrouvées lors de **pertes de sang chroniques** mais aussi plus rarement lors de **carence alimentaire** ou de **traitement à l'érythropoïétine**.

##### **2.1.1.1 Pertes de sang chroniques**

Chez les animaux domestiques, les **pertes de sang externes chroniques** sont la principale cause d'anémie ferriprive (McCOWN et SPECHT, 2011). Ces saignements sont souvent localisés au niveau du **tractus gastro-intestinal** notamment lors de néoplasies, d'ulcères, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou d'infestation par des parasites hématophages. Ils sont moins fréquemment localisés au niveau du **tractus uro-génital** (McCOWN et SPECHT, 2011).

Une **anémie ferriprive iatrogénique** peut également être retrouvée chez des donneurs de sang (transfusion sanguine) si les prélèvements sont trop fréquents (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

Enfin, un **ectoparasitisme massif** (infestation sévère par des parasites hématophages comme des puces) sur de jeunes animaux peut également entraîner une carence en fer (DRYDEN et RUST, 1993).

### 2.1.1.2 Carence alimentaire en fer

Une **carence d'origine alimentaire** est **exceptionnelle en médecine vétérinaire**. On la retrouve plus fréquemment chez les **chatons au sevrage** car le lait est pauvre en fer et les besoins sont accrus par la croissance (McCOWN et SPECHT, 2011).

Elle peut également être retrouvée chez des animaux nourris avec des **rations ménagères déséquilibrées** ou des **rations végétariennes** (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012). Des cas de carence en fer par malabsorption sont décrits chez des chiens atteints de maladie inflammatoire chronique des intestins mais pas chez le chat à notre connaissance (RISTIC et STIDWORTHY, 2002).

### 2.1.1.3 Traitement à l'érythropoïétine recombinante humaine

Une stimulation de l'érythropoïèse par une **EPO recombinante humaine** utilisée dans le cadre du traitement de certaines anémies centrales (cf. **partie 2.5.1.4** de la **Deuxième Partie**) peut entraîner une anémie ferriprive si les réserves en fer sont insuffisantes (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012). Une supplémentation en fer doit donc être entreprise tout au long de l'hormonothérapie (CHALHOUB *et al.*, 2011).

Les carences en fer sont ainsi essentiellement reconstruites lors de saignements chroniques chez le chat et entraînent une anémie centrale après une durée d'évolution variable. **Chez l'Homme**, de rares cas d'anémies ferriprives liés à des anomalies génétiques entraînant un **déficit en ferroportine** ou un **défaut de régulation de l'hepcidine** sont rapportés, aucun cas n'est décrit à ce jour chez l'animal (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

Il est par ailleurs intéressant de constater que chez diverses espèces, **une carence en cuivre** a les mêmes **conséquences hématologiques** qu'une carence en fer (DOONG *et al.*, 1983). En effet le **cuivre** est nécessaire au fonctionnement de diverses enzymes dont **l'héphaestine**, ou la **céruloplasmine** impliquées dans l'homéostasie et le métabolisme du fer (WEISS et WARDROP, 2010). Cependant, aucun cas d'anémie secondaire à une carence en cuivre n'est décrit chez le chat. Par ailleurs, dans une étude expérimentale aucune anémie n'a été observée chez des chatons en phase de sevrage nourris avec une alimentation carencée en cuivre pendant 10 semaines (DOONG *et al.*, 1983).

## 2.1.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à une carence en fer

Le **fer** est **indispensable à la synthèse d'hémoglobine** par les précurseurs des érythrocytes. Lors de carence, le fer est préférentiellement utilisé par l'organisme pour la synthèse d'hémoglobine, l'anémie **se développe donc tardivement** et **apparaît après des semaines voir des mois d'évolution** (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012). Ainsi lors de carences liées à des pertes

sanguines chroniques, l'anémie apparaît dans un premier temps comme fortement régénérative (McCOWN et SPECHT, 2011).

Par la suite, le manque de fer conduit à un **retard de maturation du cytoplasme** car la synthèse d'hémoglobine est retardée. Les érythroblastes effectuent des mitoses supplémentaires formant ainsi des **érythrocytes plus petits** (diminution du VGM) et **moins colorés** (diminution de la CCMH) (TRUMEL *et al.*, 2004).

Par ailleurs, ANDERSON *et al.* (2000) ont démontré chez l'Homme que les érythrocytes microcytaires hypochromes observés au cours d'anémie ferriprive ont une **durée de vie plus courte** : ils sont moins souples et donc plus fragiles.

## 2.2 Anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B6

La **vitamine B6** (pyridoxine) est un **cofacteur indispensable à la première étape de la synthèse de l'hème** (COUJARD *et al.*, 1980). Des cas d'anémies secondaire à une carence sont décrits chez le chat mais uniquement en conditions expérimentales.

### 2.2.1 Étiologie des anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B6

**Aucun cas** d'anémie lié à une carence en vitamine B6 (pyridoxine) n'est décrit chez le chat **en condition naturelle**. Cependant BAI *et al.* (1989), DA SILVA *et al.* (1959), et GERSHOFF *et al.* (1959) ont décrit une **anémie arégénérative** chez des chatons nourris avec une **alimentation totalement carencée en pyridoxine** (une des formes de la vitamine B6) pendant plusieurs semaines.

### 2.2.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B6

La **pyridoxine** est un **cofacteur indispensable à la synthèse de l'hème** (cf. [partie 1.1.3.2](#) de la [Première Partie](#)). En cas de carence, la **synthèse de l'hémoglobine** est **retardée**, les érythroblastes continuent à se diviser donnant ainsi des érythrocytes plus petits et plus clairs (KANEKO *et al.*, 2008).

## 2.3 Anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B9

Chez l'Homme, le développement d'une anémie mégaloblastique secondaire à une **carence en vitamine B9** (folates ou acide folique) est bien connu (KANEKO *et al.*, 2008). Ces anémies sont en revanche très rarement rapportées chez le chat.

### 2.3.1 Étiologie des anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B9

La **vitamine B9** (acide folique ou folate) est une vitamine hydrosoluble présente en grande quantité dans la plupart des aliments industriels. Elle est présente sous la forme de folate polyglutamate qui ne peut être absorbée directement et est transformée par la folate deconjugase en folate monoglutamate. C'est cette forme qui est ensuite **absorbée par des récepteurs spécifiques** présents uniquement au niveau de la **partie proximale de l'intestin grêle**.

Une **atteinte sévère de cette portion de l'intestin grêle** ou une **carence alimentaire** peuvent entraîner une carence en vitamine B9 (STEINER, 2005).

THENEN et RASMUSSEN (1978) ont rapporté la présence de **mégalo blastes dans la moelle osseuse de chatons en croissance** nourris avec une **alimentation carencée en vitamine B12** (0,125mg de pyridoxine par kg de matière sèche contre 1,36mg par kg de matière sèche pour le groupe témoin) pendant 22 semaines, cependant l'hématocrite et le volume globulaire moyen restaient dans les valeurs usuelles tout au long de cette étude. YU et MORRIS (1998) n'ont pas non plus observé d'anémie chez des chatons nourris pendant 20 semaines avec une alimentation carencée en folates, cependant une augmentation du VGM et du TCMH avait été observée à la fin de l'étude (20<sup>ème</sup> semaine).

Une **anémie mégalo blastique** a néanmoins été rapportée par MYERS *et al.* (1996) chez un chat persan de 4 ans nourri avec une **ration carencée** en folates. L'anémie avait été attribuée à cette carence pour plusieurs raisons : concentration sérique en folates fortement diminuée (1,4 ug/L pour des valeurs usuelles de 13 à 38 ug/L) et résolution de l'anémie 3 semaines après la mise en place d'une supplémentation orale en folates. Le passage à une alimentation industrielle équilibrée avait permis de maintenir l'animal en rémission clinique, cependant la concentration sérique en folates était restée diminuée ou dans les valeurs usuelles basses (entre 9 et 16 ug/L) suggérant une possible **malabsorption conjointe en folate** chez cet individu.

### 2.3.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B9

Les folates sont nécessaires à la synthèse de l'ADN. Un déficit en folates entraîne une **anomalie de synthèse des acides nucléiques** et une érythropoïèse anormale. **L'asynchronisme** entre la **maturation nucléaire** et la **maturation cytoplasmique** a pour conséquences une **érythropoïèse inefficace** (KANEKO *et al.*, 2008).

En dehors des **anémies ferriprives**, les anémies centrales secondaires à des carences restent anecdotiques chez le chat. Elles peuvent être **secondaires** à un **défaut d'apport**, un **excès de perte** ou un **excès d'utilisation**. Leur pathogénie est assez simple et s'explique par **l'absence** ou **l'insuffisance** d'un **élément essentiel à l'érythropoïèse**.

Nous présenterons dans la prochaine partie les anémies centrales secondaires aux infections, leur pathogénie est souvent plus complexe et multifactorielle.

### **3 ANÉMIES CENTRALES SECONDAIRES À DES INFECTIONS**

Une anémie hyporégénérative peut être retrouvée chez tous patients atteints de maladie infectieuse, on parle d'**anémie des maladies inflammatoires chroniques**, sa pathogénie a déjà été décrite en **partie 1**. Certains **agents pathogènes** sont néanmoins caractérisés par un **tropisme particulier pour les cellules hématopoïétiques** ou les **cellules du micro-environnement médullaire** et peuvent entraîner une anémie centrale par des mécanismes plus directs.

Le **virus de la leucose féline**, le **virus de l'immunodéficience féline**, le **parvovirus félin** et les levures **d'*Histoplasma capsulatum*** font partie de ces agents.

#### **3.1 Anémies centrales secondaires à l'infection par le virus de la leucose féline**

Dans une étude rétrospective portant sur 3780 chats infectés par le FeLV (test ELISA détectant l'antigène viral p27) présentés à l'université vétérinaire de Munich entre 1997 et 2002, GLEICH et HARTMANN (2009) ont montré que les chats infectés par le FeLV ont un risque relatif plus élevé d'être anémiés en comparaison du groupe témoin.

Après avoir présenté l'agent pathogène, nous montrerons que la **pathogénie** de l'anémie retrouvée chez ces patients est souvent **multifactorielle**.

##### **3.1.1 Présentation du virus de la leucose féline**

###### **3.1.1.1 Généralités sur le virus de la leucose féline**

Le **virus de la leucose féline** est un virus de la famille des **Retroviridae** et du genre **gammaretrovirus**. Il s'agit d'un **virus enveloppé à ARN simple brin**. Le virus est principalement excrété dans la salive des chats virémiques. Les sécrétions oculaires, les fécès, le lait et l'urine constituent des sources de contamination moins importantes (DUNHAM et GRAHAM, 2008 ; LUTZ *et al.*, 2009).

La transmission s'effectue généralement par **voie horizontale directe** notamment **par voie oro-pharyngée** lors de contact rapproché avec un individu excréteur. Le virus peut également être transmis par morsure. La transmission par voie horizontale indirecte lors de contact avec des sécrétions contaminées est possible mais le virus est peu résistant dans l'environnement (DUNHAM et GRAHAM, 2008 ; LUTZ *et al.*, 2009). Des cas de transmissions iatrogènes (transfusion sanguine) et des cas de transmission verticale sont également décrits (GREENE, 2012).

Après contamination, le virus de la leucose féline est caractérisé par un cycle viral particulier. Sa connaissance est indispensable à la compréhension de la pathogénie des anémies observées chez les patients infectés par ce virus.

### 3.1.1.2 Cycle viral du virus de la leucose féline

A l'**échelle cellulaire**, l'interaction entre les glycoprotéines de l'enveloppe virale et les récepteurs de la cellule hôte conduit à la fusion entre le virus et la cellule, l'**ARN** n'est pas traduit mais **reverse-transcrit** en **ADN bicaténaire** par la **transcriptase inverse**. Cet ADN viral s'insère au sein du génome de la cellule hôte sous l'action de l'**intégrase** et est appelé « **provirus** » (DUNHAM et GRAHAM, 2008 ; LUTZ *et al.*, 2009).

Lors d'**infection** par le FeLV, le **virus se réplique** et se répand dans l'organisme via les cellules qu'il infecte (principalement les lymphocytes et les monocytes). Pendant cette phase les **antigènes viraux peuvent être détectés** dans le **sang** et le virus est principalement excrété dans la salive. **Après environ 3 semaines de virémie**, la **moelle osseuse est infectée** (DUNHAM et GRAHAM, 2008 ; LUTZ *et al.*, 2009). Deux issues sont alors possibles :

- **Si la réponse immunitaire est suffisante**, la **virémie est transitoire** et dure quelques semaines à quelques mois. Les **cellules de la moelle osseuse sont infectées** et le **provirus est transmis aux cellules filles** au cours de la division cellulaire. Cependant **aucune particule virale n'est produite** : on parle d'**infection latente**. Ces chats ne constituent pas une source de contamination. Les provirus peuvent néanmoins de nouveau être transcrits et conduire à la production de particules virales à l'occasion d'un stress ou d'une immunosuppression (DUNHAM et GRAHAM, 2008 ; LUTZ *et al.*, 2009 ; GREENE 2012),
- **Si la réponse immunitaire est insuffisante**, l'animal entre en phase de **virémie permanente**. Ces chats constituent une source de contamination jusqu'à leur mort (DUNHAM et GRAHAM, 2008 ; LUTZ *et al.*, 2009 ; GREENE, 2012).

Nous présenterons dans la prochaine partie les différents sous-types viraux du FeLV car la pathogénie et la sévérité des anémies observées varient en fonction du sous-type impliqué.

### 3.1.1.3 Sous-types viraux du FeLV

On distingue 4 sous-types de FeLV :

- **le sous type A (FeLV-A)** est ubiquitaire et isolé chez tous les chats infectés (LUTZ *et al.* 2009). Seul ce sous-type est infectieux et peut se transmettre d'un chat à l'autre (GREENE, 2012),
- **le sous type B (FeLV-B)** est issu de la recombinaison entre le FeLV-A et un FeLV endogène (endFeLV),
- **le sous type C (FeLV-C)** est issu du FeLV-A après mutation au niveau du gène *env*. Ce gène code pour la **glycoprotéine de surface gp70** et la **protéine transmembranaire p15E** (LUTZ *et al.*, 2009),
- **le sous type T (FeLV-T)** est caractérisé par un tropisme marqué pour les lymphocytes T et entraîne une immunodéficience sévère (DUNHAM et GRAHAM, 2008).

### 3.1.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à l'infection par le virus de la leucose féline

La **pathogénie des anémies observées** lors d'infection par le FeLV est complexe, et l'ensemble des mécanismes de l'anémie sont représentés (**tableau 11**): **production d'érythrocytes insuffisante, pertes sanguines consécutives à une thrombocytopénie, ou destruction des érythrocytes circulants**. Dans environ 90 % des cas l'anémie est **arégénérative** (SYKES, 2009).

Nous n'exposerons dans cette partie que la pathogénie des anémies centrales, il faut néanmoins garder à l'esprit que plusieurs mécanismes peuvent être impliqués de manière concomitante.

**Tableau 11** - Pathogénie des anémies retrouvées chez les patients infectés par le FeLV  
d'après SYKES, 2009 ; STÜTZER *et al.*, 2010 ; HARTMANN, 2011

<b>ANÉMIES CENTRALES</b>		<b>Aplasie érythrocytaire pure (FeLV-C)</b>
		<b>Macrocytose érythrocytaire</b>
		<b>Aplasie médullaire généralisée</b>
		<b>Myéloptisie secondaire à une pathologie tumorale</b>
		<b>Anémie des maladies inflammatoires chroniques</b>
<b>ANÉMIES PÉRIPHÉRIQUES</b>	<b>PERTES SANGUINES</b>	<i>Thrombocytopénie</i> par destruction à médiation immune des thrombocytes
		<i>Thrombocytopénie</i> par défaut de production par la moelle osseuse hématopoïétique
	<b>DESTRUCTION DES ÉRYTHROCYTES CIRCULANTS</b>	Anémie hémolytique secondaire au FeLV Anémie hémolytique secondaire à une infection par des mycoplasmes hémotropes (favorisée par l'immunosuppression)

Les anémies centrales observées lors d'infection par le FeLV peuvent être la conséquence d'une **myélophtisie** par des cellules tumorales (l'infection par le FeLV est par exemple associée au développement de syndromes myélodysplasiques et de lymphome chez le chat) ou de l'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** (DUNHAM et GRAHAM, 2008). Leurs pathogénies sont évoquées dans les **parties 7.** et **1.** respectivement.

Nous traiterons ici de la pathogénie des aplasies érythrocytaires sélectives, des macrocytoses érythrocytaires et des pancytopénies.

### 3.1.2.1 Pathogénie de l'aplasie érythrocytaire sélective lors d'infection par le FeLV-C

Les chats infectés par le **FeLV-C** développent une **anémie sévère arégénérative** secondaire à une aplasie érythrocytaire, les **autres lignées** ne sont **pas atteintes** : on parle d'**aplasie érythrocytaire sélective** ou de **pure red cell aplasia (PRCA)** (MACKEY *et al.*, 1975). De nombreuses études ont permis de comprendre sa pathogénie.

En 1987, ABKOWITZ *et al.* (1987 a) ont démontré que 2 à 3 semaines avant le développement de l'anémie, les **CFU-E** ne sont **pas détectables dans les cultures de cellules de moelle osseuse** de chat infecté par le FeLV-C alors que les BFU-E et les CFU-GM sont présentes.

Pourtant l'antigène gp70 (protéine d'enveloppe virale) est détecté dans les BFU-E et les CFU-GM, ce qui montre qu'elles sont également infectées par le FeLV-C.

*In vitro*, les BFU-E sont capables de se différencier en CFU-E ce qui suggère qu'il existe *in vivo* un blocage de la différenciation. De plus les CFU-E sont sensibles au complément contrairement aux BFU-E et CFU-GM (ABKOWITZ *et al.*, 1987 a).

La réaction immunitaire contre l'infection par le FeLV-C a donc premièrement été impliquée dans la pathogénie de cette anémie, mais de nouvelles études ont apportés des arguments en défaveur d'une destruction à médiation immune des CFU-E.

ABKOWITZ *et al.* (1987 b) n'ont pas démontré *in vitro* le rôle d'anticorps ou de lymphocytes T dans pathogénie de l'aplasie érythrocytaire observée. En effet l'incubation de cellules de la moelle osseuse de chats atteints de PRCA infectés par le FeLV-C avec le complément et du sérum ou des immunoglobulines G autologues n'entraîne pas de diminution du nombre de progéniteurs érythrocytaires par rapport au groupe témoin (complément seul). Par ailleurs aucune expansion clonale des lymphocytes T n'est détectée lors de l'incubation de cellules de la moelle osseuse de chats atteints de PRCA induite par le FeLV-C avec des lymphocytes T.

D'autres arguments sont en défaveur d'une destruction à médiation immune des CFU-E : la PRCA induite par le FeLV-C ne répond pas aux thérapies immunosuppressives (ABKOWITZ,

1991) et les nouveaux-nés dont le système immunitaire est immature développent plus rapidement une PRCA que les animaux plus âgés (QUIGLEY *et al.*, 2000).

En 1988, RIEDEL *et al.* ont démontré en créant des virus chimères à partir du FeLV-A et du FeLV-C que la protéine gp70 mutée du FeLV-C est nécessaire et suffisante au développement de la PRCA. La protéine gp70 constitue l'antigène majeur de l'enveloppe, elle permet l'entrée du virus dans la cellule hôte (DUNHAM et GRAHAM, 2008), les auteurs ont alors émis l'hypothèse que la PRCA résultait d'un tropisme cellulaire particulier du FeLV-C.

Cependant, DEAN *et al.* ont démontré en 1992 que le FeLV-A et le FeLV-C partagent le même tropisme: une majorité des cellules des lignées érythroïde et myéloïde expriment les protéines d'enveloppe virale à leur surface après infection, or l'infection par FeLV-A n'induit pas de PRCA.

Le **récepteur** spécifique du **FeLV-C**: le *feline leukemia virus cell receptor* (**FLVCR**) n'est pas spécifique des cellules de la lignée érythroïde et est en fait exprimé par l'ensemble des cellules hématopoïétiques (TAILOR *et al.*, 1999). Ce récepteur possède une homologie de séquence avec une protéine de transport de la famille des MFS (*Major Facilitator Superfamily*) (QUIGLEY *et al.*, 2000). QUIGLEY *et al.* (2004) ont démontré qu'il s'agit d'un **transporteur d'hème** et que son inhibition entraîne une diminution de la maturation des cellules de la lignée érythroïde et une augmentation du taux d'apoptose. KEEL *et al.* (2008) ont démontré que le FLVCR est essentiel pour prévenir l'apoptose des cellules érythroïdes en différenciation.

Ce transporteur sert de « **valve** » et permet la sortie de l'hème des cellules (QUIGLEY *et al.*, 2004). La concentration en hème est finement régulée à l'échelle cellulaire et est en équilibre avec la synthèse des globines. **L'hème**, lorsqu'il est en **concentration trop importante**, est **toxique** pour la cellule: il **favorise la peroxydation des lipides** entraînant ainsi des **lésions membranaires** et la **mort cellulaire** (KEEL *et al.*, 2008).

Lors **d'infection par le FeLV-C**, le virus se lie via sa protéine gp70 au **FLVCR** des cellules **hématopoïétiques** et inhibe ainsi son fonctionnement. Au **stade CFU-E**, la synthèse en hémoglobine augmente et le **besoin en régulateur est accru** (ces cellules expriment en quantité plus importante le FLVCR que les BFU-E), elles sont donc plus sensibles à une perturbation du fonctionnement de ce transporteur. Cette atteinte exclusive de la **lignée érythrocytaire** explique **l'aplasie sélective** observée lors d'infection par le FeLV-C (KEEL *et al.*, 2008).

Le développement d'une anémie macrocytaire normochrome ou d'une aplasie médullaire est également décrit lors d'infection par les autres sous-types viraux. La pathogénie de ces anémies est moins bien comprise à l'heure actuelle.

### 3.1.2.2 Pathogénie des aplasies médullaires et des macrocytose érythrocytaires

L'infection par le FeLV est associée chez certain individus au développement d'une **macrocytose érythrocytaire** (SYKES, 2009) ou d'une **aplasie médullaire** (WEISS, 2006 b). Leur **pathogénie** n'est pas étudiée et reste **mal comprise à ce jour** (HARTMANN, 2011). Rappelons que le FeLV infecte l'ensemble des cellules hématopoïétique de la moelle osseuse et des tissus lymphoïdes (MARI *et al.*, 2004). Chez les individus infectés latents, le **virus ne se réplique pas** et est **intégré sous la forme d'un provirus** au sein des **cellules hôtes**.

LUTZ *et al.* (2009), STÜTZER *et al.* (2010), et HARTMANN (2011), émettent l'hypothèse que la présence du **provirus** au sein du génome des cellules hématopoïétiques pourrait :

- **altérer l'expression de certains gènes situés à proximité et entraîner un dysfonctionnement cellulaire,**
- **induire l'expression d'antigènes responsables d'une destruction à médiation immune des cellules.**

Chez les **individus virémiques**, la réplication virale pourrait avoir des **effets cytotoxiques plus directs** que ceux liés à la présence du provirus (HARTMANN, 2011) ou entraîner un **blocage de la maturation des précurseurs** (KEARNS et EWING, 2006).

Parmi les rétroviroses du chat, le virus de l'immunodéficience féline est également caractérisé par un tropisme particulier pour les cellules de la moelle osseuse. Nous montrerons dans la prochaine partie que ce virus est lui aussi associé au développement d'anémies centrales chez certains individus.

## 3.2 Anémies centrales secondaires à l'infection par le virus de l'immunodéficience féline

Les cytopénies (**anémie**, lymphopénie, neutropénie ou thrombocytopénie) sont des **manifestations communes de l'infection par le FIV** (HARTMANN, 1998). Après avoir présenté l'agent pathogène, nous exposerons la pathogénie des anémies retrouvées chez ces patients.

## 3.2.1 Présentation du virus de l'immunodéficience féline

### 3.2.1.1 Généralités sur le virus de l'immunodéficience féline

Le virus de l'immunodéficience féline est un virus de la famille des **Retroviridae** et du genre **lentivirus**. On distingue **5 sous-types** ou clades (A à E), en France seul le sous-type A est présent.

La **transmission** s'effectue essentiellement par **voie horizontale directe (morsure)**. Des cas de transmission verticale ou de transmission horizontale indirecte sont décrits mais sont rares : le virus est très peu résistant dans l'environnement (HOSIE *et al.*, 2009).

### 3.2.1.2 Cycle viral du virus de l'immunodéficience féline

Les principales **cellules cibles du FIV** sont les **lymphocytes T4**. Ces cellules ont un **rôle crucial** dans la **régulation de la réponse immunitaire** à médiation cellulaire et à médiation humorale. Après entrée du virus dans les cellules hôtes, **l'ARN** est **reverse-transcrit** puis **intégré** au sein du **génome de la cellule**, cette portion d'ADN viral est appelé un **provirus**.

Comme pour le FeLV, l'évolution de la maladie est marquée par plusieurs phases. Lors de la **phase d'infection**, la **réplication virale** est **contrôlée par le système immunitaire** : **l'animal entre alors en phase asymptomatique (infection latente)**. Après une période d'évolution variable, certains animaux déclarent un **syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)** (HOSIE *et al.*, 2009).

## 3.2.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à l'infection par le virus de l'immunodéficience féline

Contrairement aux autres phases, **aucune anémie n'est rapportée lors de la phase d'infection** (YAMAMOTO *et al.*, 1988 ; LINENBERGER *et al.*, 1995). Les pathogénies des anémies centrales observées au cours des **phases asymptomatiques** et **symptomatiques** sont différentes et seront donc présentées dans deux parties distinctes.

### 3.2.2.1 Pathogénie des anémies centrales au cours de la phase asymptomatique

WALKER et CANFIELD (1996) ont montré dans une étude rétrospective (étude sur 105 chats) qu'une anémie arégénérative est plus fréquente chez les chats **asymptomatiques FIV positifs** que chez les chats sains FIV négatifs. Ces éléments sont en faveur d'**effets directs du virus sur la moelle osseuse** car contrairement aux individus en phase symptomatique, ces

animaux ne souffrent pas de maladies secondaires (infections opportunistes, tumeurs) pouvant expliquer une anémie.

La pathogénie des anémies observées chez ces patients reste néanmoins mal comprise et est actuellement attribuée à l'**infection des cellules du micro-environnement** (HARTMANN, 1998 ; SANDY *et al.*, 2002).

SANDY *et al.* (2002) ont démontré que les **fibroblastes**, les **cellules réticulées adventitielles**, les **macrophages**, les **cellules endothéliales**, les **adipocytes** et les **myofibroblastes** de la moelle osseuse sont infectés par le FIV. En 2009, FUJINO *et al.* ont également montré l'infection des **cellules de la lignée myéloïde** et des **mégacaryocytes**.

Plusieurs hypothèses sont évoquées à l'heure actuelle pour expliquer l'anémie et les cytopénies observées lors d'infection par le FIV :

- L'**infection des précurseurs hématopoïétiques** et des **cellules du micro-environnement** pourrait entraîner des **dysplasies** des différentes lignées responsables d'une **hématopoïèse inefficace** (SHELTON *et al.*, 1990 ; BEEBE *et al.*, 1992 ; FUJINO *et al.*, 2009). Cependant SANDY *et al.* (2002), et FUJINO *et al.* (2009) ne rapportent pas d'infection des cellules de la lignée érythrocytaire dans leurs études.
- L'**infection des cellules du micro-environnement** pourrait **altérer leur fonction** et entraîner une **hématopoïèse insuffisante** (LINENBERGER et DENG, 1999 ; LINENBERGER *et al.*, 1995). TANABE et YAMAMOTO (2001) ont démontré *in vitro* que les capacités des cellules stromales infectées par le FIV à supporter la croissance des cellules hématopoïétique sont diminuées de 35 à 46 % en comparaison du groupe témoin.
- L'infection par le FIV pourrait entraîner une **dérégulation du système immunitaire** et une destruction des cellules de la moelle osseuse qu'elles soient infectées ou non par le virus (FUJINO *et al.*, 2009).

#### 3.2.2.2 Pathogénie des anémies centrales au cours de la phase symptomatique

La **phase symptomatique** est caractérisée par le développement d'**infections opportunistes, de maladies à médiation immune** et de **tumeurs** (HUTSON *et al.*, 1991) pouvant être impliquées dans la pathogénie des anémies observés (SHELTON et LINENBERGER, 1995).

WALKER et CANFIELD (1996) ont montré que la prévalence et la sévérité de l'anémie chez les chats FIV positifs ne sont pas statistiquement différentes de celles de chats FIV négatifs souffrant de maladies comparables.

L'anémie retrouvée chez ces patients serait donc plus la conséquence des **infections opportunistes, des maladies à médiation immune** et des **tumeurs** se développant au cours de cette phase que des effets directs du virus sur la moelle osseuse.

Nous présenterons par la suite l'étiopathogénie des anémies secondaires à l'infection par le parvovirus félin. Ce virus est lui aussi caractérisé par un tropisme particulier pour la moelle osseuse.

### **3.3 Anémies centrales secondaires à l'infection par le parvovirus félin**

#### **3.3.1 Présentation du parvovirus félin**

Le **parvovirus félin** (*feline panleukopenia virus* : **FPV**) est l'agent responsable du **typhus**. Cette maladie porte également le nom de **panleucopénie féline**. Il s'agit d'un virus non enveloppé possédant un **ADN simple brin** (LAMM et REZABEK, 2008).

Ce virus est **extrêmement résistant** aux facteurs physiques et chimiques et peut persister dans l'environnement pendant des mois (TRUYEN *et al.*, 2009). Il peut être **transmis par voie horizontale directe** ou **indirecte** via les fécès, l'urine, ou le sang mais aussi par **voie verticale** (transmission transplacentaire c'est-à-dire de la mère au fœtus) (LAMM et REZABEK, 2008).

#### **3.3.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à l'infection par le parvovirus félin**

Le FPV utilise l'**ADN polymérase** des **cellules en phase S de l'interphase** pour synthétiser le brin complémentaire de leur ADN simple brin, il s'agit de la première étape avant la transcription (TRUYEN *et al.*, 2009). Ce virus ne peut ainsi **se multiplier qu'au sein de cellules en division**, cependant toutes les cellules en divisions ne sont pas permissives au virus (LAMM et REZABEK 2008 ; TRUYEN *et al.*, 2009).

Le FPV possède un **fort tropisme pour les cellules à haute activité mitotique** parmi lesquelles figurent : les cellules des glandes de Lieberkühn, les **cellules de la moelle osseuse hématopoïétique** et les cellules des tissus lymphoïdes (LAMM et REZABEK, 2008 ; TRUYEN *et al.*, 2009).

KURTZMANN *et al.* (1989) ont démontré *in vitro* par des techniques d'hybridation *in situ* la **présence d'ARN ou d'ADN viral** dans 10% des **cellules hématopoïétique de la moelle osseuse** 3 jours après l'infection par le FPV. Ils ont démontré par des techniques d'immunofluorescence que les **particules virales** se situaient **majoritairement dans le noyau des cellules infectées**.

Lorsque la charge virale était importante, ils observaient à la fois une **destruction des lignées érythroïdes** (BFU-E, CFU-E) et **myéloïdes** (CFU-GM) alors que les CFU-GM étaient plus sévèrement atteints que les BFU-E et les CFU-E lorsque la charge virale était plus faible.

Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer cette différence de susceptibilité des différentes lignées : **récepteurs cellulaires au virus** différents ou **interaction** entre le **virus** et sa **cellule hôte différente**. On ne sait pas à l'heure actuelle si la diminution du nombre de cellules *in vivo* est uniquement due à la **mort cellulaire** consécutive à la **réplication du virus** ou s'il existe d'autres effets plus indirects (HARVEY, 2012).

L'infection par le parvovirus entraîne ainsi une **hypoplasie de la lignée myéloïde** ou une **hypoplasie généralisée** (TRUMEL *et al.*, 2004) variable en fonction de la charge virale (KURTZMANN *et al.*, 1989). Dans ce cas, en raison de **l'évolution rapide de l'infection virale** (évolution vers la mort ou la guérison) en comparaison de la durée de vie des érythrocytes, la diminution de production par la moelle ne se traduit que rarement par une **anémie**. Cette atteinte de la moelle osseuse peut cependant majorer une anémie périphérique liée par exemple à des saignements récents au niveau du tractus digestif, l'anémie apparaît alors comme arégénérative (KURTZMANN *et al.*, 1989 ; LAMM et REZABEK, 2008).

## 3.4 Anémies centrales secondaires à l'histoplasmosse disséminée

### 3.4.1 Présentation de l'histoplasmosse

L'histoplasmosse est une **infection fongique** liée à l'**inhalation** ou plus rarement à l'**ingestion** de **spores d'*Histoplasma capsulatum***. Ces spores se transforment en **levures** au sein de l'hôte et infestent les **cellules du système des phagocytes mononucléés** (BRÖMEL et SYKES, 2005).

En fonction des individus, l'infection reste confinée à l'appareil respiratoire ou est disséminée vers d'autres organes par voie lymphatique et sanguine : on parle alors d'**histoplasmosse disséminée**. Cette forme affecte notamment le foie, la rate, le tractus gastro-intestinal, la **moelle osseuse hématopoïétique** et les os (BRÖMEL et SYKES, 2005).

L'histoplasmose n'est pas décrite en France métropolitaine et la majorité des cas sont rapportés en Amérique. Des cas sont également décrits aux Antilles (Martinique, Guadeloupe) et en Guyane.

Une **anémie arégénérative** est fréquemment observée chez les chats atteints d'histoplasmose (12 cas sur 12 dans l'étude rétrospective de CLINKENBEARD *et al.* 1987, 3 cas sur 8 dans l'étude de HODGES *et al.* 1994 et 6 cas sur 14 dans l'étude de HARMEET *et al.* 2012).

De rares cas de **pancytopénie** sont rapportés (HARMEET *et al.*, 2012 ; GABBERT *et al.*, 1984) cependant aucun test FeLV n'avait été réalisé dans l'étude de HARMEET *et al.* (2012), il est donc difficile d'attribuer avec certitude cette atteinte médullaire à l'histoplasmose.

### 3.4.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à l'histoplasmose disséminée

L'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** est présente chez les patients atteints d'histoplasmose (KEARNS et EWING, 2006), cependant l'anémie observée est souvent plus sévère que lors des autres maladies inflammatoires chroniques (CLINKENBEARD *et al.*, 1987).

CLINKENBEARD *et al.* (1987) émettent l'hypothèse que l'**infection des macrophages** de la moelle osseuse pourrait contribuer à l'anémie observée. Rappelons que les macrophages situés au centre des îlots érythroblastiques sont des **acteurs essentiels de l'érythropoïèse**, ils assurent notamment la nutrition des précurseurs érythrocytaires (SEBAHOUN, 2005).

La pathogénie des **pancytopénies** reste indéterminée. Selon KEARNS et EWING (2006) cette atteinte des trois lignées pourrait s'expliquer par des **effets toxiques des levures d'*Histoplasma capsulatum* sur les cellules hématopoïétiques** ou par un **envahissement de la moelle osseuse par des granulomes inflammatoires**. Cependant la présence de granulome inflammatoire n'est pas rapportée par GABBERT *et al.* (1984).

L'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** peut être retrouvée chez l'ensemble des patients atteints par des **maladies infectieuses** (OTTENJANN *et al.*, 2006). Les agents pathogènes présentés dans cette partie ont néanmoins pour point commun un **tropisme particulier pour la moelle osseuse**.

La pathogénie des anémies observées chez les patients atteints par le FeLV, le FIV, le parvovirus félin ou l'histoplasmose disséminée est complexe ; nous retiendrons comme principaux mécanismes pathogéniques une **destruction des précurseurs érythrocytaires par l'agent pathogène** et une **altération du micro-environnement secondaire à l'infection**.

Nous évoquerons dans la prochaine partie les anémies centrales auto-immunes également caractérisées par une destruction des précurseurs érythrocytaires. Cependant dans ce cas, aucun agent pathogène n'est observé.

## **4 ANÉMIES CENTRALES AUTO-IMMUNES**

Les **anémies centrales auto-immunes** sont **caractérisées** par la présence d'**anticorps dirigés contre les antigènes du soi**. Nous distinguerons parmi ces entités les **aplasies érythrocytaires sélectives auto-immunes** des **anémies hémolytiques à médiation immune non régénératives** (STOKOL *et al.*, 2000 ; WEISS, 2008).

### **4.1 Aplasies érythrocytaires sélectives auto-immunes**

L'**aplasie érythrocytaire** est un syndrome hématologique **rare** caractérisé par une **anémie arégénérative** sévère liée à une **aplasie médullaire sélective de la lignée érythrocytaire** : les autres lignées ne sont pas atteintes. On parle également de **pure red cell aplasia (PRCA)** (STOKOL et BLUE, 1999 ; VIVIANO et WEBB, 2011).

En dehors des cas de PRCA secondaire à **l'infection par le FeLV-C** (cf. **partie 3.1**) ou à **l'administration d'EPO recombinante** (cf. **partie 2.5.1.4** de la **Troisième partie**), cette entité est peu décrite chez le chat. Nous nous appuyerons essentiellement sur l'étude rétrospective de STOKOL et BLUE (1999) portant sur 9 cas et sur l'étude de VIVIANO et WEBB (2011) portant sur 10 cas. Les individus de ces études ont tous été testés négatifs pour le FeLV. Les cas rapportés concernaient de **jeunes chats** : STOKOL et BLUE (1999) ont rapporté 9 cas chez des chats âgés de moins de 3 ans, VIVIANO et WEBB (2011) ont rapporté 10 cas chez des chats âgés de 6 mois à 9 ans avec une médiane de 1,4 an. **Aucune prédisposition raciale ou sexuelle** n'a été mise en évidence, cependant ces études portaient sur un petit nombre d'individus.

Le développement d'une aplasie érythrocytaire sans cause identifiable (infection par le FeLV-C, administration d'EPO recombinante) conduit au diagnostic d'aplasie érythrocytaire sélective idiopathique. Elle est attribuée à une **destruction auto-immune des précurseurs érythrocytaires** (STOKOL et BLUE, 1999 ; VIVIANO et WEBB, 2011).

L'**amélioration** constatée sous **traitement immunosuppresseur** (cyclophosphamide, prednisolone, cyclosporine) et **la lymphocytose** fréquemment observée sur les myélogrammes de chats atteints de PRCA idiopathique sont des **arguments** en faveur d'un mécanisme à **médiation immune** (STOKOL et BLUE, 1999).

Par ailleurs, WEISS (1986) a démontré que certains chiens atteints de PRCA idiopathique possèdent des IgG dirigées contre les CFU-E (diminution du nombre et de la taille des CFU-E lors de culture *in vitro* en présence d'IgG ou de sérum autologue) suggérant l'intervention de la réponse immunitaire à médiation humorale. Cependant l'absence d'inhibition des CFU-E en présence de certains sérums laisse à penser qu'il existe d'autres mécanismes (médiation

immunitaire à médiation cellulaire ou autres). Aucune étude comparable n'a été réalisée à ce jour chez le chat.

## 4.2 Anémies hémolytiques à médiation immunitaire non régénératives

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire est caractérisée par une **destruction des érythrocytes** par des **anticorps** et/ou le **complément**. Les érythrocytes sont hémolysés (hémolyse intravasculaire) ou phagocytés (hémolyse extravasculaire) (McCULLOUGH, 2003).

Ce type d'anémie est classiquement caractérisé par une réticulocytose importante, mais certains individus présentent une anémie arégénérative au moment du diagnostic (WEISS, 2008). Dans un certain nombre de cas, la moelle osseuse n'a pas encore eu le temps de « répondre » à l'anémie aiguë. Cependant lorsque l'anémie persiste sans réticulocytose pendant plus de 5 jours on parle d'**anémie hémolytique à médiation immunitaire non régénérative** (McCULLOUGH, 2003).

Chez ces individus, un **antigène commun aux précurseurs érythrocytaires** et aux **érythrocytes** est la **cible de la réponse immunitaire**, entraînant ainsi à la fois une **destruction des érythrocytes** et de leurs **précurseurs** (STOKOL *et al.*, 2000).

L'**antigène cible des anticorps** semble varier en fonction des individus, en effet le myélogramme met souvent en évidence une pyramide de maturation bloquée avec moelle hypocellulaire ou hypercellulaire suggérant ainsi un arrêt de maturation à des stades variés (WEISS, 2008). Par ailleurs, STOKOL *et al.* (2000) ont émis l'hypothèse que la **spécificité des anticorps est susceptible d'évoluer** chez le chien. En effet, chez certains individus l'anémie initialement régénérative (liée uniquement à la destruction des érythrocytes) devient non régénérative (atteinte de la moelle osseuse).

Par ailleurs, le myélogramme et l'analyse histologique d'une biopsie de moelle osseuse chez ces patients (anémies hémolytiques à médiation immunitaire non régénératives et PRCA) révèlent fréquemment une **dysmyélopoïèse**, une **myélonécrose** ou une **myélofibrose**. Ces modifications pathologiques, probablement secondaires à la réaction immunitaire exacerbée, contribuent à la pathogénie de l'anémie et des cytopénies parfois associées (leucopénie, thrombocytopénie) (WEISS, 2008).

## **5 ANÉMIES CENTRALES SECONDAIRES A DES**

### **DYSENDOCRINIES**

Les **dysendocrinies** correspondent à une **perturbation fonctionnelle** des **glandes endocrines**. Comme nous l'avons illustré dans la **partie 2.1.3** de la **Première Partie**, la **régulation de l'érythropoïèse** est **complexe** : un **déficit en facteurs stimulant** peut conduire à une **érythropoïèse insuffisante**.

Les anémies centrales liées à l'**insuffisance rénale chronique** et à l'**hypothyroïdie** en sont l'illustration. Nous montrerons cependant que d'autres mécanismes sont impliqués.

### **5.1 Anémies centrales secondaires à l'insuffisance rénale chronique**

L'**insuffisance rénale chronique** (IRC) correspond à une **réduction permanente** et **irréversible** des **fonctions rénales** c'est-à-dire à une insuffisance installée depuis au moins 3 mois. Elle a pour conséquence une diminution de la fonction exocrine et de la **fonction endocrine** du rein, et notamment de la **sécrétion d'EPO** (POLZIN, 2011). C'est pourquoi nous avons choisi de classer les anémies centrales secondaires à l'IRC dans les dysendocrinies.

Selon les études, **30 à 65% des chats atteints d'insuffisance rénale chronique sont anémiés au moment du diagnostic** (ELLIOT et BARBER, 1998 ; DIBARTOLA *et al.*, 1987). Cette anémie est **plus fréquente** et **plus marquée** chez les chats à un **stade d'insuffisance rénale chronique avancé** c'est-à-dire aux stades 3 et 4 de la classification de l'*International renal interest society* (classification IRIS) (POLZIN, 2011).

L'anémie observée lors d'insuffisance rénale chronique est **multifactorielle** (**figure 17**). Elle est essentiellement la conséquence d'un **déficit d'érythropoïèse**, cependant une **diminution de la durée de vie des érythrocytes** et des **pertes sanguines** peuvent majorer ce déficit de production par la moelle osseuse (CHALHOUB *et al.*, 2011 ; POLZIN, 2011).

#### **5.1.1 Diminution de la synthèse d'EPO par le rein**

Dans leur étude, COOK et LOTHROP (1994) n'ont pas observés de différences statistiquement significatives entre les **concentrations sériques en EPO** de **chats insuffisants rénaux anémiés** et de **chats sains**. En revanche, les concentrations sériques en EPO des **chats anémiés insuffisant rénaux** sont plus faibles que celles des **chats anémiés non insuffisant**

**rénaux** (PECHEREAU *et al.*, 1997). La **production d'EPO par le rein** est donc **insuffisante en comparaison de l'hémoglobinémie** chez les patients atteints d'IRC.

L'**incapacité** du rein à **sécréter** une **quantité suffisante d'EPO** est la principale cause de diminution de production d'érythrocytes par la moelle osseuse (CHALHOUB *et al.*, 2011 ; POLZIN, 2011), ce défaut de stimulation peut être majoré par une inhibition de l'érythropoïèse.

### 5.1.2 Inhibition de l'érythropoïèse

Le déficit d'érythropoïèse secondaire à la diminution de synthèse d'EPO par le rein est majoré par (CHALHOUB *et al.*, 2011) :

- L'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** dont la pathogénie est décrite **partie 1.**,
- Les **anémies ferriprives** (cf. **partie 2.1**) consécutives à des **saignements chroniques** (ulcérations du tube digestif lors d'IRC) ou à l'administration de **chélateurs de phosphate**. Ces derniers sont indiqués chez les patients souffrant d'hyperphosphatémie secondaire à l'IRC et interfèrent avec l'absorption du fer favorisant ainsi le développement d'une carence.

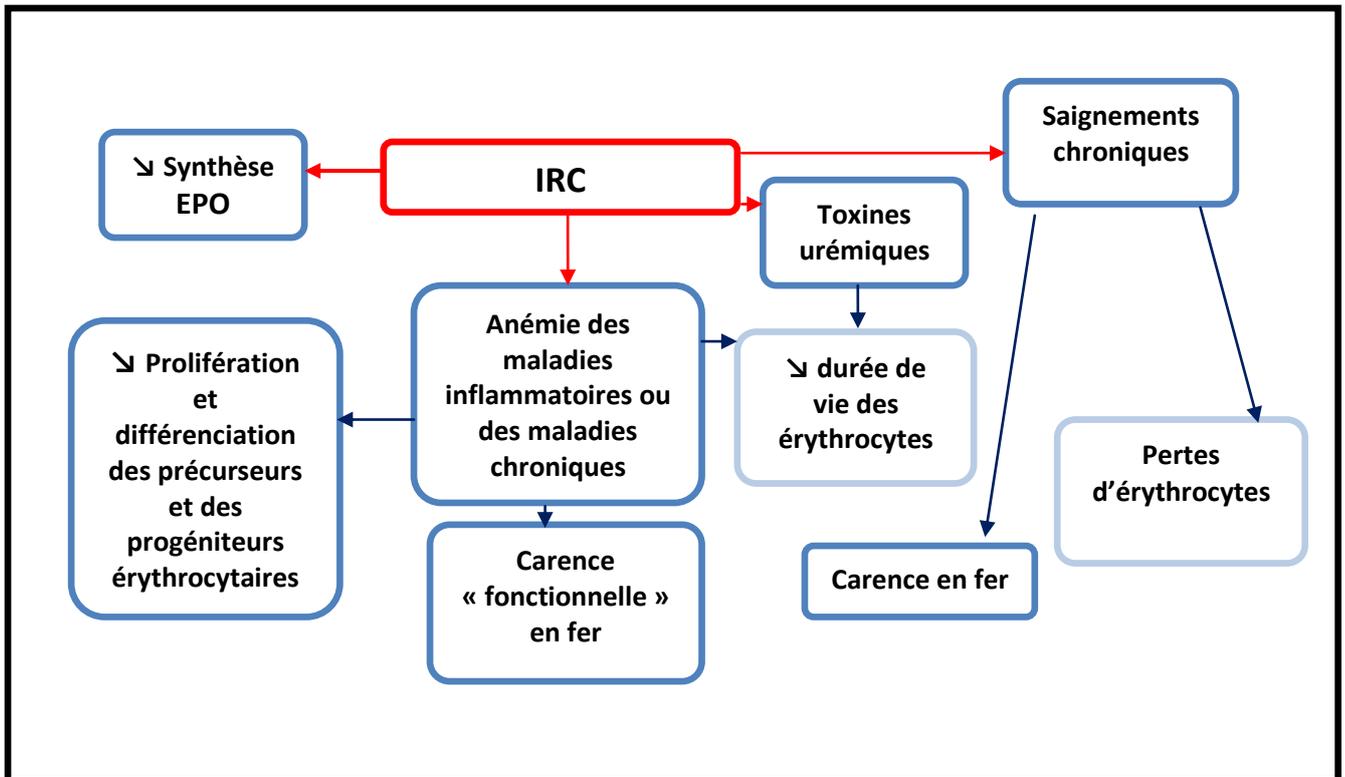
### 5.1.3 Majoration de l'anémie centrale par des pertes sanguines et une diminution de la durée de vie des érythrocytes

La diminution de production par la moelle osseuse est majorée par :

- une **diminution de la durée de vie des érythrocytes** en présence de **toxines urémiques** ou secondaire à l'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** (cf. **partie 1.**)(CHALHOUB *et al.*, 2011)
- des **pertes sanguines chroniques** liées à des **ulcérations** du tractus gastro-intestinal (CHALHOUB *et al.*, 2011 ; POLZIN, 2011).

L'anémie observée chez les patients atteints d'IRC est donc une anémie multifactorielle Bien que la **diminution de la synthèse d'EPO** par le rein soit la principale cause d'anémie chez ces patients ; des **pertes sanguines chroniques**, des **carences en fer**, l'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** ou une **destruction accélérée des érythrocytes** peuvent majorer ce défaut de stimulation de la moelle osseuse (**figure 17**).

**Figure 17** - Pathogénie de l'anémie observée lors d'insuffisance rénale chronique (IRC)  
d'après RAJ, 2008 ; LANKHORST et WISH, 2010 ; CHALHOUB *et al.*, 2011 ; POLZIN, 2011



L'EPO est la principale hormone de régulation de l'érythropoïèse, cependant d'autres facteurs ont un effet stimulant (cf. [partie 2.1.3.2](#) de la [Première Partie](#)). Parmi ces derniers figurent les hormones thyroïdiennes. L'hypothyroïdie, bien que rarement décrite chez le chat, est associée au développement d'une anémie arégénérative chez certains patients. Nous exposerons dans la prochaine partie, la pathogénie des anémies centrales liées à cette dysendocrinie.

## 5.2 Anémies centrales secondaires à l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une **dysendocrinie très rare chez le chat** (SCOTT-MONCRIEFF, 2007), une anémie arégénérative est retrouvée chez environ 30 % des chats hypothyroïdiens (GRECO, 2006).

### 5.2.1 Présentation de l'hypothyroïdie féline

Chez le chat, l'hypothyroïdie est le plus souvent d'**origine iatrogène**, elle est souvent la conséquence du traitement d'une hyperthyroïdie (thyroïdectomie bilatérale, radiothérapie à l'iode 131 ou overdose d'anti-thyroïdien) (GUNN-MOORE, 2005). De rares cas d'hypothyroïdie spontanée liés à une hypothyroïdie congénitale ou à des thyroïdites lympho-plasmocytaires sont décrits (SCOTT-MONCRIEFF, 2007).

### 5.2.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à l'hypothyroïdie féline

La pathogénie de l'anémie arégénérative retrouvée chez les chats hypothyroïdiens n'a pas été étudiée. Nous nous appuyons donc sur des études réalisées chez le rat, l'Homme et le chien. Ces données doivent cependant être interprétées avec les réserves qui s'imposent.

L'anémie observée lors d'hypothyroïdie est essentiellement attribuée à un défaut de stimulation de l'érythropoïèse (WEISS et WARDROP, 2010). Les hormones thyroïdiennes ont un effet stimulant direct et indirect.

- Les hormones thyroïdiennes **stimulent directement les précurseurs érythrocytaires** au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique :

Malgor *et al.* (1975) ont démontré que chez des rats ayant subi une néphrectomie bilatérale, l'administration d'hormones thyroïdiennes (triiodothyronine T3 et thyroxine T4) stimulent l'érythropoïèse. Cette stimulation ne semble pas donc pas médiée par l'EPO, puisque cette hormone est produite par les reins. Rappelons cependant de faibles quantités d'EPO peuvent être produites par le foie (WEISS et WARDROP, 2010). Cependant la stimulation de l'érythropoïèse est similaire chez un groupe de rats ayant subi une néphrectomie et à qui on administre conjointement des hormones thyroïdiennes et du sérum contenant des anticorps anti-EPO. Nous pouvons donc supposer que cette stimulation n'est pas médiée par l'EPO.

Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré que l'hormone thyroïdienne T3 stimule fortement la formation de CFU-E et modérément la formation de BFU-E chez le rat (MALGOR

*et al.*, 1995) et qu'elle stimule la différenciation et la maturation des précurseurs érythrocytaires chez l'Homme (LEBERBAUER *et al.*, 2005).

➤ Les hormones thyroïdiennes **stimulent l'érythropoïèse en stimulant la synthèse d'EPO :**

Chez l'Homme, les hormones thyroïdiennes stimuleraient également la synthèse d'EPO par le rein en favorisant l'accumulation de HIF-1 $\alpha$  (MA *et al.*, 2004). En cas d'hypothyroïdie, l'ensemble du métabolisme est ralenti et les besoins en oxygènes diminuent, il n'est donc pas illogique que la production d'EPO diminue (MEHMET *et al.*, 2012). Par ailleurs le traitement de femmes atteintes d'hypothyroïdie subclinique entraîne une augmentation des concentrations sériques en EPO (CHRIST-CRAIN *et al.*, 2003).

Enfin, chez l'Homme, l'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** intervient dans la pathogénie (MEHMET *et al.*, 2012). Une diminution de la sidérémie et de la TIBC est d'ailleurs observée chez certains chats hypothyroïdiens (GRECO, 2006). Il est cependant difficile de statuer sur l'importance de ce mécanisme chez le chat dans la mesure où la pathogénie de l'hypothyroïdie diffère de celle retrouvée chez l'Homme (destruction auto-immune de la thyroïde (MEHMET *et al.*, 2012) alors qu'on observe essentiellement une hypothyroïdie iatrogène chez le chat (SCOTT-MONCRIEFF, 2007)).

Chez les patients hypothyroïdiens, la **diminution des concentrations en hormones thyroïdiennes** entraîne donc à la fois une **baisse de stimulation directe** (sur les **précurseurs érythrocytaires**) et **indirecte** (sur la **production d'EPO**) de l'érythropoïèse, ayant pour conséquence une diminution de la production d'érythrocytes. La moelle osseuse hypocellulaire et l'hypoplasie érythrocytaire décrites chez patients humains atteints d'hypothyroïdie concordent avec ce défaut de stimulation (MEHMET *et al.*, 2012). L'importance de l'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** reste à déterminer.

Les anémies centrales observées lors d'**insuffisance rénale chronique** sont **fréquentes** et bien **comprises** chez le chat, celles liées à l'**hypothyroïdie** restent plus anecdotiques et moins caractérisées au vu de l'épidémiologie de cette maladie dans l'espèce féline. Bien que d'autres facteurs interviennent dans la pathogénie, ces deux dysendocrinies ont pour point commun un **déficit en facteur stimulant de l'érythropoïèse**.

Il est par ailleurs intéressant de constater que la sensibilité des différentes espèces aux dysendocrinies est variable. Pour illustration, un hyperœstrogénisme provoque chez le chien et le furet une aplasie médullaire responsable d'une anémie arégénérative sévère. A notre connaissance, aucun cas d'anémie centrale secondaire à un hyperœstrogénisme n'est rapporté chez le chat. Les différences entre les cycles sexuels (monœstrus saisonnier pour le chien et le furet versus polyœstrus saisonnier pour le chat) pourraient expliquer une moindre sensibilité de cette espèce à l'hyperœstrogénisme (HART, 1990).

De la même manière, la sensibilité des différentes espèces animales aux toxiques est variable. Nous traiterons par la suite des médicaments et des toxiques responsables d'anémies centrales chez le chat.

## **6 ANÉMIES CENTRALES D'ORIGINE TOXIQUE ET MÉDICAMENTEUSE**

Divers **toxiques** sont susceptibles d'induire une **anémie centrale chez le chat**. L'utilisation de certains **médicaments** est par ailleurs déconseillée dans cette espèce en raison du risque **d'anémie arégénérative** ou **d'aplasie médullaire**. Les effets secondaires de ces médicaments ne sont parfois observés que lors de surdosage, c'est pourquoi nous présenterons conjointement les anémies centrales d'origine **toxique** et **médicamenteuse**.

La pathogénie des anémies observées dans ce contexte est variable et repose soit sur une **inhibition de la synthèse de l'hémoglobine** soit sur des **effets cytotoxiques** plus directs. Enfin, certains cas rarement décrits correspondent à des **réactions idiosyncrasiques**. Elles révèlent alors la disposition particulière de l'organisme d'un individu à réagir de façon inhabituelle à l'administration d'un médicament.

Nous présenterons dans cette partie l'étiopathogénie des anémies centrales secondaires à **l'administration d'azathioprine**, **d'albendazole**, de **griséofulvine** ou de **chloramphénicol** et des anémies centrales lors d'**intoxications au plomb**. Enfin nous traiterons des effets secondaires la **chimiothérapie** et de la **radiothérapie**.

### **6.1 Anémies centrales secondaires à l'administration d'azathioprine**

#### **6.1.1 Étiologie**

**Aucun médicament vétérinaire** contenant de l'azathioprine ne possède à ce jour d'**autorisation de mise sur le marché** ; cependant des médicaments humains sont administrés par certains praticiens chez le chat pour le traitement des **maladies auto-immunes** ou à **médiation immune** (PLUMB, 2008).

L'azathioprine est un agent **immunosuppresseur**, il inhibe sélectivement les lymphocytes T sans induire de suppression majeure des lymphocytes B. La posologie maximale recommandée est de **1,1mg/kg tous les 2 jours chez le chat**, même si son **utilisation est déconseillée** dans cette espèce en raison du risque d'aplasie médullaire (PLUMB, 2008).

Chez l'Homme, les effets hématologiques indésirables de l'azathioprine sont bien connus : leucopénie, thrombopénie, éosinophilie, macrocytose isolée ou anémie sont rapportés.

L'aplasie médullaire constitue la plus grave des complications mais est rarement décrite. Ces manifestations hématologiques sont doses-dépendantes et apparaissent en règle général de manière précoce (7 à 10 jours après l'instauration du traitement) (NGO *et al.*, 2011).

**Chez le chat**, plusieurs cas expérimentaux et spontanés d'**anémies arégénératives** secondaires à une **aplasie médullaire généralisée** sont décrits. Dans une étude expérimentale portant sur 5 individus traités à la dose de 2,2mg/kg un jour sur deux pendant 9 semaines, 4 chats ont développé une neutropénie sévère et 1 chat a développé une pancytopénie (6,5 semaines après la mise en place du traitement) (BEALE *et al.*, 1992). PAUL *et al.* (2008) ont par ailleurs rapporté deux cas d'aplasie médullaire chez deux chatons : de l'azathioprine à la dose de 12,5mg/kg/j *per os* leur avait été administrée à la place de l'azithromycine (antibiotique de la famille des macrolides) suite à une erreur de prescription.

Pour l'ensemble des cas rapportés, l'**azathioprine** était **administrée à des doses supérieures à la posologie maximale** de 1,1mg/kg un jour sur 2 **conseillée** (PLUMB, 2008). Dans une autre étude portant sur 8 chats traités par de l'azathioprine à la dose recommandée par PLUMB (2008) pour pemphigus foliacé, 4 ont développé une leucopénie mais aucun cas d'aplasie médullaire n'a été décrit (BEALE, 1988).

Chez l'Homme, la toxicité est dose dépendante (NGO *et al.*, 2011) mais il est difficile de statuer chez le chat. Si l'on compare les différents cas rapportés, des doses croissantes d'azathioprine ont des effets hématologiques de plus en plus sévères allant d'une simple leucopénie (BEALE, 1988) à une aplasie médullaire totale (PAUL *et al.*, 2008). Cependant ces individus ne sont pas comparables en terme d'âge, de sexe, de race ou de maladie sous jacente par exemple.

### 6.1.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à l'administration d'azathioprine

La **pathogénie** des troubles hématologiques observés **chez le chat n'est pas totalement comprise à ce jour**. **Chez l'Homme**, la toxicité hématologique observée chez certains patients est attribuée à l'**accumulation intracellulaire de métabolites cytotoxiques** secondaire à un déficit enzymatique (NGO *et al.*, 2011).

L'azathioprine est **métabolisée** par le foie en **6 mercaptopurine (6-MP)** qui est elle-même en partie convertie en **nucléotides toxiques interférant avec la synthèse de l'ADN**. La **thiopurine S-méthyltransférase** catalyse leur transformation en métabolites inactifs. Cette enzyme est présente dans la plupart des organes et notamment au sein de la **moelle osseuse hématopoïétique**, des érythrocytes et du foie (PAUL *et al.*, 2008).

Chez l'Homme, les individus possédant **2 allèles mutés** pour le **gène de la thiopurine S-méthyltransférase** ont une **activité enzymatique réduite** et présentent un **risque plus élevé de développer une toxicité hématologique** sous traitement à l'azathioprine.

Lorsque cette **enzyme est déficiente**, les **nucléotides toxiques** ne sont pas **métabolisés** et sont responsables des anomalies hématologiques observées. Chez l'Homme le dosage de l'activité enzymatique de la thiopurine S-méthyltransférase ou le génotypage des individus permet de prédire la survenue de la toxicité hématologique (NGO *et al.*, 2011).

FOSTER *et al.* (2000) ont démontré que l'**activité de la thiopurine S-méthyltransférase au sein des érythrocytes est plus faible chez le chat** (2 à 8 nmol/h/g d'hémoglobine) **que chez l'Homme** (8 à 15 nmol/h/g d'hémoglobine) ou le **chien** (11 à 27 nmol/h/g d'hémoglobine), ce qui pourrait expliquer la **plus grande sensibilité de cette espèce** à l'aplasie médullaire lors de traitement à l'azathioprine. WHITE *et al.* (2000) ont également démontré que cette activité est significativement plus faible chez le chat que chez le chien.

Cependant dans ces deux études, seule l'activité au sein des érythrocytes est mesurée or d'autres organes sont impliqués dans la métabolisation de l'azathioprine (WHITE *et al.*, 2000). Par ailleurs dans leur étude expérimentale, RODRIGUEZ *et al.* (2004) n'ont pas mis en évidence de relation entre la toxicité hématologique de l'azathioprine et une diminution de l'activité de la thiopurine S-méthyltransférase au sein des érythrocytes chez le chien. Deux hypothèses sont alors envisageables :

- Soit l'activité enzymatique au sein des érythrocytes n'est pas représentative de l'activité globale de cette enzyme au sein de l'organisme et notamment au sein des cellules de la moelle osseuse
- Soit la pathogénie des aplasies médullaires observées lors de traitement à l'azathioprine est différente de celle observée chez l'Homme

## **6.2 Anémies centrales secondaires à l'administration d'albendazole**

L'**albendazole** est un anthelminthique appartenant à la famille des benzimidazolés. A ce jour, **aucun médicament vétérinaire** contenant ce principe actif ne possède d'**autorisation de mise sur le marché**.

STOKOL *et al.* (1997) ont décrit un cas d'**aplasie médullaire** chez un chat mâle castré de 10 ans traité pour giardiose avec de l'albendazole à la dose de **25mg/kg 2 fois par jour**. Une

aplasie médullaire avait été observée **4 jours après l'initiation du traitement** et avait été attribuée à l'administration de cette molécule pour plusieurs raisons : il s'agissait du seul médicament administré avant l'apparition des symptômes, de plus aucune atteinte infectieuse ou tumorale de la moelle osseuse hématopoïétique n'a été mise en évidence et l'arrêt du traitement a entraîné une résolution clinique et une normalisation des paramètres hématologiques (STOKOL *et al.*, 1997).

L'albendazole agit en se fixant à la tubuline des parasites et inhibe la formation des microtubules au cours de la mitose. Les cellules hématopoïétiques sont sensibles aux toxiques ou aux médicaments inhibant la division cellulaire, cependant l'index thérapeutique de cette molécule est haut car l'affinité de l'albendazole est plus forte pour la tubuline des parasites que celle des mammifères (STOKOL *et al.*, 1997). De plus l'utilisation d'albendazole à la même posologie a été décrite chez le chat dans le cadre du traitement de la paragonimose (DUBEY *et al.*, 1978), or aucun effet secondaire n'était décrit. Il s'agit donc selon STOKOL *et al.* (1997) d'une **réaction idiosyncrasique**, c'est-à-dire d'une disposition particulière de l'organisme de cet individu à réagir de façon inhabituelle à l'administration du médicament.

## **6.3 Anémies centrales secondaires à l'administration de griséofulvine**

La **griséofulvine** est un **antibiotique fongistatique** utilisé dans le **traitement** préventif et curatif des **teignes**. Deux médicaments vétérinaires possèdent une autorisation de mise sur le marché chez le chat : **DERMOGINE®** et **FLUIDERM®**.

Plusieurs cas **d'hypoplasie** ou **d'aplasie médullaire secondaire** à **l'administration de griséofulvine** par voie orale ont été rapportés, cependant les posologies utilisées (25 à 150 mg/kg/j selon les cas décrits par ROTTMAN *et al.* (1991) et HELTON *et al.* (1986)) étaient supérieures à celles préconisées par le dictionnaire des médicaments vétérinaire (10 à 20 mg/kg/j). Les chatons et les chats infectés par le virus de l'immunodéficience féline seraient plus sensibles (PLUMB, 2008).

KUNKLE et MEYER (1987) ont administrés expérimentalement de hautes doses de griséofulvine (110 à 145 mg/kg/j) pendant 11 semaines à 8 chats européens en réalisant un suivi clinique et hématologique (hémogramme et myélogramme). Aucun signe clinique ou modifications hématologiques n'ont été observés tout au long du traitement et dans les 2 semaines suivant son arrêt or les cas d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire se développaient entre 1 et 13 semaines après le début du traitement (HELTON *et al.*, 1986 ; ROTTMANN *et al.*,

1991). La sensibilité des individus est donc variable. En dépit du faible nombre de cas décrits, ROTTMANN *et al.* (1991) émettent l'hypothèse que les cas d'aplasie ou d'hypoplasie médullaires décrits lors de traitement à la griséofulvine correspondent à des **réactions idiosyncrasiques**.

## **6.4 Anémies centrales secondaires à l'administration de chloramphénicol**

Le **chloramphénicol** est un **antibiotique bactériostatique** à large spectre. A ce jour, 3 médicaments contenant comme principe actif du chloramphénicol sont disponibles sur le marché **vétérinaire**, et il **s'agit exclusivement de topiques** : CORTANMYCETINE® crème, LACRYBIOTIC® et OPHTALON®.

**Seul des cas d'aplasie médullaire** après administration de chloramphénicol par **voie orale à forte dose** sont décrits chez le chat (de 60 à 120 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines selon les études) (WATSON et MIDDLETON, 1978 ; WATSON, 1980).

Chez l'Homme, trois effets secondaires majeurs sont décrits après l'administration de chloramphénicol (TURTON *et al.*, 2000) :

- Les patients traités avec cet antibiotique présentent fréquemment une **anémie faible à modérée hyporégénérative**. Cette anémie est éventuellement associée à une leucopénie et une thrombocytopénie. Cette toxicité se développe **au cours du traitement** et est **dose dépendante et réversible**,
- Plus rarement, certains patients développent une **aplasie médullaire quelques semaines à quelques mois après le traitement**, cette dernière est **irréversible et non dose dépendante**,
- Certains cas de leucémie ont par ailleurs été attribués à l'administration de chloramphénicol chez l'Homme.

Seul le premier effet secondaire est décrit chez le chat (WATSON et MIDDLETON, 1978 ; WATSON, 1980).

Le chloramphénicol agit en se fixant à la grande sous unité (50s) des ribosomes des bactéries inhibant ainsi la synthèse protéique. D'autres antibiotiques comme l'érythromycine ou la clindamycine partagent ce même mécanisme d'action, cependant contrairement aux molécules précédentes, le chloramphénicol présente également une **affinité pour les ribosomes des mitochondries des cellules de mammifères à renouvellement rapides** (dont les cellules de la moelle osseuse hématopoïétique). Il **bloque ainsi la synthèse protéique mitochondriale** de ces cellules (PLUMB, 2008).

De plus le chloramphénicol **inhibe la ferrochélatase**, cette enzyme catalyse l'incorporation du fer dans l'hème (PETITPIERRE-GABATHULER et BECK, 1972 ; MAGDALENE *et al.*, 1962), la **synthèse d'hémoglobine** est ainsi **inhibée**.

## **6.5 Anémies centrales secondaires aux intoxications par le plomb**

Les cas d'intoxication sont décrits lors d'exposition à de la peinture, des jouets, du matériel de plomberie, du carrelage, ou du linoléum contenant du plomb (SEBASTIAN, 2007). Dans une étude rétrospective compilant les données de 70 cas publiés d'intoxications au plomb chez le chat, la **peinture** était responsable dans 84 % des cas (KNIGHT et KUMAR, 2003).

Le plomb **inhibe l'acide  $\delta$ - aminolévulinique déshydratase** et la **ferrochélatase** (SEBASTIAN, 2007). Ces **enzymes** sont **indispensables** à la **synthèse de l'hème** (cf. **partie 1.1.3.2** de la **Première Partie**) : la **synthèse de l'hémoglobine** est alors inhibée (TRUMEL *et al.*, 2004).

## **6.6 Anémies centrales secondaires à la chimiothérapie**

La mise en place d'un **protocole de chimiothérapie** est indiquée dans la prise en charge de certaines **tumeurs** en fonction de leur **potentiel métastatique** ou lorsque des **métastases sont déjà présentes** (WITHROW et VAIL, 2007). Une anémie est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de cancer au moment du diagnostic (cf. **partie 7**), nous montrerons dans cette partie que les molécules de chimiothérapie utilisées peuvent majorer une anémie déjà présente.

### **6.6.1 Présentation des molécules de chimiothérapie utilisées chez le chat**

Les molécules de chimiothérapie les plus fréquemment utilisées chez le chat sont décrites dans le **tableau 12**. La plupart de ces molécules ont pour cible l'ADN des cellules tumorales et inhibent la division cellulaire, certaines interviennent à une phase précise du cycle (ROUESSE et TURPIN, 1993).

Pour rappel, le **cycle cellulaire** est composé de **quatre phases** (ROUESSE et TURPIN, 1993) :

- **la phase G1** : phase de repos post-mitotique,
- **la phase S** : phase de synthèse de l'ADN,
- **la phase G2** : phase de repos pré-mitotique,
- **la phase M** : mitose.

Les agents utilisés ont (ROUESSE et TURPIN, 1993) :

- soit une action sur l'ADN sans rapport avec le cycle cellulaire, on parle d'**agent non cycle-dépendant**,
- soit une action uniquement au cours du cycle cellulaire, on parle d'**agent cycle dépendant**,
- soit une action au cours d'une phase précise du cycle cellulaire, on parle d'**agent phase-dépendant**.

Les principales molécules de chimiothérapie utilisées à ce jour chez le chat sont présentées dans le **tableau 12** en fonction de leur action par rapport au cycle cellulaire. Nous montrerons que ces caractéristiques interviennent dans la pathogénie, la sévérité et la prise en charge de l'anémie retrouvée chez certains patients.

**Tableau 12** - Principales molécules de chimiothérapie utilisées chez le chat et action par rapport rapport au cycle cellulaire  
d'après WITHROW et VAIL, 2007

Non cycle dépendant	Cycle dépendant	Phase dépendant
<i>Chlorambucil</i>	<i>Méthotrexate</i>	<i>Vincristine (mitose)</i>
<i>Melphalan</i>	<i>Gemcitabine</i>	<i>Hydroxyurée (phase S)</i>
<i>Lomustine</i>		<i>Cytarabine (phase S)</i>
<i>Carboplatine</i>		
<i>Cyclophosphamide</i>		
<i>Doxorubicine</i>		
<i>Idarubicine</i>		

### 6.6.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à l'utilisation de molécules de chimiothérapie

L'**anémie observée** lors de **chimiothérapie** est liée au **mode d'action commun** de ces **molécules**. La sévérité de l'aplasie médullaire dépend néanmoins à la fois du patient et du protocole de chimiothérapie utilisé.

### 6.6.2.1 Mode d'action des molécules de chimiothérapie

Toute molécule de chimiothérapie agit à la fois sur les **cellules tumorales** et les **cellules normales** de l'organisme, et notamment sur les **cellules à renouvellement rapide** présentes dans la **moelle osseuse hématopoïétique** et les muqueuses digestives (ROUESSE et TURPIN, 1993). Ces molécules **détruisent ainsi les cellules en division de la moelle osseuse** et induisent une **hypoplasie** ou une **aplasie médullaire**. (DOBSON et GORMAN, 1993).

En raison de la **durée de vie relativement longue des érythrocytes** dans le compartiment sanguin (70 à 80 jours) en comparaison des granulocytes neutrophiles (1 à 4 jours) ou des plaquettes (8 à 10 jours), cette **atteinte de la moelle osseuse** se manifeste initialement par une neutropénie et une thrombocytopénie et non par une anémie (KEARNS et EWING, 2006 ; WEISS, 2003). Cette atteinte médullaire doit néanmoins être prise en considération car les patients atteints de cancer présentent fréquemment une anémie au moment du diagnostic (CHILDRESS, 2012).

Les modes d'action des molécules de chimiothérapie sur les cellules en division sont variables et conditionnent l'intensité de l'aplasie médullaire (cf. [partie 6.6.2.2](#)), on distingue ainsi (WITHROW et VAIL, 2007) :

- les agents alkylants (*Chlorambucil, cyclophosphamide, lomustine et melphalan*) : ils réalisent des ponts à l'intérieur ou entre les chaînes d'ADN entraînant des ruptures non réparables, et libèrent des radicaux libres entraînant des cassures des chaînes d'ADN. Il s'agit d'**agents non cycle dépendants**,
- les anthracyclines ont des modes d'actions variés, la *doxorubicine* et l'*idarubicine* agissent comme des agents intercalants et inhibent la topo-isomérase alors que le *mitoxantrone* inhibe uniquement la topo-isomérase. Il s'agit d'**agents non cycle dépendants**,
- les antimétabolites (*cytarabine, gemcitabine et méthotrexate*) : ils inhibent la synthèse d'ADN. Il s'agit d'**agents cycle dépendants** à l'exception du *méthotrexate* qui interfère en plus avec les mécanismes de réparation de l'ADN, et est considéré comme un **agent phase dépendant (phase S)**,
- les poisons du fuseau (*vincristine*) : ils inhibent la formation des microtubules du fuseau cellulaire au cours de la mitose, il s'agit donc d'**agents phases dépendants (mitose)**,

- **Les agents non classés:** le *carboplatine* crée des ponts entre et au sein des brins d'ADN, il s'agit d'un **agent non cycle dépendant**. L'*hydroxyurée* inhibe la conversion des ribonucléotides en desoxyribonucléotides, il s'agit d'un **agent phase dépendant (phase S)**,

#### 6.6.2.2 Facteurs conditionnant l'intensité de l'aplasie médullaire

Les **protocoles de chimiothérapie** doivent être établis par le clinicien en fonction de chaque patient afin d'éviter une aplasie médullaire majeure et de laisser le temps à la moelle osseuse hématopoïétique de se régénérer entre chaque séance (WITHROW et VAIL, 2007). Différents **facteurs** modulent l'**intensité** et la **durée** de l'**hypoplasie médullaire** et des **cytopénies** associées : ils sont liés au protocole de chimiothérapie et au patient.

- **Facteurs liés au protocole de chimiothérapie**

Le mode d'action des molécules de chimiothérapie doit être pris en considération : les **agents phase-dépendants et cycle dépendants** conduisent à une **hypoplasie ou aplasie médullaire précoce** mais **rapidement réversible** (DOBSON et GORMAN, 1993). Ceci est tout particulièrement vrai pour les **agents phase-dépendant** agissant sur la phase S et la phase M. En revanche, les **agents non cycle dépendants**, ont un **effet retardé, prolongé et cumulatif** (MAXWELL et MAHER, 1992).

Par ailleurs l'utilisation conjointe de diverses **molécules de chimiothérapie, de médicaments ayant un effet toxique sur la moelle osseuse hématopoïétique** ou de **radiothérapie** peut **majorer cette atteinte médullaire** (MAXWELL et MAHER, 1992)

- **Facteurs liés au patient**

L'**âge du patient** (la cellularité de la moelle osseuse diminue avec l'âge), la **nature de la tumeur** (atteinte tumorale de la moelle osseuse hématopoïétique par exemple) ou la présence d'**autres maladies** sont à prendre en considération. Pour illustration, l'administration de méthotrexate à un patient insuffisant rénal peut entraîner une aplasie médullaire majeure car cette molécule est principalement éliminée par le rein (MAXWELL et MAHER, 1992).

Le protocole de chimiothérapie doit ainsi être établi par le clinicien en fonction de chaque patient afin d'éviter une aplasie médullaire majeure. Lorsque ces principes sont respectés, les cytopénies associées à l'utilisation de chimiothérapie sont généralement modérées et bien tolérées en médecine vétérinaire (WITHROW et VAIL, 2007).

L'utilisation de chimiothérapie doit néanmoins toujours être considérée comme un **facteur aggravant** dans le développement des **anémies centrales** chez les **patients atteints de cancer**. Ces individus présentent déjà un risque plus élevé d'être anémiés en raison de la **pathologie tumorale sous-jacente** et des protocoles de **radiothérapie** utilisés conjointement.

## 6.7 Anémies centrales secondaires à l'utilisation de la radiothérapie

La **radiothérapie** est également indiquée dans la prise en charge des **tumeurs**. Elle consiste à **détruire les cellules cancéreuses** par l'action de **radiations ionisantes**. Différentes techniques sont décrites (WITHROW et VAIL, 2007) :

- la **radiothérapie externe** basée sur l'utilisation d'un faisceau de rayons X,
- la **curiethérapie** basée sur l'implantation d'une source radioactive au sein de la tumeur,
- la **radiothérapie métabolique** qui est basée sur l'injection d'une source radioactive.

Le développement d'anémie lors d'utilisation de curiethérapie ou de radiothérapie métabolique n'est pas décrit, ces techniques ne seront donc pas évoquées ici. Nous exposerons dans cette partie les effets secondaires de la radiothérapie externe sur la moelle osseuse.

### 6.7.1 Utilisation et effets secondaires de la radiothérapie externe chez le chat

La **radiothérapie externe** est indiquée dans le **traitement palliatif** ou **adjuvant** des tumeurs dont l'exérèse chirurgicale est impossible ou ne peut se faire en marge saine (CLERMONT *et al.*, 2011). Nous distinguerons la **radiothérapie externe locale** de la **radiothérapie externe à champ large** car les effets secondaires décrits sont différents.

#### 6.7.1.1 Radiothérapie externe locale

L'utilisation de la **radiothérapie externe locale** chez le chat est décrite dans la prise en charge de **tumeurs localisées** : tumeurs du système nerveux central, tumeurs des extrémités et du corps, tumeurs des cavités nasales et tumeurs du conduit auditif entre autres (WITHROW et VAIL, 2007). Son utilisation est **généralement bien tolérée** car les **tissus soumis aux radiations** sont majoritairement constitué de **tissus néoplasiques** (CLERMONT *et al.*, 2011).

La moelle osseuse hématopoïétique peut néanmoins être soumise aux rayonnements en fonction de la localisation de la tumeur. Rappelons que chez l'adulte, le tissu hématopoïétique est majoritairement situé entre les **travées osseuses des os spongieux** (sternum, côtes, des vertèbres, ilium et crâne) et au niveau de l'**épiphyse des os longs** (BACHA et BACHA, 2000).

Chez le chien, CLERMONT *et al.* (2011) ont montré que lorsqu'une partie de la moelle osseuse est soumise aux rayonnements (crâne, colonne vertébrale, côtes, sternum, bassin ou os longs), l'hématocrite baisse au cours de la radiothérapie : une diminution statistiquement significative est constatée entre l'hématocrite pré-traitement et post-traitement. Aucune anémie n'est cependant observée. L'intensité de la baisse d'hématocrite observée est corrélée à la proportion de moelle osseuse irradiée. Par ailleurs, la nature de la tumeur et son extension, ainsi que l'utilisation conjointe d'agent de chimiothérapie conditionnent la sévérité de cette diminution. L'utilisation de radiothérapie locale semble donc bien tolérée chez le chien, elle peut néanmoins contribuer à la pathogénie des anémies retrouvées chez les patients atteints de cancer. Aucune étude comparable n'a été réalisée à ce jour chez le chat, nous pouvons néanmoins supposer que les effets secondaires sont similaires.

#### 6.7.1.2 Radiothérapie externe à champ large

HUSBANDS *et al.* (2010) ont rapporté pour la première fois l'utilisation de **radiothérapie externe à champ large** dans l'espèce féline (étude visant à évaluer l'inocuité de cette technique chez des chats atteints de lymphome, de myélome multiple, de leucémie ou de mastocytome). Cette technique consiste à irradier la moitié crâniale ou caudale de l'organisme, l'irradiation de ces deux parties pouvant éventuellement être réalisée de façon séquentielle. Les effets secondaires décrits sont plus importants car la **proportion de tissu non néoplasique soumis aux rayonnements** est **beaucoup plus grande** que lors de l'utilisation de **radiothérapie localisée**. Pour cette raison, les **doses** utilisées lors de **radiothérapie à large champ** (<10 Gy) sont **plus faibles** que celle utilisées lors de **radiothérapie locale** (50 à 70 Gy) (HUSBANDS *et al.*, 2010).

À ce jour, seule l'étude d'HUSBANDS *et al.* (2010) rapporte l'utilisation de la radiothérapie externe à large champ chez le chat. Les effets secondaires sur la moelle osseuse hématopoïétique sont très difficiles à évaluer dans la mesure où les individus étaient atteints d'hémopathies malignes et présentaient une ou plusieurs cytopénies avant même la mise en place du protocole de radiothérapie. Par ailleurs 10 individus sur 15 étaient soumis préalablement à un protocole de chimiothérapie (cf. [partie 6.6](#)). Néanmoins une **aggravation des cytopénies pré-existantes**, ainsi que le développement d'**autres cytopénies** ont été observés au cours de la radiothérapie. Sur 7 chats dont l'hématocrite était normal avant le traitement, 2 ont développé une anémie modérée. Les cytopénies observées étaient généralement **peu marquées** et **assez bien tolérées**, et les paramètres hématologiques post -

traitement (1 à 2 semaines après l'arrêt de la radiothérapie) étaient similaires aux paramètres hématologique pré – traitement (HUSBANDS *et al.*, 2010).

Chez le chien, les effets secondaires de la radiothérapie à champ large sur la moelle osseuse hématopoïétique sont mieux décrits. Les **cytopénies les plus fréquemment rapportées** sont une **thrombocytopénie** et une **neutropénie légères à modérées**, la **toxicité est dose dépendante** (LURIE *et al.*, 2008 ; AXIAK *et al.*, 2006). LURIE *et al.* (2008) ne décrivent pas de cas d'anémie, cependant les hémogrammes étaient réalisés 2 semaines après la séance de radiothérapie, or la durée de vie des érythrocytes chez le chien est de 115 jours environ (VACHA, 1983). Une baisse de l'hématocrite en dessous des valeurs usuelles n'a peut être pas été détectée dans cette étude en raison du délai entre l'arrêt du traitement et la réalisation de l'hémogramme.

### 6.7.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à l'utilisation de la radiothérapie externe

Lors de **radiothérapie externe**, une partie de la moelle osseuse peut être soumise aux rayonnements. Ces radiations endommagent directement et indirectement (via la production de radicaux libres) l'**ADN** et les **membranes cellulaires** (CLERMONT *et al.*, 2011).

Les **cellules en divisions** sont les cellules les plus **radiosensibles** : les **cellules tumorales** ainsi que les cellules à renouvellement rapides de la **moelle osseuse hématopoïétiques**, des **muqueuses digestives** et **des follicules pileux** sont les plus affectées (CLERMONT *et al.*, 2011).

De nombreux **toxiques** ou **médicaments** sont ainsi susceptibles d'induire une **anémie centrale chez le chat**. En dehors des **réactions idiosyncrasiques** décrites (cas de la *griséofulvine* et de l'*albendazole*), la pathogénie de ces anémies est assez variable : **inhibition des enzymes indispensables à la synthèse de l'hème** pour le *plomb* et le *chloramphénicol*, **effets cytotoxiques** sur les cellules de la **moelle osseuse hématopoïétique** pour l'*azathioprine* ou **destruction des cellules à multiplication rapide de l'organisme** pour la *radiothérapie*, ou la *chimiothérapie*.

Nous présenterons dans la prochaine partie l'étiopathogénie des anémies centrales secondaires aux tumeurs. Les anémies retrouvées chez les patients atteints de cancer sont souvent multifactorielles et peuvent être majorées par l'utilisation de protocole de chimiothérapie ou de radiothérapie dont les effets secondaires ont déjà été présentés.

## **7 ANÉMIES CENTRALES SECONDAIRES À UNE PATHOLOGIE TUMORALE**

Une **anémie** est **fréquemment retrouvée chez les patients atteints de cancer** ; sa prévalence n'est pas connue chez les animaux de compagnie. Chez l'Homme environ 40 à 70 % des patients atteints d'hématopathies malignes et 30 à 50 % des patients atteints de cancer (hors hémopathies malignes) présentent une anémie à l'initiation du traitement (CHILDRESS, 2012). L'anémie est associée à une **diminution de la qualité de vie**, à un **plus mauvais pronostic**, et à une **moins bonne réponse thérapeutique** à la chimiothérapie et à la radiothérapie dont les mécanismes d'action reposent sur la présence d'oxygène (GROTTO, 2008).

Après avoir montré que l'anémie retrouvée lors de tumeurs est souvent multifactorielle, nous exposerons plus spécifiquement la pathogénie des anémies centrales retrouvées chez ces patients.

### **7.1 Pathogénie générale des anémies lors de cancer**

L'anémie observée dans ce contexte est souvent **multifactorielle** et peut s'expliquer par : des **pertes sanguines aiguës ou chroniques**, une **hémolyse intravasculaire ou extravasculaire** ou une **diminution de la production d'érythrocytes par la moelle osseuse** (CHILDRESS, 2012). Ces mécanismes sont repris dans le **tableau 13** ci dessous.

**Tableau 13** - Mécanismes pathogéniques de l'anémie retrouvée chez les patients atteints de cancer

d'après CHILDRESS, 2012

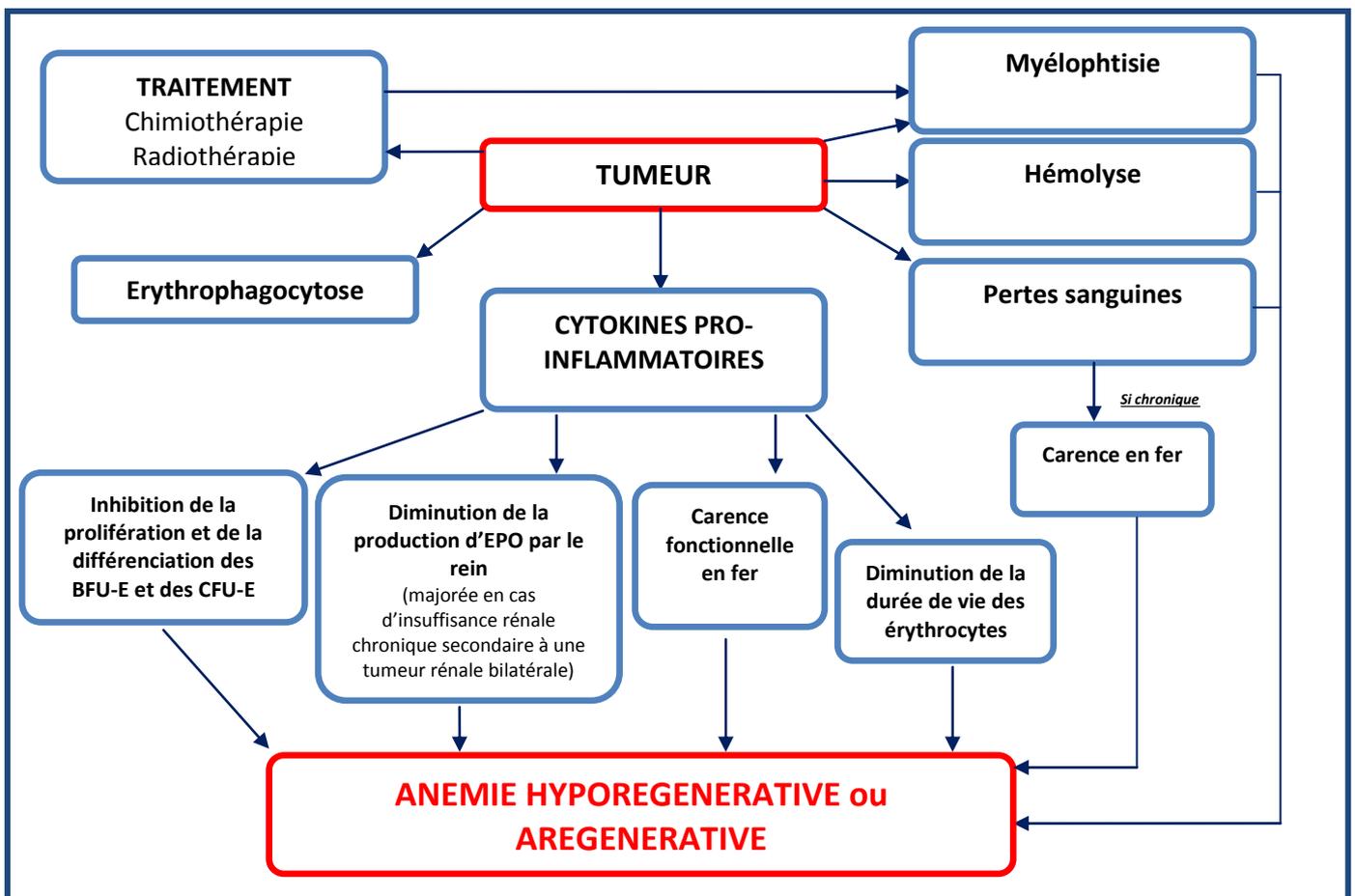
MÉCANISMES		EXEMPLE(S) DE TUMEURS
HÉMORRAGIES	Aiguës	Hémangiosarcome splénique
	chroniques	Tumeurs du tractus gastro-intestinal
		Tumeurs de la vessie Tumeurs des cavités nasales
HÉMOLYSE INTRAVASCULAIRE ou EXTRAVASCULAIRE	à médiation immune	Lymphome et leucémies
	par microangiopathie	Hémangiosarcome
	par dommages oxydatifs	Lymphome
	par érythrophagocytose	Mastocytome
DÉFICIT DE PRODUCTION PAR LA MOELLE OSSEUSE	anémie des maladies inflammatoires chroniques	Toute tumeur
	anémie ferriprive	Tumeur du tractus gastro-intestinal
	myéloptisie	Leucémie
	chimiothérapie	Toute tumeur
	radiothérapie	Toute tumeur

Nous ne développerons dans cette partie que l'étiopathogénie des **anémies centrales** retrouvées chez les patients atteints de cancer. Ces anémies sont **multifactorielles** et sont la conséquence :

- de l'anémie des **maladies inflammatoires chroniques** (cf. **partie 1.**), la prévalence de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques est d'environ 77% chez les humains atteints de cancer (WEISS et GOODNOUGH, 2005) ; aucune étude comparable n'a été réalisée à ce jour en médecine vétérinaire,
- de **carences en fer** consécutives à des saignements chroniques (lors de tumeur du tube digestif par exemple) (cf. **partie 2.1**),
- d'une **hypoplasie médullaire** secondaire à une **chimiothérapie** (cf. **partie 6.6**) ou une **radiothérapie** (cf. **partie 6.7**),
- d'une **myéloptisie**, c'est-à-dire d'un remplacement du tissu hématopoïétique par des **cellules tumorales** ou du **tissu fibreux** (myélofibrose).

L'anémie des maladies inflammatoires chroniques, les anémies ferriprives ainsi que les effets secondaires de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont présentés dans les parties correspondantes et ne seront pas de nouveau évoqués ici. Il est néanmoins essentiel de comprendre que plusieurs mécanismes sont souvent impliqués à la fois (figure 18).

**Figure 18** - Pathogénie des anémies associées aux cancers  
d'après GROTTTO, 2008 ; WEBB *et al.*, 2008 ; CHILDRESS, 2012



Nous traiterons ici plus spécifiquement des **hémopathies malignes**. En médecine humaine, ces tumeurs sont **plus fréquemment associées au développement d'une anémie que lors des autres cancers** (CHILDRESS, 2012). Certaines de ces tumeurs sont caractérisées par une cancérisation des précurseurs érythrocytaires. À l'exception de la polycythémie vraie, cette prolifération cellulaire incontrôlée est associée à une érythroïèse inefficace et conduit à une anémie (WITHROW et VAIL, 2007). C'est ce que nous illustrerons au travers de la présentation des syndromes myélodysplasiques.

Nous présenterons ensuite l'étiopathogénie des **myélophtisies**. Ces entités sont définies par un envahissement de la moelle osseuse par des cellules tumorales et/ ou du tissu fibreux : on parle alors de **myélofibrose** (GROTTO, 2008).

## 7.2 Anémies centrales secondaires à un syndrome myélodysplasique

### 7.2.1 Présentation des syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (MDS) correspondent à un **groupe hétérogène de troubles hématologiques**.

#### 7.2.1.1 Définition des syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques sont définis par **l'expansion clonale** d'une **cellule souche hématopoïétique anormale** (WEISS, 2003). On parle parfois de stade pré-leucémique pour désigner les MDS en raison de leur évolution fréquente en leucémie (RASKIN et MESSICK, 2012).

Ces néoplasies **prennent naissance dans la moelle osseuse**. L'importance de l'envahissement médullaire et la nature des cellules tumorales observées sont variables en fonction du type de syndrome myélodysplasique. Leur classification sera donc présentée.

#### 7.2.1.2 Classification des syndromes myélodysplasiques

La classification utilisée en médecine vétérinaire (**figure 19**) est issue de la simplification des classifications humaines (**tableau 14**) (RASKIN, 1996).

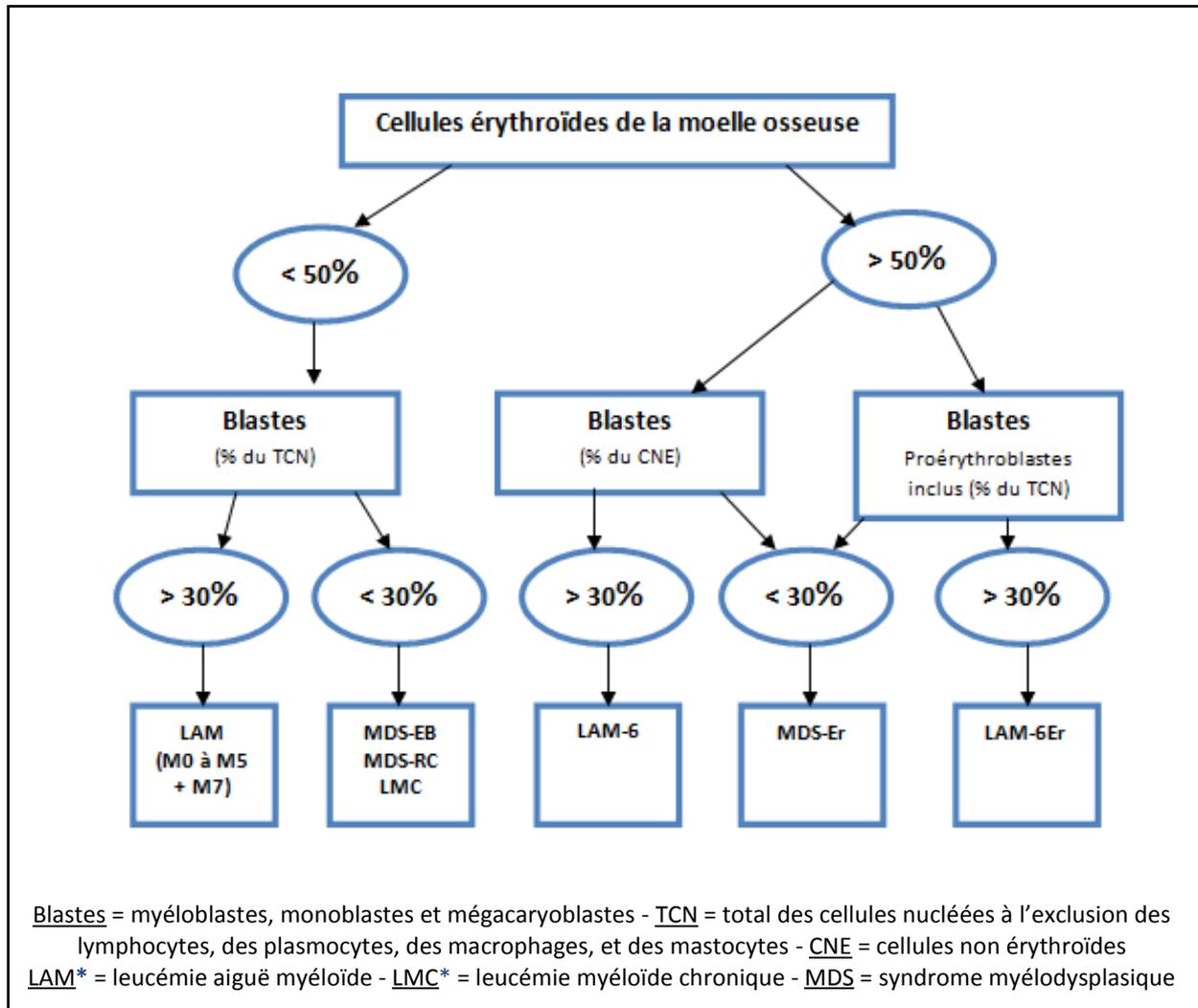
**Tableau 14** - Classification des syndromes myélodysplasiques en médecine humaine  
d'après WEISS, 2003

Classification selon l'association franco-américano-britannique (FAB)	Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS)
Anémie réfractaire (AR)	Anémie réfractaire (AR)
Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique (ARSI)	Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS) -ARS avec dysérythropoïèse isolée - ARS avec dysplasie multilignée
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	Anémie réfractaire avec excès de blastes 1 (AREB-1)
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T)	Anémie réfractaire avec excès de blastes 2 (AREB-2)
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	Syndromes myélodysplasiques non classés

En médecine vétérinaire, RASKIN (1996) propose une classification simplifiée (**figure 19**) basée sur la classification FAB. Il distingue ainsi :

- **Les syndromes myélodysplasiques avec cytopénie réfractaire (MDS-RC)** (regroupe les sous-types **AR** et **ARSI** de la classification FAB avec les autres cytopénies réfractaires). Cette catégorie est caractérisée par une **dyshématopoïèse en général limitée à une seule lignée cellulaire** et **moins de 5% de blastes médullaires**.
- **Les syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes (MDS-EB)** (regroupe les sous types **AREB** et **AREB-T** de la classification FAB). Cette catégorie est caractérisée par une **dyshématopoïèse** touchant **plusieurs lignées** associées à **plusieurs cytopénies**, entre 5 et 30% de blastes médullaires et une évolution fréquente vers la leucémie aiguë myéloïde.
- **Les syndromes myélodysplasiques avec prédominance érythroïde (MDS-Er)** caractérisés par une **dyshématopoïèse**, un **ratio M/E inférieur à 1** et moins de 30% de blastes médullaires.

**Figure 19** - Classification des syndromes myélodysplasiques et des leucémies myéloïdes en médecine vétérinaire  
d'après RASKIN, 1996



\* la classification des leucémies aiguës myéloïdes (LAM-M0 à M7) et des leucémies myéloïdes chroniques sera présentée dans le **tableau 15** de la **partie 7.3.1.2**

### 7.2.1.3 Étiologie des syndromes myélodysplasiques

Chez le chat, la lésion primitive de la moelle osseuse est **souvent associée à une infection par le FeLV** (BREUER *et al.*, 1999 ; SHIMODA *et al.*, 2000), elle était identifiée dans 71% des cas de l'étude rétrospective de BLUE *et al.* (1988) portant sur 21 chats, 92% des individus de l'étude de HISASUE *et al.* (2001) portant sur 13 chats, mais seulement dans 36% des cas de l'étude de WEISS (2006 a) portant sur 34 chats. Cette différence épidémiologique pourrait s'expliquer par une diminution de la prévalence du FeLV suite au développement de la

vaccination. L'étiologie des syndromes myélodysplasiques reste inconnue pour les chats indemnes du FeLV.

### 7.2.2 Pathogénie des anémies centrales secondaires à un syndrome myélodysplasique

Les syndromes myélodysplasiques sont caractérisés par une **cancérisation d'une cellule souche hématopoïétique** (HISASUE *et al.*, 2000). L'anémie observée chez ces patients est la conséquence d'une **hématopoïèse inefficace** et **désordonnée** (RASKIN et MESSICK, 2012).

MERCHAV *et al.* (1991) ont montré *in vitro* que **les progéniteurs dysplasiques** ont des **capacités de différenciation** et une **réponse aux HGFs diminuées**. Par ailleurs, ces cellules **surexpriment le récepteur Fas**, médiateur de l'apoptose, alors que les cellules de moelle osseuse de patients sains ne l'expriment pas (BOUSCARY *et al.*, 1997). **Cette surexpression** du récepteur Fas est **notamment médiée par le TNF- $\alpha$**  (MACIEJEWSKY *et al.*, 1995 ; GERSUK *et al.*, 1998) et **l'IFN- $\gamma$**  produits par les macrophages (MACIEJEWSKY *et al.*, 1995).

Ainsi les **cellules dysplasiques** se multiplient très rapidement mais sont sensibles à **l'apoptose** : malgré l'intensification de la production par la moelle osseuse, ces cellules sont rapidement détruites. Cette **hématopoïèse inefficace** explique le contraste en une moelle osseuse souvent hypercellulaire et la présence de cytopénie(s) souvent marquée(s) (WEISS, 2003).

Enfin, des **anomalies cellulaires fonctionnelles** sont souvent associées aux anomalies de morphologie cellulaire observées lors de syndromes myélodysplasiques : des **déficits enzymatiques**, des **modifications des antigènes de surface**, et une **altération du métabolisme** favorisent une **mort cellulaire plus précoce** (JUOPPERI et DEHEER, 2004).

Les syndromes myélodysplasiques peuvent par ailleurs s'accompagner du développement d'une **myélonécrose** ou d'une **myélofibrose** (WEISS, 2006 a) (cf. **partie 7.4**). Enfin ces cellules tumorales envahissent la moelle osseuse et provoque, dans une moindre mesure que les leucémies, une myéloptisie dont nous exposerons la pathogénie dans la prochaine partie.

## **7.3 Myéloptisie secondaire à un envahissement par des cellules tumorales**

Les myéloptisies sont définies par un remplacement du tissu hématopoïétique par des cellules tumorales ou du tissu fibreux (TYLER *et al.*, 2006). Après avoir présenté les néoplasies susceptibles d'envahir la **moelle osseuse hématopoïétique**, nous exposerons les **conséquences de cet envahissement médullaire**.

### **7.3.1 Tumeurs associées à une myéloptisie**

Chez le chat, les **syndromes myélodysplasiques**, les **leucémies** et **certaines hématosarcomes** sont susceptibles d'envahir la moelle osseuse dans des proportions variables. Chez l'Homme, les métastases de tumeurs solides (hors hématosarcomes) sont bien documentées notamment lors de cancer de la prostate ou du sein (GROTTO, 2008) mais ne sont pas rapportées chez le chat à notre connaissance. Nous présenterons dans cette partie les néoplasies pouvant être associées à une myéloptisie.

#### **7.3.1.1 Hématosarcomes**

Le **myélome multiple**, les **plasmocytomes**, les **lymphosarcomes**, les **histiocytoses** et les **mastocytomes** sont des **affections néoplasiques malignes** susceptibles d'envahir la moelle osseuse. Certaines prennent naissance directement dans la moelle alors que d'autres l'envahissent secondairement.

##### **7.3.1.1.1 Myélome multiple et plasmocytome**

Le myélome multiple et les plasmocytomes sont des tumeurs des plasmocytes.

- **Le myélome multiple** a **pour origine la moelle osseuse hématopoïétique** et envahit secondairement d'autres organes.
- **Le plasmocytome** désigne une **tumeur solitaire**. MELLOR *et al.* (2006) distinguent les **plasmocytomes osseux** des **plasmocytomes extramedullaires cutanés** et **non cutanés**. Dans leur étude portant sur 24 individus, 42% des chats atteints de plasmocytomes extramedullaires non cutanés (foie, rate ou cavité buccale) ont montré un envahissement secondaire de la moelle osseuse, en revanche aucun cas de myéloptisie n'a été décrit chez les patients atteints de plasmocytomes extramedullaires cutanés.

#### 7.3.1.1.2 Histiocytose systémique et histiocytose maligne

Le **sarcome histiocytaire** correspond à la **cancérisation d'un histiocyte** caractérisée par la présence d'une tumeur solide. L'**histiocytose systémique** désigne un **sarcome histiocytaire** qui a **métastasé** alors que l'**histiocytose maligne** est caractérisée par l'apparition simultanée de multiples masses dans divers organes.

Le sarcome histiocytaire métastasant rapidement, l'histiocytose systémique est parfois difficile à distinguer d'une histiocytose maligne. Dans les deux cas, les cellules tumorales peuvent infiltrer le foie, les poumons, les nœuds lymphatiques (CORTESE *et al.*, 2008) mais aussi **très fréquemment la moelle osseuse** (KRAJE *et al.*, 2001 ; FRIEDRICHS et YOUNG, 2008 ; IDE *et al.*, 2009).

#### 7.3.1.1.3 Mastocytomes

Les **mastocytomes** sont des tumeurs des mastocytes. Les cas de métastases à la moelle osseuse sont **peu décrits chez le chat** et sont plus fréquents lors de mastocytomes viscéraux (atteinte du tractus gastro-intestinal, du foie ou de la rate) que lors de mastocytomes cutanés (WEISS et WARDROP, 2010). Chez le chien, la dissémination à la moelle osseuse est associée à un mauvais pronostic (MARCONATO *et al.*, 2008).

#### 7.3.1.1.4 Lymphomes

Les **lymphomes** ou **lymphosarcomes** sont des **tumeurs solides des lymphocytes**. Ils sont classés en fonction de leur localisation(s) initiale(s) (WITHROW et VAIL, 2007)

- Le **lymphome digestif** (intestin grêle, estomac et jonction iléo-colique en particulier),
- Le **lymphome médiastinal** (thymus, nœuds lymphatiques sternaux et médiastinaux),
- Le **lymphome multicentrique** (nœuds lymphatiques éventuellement associé à une atteinte de la rate et du foie),
- Le **lymphome extra-nodal** (rein, yeux, localisation rétrobulbaire, système nerveux, cavité nasale et peau).

Ces différentes formes sont susceptibles de métastaser à la moelle osseuse (KRICK *et al.*, 2008).

### 7.3.1.2 Leucémies aiguës et leucémies chroniques

Les **leucémies prennent naissance dans la moelle osseuse** et sont caractérisées par **l'expansion clonale d'une cellule souche hématopoïétique anormale** (WITHROW et VAIL, 2007). A la différence des syndromes myélodysplasiques, le **pourcentage de blastes est supérieur à 30 %** selon RASKIN (1996). Cependant à l'heure actuelle, les histopathologistes utilisent plutôt le seuil limite de 20%, comme en médecine humaine.

Leur classification (**tableau 15**) prend à la fois en compte la **nature des cellules tumorales** (type cellulaire ou lignée), le **pourcentage de blastes** et leur **degré de différenciation**. Les **leucémies aiguës** sont ainsi caractérisées par des cellules leucémiques peu différenciées en comparaison des **leucémies chroniques** (WITHROW et VAIL, 2007).

**Tableau 15** - Classification simplifiée des leucémies chez le chat  
d'après WITHROW et VAIL, 2007

LEUCÉMIES AIGÜES	LEUCÉMIES CHRONIQUES
<b>LAM-0</b> Leucémie aiguë myéloblastique indifférenciée	<b>Leucémie lymphoïdes chroniques</b>
<b>LAM-1</b> Leucémie aiguë myéloblastique sans différenciation	<b>Leucémie myéloïdes chroniques</b>
<b>LAM-2</b> Leucémie aiguë myéloblastique avec différenciation	
<b>LAM-3</b> Leucémie aiguë promyélocytaire	
<b>LAM-4</b> Leucémie aiguë myélomonocytaire	
<b>LAM-5</b> Leucémie aiguë monoblastique (LAM-5a avec différenciation et LAM-5b sans différenciation)	
<b>LAM-6</b> Érythroleucémie	
<b>LAM-7</b> Leucémie aiguë mégacaryoblastique	
<b>LAL</b> Leucémie aiguë lymphoblastique	

### 7.3.1.3 Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques ont déjà été présentés **partie 3.2.1**. Comme les leucémies, ces tumeurs envahissent la moelle osseuse, cependant le pourcentage de blastes est inférieur à 30% (RASKIN, 1996).

Les **syndromes myélodysplasiques**, les **leucémies**, les **myélomes multiples**, les **plasmocytomes**, les **lymphosarcomes**, les **histiocytoses** et les **mastocytomes** sont des **affections néoplasiques malignes susceptibles d'envahir la moelle osseuse dans des proportions variables**. Nous exposerons par la suite les conséquences de cette atteinte médullaire.

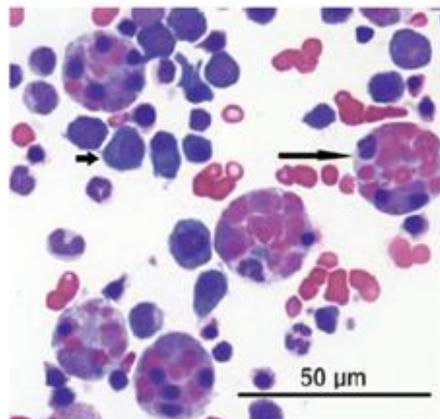
### 7.3.2 Conséquences de l'envahissement médullaire par les cellules tumorales

Les anémies et les cytopénies constatées lors de **myéloptisie** sont la conséquence d'un **engorgement spatial par les cellules tumorales**, d'une **spoliation des nutriments disponibles pour les cellules saines** et d'une **perturbation du microenvironnement médullaire** (WITHROW et VAIL, 2007 ; GROTTA, 2008).

Par ailleurs, des phénomènes d'**érythrophagocytose** dans la moelle osseuse (ou dans d'autres organes) sont rapportés chez le chat lors de **myélome multiple** (WEBB *et al.*, 2008 ; DUNBAR et LYLES, 2013), d'**histiocytose disséminée** (FRIEDRICHS et YOUNG, 2008 ; IDE *et al.* 2009 ; KRAJE *et al.*, 2001), de **lymphome** (CARTER *et al.*, 2008), de **syndromes myélodysplasiques** et de **leucémies** (JAIN, 1993). Ils sont définis par la **phagocytose** de cellules matures (érythrocytes) mais aussi de cellules **immatures** par les **macrophages** ou les **cellules tumorales** (**photographie 9**) (WEBB *et al.*, 2008). Les précurseurs érythrocytaires sains sont alors détruits avant d'achever leur maturation.

**Photographie 9** - Frottis de ponction de moelle osseuse d'un chat atteint de myélome multiple mettant en évidence un syndrome hémophagocytaire avec de nombreux plasmocytes (petite flèche) et des macrophages (grande flèche) phagocytant des érythrocytes matures, des précurseurs érythrocytaires et des neutrophiles après coloration de Whright et Giemsa

d'après DUNBAR et LYLES, 2013



Enfin, la **réaction inflammatoire** peut entraîner une **myélofibrose secondaire** dont la pathogénie et les conséquences seront exposées par la suite.

## 7.4 Myélophthisie secondaire à une myélofibrose

La **myélofibrose** est définie histologiquement par une **quantité anormalement élevée de tissu fibreux** au sein de la moelle osseuse hématopoïétique (TYLER *et al.*, 2006). Elle est rencontrée au cours des tumeurs présentées ci-dessous, elle peut également être la complication d'une anémie centrale auto-immune (cf. **partie 4**) (WEISS, 2008).

### 7.4.1 Tumeurs associées au développement d'une myélofibrose

Chez le chat, les **myélofibroses secondaires à un envahissement tumoral** sont rapportées lors de **syndromes myélodysplasiques** et de **leucémies** (BLUE *et al.*, 1988 ; BREUER *et al.*, 1999 ; WEISS, 2006 b). Cette complication est assez fréquente et serait secondaire à la **réaction inflammatoire** (GROTTO, 2008)

BLUE *et al.* (1988) ont rapporté une myélofibrose dans 9 cas sur 16 lors de syndromes myélodysplasiques et dans 18 cas sur 28 lors de leucémie aiguë myéloïde dans leur étude rétrospective portant sur 44 chats. Cette myélofibrose était **légère** (33% des cas), **modérée** (49% des cas) ou **sévère** (18% des cas). WEISS (2006 a) ont rapporté une myélofibrose dans 33% des cas de MDS-RC et dans 50% de MDS-EB dans leur étude portant sur 14 cas.

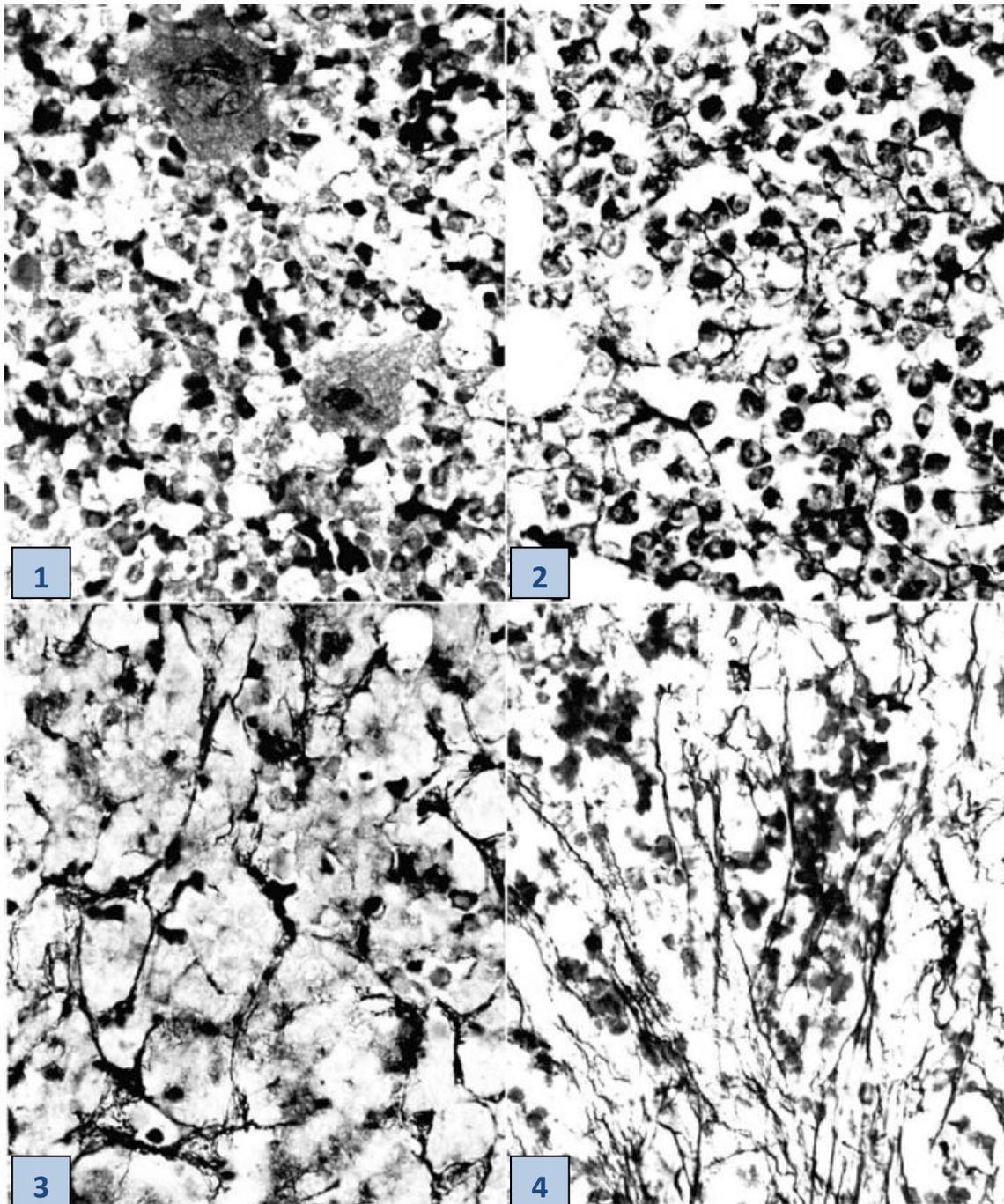
Par ailleurs une myélofibrose est systématiquement décrite lors de **métaplasie myéloïde**. Ce syndrome myélodysplasique rare, également dénommé **myélofibrose idiopathique**, est caractérisé par une croissance et une maturation anormale des lignées érythrocytaire, myéloïde, et mégacaryocytaire (WITHROW et VAIL, 2007). Des **facteurs de croissance** produits par les **mégacaryocytes** et les **plaquettes** stimuleraient la multiplication des fibroblastes et la production de collagène par ces cellules (BLUE, 1988). La métaplasie myéloïde est considérée comme une manifestation particulière de l'infection du FeLV par certains auteurs (BREUER *et al.*, 1999 ; WITHROW et VAIL, 2007).

### 7.4.2 Conséquences de la myélofibrose

Lors de myélofibrose, le **tissu hématopoïétique** est à la fois remplacé par des **cellules tumorales** et du **tissu fibreux** dans des proportions variables (**photographie 10**).

**Photographie 10** - Coupes histologiques de moelle osseuse mettant en évidence une myélofibrose de grade 0, 1, 2 ou 3 lors de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë myéloïde après coloration de Gomori (échelle non définie)

d'après BLUE, 1988



- 1 – Myélofibrose grade 0
- 2 – Myélofibrose légère (grade 1)
- 3 – Myélofibrose modérée (grade 2)
- 4 – Myélofibrose sévère (grade 3)

Les anémies centrales sont **fréquentes** et souvent **multifactorielles** chez les patients atteints de cancer. Elles sont notamment la conséquence de **l'anémie des maladies inflammatoires chroniques**, de **carences en fer secondaires à des saignements chroniques** ou des **traitements** mis en place (**radiothérapie, chimiothérapie**).

Chez l'Homme, une anémie est plus fréquemment rapportée lors d'hémopathie maligne qu'au cours des autres tumeurs. Les **leucémies**, les **syndromes myélodysplasiques** et certains **hématosarcomes** (**lymphome, mastocytome, histiocytose, plasmocytome, myélome multiple**) sont **susceptibles d'envahir la moelle osseuse** dans des proportions variables entraînant alors une **myéloptisie**. Dans ce cas, les cytopénies observées sont au moins en partie la conséquence d'un **engorgement spatial de la moelle osseuse par les cellules tumorales**, d'un **épuisement des nutriments captés par les cellules néoplasiques** et d'une **perturbation globale du micro-environnement médullaire**.

La **réaction inflammatoire** ou la **sécrétion de facteurs de croissance spécifiques** par les cellules tumorales peut entraîner une **myélofibrose secondaire** : le **tissu hématopoïétique** est alors à la fois **remplacé** par des **cellules tumorales** et du **tissu fibreux**.

Nous avons pu montrer au cours de cette **Deuxième Partie** que la **classification des anémies centrales** est complexe car plusieurs mécanismes physiopathologiques sont souvent impliqués. L'anémie des **maladies inflammatoires chroniques** est la première cause d'anémie centrale chez le chat selon la plupart des auteurs. Elle peut-être retrouvée lors d'**infection**, d'**inflammation**, de **tumeur**, de **maladie auto-immune** ou à **médiation immune**, d'**insuffisance organique**, ou de **traumatisme**.

La pathogénie des anémies centrales observées chez les patients atteints par ces maladies est néanmoins souvent **plus complexe**. Nous retiendrons comme principaux mécanismes pathogéniques :

- une **destruction des cellules hématopoïétiques** par des **agents pathogènes**, le **système immunitaire**, des **toxiques** ou des **médicaments**,
- une **perturbation** ou une **destruction des cellules du micro-environnement** par des **tumeurs** ou des **infections**,
- une **inhibition de la synthèse d'hémoglobine** lors de carence en élément indispensable à sa synthèse (fer, cofacteurs) ou lors d'inhibition enzymatique (toxiques, médicaments),
- un **déficit en facteurs stimulant l'érythropoïèse** (EPO, hormones thyroïdiennes),
- un **excès de facteurs inhibant l'érythropoïèse** (cytokines pro-inflammatoires).

Les entités pathologiques associées au développement d'une anémie centrale chez le chat sont très variées, nous exposerons par la suite la **démarche diagnostique** permettant d'en **déterminer l'étiologie**. L'**identification de la cause** permet parfois de mettre en place un **traitement spécifique** et de **préciser le pronostic**.

## **TROISIÈME PARTIE**

# **DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE, TRAITEMENT SPÉCIFIQUE ET PRONOSTIC DES ANÉMIES CENTRALES CHEZ LE CHAT**



Comme nous l'avons illustré au cours de la **Deuxième Partie**, **l'étiopathogénie des anémies centrales** est **très variée** chez le chat. Ces anémies sont souvent le reflet d'une **maladie systémique** avec une **expression clinique plus ou moins caractéristique**. Les **symptômes** exprimés sont néanmoins **rarement spécifiques**, et **différents examens complémentaires** doivent être **mis en place** afin de **déterminer l'étiologie** de l'anémie centrale.

Nous présenterons les **caractéristiques de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme en fonction de l'étiologie de l'anémie**. Les informations fournies permettent de réduire le diagnostic différentiel mais ne sont pas toujours assez spécifiques pour identifier la cause de l'anémie. D'autres examens complémentaires seront alors exposés.

Par ailleurs, **l'identification de la cause** de l'anémie permet parfois de mettre en place un **traitement spécifique** et d'**établir un pronostic**. Ces éléments seront présentés à la fin de cette **Troisième Partie**.

# 1 DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES ANÉMIES CENTRALES

Les principes de réalisation et d'interprétation du frottis sanguin, de l'hémogramme et du myélogramme ont déjà été exposés en **Première Partie**.

Après avoir présenté les **symptômes** retrouvés au cours des maladies associées au développement d'une anémie centrale chez le chat, nous exposerons les **caractéristiques** de **l'hémogramme**, du **frottis sanguin**, du **myélogramme** en fonction de chaque étiologie. Lorsque l'anamnèse, les commémoratifs, l'examen clinique et les résultats fournis par ces examens hématologiques ne sont pas suffisamment spécifiques, nous présenterons les autres examens complémentaires à réaliser pour identifier la cause de l'anémie.

## 1.1 Diagnostic de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques

Rappelons que l'anémie des maladies inflammatoires chroniques se développe conjointement aux **infections**, aux **inflammations**, aux **tumeurs**, aux **maladies auto-immunes** ou à **médiation immune**, aux **insuffisances organiques**, ou aux **traumatismes** (McCOWN et SPECHT, 2011 ; RAJ, 2008). Ces entités peuvent elles-mêmes être associées au développement d'une anémie. Nous exposons ici les caractéristiques de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme lorsque l'anémie des maladies inflammatoires chroniques est le seul mécanisme pathogénique impliqué.

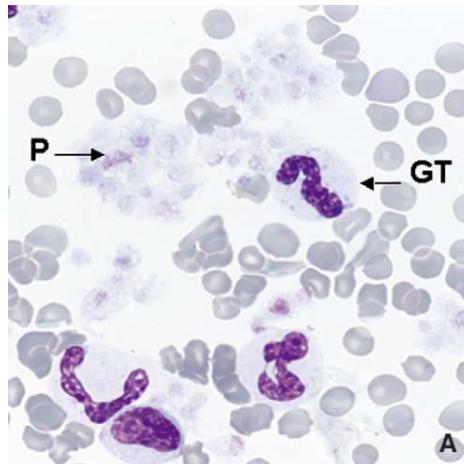
### 1.1.1 Diagnostic clinique

Les **signes cliniques** sont **extrêmement variables** et sont ceux de la **maladie sous-jacente** (McCOWN et SPECHT, 2011 ; RAJ, 2008). L'anémie légère à modérée ne constitue que rarement le motif de consultation (OTTENJANN *et al.*, 2006).

### 1.1.2 Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme et le frottis sanguin révèlent généralement une **anémie hyporégénérative normocytaire normochrome légère à modérée (photographie 11)**. Plus rarement l'anémie est **microcytaire** et/ou **hypochrome**. (OTTENJANN *et al.*, 2006 ; McCOWN et SPECHT, 2011). Une leucocytose peut être observée conjointement (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

**Photographie 11** - Frottis sanguin d'un chat montrant une anémie non régénérative normocytaire normochrome d'origine inflammatoire (pyomètre) après coloration May Grünwald Giemsa (x 1000)  
d'après TRUMEL *et al.*, 2004

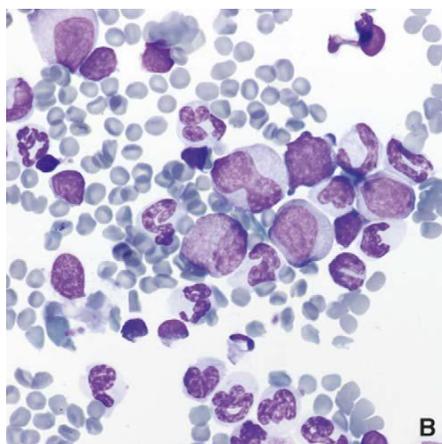


**P** = amas de plaquettes ; **GT** = granulocytes neutrophiles toxiques contenant des corps de Döhle (plage bleutée dans leur cytoplasme)

### 1.1.3 Myélogramme

Le myélogramme est caractérisé par une **hypoplasie érythroïde** souvent associée à une **hyperplasie myéloïde** (**photographie 12**) (ABELLA-BOURGÉS *et al.*, 2005). Dans certains cas le nombre de cellules érythrocytaires est dans les valeurs usuelles mais trop faible en comparaison de l'hématocrite (RASKIN et MESSICK, 2012).

**Photographie 12** - Frottis de moelle osseuse d'un chat présentant une anémie arégénérative normocytaire normochrome d'origine inflammatoire (pyomètre) et mettant en évidence une hypoplasie érythroïde et une hyperplasie myéloïde avec un rapport M/E de 6 après coloration May Grünwald Giemsa (x 1000)  
d'après TRUMEL *et al.*, 2004



### 1.1.4 Autres examens complémentaires

L'association d'une hypoplasie érythrocytaire et d'une hyperplasie myéloïde est en faveur d'un processus suppuré compatible avec une anémie des maladies inflammatoires chroniques. Les caractéristiques de l'hémogramme et du myélogramme ne sont néanmoins pas toujours suffisamment spécifiques pour conduire au diagnostic.

Des variations caractéristiques des paramètres d'évaluation du **métabolisme du fer** (**tableau 16**) sont observées lors de maladies inflammatoires chroniques avec une **sidéremie** et un **taux de saturation de la transferrine diminués**, une **TIBC est normale ou diminuée** et une **ferritinémie normale à augmentée** (RAJ, 2008).

**Tableau 16** - Variations des paramètres d'évaluation du métabolisme du fer au cours des maladies inflammatoires chroniques  
d'après RAJ, 2008 ; STEINBERG, 2009

<b>Paramètre d'évaluation du métabolisme du fer</b>	<b>Définition (STEINBERG, 2009)</b>	<b>Variations lors de maladies inflammatoires chroniques (RAJ, 2008)</b>
<b>Sidéremie</b>	<i>concentration sérique en fer</i>	<b>diminuée</b>
<b>Capacité totale de fixation du fer</b> (Total iron binding capacity TIBC)	<i>indicateur de la concentration en transferrine</i>	<b>normale à diminuée</b>
<b>Taux de saturation de la transferrine</b>	<i>ratio entre la sidéremie et la capacité totale de fixation du fer</i>	<b>diminué</b>
<b>Ferritinémie</b> <sup>1</sup>	<i>concentration sérique en ferritine</i>	<b>normale à augmentée</b>

<sup>1</sup> ANDREWS *et al.* (1994) ont démontré que la concentration sérique en ferritine est corrélée aux réserves en fer de l'organisme chez le chat.

Cette exploration est d'autant plus intéressante qu'elle permet de distinguer l'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** des **anémies ferriprives** (cf. **partie 1.2.1**) : dans ce cas la sidéremie est également diminuée mais la TIBC est normale à augmentée et la ferritinémie est diminuée (TRUMEL *et al.*, 2004).

Lorsque le diagnostic d'anémie des maladies inflammatoire est posé, le praticien doit entreprendre l'ensemble des examens complémentaires nécessaires au diagnostic de la maladie sous-jacente (OTTENJANN *et al.*, 2006).

## 1.2 Diagnostic des anémies centrales secondaires à des carences

Nous présenterons le diagnostic des anémies centrales secondaires à une carence en fer, en vitamine B6 ou en vitamine B12.

### 1.2.1 Diagnostic des anémies centrales secondaires à une carence en fer

#### 1.2.1.1 Diagnostic clinique

Une **faiblesse musculaire**, des **troubles du comportement**, un **changement d'aspect** de la **peau** et du **pelage** sont décrits lors de carence en fer (McCOWN et SPECHT, 2011).

#### 1.2.1.2 Hémogramme et frottis sanguin

Chronologiquement, on observe en premier lieu une **diminution du VGM avec une augmentation de l'IDR** liée à la présence conjointe de normocytes et de microcytes (anémie microcytaire normochrome), **puis une diminution de la CCMH** (anémie microcytaire hypochromes). Cette dernière est rarement mise évidence chez le chat contrairement au chien (McCOWN et SPECHT, 2011). Lorsque l'anémie ferriprive est installée, le **nombre absolu de réticulocytes** et **l'hématocrite diminuent** (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

Une **anisocytose** peut être visualisée sur le frottis sanguin, elle est liée à la présence de normocytes et de microcytes. Cette anisocytose est **rarement associée à une polychromatophilie** chez le chat (McCOWN et SPECHT, 2011).

#### 1.2.1.3 Myélogramme

Le myélogramme met en évidence une **hyperplasie érythroïde** avec un **rapport M/E diminué** et une **pyramide de maturation désordonnée**, des **érythroblastes de très petite taille** et **des anomalies de maturation cytoplasmique** (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

#### 1.2.1.4 Autres examens complémentaires

L'**exploration du métabolisme du fer** est un outil diagnostique précieux pour le diagnostic des anémies ferriprives. Les paramètres permettant de l'évaluer sont présentés dans le **tableau 17** ci-dessous. Au cours des anémies ferriprives, on observe **diminution de la sidérémie, du taux de saturation de la transferrine et de la ferritinémie** alors que **la TIBC est normale à**

**augmentée** (STEINBERG, 2009 ; SYKES 2009 ; McCOWN et SPECHT, 2011 ; WEISS et TVEDTEN, 2012).

**Tableau 17** - Variations des paramètres d'évaluation du métabolisme du fer au cours des anémies ferriprives

d'après STEINBERG, 2009 ; SYKES, 2009 ; McCOWN et SPECHT, 2011 ; WEISS et TVEDTEN, 2012

Paramètre d'évaluation du métabolisme du fer	Définition (STEINBERG, 2009)	Variation lors d'anémie ferriprive
Sidérémie	<i>concentration sérique en fer</i>	<b>diminuée</b> (WEISS, 2012 ; SYKES 2009)
Capacité totale de fixation du fer (Total iron binding capacity TIBC)	<i>indicateur de la concentration en transferrine</i>	<b>normale ou légèrement augmentée</b> (STEINBERG, 2009)
Taux de saturation de la transferrine	<i>ratio entre la sidéremie et la capacité totale de fixation du fer</i>	<b>diminué</b> (McCOWN et SPECHT, 2011 ; RAJ 2008)
Ferritinémie <sup>(1)</sup>	<i>concentration sérique en ferritine</i>	<b>diminuée</b> <sup>(2)</sup> (SYKES, 2009)

(1) la **concentration sérique en ferritine** est **corrélée** aux **réserves en fer** de l'organisme chez le chat (ANDREWS *et al.* 1994)

(2) La **ferritinémie** est une protéine de phase réactionnelle aiguë, sa **concentration sérique** peut **augmenter à l'occasion d'un processus inflammatoire** masquant ainsi parfois une anémie ferriprive concomittante (SYKES, 2009)

Le **dosage du complexe zinc-protoporphyrine**, peu disponible en médecine vétérinaire, est également un examen complémentaire intéressant dans l'exploration des anémies ferriprives (STEINBERG, 2009). Rappelons que l'hème est formé à partir de **protoporphyrine** et de **fer** sous l'action de la **ferrochélatase** (COUJARD *et al.*, 1980). **En cas de carence**, le **zinc** devient le **substrat à la place du fer**. Le complexe formé est stable et reste dans les érythrocytes jusqu'à l'érythrolyse. En raison de la durée de vie des érythrocytes, sa concentration **augmente** en cas d'anémie ferriprive **chronique**. Cette augmentation n'est cependant pas spécifique et peut être retrouvée en cas d'intoxication au plomb (KNIGHT ET KUMAR, 2003) (cf. **partie 1.6.5**).

**L'évaluation des réserves médullaires en fer** est réalisée chez le chien et l'Homme, elle consiste à mettre en évidence le fer colorable dans la moelle osseuse et peut aider à établir le diagnostic d'anémie ferriprive. Cette technique n'est cependant **pas utilisable chez le chat** car il existe un déficit physiologique en fer médullaire colorable dans cette espèce (SYKES, 2009).

Lorsque le diagnostic d'anémie ferriprive est posé, il est essentiel de déterminer **l'étiologie de la carence**. L'anamnèse, les commémoratifs, et l'examen clinique orientent le praticien dans sa démarche. D'autres examens complémentaires permettant par exemple de localiser l'origine de saignements chroniques sont à envisager dans un second temps (échographie abdominale, recherche de sang occulte dans les fécès ou analyse d'urine entre autres) (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

## 1.2.2 Diagnostic des anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B6

Rappelons que les cas d'anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B6 (pyridoxine) ont uniquement été décrits en **conditions expérimentales** chez des chatons dont l'alimentation était totalement carencée en pyridoxine (DA SILVA *et al.*, 1959 ; GERSHOFF *et al.* 1959, BAI *et al.*, 1989).

### 1.2.2.1 Diagnostic clinique

Chez le chat, les signes associés à une carence en pyridoxine sont un **retard de croissance**, un **amaigrissement**, un **pelage terne**, des **crises convulsives**, une **néphrocalcinose** (lésions rénales associées à un dépôt de cristaux d'oxalate de calcium) (DA SILVA *et al.*, 1959 ; GERSHOFF *et al.*, 1959 ; BAI *et al.*, 1989).

### 1.2.2.2 Hémogramme et frottis sanguin

Lors de carence, une **anémie microcytaire hypochrome** (DA SILVA *et al.*, 1959 ; GERSHOFF *et al.*, 1959 ; BAI *et al.*, 1989) **modérée** (DA SILVA *et al.*, 1959) à **sévère** (GERSHOFF *et al.*, 1959) est observée.

### 1.2.2.3 Autres examens complémentaires

En cas de suspicion le **dosage de la concentration sérique en vitamine B6** permet de diagnostiquer la carence (KANEKO *et al.*, 2008).

## 1.2.3 Diagnostic des anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B9

Un unique cas d'anémie centrale secondaire à une carence en vitamine B9 est rapporté chez le chat. Nous présenterons ici les caractéristiques de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme du cas décrit par MYERS *et al.* (1996).

### 1.2.3.1 Diagnostic clinique

Les symptômes décrits étaient un **abattement**, une **dysorexie**, un **amaigrissement**, et un **pelage terne**.

### 1.2.3.2 Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme mettait en évidence une **anémie arégénérative macrocytaire**, la sévérité de l'anémie n'est pas précisée par MYERS *et al.* (1996). Une neutropénie était observée conjointement.

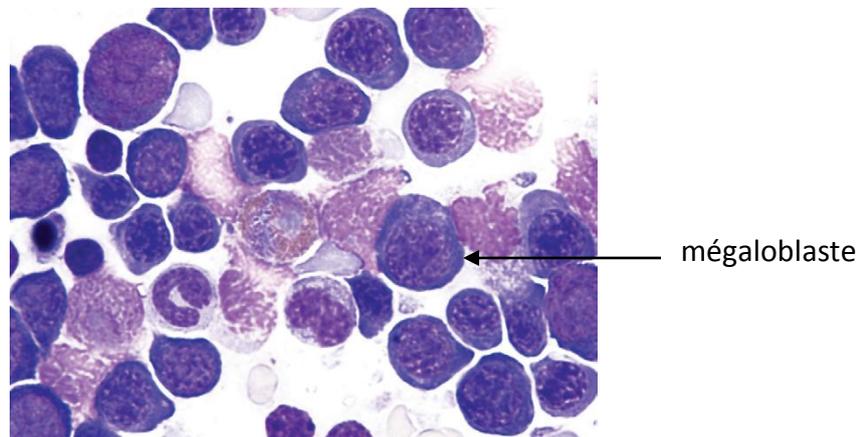
Le frottis sanguin mettait en évidence des **mégalo blasts** c'est-à-dire des érythroblastes de grande taille avec une chromatine nucléaire perlée.

### 1.2.3.3 Myélogramme

Le myélogramme mettait en évidence une **hyperplasie érythrocytaire** associée à une **dysérythropoïèse**. Des **mégalo blasts** étaient également visualisés sur le frottis de moelle osseuse (**photographie 13**).

**Photographie 13** - Frottis d'une ponction de moelle osseuse d'un chat présentant une carence en folate, et mettant en évidence une hyperplasie érythroïde et des mégalo blasts après coloration de Wright (échelle non définie)

d'après MYERS *et al.*, 1996



### 1.2.3.4 Autres examens complémentaires

Le dosage de la **concentration sérique en vitamine B9** avait permis de diagnostiquer la carence.

En dehors des anémies ferriprives, les anémies centrales secondaires à une carence sont anecdotiques chez le chat (cf. **partie 2.** de la **Deuxième Partie**). Il est néanmoins intéressant de constater que les anémies ferriprives et les anémies secondaires à une carence en vitamine B6 dont la pathogénie est comparable (inhibition de la synthèse de l'hémoglobine) se manifestent toutes les deux par une anémie microcytaire hypochrome.

## **1.3 Diagnostic des anémies centrales secondaires à des infections**

Nous présenterons dans cette partie le diagnostic des anémies centrales secondaires à l'**histoplasmosse disséminée** et aux infections par le **virus de la leucose féline**, le **virus de l'immunodéficience féline**, et le **parvovirus félin**.

### **1.3.1 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'infection par le virus de la leucose féline**

L'anémie observée chez les patients infectés par ce virus est complexe (cf. **partie 3.1** de la **Deuxième Partie**). Des **anémies centrales** (aplasie érythrocytaire sélective par le FeLV-C, macrocytose érythrocytaire, aplasie médullaire généralisée, myélophthisie, anémie des maladies inflammatoires chroniques) et **périphériques** (pertes sanguines secondaires à une thrombocytopénie, anémie hémolytique) sont décrites (SYKES, 2009 ; STÜTZER *et al.*, 2010 ; HARTMANN, 2011). Les études visant à caractériser l'anémie retrouvée chez les patients infectés par le FeLV ne font cependant pas la distinction entre ces différentes entités. Nous présenterons ici les caractéristiques des anémies associées au FeLV de manière globale.

#### **1.3.1.1 Diagnostic clinique**

Les signes cliniques associés à une infection par le FeLV sont **peu spécifiques** et sont ceux des **tumeurs**, des **infections opportunistes** et des **maladies à médiation immune** se développant secondairement à l'immunosuppression et à la dérégulation du système immunitaire (HARTMANN, 2011). L'anémie peut constituer un motif de consultation, notamment dans le cas particulier des aplasies érythrocytaires sélectives secondaires à l'infection par le FeLV-C (MARI *et al.*, 2004).

### 1.3.1.2 Hémogramme et frottis sanguin

Lors d'infection par le FeLV-C, l'hémogramme révèle une **anémie normocytaire normochrome très sévère (photographie 14)**, les **autres lignées ne sont pas atteintes** (MACKEY *et al.*, 1975).

**Photographie 14** - Frottis sanguin d'un chat atteint d'aplasie érythrocytaire sélective secondaire à une infection par le FeLV et mettant en évidence une anémie sévère arégénérative avec des érythrocytes épars et sans polychromatophilie après coloration May Grünwald Giemsa (x1000)

d'après ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005



En dehors des aplasies érythrocytaires sélectives secondaires à l'infection par le FeLV-C, les caractéristiques de l'anémie observée lors d'infection par le FeLV sont assez variables.

Dans l'étude rétrospective de COTTER (1979) portant sur 100 chats anémiés et ne faisant pas la distinction entre les différents sous-types viraux, l'anémie était non régénérative dans 82% des cas. Il s'agissait le plus souvent (pourcentage non précisé par l'auteur) d'une **anémie normocytaire normochrome modérée à sévère** avec un hémocrite moyen de 8,9% [3%;19%] au moment du diagnostic. L'hémogramme révélait moins fréquemment une **anémie macrocytaire normochrome** (« macrocytose érythrocytaire ») sans réticulocytose. Ce type d'anémie est assez caractéristique d'une infection par le FeLV (SYKES, 2009 ; HARVEY, 2012).

GLEICH et HARTMANN (2009) décrivent une anémie chez 38 % des patients dans leur étude portant sur 104 chats FeLV positifs virémiques (détection des antigènes viraux sur sang), les caractéristiques et la sévérité de l'anémie ne sont cependant pas précisées par les auteurs.

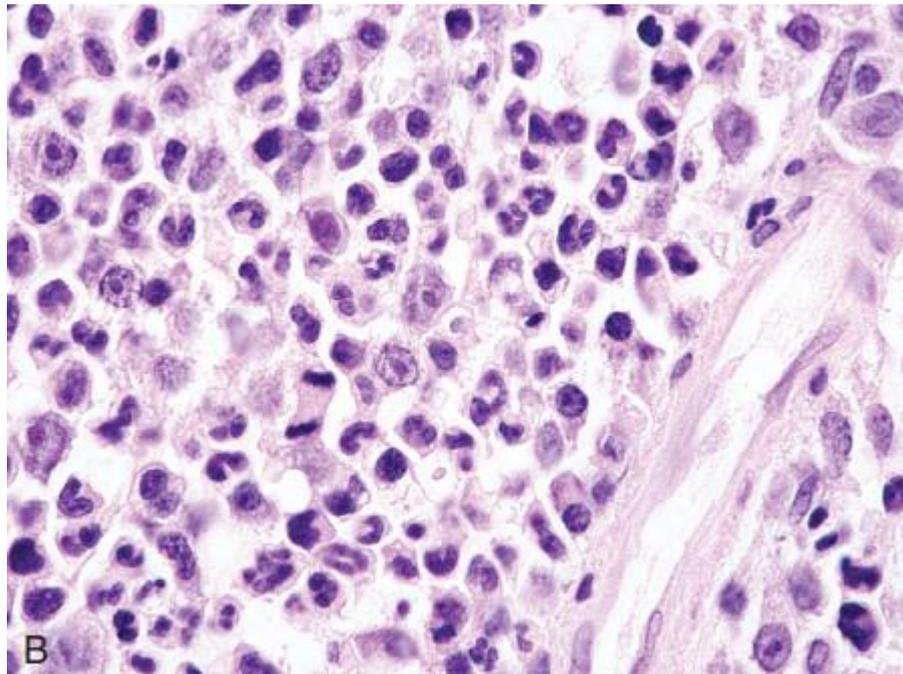
Lors de **pancytopénie** secondaire à une aplasie médullaire, WEISS (2006 b), rapporte une anémie sévère avec un hémocrite de 11% en moyenne au moment du diagnostic.

### 1.3.1.3 Myélogramme

Dans le cas particulier des **infections par le FeLV-C**, l'**aplasie érythrocytaire est très marquée**, les **autres lignées ne sont pas atteintes** : on parle d'**aplasie érythrocytaire sélective** (**photographie 15**) (WEISS et WARDROP, 2010).

**Photographie 15** - Analyse histologique d'une biopsie de moelle osseuse de chat atteint d'aplasie érythrocytaire sélective secondaire à une infection par le FeLV mettant en évidence une absence quasi-totale de la lignée rouge après coloration hémalun éosine (échelle non définie)

d'après HARVEY, 2012



En dehors de ces cas d'aplasie assez caractéristiques, les modifications du myélogramme sont peu spécifiques.

Dans l'étude rétrospective de COTTER (1979) portant sur 100 chats anémiés infectés par le FeLV, la réalisation du myélogramme chez 40 individus montrait généralement une **moelle osseuse hypocellulaire à normocellulaire** avec une **augmentation du rapport M/E**. Des mégalo blasts étaient visualisés sur le myélogramme de quelques chats (nombre non précisé par l'auteur). Cependant 18% des individus de cette étude étaient atteints d'anémie régénérative et certains chats étaient probablement atteints par le FeLV-C car l'auteur ne fait pas la distinction entre les différents sous-types viraux.

Lors de **pancytopénie**, le myélogramme montre une **hypoplasie sévère généralisée**, le tissu hématopoïétique est alors remplacé par du tissu adipeux (WEISS, 2006 b).

#### 1.3.1.4 Autres examens complémentaires

Lors d'infection par le FeLV-C, la réalisation du myélogramme permet de diagnostiquer une **aplasie érythrocytaire sélective**. Cette entité peut néanmoins être retrouvée lors **d'aplasie érythrocytaire sélective auto-immune** (cf. **partie 1.4**) ou lors de **traitement prolongés à l'EPO recombinante** (cf. **partie 2.5.1.4**). De plus l'hémogramme et le myélogramme ne sont pas spécifiques lors de l'infection par les autres sous-types viraux. L'infection par le FeLV doit donc être confirmée.

Des **tests détectant l'antigène p27** sont disponibles en pratique courante (technique ELISA ou technique d'immunochromatographie). Des **PCR détectant l'ARN viral** sont également décrites. Cependant, seules des techniques détectant le **provirus (PCR détectant l'ADN proviral par exemple)** permettent de **diagnostiquer les infections latentes** (LUTZ *et al.*, 2009 ; STÜTZER *et al.*, 2010).

### 1.3.2 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'infection par le virus de l'immunodéficience féline

L'**infection par le FIV** est caractérisée par **plusieurs phases** qui ont été présentées **partie 3.2** de la **Deuxième Partie**. Nous distinguerons ici la **phase asymptomatique** de la **phase symptomatique** car les signes cliniques et les caractéristiques des anémies observées sont différents.

#### 1.3.2.1 Diagnostic clinique

Les signes cliniques observés dans les mois suivant **l'infection** par le FIV sont peu spécifiques : **anorexie**, **abattement**, **fièvre** pendant quelques jours à quelques semaines et **lymphadénopathie** pouvant persister plusieurs semaines à plusieurs mois.

L'animal entre ensuite en **phase asymptomatique**, comme le nom de cette phase l'indique l'animal n'exprime **pas de symptômes**. Elle peut durer plusieurs années voir jusqu'à la mort de l'animal.

Lorsque la **phase symptomatique** se déclare, les symptômes observés sont ceux des **infections secondaires**, des **tumeurs** et des **maladies à médiation immune** secondaires à l'immunosuppression et à la dérégulation du système immunitaire (HOSIE *et al.*, 2009).

### 1.3.2.2 Hémogramme et frottis sanguin

Les caractéristiques de l'hémogramme diffèrent en fonction de la phase de la maladie et seront donc présentées séparément.

- **Phase asymptomatique**

FUJINO *et al.* (2009) ont décrit **anémie arégénérative normocytaire normochrome chez 30% des chats asymptomatiques** (étude rétrospective portant sur 50 chats) : elle peut être associée à une leucopénie ou une thrombocytopénie, des cas de pancytopénies sont également décrits (8% des cas). Chez les patients anémiés, le **frottis sanguin** révélait quelques **macroérythrocytes normochromes** (érythrocytes atypiques de grande taille). La sévérité de l'anémie n'est pas précisée dans cette étude. SHELTON *et al.* (1990) n'ont pas rapporté d'anémie chez les chats en phase asymptomatique, cependant cette étude ne portait que sur 9 cas. Sur 10 chats en phase asymptomatique, WALKER et CANFIELD (1996) ont rapporté une anémie dans 20 % des cas, cependant les caractéristiques et la sévérité de l'anémie ne sont pas précisées.

- **Phase symptomatique**

Au cours de cette phase, une anémie est rapportée dans 31 % (SHELTON *et al.*, 1990) à 45 % des cas (WALKER et CANFIELD, 1996) selon les études. La sévérité et les caractéristiques de l'anémie ne sont pas précisées par les auteurs. De plus, comme nous l'avons exposé au cours de la **partie 3.2** de la **Deuxième Partie**, l'anémie observée chez les patients en phase symptomatique est plus souvent la conséquence des infections secondaires et des tumeurs se développant au cours de cette phase que des effets directs du virus sur la moelle osseuse.

Nous pouvons donc supposer que les caractéristiques de l'anémie sont variables en fonction des affections secondaires.

### 1.3.2.3 Myélogramme

Au cours de la **phase asymptomatique**, le myélogramme est très variable.

WALKER et CANFIELD (1996) ont rapporté une hypoplasie érythrocytaire dans 50% des cas (myélogramme réalisé seulement chez 4 chats). Le nombre de cellules érythrocytaires matures semblait trop faible en comparaison du nombre de cellules immatures chez ces individus. Le myélogramme était normal chez les autres chats.

FUJINO *et al.* (2009) ont rapporté chez 6 chats anémiés en phase asymptomatique une moelle osseuse hypercellulaire (4 cas sur 6), normocellulaire (1 cas sur 6) ou hypocellulaire (1 cas sur 6). Une hypoplasie médullaire a été constatée chez 1 individu. La maturation des cellules était normale sur l'ensemble des myélogrammes.

Les modifications du myélogramme au cours de la **phase symptomatique** sont également très variées : WALKER et CANFIELD (1996) rapportent une augmentation du nombre de plasmocytes et de lymphocytes sur l'ensemble des myélogrammes (réalisé chez 5 chats) associé à une hypoplasie érythrocytaire dans 1 cas.

SHELTON *et al.* (1990) (étude sur 10 cas) rapportent diverses anomalies : érythropoïèse mégaloblastique (3 cas), leucémie (1 cas), mélyophtisie (par un lymphome) (1 cas), carryorhexie (1 cas), ou hyperplasie érythrocytaire avec érythropoïèse inefficace (1 cas).

#### 1.3.2.4 Autres examens complémentaires

Comme nous venons de l'exposer, l'hémogramme et le myélogramme ne sont pas spécifiques de l'infection par le FIV. En pratique courante, le diagnostic repose sur la **détection des anticorps anti-p24** ou des **anticorps anti-gp41** par des techniques ELISA ou des techniques d'immunochromatographie (HOSIE *et al.*, 2009).

### 1.3.3 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'infection par le parvovirus félin

#### 1.3.3.1 Diagnostic clinique

Les animaux atteints présentent une **fièvre**, des **vomissements** et/ou des **diarrhées** (LAMM et REZABEK 2008). Les infections *in utero* peuvent entraîner des avortements ou une agénésie cérébelleuse chez les chatons (LAMM et REZABEK, 2008 ; TRUYEN *et al.*, 2009).

#### 1.3.3.2 Hémogramme et frottis sanguin

Une **anémie arégénérative normocytaire normochrome** est observée chez certains patients **au cours de l'infection ou chez les patients en convalescence** (KURTZMANN *et al.*, 1989 ; LAMM et REZABEK, 2008). L'hémogramme est surtout caractérisé par une **panleucopénie sévère** (PARRISH, 1995). Une thrombocytopénie discrète est possible (HARVEY, 2012)

#### 1.3.3.3 Myélogramme

Au cours de l'infection, le myélogramme est caractérisé par une **moelle osseuse hypocellulaire** avec une **hypoplasie** (ou une **aplasie**) **généralisée** ou **myéloïde**. La sévérité de la déplétion est variable et certaines lignées sont plus sévèrement atteintes que d'autres en fonction des individus (PARRISH, 1995).

#### 1.3.3.4 Autres outils diagnostiques

La panleucopénie sévère observée lors d'infection par le FPV est assez caractéristique. La réalisation d'une **sérologie** ou la **détection des antigènes viraux** sur les selles permet de confirmer l'infection (LAMM et REZABEK, 2008).

### 1.3.4 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'histoplasmose disséminée

#### 1.3.4.1 Diagnostic clinique

Lors d'histoplasmose disséminée, des **signes cliniques non spécifiques** sont décrits (abattement, amaigrissement, fièvre, lymphadénopathie) **en association** avec des **signes cliniques évocateurs** d'une atteinte **respiratoire, oculaire, locomotrice, digestive** ou **cutanée** en fonction de(s) localisation(s) de l'infection (BRÖMEL et SYKES, 2005).

#### 1.3.4.2 Hémogramme et frottis sanguin

L'**anémie** est la cytopénie la plus fréquemment observée chez les chats atteints d'histoplasmose : elle était respectivement rapportée dans 12 cas sur 12, 3 cas sur 8 et 6 cas sur 14 des études de CLINKENBEARD *et al.* (1987), HODGES *et al.* (1994) et HARMEET *et al.* (2012).

Il s'agissait généralement d'une anémie **normocytaire normochrome légère à modérée** avec un hématokrite allant de 10,6% à 21,6% dans l'étude de HARMEET *et al.* (2012) et de 20 à 25 % dans l'étude de CLINKENBEARD *et al.* (1987). Les **autres lignées** (neutrophilie ou neutropénie, thrombocytopenie) étaient **moins fréquemment atteintes** (BRÖMEL et SYKES, 2005 ; HODGES *et al.*, 1994 ; CLINKENBEARD *et al.*, 1987).

Lors de **pancytopénie**, GABBERT *et al.* (1984) rapportent une **anémie est arégénérative, normocytaire hypochrome modérée à sévère** s'aggravant avec l'évolution de la pathologie (hématocrite de 29 à 12%).

Les levures *d'Histoplasma capsulatum* peuvent par ailleurs être identifiées sur le frottis sanguin lors d'histoplasmose disséminée (LIN BLACHE *et al.*, 2011).

#### 1.3.4.3 Myélogramme

Le myélogramme est variable, mais est généralement caractérisé par une **moelle osseuse hypercellulaire** avec (LIN BLACHE *et al.*, 2011 ; CLIKENBEARD *et al.*, 1987) :

- Une **hypoplasie érythroïde**,
- Une atteinte variable de la lignée myéloïde (hyperplasique, hypoplasique ou normoplasique),
- Une mégacaryopoïèse normale à diminuée.

La **maturation** est normale pour l'ensemble des lignées cellulaires (CLINKENBEARD *et al.*, 1987). Une **plasmocytose**, une **lymphocytose** ou une **augmentation du nombre de macrophage** sont souvent observées conjointement (LIN BLACHE *et al.*, 2011).

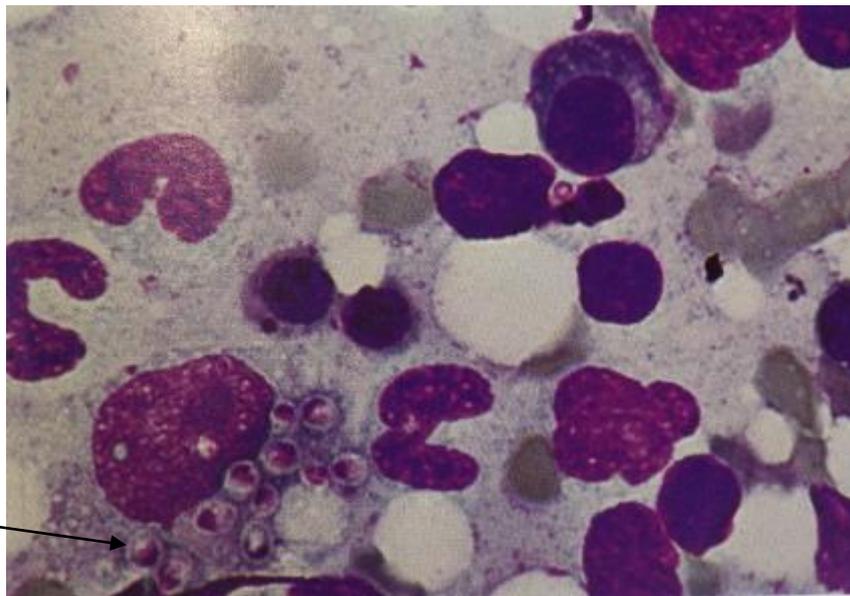
La présence de **levures d'*Histoplasma capsulatum*** est par ailleurs rapportée dans 11 des 12 cas décrits par CLINKENBEARD *et al.* (1987) (aucune ponction médullaire n'avait été réalisée chez le 12<sup>ème</sup> individu) et dans 14 des 16 décrits par DAVIES et TROY (1996).

Il s'agit de structure de **2 à 5µm de diamètre** avec un centre acidophile ovalaire à sphérique entouré par un halo clair (**photographie 16**) (LIN BLACHE *et al.*, 2011).

**Photographie 16** - Frottis de moelle osseuse mettant en évidence de nombreuses levures d'*Histoplasma capsulatum* au sein d'un macrophages chez un chat atteint d'histoplasmose après coloration Diff Quick (échelle non définie)

d'après GABBERT *et al.*, 1984

Levure  
d'*Histoplasma*  
*capsulatum*



Dans le cas de pancytopénie rapporté par GABBERT *et al.* (1984), le myélogramme révélait une **hypoplasie érythrocytaire**. La lignée myéloïde apparaissait normale pourtant l'hémogramme révélait une leucopénie sévère.

#### 1.3.4.4 Autres examens complémentaires

Le diagnostic de l'histoplasmose repose sur l'**identification d'*Histoplasma capsulatum*** sur des **analyses cytologiques** ou **histologiques** de divers tissus. Comme évoqué précédemment, elles peuvent être visualisées sur des **ponctions de moelle osseuse** lorsque cette dernière est atteinte (DAVIES et TROY, 1996) ou sur le **frottis sanguin** lors d'histoplasmose disséminée (LIN BLACHE *et al.*, 2011). La plupart du temps, les levures sont retrouvées au sein des **macrophages**, elles peuvent également être visualisées au sein des neutrophiles, des monocytes ou des éosinophiles. Plus rarement elles sont sous « forme libre » au sein des tissus (BRÖMEL et SYKES, 2005).

La mise en culture n'est pas un outil de choix en raison des risques zoonotiques, du coût, et de la durée d'obtention des résultats (2 à 4 semaines de mise en culture sont nécessaires). L'utilisation de techniques PCR est décrite chez l'Homme et le chien mais pas chez le chat (BRÖMEL et SYKES, 2005).

Les modifications de l'hémogramme et du myélogramme au cours des anémies centrales secondaires à des infections sont donc plus ou moins caractéristiques en fonction des agents pathogènes. A l'exception de l'histoplasmose disséminée pour laquelle l'identification des levures d'*Histoplasma capsulatum* est diagnostique, la réalisation des examens hématologiques permet de réduire le diagnostic différentiel sans pour autant aboutir à un diagnostic étiologique de l'anémie. Pour illustration, une aplasie érythrocytaire sélective peut être secondaire à une infection par le FeLV-C mais aussi à une anémie centrale auto-immune dont nous présenterons le diagnostic dans la prochaine partie. La réalisation d'un test de dépistage d'une infection par le FeLV est alors indispensable pour distinguer ces deux entités.

## **1.4 Diagnostic des anémies centrales auto-immunes**

Nous présenterons dans cette partie le diagnostic des **aplasies érythrocytaires sélectives auto-immunes** et des **anémies hémolytiques à médiation immune non régénératives**. Rappelons que dans le premier cas des **anticorps** sont **dirigés contre les précurseurs érythrocytaires** alors qu'un **antigène commun aux érythrocytes et aux précurseurs est la cible de la réponse immunitaire** lors d'anémie hémolytique à médiation immune non régénérative (STOKOL *et al.*, 2000 ; WEISS, 2008) (cf. **partie 4.** de la **Deuxième Partie**)

## 1.4.1 Diagnostic des aplasies érythrocytaires sélectives auto-immune

### 1.4.1.1 Diagnostic clinique

Les signes cliniques observés chez ces patients correspondent aux **symptômes de l'anémie** (STOKOL et BLUE, 1999 ; WEISS, 2008).

### 1.4.1.2 Hémogramme et frottis sanguin

STOKOL et BLUE (1999), et WEISS (2008) rapportent une **anémie arégénérative sévère** (hématocrite de 5 à 15% au moment du diagnostic) **normocytaire normochrome** ou plus rarement **hypochrome** associée une **réticulocytopenie** des formes ponctuées et agrégées. L'absence de réticulocytes ponctués sur le frottis sanguin montre que la mise en place de l'anémie est lente et progressive (STOKOL et BLUE, 1999).

Les **autres lignées** (leucocytes, thrombocytes) ne sont **pas atteintes** (STOKOL et BLUE, 1999).

### 1.4.1.3 Myélogramme

Le myélogramme révèle une moelle osseuse **hypocellulaire** à **normocellulaire** avec une **absence de précurseurs érythrocytaires**. Les **autres lignées** ne sont **pas atteintes** et le **rapport M/E est augmenté (>75)** (STOKOL et BLUE, 1999)

Une **augmentation du nombre de lymphocytes** est fréquemment rapportée sur le myélogramme : les lymphocytes représentaient 12 à 45 % des cellules nucléées dans l'étude de STOKOL et BLUE (1999), et cette augmentation était observée dans 27 des 29 cas décrits par WEISS (2008).

### 1.4.1.4 Autres examens complémentaires

La réalisation du myélogramme permet de diagnostiquer les **aplasies érythrocytaires sélectives**. Cette entité peut néanmoins être retrouvée lors **d'infection par le FeLV-C** (MACKEY *et al.*, 1975) ou lors de **traitement prolongés à l'EPO recombinante humaine** (LANGSTON *et al.*, 2003).

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'outils permettant de diagnostiquer une aplasie érythrocytaire sélective auto-immune, il s'agit donc d'un diagnostic d'exclusion. Le praticien doit dans un premier temps exclure une infection par le FeLV (cf. **partie 1.3.1**) ou le développement d'une aplasie érythrocytaire sélective consécutive à **l'utilisation prolongée d'EPO** (cf. **partie 2.5.1.4**).

Lorsque ces causes ont été exclues, un traitement peut être mis en place : selon STOKOL et BLUE (1999), une **réponse favorable** à une **thérapie immunosuppressive** est un argument en faveur d'une PRCA à médiation immune.

L'utilité du test de Coomb direct est difficile à évaluer, il était positif chez 3 des 6 chats testés dans l'étude de STOKOL et BLUE (1999), cependant certains individus avaient déjà été transfusés pouvant ainsi induire des résultats faussement positifs.

## 1.4.2 Diagnostic des anémies hémolytiques à médiation immune non régénératives

### 1.4.2.1 Diagnostic clinique

Les signes cliniques observés chez ces patients correspondent le plus souvent aux **symptômes de l'anémie**. Un **ictère**, une **fièvre**, une **douleur abdominale** et une **modification de la couleur des urines** liée à une **bilirubinurie** ou une **hémoglobinurie** sont possibles (McCULLOUGH, 2003).

### 1.4.2.2 Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme met en évidence une **anémie normocytaire normochrome modérée à sévère** avec un hémocrite de 9 à 17% et une réticulocytopenie des formes agrégées et ponctuées dans l'étude de WEISS (2008). Cette anémie est généralement **moins marquée** que lors de **PRCA** (hémocrite de 5% à 9% au moment du diagnostic des PRCA dans l'étude de WEISS, 2008)

Une **leucopénie** et/ou une **thrombocytopenie** sont observées conjointement dans certains cas, notamment chez les patients dont le myélogramme révèle une hyperplasie érythrocytaire (cf. **partie 1.4.2.3** ci-dessous) (WEISS, 2008).

Une **auto-agglutination** des érythrocytes est fréquemment rapportée chez le chien (STOKOL *et al.*, 2000).

### 1.4.2.3 Myélogramme et histologie de moelle osseuse

Le myélogramme met en évidence une **hypoplasie érythrocytaire** (rapport M/E > 3 (rapporté chez 24 des 28 chats dans l'étude rétrospective de WEISS, 2008) ou une **hyperplasie érythrocytaire** (rapport M/E < 1 rapporté chez les 4 autres individus de l'étude de WEISS, 2008).

Lors d'hyperplasie érythrocytaire, le **nombre de cellules n'est pas homogène à tous les stades de maturation** : les **cellules immatures sont présentes en plus grand nombre que les cellules matures** et les **stades cibles de la réponse immunitaire sont très peu représentés** (WEISS, 2008 ; STOKOL *et al.*, 2000). Chez le chien, les érythroblastes acidophiles et polychromatophiles semblent plus fréquemment atteints (STOKOL *et al.*, 2000).

Dans l'étude de WEISS (2008), les cas d'hyperplasie érythrocytaire sont fréquemment associés à d'autres anomalies sur le myélogramme et la biopsie de moelle osseuse : des cas de **dysmyélopoïèse** (7 cas sur 24), d'**augmentation de la perméabilité vasculaire** associée à des **signes d'inflammation aiguë** (5 cas sur 24), de **myélonécrose** (5 cas sur 24) et de **myélofibrose** (2 cas sur 24) sont décrits.

Par ailleurs une **augmentation du nombre de lymphocytes** est fréquemment rapportée (22 cas sur 28), et est parfois associée à une **augmentation du nombre de plasmocytes** (4 cas sur 28) (WEISS, 2008).

#### 1.4.2.4 Autres examens complémentaires

Lors d'anémie hémolytique à médiation immune non régénérative, l'atteinte de la moelle osseuse est associée à une destruction des érythrocytes qui peut être mise en évidence par une **augmentation de la bilirubinémie**, une **bilirubinurie** ou une **hémoglobinurie**. Il est donc conseillé de réaliser une analyse d'urine et un dosage de la bilirubine sérique (McCULLOUGH, 2003).

## **1.5 Diagnostic des anémies centrales secondaires à une dysendocrinies**

Nous présenterons le diagnostic des anémies centrales secondaires à une insuffisance rénale chronique (déficit de synthèse en EPO par le rein) ou à une hypothyroïdie.

### **1.5.1 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'insuffisance rénale chronique**

Une **anémie ferriprive** ou une **anémie des maladies inflammatoires chroniques** peuvent être retrouvées chez les patients atteints d'IRC (LANKHORST et WISH, 2010). Les caractéristiques de ces anémies sont exposées dans les parties correspondantes, nous

présenterons ici les variations de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme des **anémies centrales secondaires à un déficit de synthèse d'EPO par le rein.**

#### 1.5.1.1 Diagnostic clinique

Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés lors d'insuffisance rénale chronique chez le chat sont : une **polyuro-polydypsie**, un **amaigrissement**, une **dysorexie**, des **vomissements**, de la **diarrhée**, un **abattement**, une **halitose** et une **déshydratation** (ELLIOT et BARBER, 1998).

#### 1.5.1.2 Hémogramme et frottis sanguin

L'anémie secondaire à une diminution de la synthèse d'EPO est une anémie **normocytaire normochrome** (BARTGES, 2012) souvent **modérée** (TRUMEL *et al.*, 2004) et d'autant plus marquée que l'insuffisance rénale est à un stade avancé. Les **autres lignées ne sont pas atteintes** (thrombocytes, leucocytes) (CHALHOUB *et al.*, 2011)

#### 1.5.1.3 Myélogramme

Le myélogramme met en évidence une **hypoplasie érythroïde** souvent **modérée** avec un **rapport M/E augmenté** (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005). Cette hypoplasie est d'autant plus marquée que l'insuffisance rénale chronique est à un stade avancé. Parfois, le nombre de cellules érythrocytaires est dans les valeurs usuelles mais trop faible en comparaison de l'hématocrite (RASKIN et MESSICK, 2012).

#### 1.5.1.4 Autres examens complémentaires

Les modifications de l'hémogramme et du myélogramme ne sont pas suffisamment spécifiques pour conduire au diagnostic étiologique. Les signes cliniques observés lors d'insuffisance rénale chronique doivent motiver un dosage des **concentrations sériques en urée et en créatinine** (augmentées lors d'IRC) ainsi qu'une mesure de la **densité urinaire** (diminuée lors d'IRC) (BARTGES, 2012).

Lorsque le diagnostic d'IRC est posé, le praticien doit veiller à exclure **une anémie ferriprive** ou une **anémie des maladies inflammatoires chroniques** car le dosage des concentrations sériques en EPO n'est pas disponible en pratique courante chez le chat. Le diagnostic d'une anémie centrale secondaire à un déficit de synthèse d'EPO par le rein est donc un diagnostic d'exclusion. Les caractéristiques des anémies ferriprives (anémies microcytaires normochromes ou microcytaire hypochrome) et l'exploration du métabolisme du fer permettent de distinguer ces différentes entités (CHALHOUB *et al.*, 2011 ; POLZIN, 2011). Les anémies des maladies inflammatoires chroniques (cf. **partie 1.**)

et les anémies ferriprives (cf. **partie 2.1**) sont ainsi marquées par des variations caractéristiques de la sidéremie, de la TIBC (*total iron binding capacity*), du taux de saturation de la transferrine, et de la ferritinémie qui ont déjà été présentées dans les parties correspondantes.

## 1.5.2 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une **dysendocrinie très rare chez le chat** (SCOTT-MONCRIEFF, 2007), les modifications de l'hémogramme et du myélogramme sont peu spécifiques au cours de cette dysendocrinie.

### 1.5.2.1 Diagnostic clinique

Les signes cliniques décrits lors d'hypothyroïdie sont comparables à ceux observés dans l'espèce canine : **gain de poids, bradycardie, hypothermie**. Des **symptômes cutanés** sont également décrits : pelage terne et sec, séborrhée, alopecie localisée au niveau des pavillons auriculaires, de la base de la queue, des flancs et des points d'appui. Beaucoup de cas d'hypothyroïdie iatrogène demeurent cependant **subcliniques**. Lors d'hypothyroïdie congénitale, un retard de croissance marqué est observé (GUNN-MOORE, 2005).

### 1.5.2.2 Hémogramme et frottis sanguin

Une anémie **arégénérative normocytaire normochrome** (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005) **discrète** est retrouvée chez environ 30% des chats hypothyroïdiens (GRECO, 2006). Chez l'Homme la sévérité de l'anémie peut être reliée au degré d'hypothyroïdie (MEHMET *et al.*, 2012).

### 1.5.2.3 Myélogramme

Le myélogramme met en évidence une **hypoplasie érythroïde** souvent modérée qui n'est parfois même pas détectée (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005), selon WEISS et WARDROP (2010), cette hypoplasie est souvent trop faible pour entraîner une augmentation du rapport M/E.

### 1.5.2.4 Autres examens complémentaires

Les caractéristiques de l'hémogramme et du myélogramme sont peu spécifiques. Le diagnostic de l'hypothyroïdie repose sur le **dosage de la T4 totale** ou sur des **tests de stimulation à la TSH**. La détection d'**anticorps anti-thyroglobuline** est décrite chez le chat, leur présence est en faveur d'une **thyroïdite lymphocytaire** (GUNN-MOORE, 2005)

## 1.6 Diagnostic des anémies centrales d'origine toxique et médicamenteuse

Le diagnostic des anémies centrales d'origine toxique et médicamenteuse illustre l'importance du recueil de l'anamnèse. Nous verrons que les caractéristiques de l'héogramme et du myélogramme sont très variables en fonction de la molécule impliquée.

### 1.6.1 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'administration d'azathioprine

#### 1.6.1.1 Diagnostic clinique

Les individus de l'étude de PAUL *et al.* (2008) ont été présentés 2 semaines après le début du traitement pour léthargie ou epistaxis. Il est cependant difficile d'attribuer avec certitude ces signes cliniques à l'administration d'azathioprine dans la mesure où les individus de cette étude étaient malades (infection respiratoire) avant la mise en place du traitement.

Une infection respiratoire associée à une hyperthermie et un abattement est décrite par BEALE *et al.* (1992) 6,5 semaines après le début du traitement alors que le chat était sain avant l'administration d'azathioprine. Il s'agissait probablement d'une infection secondaire à l'immunosuppression selon les auteurs.

#### 1.6.1.2 Héogramme et frottis sanguin

Dans l'ensemble des cas rapportés, l'héogramme révélait une **pancytopénie** avec une **anémie arégénérative normocytaire normochrome modérée à sévère** (hématocrite de 7 à 18% quatre jours après l'arrêt du traitement de 2 semaines dans l'étude de PAUL *et al.*, 2008) associée à une **thrombocytopénie** et une **leucopénie** (BEALE *et al.*, 1992 ; PAUL *et al.*, 2008).

#### 1.6.1.3 Myélogramme et histologie de moelle osseuse

L'histologie de moelle osseuse révélait une **aplasie médullaire généralisée** (BEALE *et al.*, 1992).

## 1.6.2 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'administration d'albendazole

Un seul cas d'aplasie médullaire secondaire à l'administration d'albendazole est rapporté chez le chat, nous décrivons ici les caractéristiques de l'hémogramme et du myélogramme du cas décrit par STOKOL *et al.* (1997). L'aplasie médullaire avait été attribuée à l'administration de cette molécule pour plusieurs raisons : le début du traitement coïncidait avec l'apparition des symptômes, de plus aucune atteinte infectieuse ou tumorale de la moelle osseuse hématopoïétique n'avait été mise en évidence et l'hémogramme était normal 1 et 7 mois après l'arrêt du traitement.

### 1.6.2.1 Diagnostic clinique

Les symptômes décrits étaient peu spécifiques : **abattement**, **anorexie** et **vomissements**.

### 1.6.2.2 Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme mettait en évidence une thrombocytopenie et une leucopénie sévère sans anémie associée (4 jours après la mise en place du traitement) puis une **pancytopénie** (8 jours après la mise en place du traitement) avec une **anémie normocytaire normochrome modérée**.

### 1.6.2.3 Myélogramme

Le myélogramme mettait en évidence une **aplasie médullaire généralisée**.

## 1.6.3 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'administration de griséofulvine

Les cas d'anémies secondaires à l'administration de griséofulvine sont rarement rapportés chez le chat, nous décrivons ici les caractéristiques de l'hémogramme et du myélogramme des cas décrits par ROTTMAN *et al.* (1991) et HELTON *et al.* (1986).

### 1.6.3.1 Diagnostic clinique

Les signes cliniques décrits suite à la mise en place du traitement étaient peu spécifiques: **anorexie**, **abattement**, **diarrhées**, **vomissements** et **hyperthermie** sont rapportés.

### 1.6.3.2 Hémogramme et frottis sanguin

L'hémogramme révélait une **anémie arégénérative normocytaire normochrome modérée** (hématocrite entre 14,5% et 18% dans les cas rapportés par HELTON *et al.* (1986) et ROTTMAN *et al.* (1991)), cette anémie était toujours associée à une atteinte de l'ensemble des lignées

avec une **leucopénie sévère** et une **thrombocytopénie** (ROTTMAN *et al.*, 1991 ; HELTON *et al.*, 1986).

#### 1.6.3.3 Myélogramme

Le myélogramme mettait en évidence une **hypoplasie** ou **aplasie médullaire généralisée** (HELTON *et al.*, 1986 ; ROTTMAN *et al.*, 1991).

### 1.6.4 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'administration de chloramphénicol

**Seul des cas d'anémies secondaires à l'administration par voie orale à forte dose** sont décrits chez le chat (WATSON et MIDDLETON, 1978 ; WATSON, 1980).

#### 1.6.4.1 Diagnostic clinique

Chez le chat, les signes cliniques généraux décrits lors d'administration de chloramphénicol à forte dose sont peu spécifiques : **abattement, dysorexie, diminution de la prise de boisson, déshydratation, diarrhée, vomissement, et amaigrissement** sont rapportés (WATSON, 1980 ; WATSON et MIDDLETON, 1978).

#### 1.6.4.2 Hémogramme et frottis

Deux à trois semaines après le début de l'administration orale de chloramphénicol à forte dose, l'hémogramme met en évidence une **anémie arégénérative microcytaire hypochrome** éventuellement associée à une leucopénie et/ou une thrombocytopénie (WATSON et MIDDLETON, 1978 ; WATSON, 1980).

#### 1.6.4.3 Myélogramme

Dès une semaine après le début de l'administration orale de chloramphénicol à forte dose, le myélogramme met en évidence une **moelle osseuse hypocellulaire** avec une **vacuolisation des précurseurs précoces** et un **arrêt de maturation de la lignée érythrocytaire et/ou myélocytaire** (WATSON et MIDDLETON, 1978).

## 1.6.5 Diagnostic des anémies centrales secondaires aux intoxications par le plomb

### 1.6.5.1 Diagnostic clinique

**Crises convulsives, anorexie et vomissements** sont les signes cliniques les plus fréquemment décrits lors d'intoxication au plomb (KNIGHT et KUMAR, 2003).

### 1.6.5.2 Hémogramme et frottis sanguin

Une **anémie microcytaire ou normocytaire, hypochrome ou normochrome** (KNIGHT et KUMAR, 2003 ; WEISS et WARDROP, 2010 ; PRESCOTT, 1983) se développe après une **exposition chronique grave**, il s'agit d'une **anémie faible à modérée** (WEISS et WARDROP, 2010 ; MILLER et BAUK, 1992).

Le frottis sanguin peut révéler en association ou non avec une anémie, la présence d'**érythroblastes** (SEBASTIAN, 2007 ; KNIGHT et KUMAR, 2003) ou d'**érythrocytes avec des ponctuations basophiles** (KNIGHT et KUMAR, 2003).

Selon WALKER (2006), l'observation de plus de 15 érythroblastes pour 100 leucocytes sur un frottis sanguin est très évocatrice d'une intoxication au plomb ou d'une lésion grave de la moelle osseuse. Cependant cette érythroblastémie est **peu fréquemment rapportée** chez le chat : VAN ALSTINE *et al.* (1993) n'en ont pas rapporté chez 8 des 10 chats exposés au plomb depuis 7 semaines (les deux autres individus de cette étude sont morts de leur intoxication avant qu'un frottis sanguin ne soit réalisé). MADDISON *et al.* (1993) et MORGAN *et al.* (1991) ont rapportés une érythroblastémie dans respectivement 6 cas sur 13 et 3 cas sur 10.

La présence d'**érythrocytes avec des ponctuations basophiles** est également rapportée (MORGAN *et al.*, 1991 ; KNIGHT et KUMAR, 2003). Ces ponctuations réparties de manière uniformes correspondent à l'agrégation spontanée de ribosomes et de polyribosomes (WEISS et WARDROP, 2010) secondaire à l'inhibition de la 5'-nucléotidase par le plomb. Cette enzyme est responsable de la dégradation de l'ARN (site de l'Université de Cornell, <http://ahdc.vet.cornell.edu/clinpath/modules/rbcmorph/bse.htm>)

Chez le chien, ZOOK *et al.* (1970) ont montré que la présence de plus de 15 érythrocytes avec des ponctuations basophiles pour 10000 érythrocytes est un argument en faveur d'une intoxication au plomb et que la présence de plus de 40 érythrocytes avec des ponctuations basophiles pour 10000 érythrocytes est diagnostique d'une intoxication si les signes cliniques et les autres modifications hématologiques concordent.

A notre connaissance, aucune étude comparable n'a été réalisée chez le chat. Cependant **l'augmentation du nombre d'érythrocytes avec des ponctuations basophiles lors d'intoxication au plomb ne semble pas systématique** chez cette espèce : ils ne sont observés dans aucun des cas d'intoxication décrits par VAN ALSTINE *et al.* (1993) et MILLER et BAUK (1992) ; et dans seulement 1 des 10 cas décrits par MORGAN *et al.* (1991).

#### 1.6.5.3 Myélogramme

Lors d'intoxication au plomb, le myélogramme met en évidence :

- une **hypoplasie érythrocytaire** (HARVEY, 2012),
- une **lignée érythrocytaire dysplasique** avec un **asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique** et des **mégalo blasts** (RASKIN et MESSICK, 2012).

#### 1.6.5.4 Autres examens complémentaires

Le dosage de la **plombémie**, du **complexe zinc-protoporphyrine** et des **concentrations urinaires en acide  $\delta$ -aminolévulinique** permettent de confirmer l'intoxication au plomb, leur sensibilité et leur spécificité ne sont pas parfaites, il est donc conseillé de les réaliser en association (KNIGHT et KUMAR, 2003).

- Dosage de la concentration sérique en plomb (plombémie)

La **valeur seuil varie de 30 à 60  $\mu\text{g}/\text{dL}$**  selon les auteurs. Il n'existe pas de corrélation entre la plombémie et l'intensité des signes cliniques : certains chats présentant une intoxication clinique n'ont pas de plombémie significativement élevée alors que d'autres ont des concentrations supérieures à la valeur maximale mais n'expriment peu ou pas de symptômes. La plombémie ne doit donc pas être interprétée de manière isolée (KNIGHT et KUMAR, 2003).

- Dosage du complexe zinc-protoporphyrine

Le plomb inhibe la ferrochélatase, cette enzyme catalyse la fixation du fer ferreux sur la protoporphyrine (cf. **partie 1.1.3.2** de la **Première partie**) (COUJARD *et al.*, 1980). Lorsqu'elle est inhibée, le zinc se fixe à la place du fer sur la protoporphyrine formant ainsi le complexe zinc – protoporphyrine. Des **concentrations sanguines supérieure à 50-54 $\mu\text{g}/100\text{mL}$**  sont **en faveur d'une intoxication au plomb** (KNIGHT et KUMAR, 2003). Cependant des concentrations élevées ne sont pas spécifiques d'une intoxication et peuvent notamment être **retrouvées en cas de carence en fer** (cf. **partie 1.2.1**) (HARVEY, 2012).

Par ailleurs le complexe zinc - protoporphyrine étant uniquement présent dans les érythrocytes ayant quitté la moelle osseuse après l'intoxication, ce dosage n'est donc **pas un indicateur fiable en cas d'exposition récente**, et il **ne permet pas de suivre l'efficacité du traitement** car il persiste au sein des érythrocytes jusqu'à l'érythrolyse (KNIGHT ET KUMAR, 2003). Ce **dosage** est par ailleurs **peu disponible** en médecine vétérinaire (STEINBERG, 2009).

- Concentration urinaire en acide  $\delta$ -aminolévulinique

L'inhibition de l'**acide  $\delta$ -aminolévulinique déshydratase** entraîne l'accumulation d'acide  **$\delta$ -aminolévulinique** dans le sang et les urines. Une **concentration urinaire supérieure à 87 $\mu$ mol/L** est en faveur d'une intoxication au plomb (KNIGHT et KUMAR, 2003).

## 1.6.6 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'utilisation de molécules de chimiothérapie

### 1.6.6.1 Diagnostic clinique

Chez l'Homme, l'immunosuppression engendrée par la chimiothérapie peut être responsable d'infections opportunistes sévères menaçant la vie du patient (MAXWELL et MAHER, 1992), ces **effets secondaires** sont **moins fréquents chez le chat**, notamment parce que les **protocoles de chimiothérapie** utilisés sont **moins puissants** (DOBSON et GORMAN, 1993). Des troubles digestifs liés à l'atteinte de la muqueuse digestive peuvent néanmoins être **observés** (WITHROW et VAIL, 2007).

### 1.6.6.2 Hémogramme et frottis sanguin

Une neutropénie et thrombocytopénie sont les complications les plus fréquentes et les plus précoces de la chimiothérapie (DOBSON et GORMAN, 1993). En pratique, l'**anémie** n'est **pas souvent significative**, elle est généralement **normocytaire normochrome** (ROUESSE et TURPIN, 1993), **faible** (WITHROW et VAIL, 2007) et **apparaît lentement** au cours du traitement (MORRISON, 2002).

Le frottis sanguin peut mettre en évidence des **mégalo blasts** lors d'administration de molécules appartenant à la famille des **anti-métabolites** (DOBSON et GORMAN, 1993).

### 1.6.6.3 Myélogramme et analyse histologique

Le myélogramme met en évidence une **hypoplasie** ou une **aplasie médullaire généralisée d'intensité variable en fonction de la molécule de chimiothérapie utilisée et du patient** (DOBSON et GORMAN, 1993).

## 1.6.7 Diagnostic des anémies centrales secondaires à l'utilisation de la radiothérapie

### 1.6.7.1 Diagnostic clinique

L'utilisation de la **radiothérapie externe localisée** est **bien tolérée chez le chat** (HUSBANDS *et al.*, 2010). Les effets secondaires de la **radiothérapie à large champ** sont en revanche mal caractérisés dans cette espèce.

Chez l'Homme et le chien, les effets secondaires observés lors de radiothérapie à champ large sont la conséquence d'une atteinte de la **moelle osseuse** (cytopénie(s)), des **muqueuses gastro-intestinales** (diarrhées, vomissements) et des **follicules pileux** (alopécie) (HUSBANDS *et al.*, 2010). Aucun cas d'alopécie n'était rapporté chez le chat dans l'étude de HUSBANDS *et al.* (2010) visant à évaluer les effets secondaires de la radiothérapie externe à champ large chez 15 individus atteints d'hémopathies malignes. Les effets secondaires sur la muqueuse digestive sont difficilement évaluables dans la mesure où une majorité des individus présentaient des troubles gastro-intestinaux avant le début de la radiothérapie.

### 1.6.7.2 Hémogramme et frottis

Les **effets secondaires de la radiothérapie externe localisée** n'ont **pas été étudiés** chez le **chat**. Chez le chien, l'hématocrite baisse au cours du traitement lorsque la moelle osseuse est soumise au rayonnement, cependant aucune anémie n'est observée (CLERMONT *et al.*, 2011)

Seule l'étude de HUSBANDS *et al.* (2011) rapporte l'utilisation de la **radiothérapie externe à champ large** chez le chat. Les caractéristiques de l'anémie secondaire à l'utilisation de cette technique sont difficiles à établir car les individus de cette étude sont atteints d'hémopathies malignes et présentent pour la plupart une ou plusieurs cytopénies avant même la mise en place du protocole de radiothérapie. De plus 10 individus sur 15 sont soumis préalablement à un protocole de chimiothérapie. Néanmoins sur 7 individus ayant un hématocrite normal avant la séance de radiothérapie, 2 développent une anémie modérée. Les paramètres hématologiques post - traitement (1 à 2 semaines après l'arrêt de la radiothérapie) étaient

similaires aux paramètres hématologique pré-traitement. Les caractéristiques de cette anémie ne sont pas précisées par l'étude.

### 1.6.7.3 Myélogramme

La réalisation d'un **myélogramme** sur **ponction de moelle osseuse soumise aux radiations** révèle une **hypoplasie** ou une **aplasie médullaire** (RASKIN et MESSICK, 2012).

Nous présenterons dans la prochaine partie le diagnostic des anémies centrales secondaires aux tumeurs. L'anémie retrouvée chez les patients atteints de cancer peut être secondaire aux protocoles de chimiothérapie ou de radiothérapie mis en place, néanmoins de nombreux patients sont déjà anémiés au moment du diagnostic (CHILDRESS, 2012).

## **1.7 Diagnostic des anémies centrales secondaires à des tumeurs**

Comme nous l'avons présenté au cours de la **partie 7** de la **Deuxième Partie**, les **anémies centrales** retrouvées lors de **tumeurs** sont **multifactorielles** et sont notamment secondaires à **l'anémie des maladies inflammatoires chroniques** (cf. **partie 1**), à des **carences en fer** (cf. **partie 2.1**), aux **traitements mis en place** (**chimiothérapie** cf. **partie 1.6.6**, **radiothérapie** cf. **partie 1.6.7**) ou à une **myéloptisie** par des **cellules tumorales** ou du **tissu fibreux** (**myélofibrose**). Nous présenterons ici les variations de l'hémogramme et du myélogramme lors de **syndrome myélodysplasique**, de **leucémie** ou de **myéloptisie par un hématosarcome**, car ces tumeurs sont plus fréquemment associées à une anémie (GROTTO, 2008). De plus les modifications de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme sont plus caractéristiques et permettent un diagnostic étiologique.

### **1.7.1 Diagnostic des anémies centrales secondaires à une myéloptisie par un hématosarcome**

Nous traiterons ici des cas de **myéloptisies secondaires aux myélomes multiples**, aux **plasmocytomes**, aux **histiocytose**, aux **mastocytomes** et aux **lymphomes**. Il faut néanmoins garder à l'esprit que l'anémie observée chez ces patients est souvent multifactorielle et non uniquement liée à l'envahissement médullaire.

### 1.7.1.1 Diagnostic clinique

Les **signes cliniques** rencontrés lors de ces **tumeurs** sont peu spécifiques et extrêmement variables en fonction de la nature de la tumeur et de sa localisation, ils ne seront donc pas détaillés ici.

### 1.7.1.2 Hémogramme et frottis sanguin

Lors de myélophtisie, une **anémie arégénérative normocytaire normochrome souvent modérée et parfois sévère** est souvent rapportée avec un hématokrite de 9 à 25% dans les cas décrits par KRAJE *et al.* (2001), HANNA (2005), WEBB *et al.* (2008), et DUNBAR et LYLES (2013). Elle peut être associée à d'autres cytopénies : une leucopénie (WEBB *et al.*, 2008 ; DUNBAR et LYLES, 2013) ou moins fréquemment à une thrombocytopénie (MARCONATO *et al.*, 2008). Dans le cas particulier des myélomes multiples, environ 64% des patients présentent une anémie arégénérative selon WITHROW et VAIL (2007)

Le **frottis sanguin** révèle parfois la présence de **cellules anormales** : plasmocytes bien différenciés ou atypiques lors de plasmocytomes par exemple (MELLOR *et al.*, 2006).

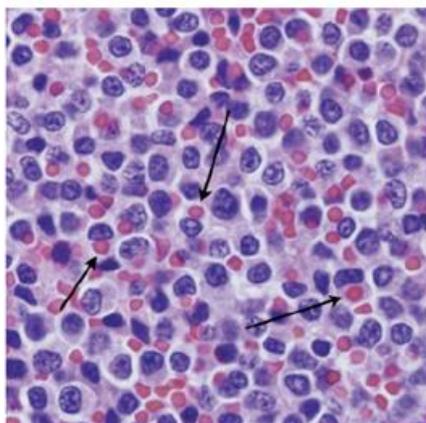
### 1.7.1.3 Myélogramme et analyse histologique

L'analyse d'une cytoponction ou d'une biopsie de moelle osseuse donne des résultats variables en fonction de la **nature de la tumeur**. Ces examens sont généralement réalisés dans le cadre d'un **bilan d'extension** ou de **l'exploration d'une lésion osseuse** lors de plasmocytome ou de myélome multiple (HANNA, 2005 ; WEBB *et al.*, 2008).

Lorsque la moelle osseuse est infiltrée, **les cellules tumorales (photographie 17)** sont **retrouvées dans des proportions très variables**, pour illustration ces cellules représentaient 20 à 90 % des cellules de la moelle osseuse dans les cas de myélome multiple ou d'histiocytose disséminée décrits par KRAJE *et al.* (2001), HANNA (2005), et WEBB *et al.* (2008).

**Photographie 17** - Analyse histologique d'une biopsie de moelle osseuse d'un chat atteint de plasmocytome et mettant en évidence de très nombreux plasmocytes et des phénomènes d'érythrophagocytose (flèches) après coloration hémalum éosine (x100)

d'après WEBB *et al.*, 2008



## 1.7.2 Diagnostic des anémies centrales secondaires aux syndromes myélodysplasiques

Les signes cliniques observés lors de syndromes myélodysplasiques sont **souvent peu spécifiques**, la réalisation d'un **hémogramme et d'un frottis sanguin associés à un myélogramme et/ou une biopsie de moelle osseuse sont indispensables** (JUOPPERI et DEHEER, 2004).

### 1.7.2.1 Diagnostic clinique

Les **signes cliniques sont variables en fonction de la durée d'évolution** ainsi que du type et de la gravité des cytopénies associées (JUOPPERI et DEHEER, 2004). Les symptômes sont **souvent non spécifiques** : **anorexie, faiblesse, léthargie, amaigrissement, lymphadénopathie, troubles digestifs** (diarrhées, vomissements), et **troubles respiratoires** sont rapportés (BLUE *et al.*, 1988 ; SHIMODA *et al.*, 2000 ; JUOPPERI et DEHEER, 2004 ; WEISS, 2003). Une **hyperthermie** peut être retrouvée à l'examen clinique. Des **surinfections** sont possibles en cas de neutropénie alors que des **troubles de la coagulation** (hématémèse, hémoptysie, purpura, méléna) peuvent témoigner d'une thrombocytopénie (SHIMODA *et al.*, 2000 ; WEISS, 2003).

### 1.7.2.2 Hémogramme et frottis sanguin

Une **anémie arégénérative** est la cytopénie **la plus fréquemment rencontrée chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique**, elle est **retrouvée de façon quasi-constante** dans les différentes études (15 cas sur 16 dans l'étude de HISASUE *et al.*, 2001 ; 11 cas sur 13 dans l'étude de SHIMODA *et al.*, 2000 ; 20 cas sur 22 dans l'étude de WEISS, 2006 a ; et 24 cas sur 37 dans l'étude de JAIN, 1993), il s'agit d'une anémie **macrocytaire normochrome** ou d'une **anémie normocytaire normochrome modérée à sévère**.

La présence conjointe d'une ou plusieurs cytopénies est fréquente (thrombocytopénie ou leucopénie) (JUOPPERI et DEHEER, 2004).

Le frottis sanguin révèle une **population normocytaire normochrome** ou une **poïkilocytose** liée à la présence conjointe d'érythrocytes normaux et de macrocytes normochromes (SHIMODA *et al.*, 2000 ; HISASUE *et al.*, 2001 ; JUOPPERI et DEHEER, 2004 ; WEISS, 2003).

Des **cellules de morphologie anormale** sont parfois visualisées avec :

- des **érythroblastes** (SHIMODA *et al.*, 2000 ; HISASUE *et al.*, 2001 ; JUOPPERI et DEHEER, 2004 ; WEISS, 2003),
- des **thrombocytes géants**, des **thrombocytes de forme anormale**, des **thrombocytes avec des granulations anormales** (BLUE *et al.*, 1988 ; SHIMODA *et al.*, 2000 ; HISASUE *et al.*, 2001 ; JUOPPERI et DEHEER, 2004 ; WEISS, 2006 a),
- des **neutrophiles géants**, des neutrophiles avec un noyau en couronne, des neutrophiles hypersegmentés ou hypossegmentés, des neutrophiles avec un nombre de granulations cytoplasmiques anormal (BLUE *et al.*, 1988 ; SHIMODA *et al.*, 2000 ; HISASUE *et al.*, 2001 ; JUOPPERI et DEHEER, 2004 ; WEISS, 2006a),
- des **blastes** peuvent également être visualisés sur le frottis, ils n'excèdent cependant pas 5% de la population leucocytaire (JUOPPERI et DEHEER, 2004).

Une **auto-agglutination des érythrocytes** sur lame est **possible** (WEISS, 2006 a).

### 1.7.2.3 Myélogramme et analyse histologique

L'examen de la moelle osseuse révèle souvent une moelle osseuse **hypercellulaire à normocellulaire** (hypocellulaire dans de rares cas) (BLUE *et al.*, 1988 ; SHIMODA *et al.*, 2000 ; HISASUE *et al.*, 2001 ; WEISS, 2006 a). On observe typiquement une **augmentation du nombre de blastes**, bien qu'il ne représente pas plus de 30% des cellules nucléées (JUOPPERI et DEHEER, 2004). La réalisation du myélogramme permet par ailleurs de classer les syndromes myélodysplasiques en fonction du pourcentage de blastes et du rapport M/E ([tableau 18](#)).

**Tableau 18** - Classification des syndromes myélodysplasiques en fonction du % de blastes et du rapport M/E

d'après JUOPPERI et DEHEER, 2004

SOUS-TYPE DE SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE	% DE BLASTES DANS LA MOELLE OSSEUSE	RAPPORT M/E
MDS-Er	< 30 % TCN*	< 1
MDS-RC	<6% TCN* à l'exception des pro-érythroblastes	> 1
MDS-EB	6-29% TCN* à l'exception des pro-érythroblastes	> 1

\* **TCN** total des cellules nucléées à l'exception des lymphocytes, plasmocytes, macrophages et mastocytes

Des **anomalies morphologiques** sont souvent mises en évidence à l'observation de la lignée érythrocytaire. Pour illustration, quelques anomalies de morphologie de la lignée érythrocytaire sont présentées dans le **tableau 19**.

**Tableau 19** - Anomalies morphologiques de la lignée érythrocytaire observées sur le myélogramme lors de syndrome myélodysplasique chez le chat

d'après HISASUE *et al.*, 2001 ; SHIMODA *et al.*, 2000 ; JUOPPERI et DEHEER, 2004 ; WEISS, 2003

<b>Anomalies de morphologie cellulaire</b>	LIGNÉE ÉRYTHROCYTAIRE
	Mégaloblastes Asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique Érythroblastes plurinucléés Noyaux anormaux (binucléation, noyau fragmenté, résidus nucléaire, chromatine irrégulière, caryorrhexie, indentation nucléaire) Sidéroblastes en couronne et sidérocytes Cellules de formes anormales

### 1.7.3 Diagnostic des anémies centrales secondaires aux leucémies aiguës et aux leucémies chroniques

Comme lors de syndromes myélodysplasiques, les signes cliniques observés lors de leucémies sont peu caractéristiques. La **réalisation conjointe d'un myélogramme, d'un hémogramme et d'un frottis sanguin** est indispensable au diagnostic.

#### 1.7.3.1 Diagnostic clinique

Les signes cliniques décrits lors de **leucémie aiguë** sont peu spécifiques : un **abattement**, une **dysorexie**, une **hyperthermie inexpliquée**, ou un **amaigrissement rapide** sont les **symptômes** les plus fréquents. Plus rarement on observe des **troubles oculaires, respiratoires ou digestifs** mais aussi des **signes cliniques relatifs à l'anémie ou aux autres cytopénies** : ecchymoses, hémorragies et purpura lors de **thrombocytopenie** ou infections secondaires lors de **neutropénie**.

Généralement **l'évolution clinique** est **rapide** en **comparaison des leucémies chroniques** qui sont généralement diagnostiquées à l'occasion d'un **examen hématologique de routine** : la plupart des animaux sont en **bon état général au moment du diagnostic**. Des **signes cliniques compatibles avec une leucémie aiguë** peuvent néanmoins être observés **en fin d'évolution** (WORKMAN et VERNAU, 2003 ; WITHROW et VAIL, 2007).

#### 1.7.3.2 Hémogramme et frottis sanguin

Les leucémies sont caractérisées par une **blastémie** (passage des cellules cancéreuses dans le sang) (WITHROW et VAIL, 2007), une anémie est très fréquemment rapportée au cours de ces tumeurs.

Dans une étude rétrospective portant 107 chats atteints de **leucémie aiguë** myéloïde, une **anémie arégénérative était rapportée dans 79,4 à 100 %** des cas en fonction du type de leucémie (**tableau 20**) (JAIN, 1993). Il s'agissait la plupart du temps (pourcentage non précisé par l'auteur) d'une **anémie modérée à sévère arégénérative normocytaire normochrome**. L'anémie était fréquemment associée à une **thrombocytopenie** modérée à sévère ; et à une **leucocytose**. Le frottis sanguin révélait des **cellules de morphologies anormales** avec une **augmentation du nombre d'érythrocytes nucléés** notamment lors de LAM-6 ou de LAM-6er, et une **augmentation du nombre de blastes circulants** (respectivement inférieur et supérieur à 30%, chez 45,2% et 20,2% des individus de l'étude). L'anémie est plus fréquemment **macrocytaire normochrome** lors de **LAM-M6er** (HARVEY, 2012).

**Tableau 20** - Prévalence de l'anémie et de l'augmentation du nombre d'érythrocytes nucléés lors de leucémie aiguë myéloïde chez le chat

d'après JAIN, 1993

Leucémie aiguë myéloïde (nombre de cas)		Leucémie aiguë non différenciée (7)	LAM- M1 (21)	LAM- M2 (34)	LAM- M4 (5)	LAM- M5 (6)	LAM- M6 (21)	LAM- M6er (10)
<b>Anémie arégénérative</b> (Hématocrite < 24%)		100%	90%	79,4%	80%	100%	80,9%	100%
<b>Nombre d'érythrocytes nucléés pour 100 leucocytes</b>	1-2	0	4,8 %	11,8%	0%	33,3%	19%	10%
	> 2	14,3%	28,6%	20,6%	0%	0%	4,8%	10%
	> 10	42,9%	19%	14,7%	0%	0%	66,7%	70%

Les anémies observées lors de **leucémie chronique** sont en revanche peu caractérisées chez le chat car peu de cas sont rapportés. A l'exception de la polycythémie vraie (*polycythemia vera*), les leucémies chroniques s'accompagnent fréquemment d'une anémie dans les autres espèces (WITHROW et VAIL, 2007). Pour illustration, une **anémie arégénérative normocytaire normochrome modérée à sévère** est rapportée dans plus de 50 % des cas de leucémie lymphocytaire chronique chez le chien. Elle est associée à une lymphocytose caractéristique mais aussi assez fréquemment à une thrombocytopénie (27 à 45% selon les études). Les neutropénies sont en revanche rarement rapportées (WORKMAN et VERNAU, 2003).

### 1.7.3.3 Myélogramme

L'examen de la moelle osseuse révèle souvent une moelle osseuse **hypercellulaire** (BLUE *et al.*, 1988). Les leucémies sont caractérisées par une **augmentation du nombre de blastes, leur pourcentage étant toujours supérieur à 30 %** (ABELLA-BOURGÉS *et al.*, 2005). Comme pour les syndromes myélodysplasiques, le rapport M/E et le % de blastes permet leur classification. Les blastes sont arrêtés à un stade de maturation précoce lors de leucémies aiguës alors que la maturation est totale lors de leucémies chroniques.

Le myélogramme met en évidence des cellules de morphologie anormale variables en fonction du sous-type de leucémie (BLUE *et al.*, 1988 ; JAIN, 1993).

L'**anémie** observée lors de **cancer** est ainsi multifactorielle, la prévalence et les caractéristiques de l'anémie retrouvée chez ces patients sont donc variables en fonction de la nature de la tumeur. La prévalence de l'anémie est plus élevée chez les patients humains atteints d'hématopathie maligne que lors d'autres cancers (GROTTO, 2008), de plus les modifications de l'hémogramme et du myélogramme observées sont souvent plus caractéristiques. C'est pourquoi nous avons choisi de présenter leurs variations au cours des syndromes myélodysplasiques, des leucémies et des myélophthies par un hématosarcome.

Les **syndromes myélodysplasiques** et les **leucémies** sont très fréquemment associés à une **anémie normocytaire normochrome ou macrocytaire nomochrome modérée à sévère**. La présence de cytopénie(s) persistante(s) d'origine inexplicée ou de blastes circulants doit alors motiver la réalisation d'un **myélogramme**. Cet examen permet de diagnostiquer et de classer ces tumeurs en fonction du pourcentage de blastes et du rapport M/E. Ces cellules blastiques ne sont cependant pas toujours distinguables morphologiquement (lors de LAM-M0 par exemple), le recours à l'**immunophénotypage** via des marquages **immunocytologiques** ou **immunohistologiques** est décrit (JAIN, 1993) mais ces techniques sont encore peu usitées en médecine vétérinaire (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

Par ailleurs, ces tumeurs (cf. **partie 7.4** de la **Deuxième Partie**) peuvent se compliquer d'une **myélofibrose**, la **réalisation d'une biopsie** est alors **indiquée** car le myélogramme est souvent trop pauvre en cellules pour pouvoir être interprété (ABELLA-BOURGES *et al.*, 2005).

L'envahissement de la moelle osseuse par d'autres tumeurs (**plasmocytome, myélome multiple, lymphome, mastocytome, histiocytose**) est possible. La réalisation d'un myélogramme permet de les diagnostiquer ou de réaliser un bilan d'extension en mettant en évidence les cellules tumorales au sein de la moelle osseuse.

Le recueil de **l'anamnèse** et des **commémoratifs** est essentiel au diagnostic des anémies centrales : le **statut vaccinal de l'animal**, **l'administration de médicaments**, **l'exposition potentielle à des toxiques**, la réalisation récente d'une séance de **chimiothérapie** ou de **radiothérapie** ou **la nature du régime alimentaire** sont des éléments d'orientation diagnostique à ne pas négliger.

En dehors des **anémies centrales auto-immunes**, des **syndromes myélodysplasiques**, des **leucémies aiguës** et des **aplasies érythrocytaires sélectives** secondaires à l'infection par le FeLV-C, l'anémie ne constitue que rarement le motif de consultation. Les symptômes et l'examen clinique sont alors très variables en fonction de la pathologie sous-jacente et **la démarche diagnostique permettant de déterminer la cause de l'anémie ne se résume généralement pas à la réalisation d'un hémogramme, d'un frottis sanguin ou d'un myélogramme.**

Les résultats fournis par ces examens permettent de **réduire le diagnostic différentiel** mais ne **sont généralement pas suffisamment spécifiques pour conduire à un diagnostic étiologique**. Il appartient alors au praticien de réaliser les examens complémentaires nécessaires à l'identification de la cause de l'anémie et de la pathologie sous-jacente. Cette démarche permet parfois de mettre en place un **traitement spécifique** et de **préciser le pronostic**.

## 2 TRAITEMENT SPÉCIFIQUE ET PRONOSTIC DES ANÉMIES

### CENTRALES

Nous présenterons ici le traitement spécifique et le pronostic des anémies centrales en fonction de l'étiologie.

### 2.1 Traitement et pronostic de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques

La connaissance de l'étiopathogénie de l'anémie des maladies inflammatoires est nécessaire à la compréhension de sa prise en charge et de son traitement (cf. **partie 1.** de la **Première partie**).

#### 2.1.1 Traitement de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques

La prise en charge de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques repose sur le **traitement de la maladie sous-jacente** (RAJ, 2008).

Bien qu'une carence fonctionnelle en fer soit impliquée dans la pathogénie de ces anémies (cf. **partie 2.** de la **Deuxième Partie**), l'**administration de fer** n'est **pas recommandée** car ce dernier représente un **facteur de croissance essentiel** pour les **micro-organismes** et les **tissus** (OTTENJANN *et al.*, 2006). L'utilisation de **transfusion sanguine** dans cette situation est par ailleurs **controversée**, le sang constituant lui-même une source de fer (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

Chez l'Homme, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'étude. Pour illustration, l'utilisation de *tocilizumab* (**anticorps anti-récepteur à l'IL-6**) semble prometteuse, cette molécule est commercialisée sous le nom déposé RoActemera® pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (MAINI *et al.*, 2006). Rappelons que l'IL-6 a un **rôle majeur** dans la pathogénie de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques (RAJ, 2008 ; NEMETH *et al.*, 2002). MAINI *et al.* (2006) ont montré que chez l'Homme l'administration de tocilizumab ralentit l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde, tout en augmentant l'hémoglobinémie et en diminuant la concentration de protéine C-réactive (marqueur de l'inflammation). Aucune étude comparable n'a à ce jour été réalisée chez le chat, mais cette stratégie pourrait dans l'avenir offrir de nouvelles options thérapeutiques lorsqu'aucun traitement étiologique ne peut être mis en place.

## 2.1.2 Pronostic de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques

Le **pronostic** est **bon** lorsque la **maladie sous-jacente peut être prise en charge** : dans une étude rétrospective portant sur 21 chats atteints d'anémie des maladies inflammatoires chroniques, l'hématocrite se normalisait **entre 2 et 39 jours après le traitement de la pathologie sous-jacente** (OTTENJANN *et al.*, 2006).

## 2.2 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à des carences

Le **traitement des anémies centrales secondaires à des carences** repose généralement sur un **traitement étiologique de la carence** et une **supplémentation**.

### 2.2.1 Traitement et pronostic des anémies secondaires à une carence en fer

Le traitement d'une anémie ferriprive est basé (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012) :

- Sur une **prise en charge de la pathologie sous-jacente** avec la mise en place d'un **traitement médical ou chirurgical** permettant par exemple de limiter des saignements lorsque l'anémie ferriprive est liée à des pertes sanguines chroniques,
- Une **supplémentation en fer**.

Une **transfusion sanguine** peut-être indiquée lors d'anémie sévère, il s'agit d'ailleurs d'une excellente source de fer.

#### 2.2.1.1 Administration de fer

Le fer peut être administré par **voie orale** ou par **voie parentérale** (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

#### 2.2.1.1.1 Administration de fer par voie orale

NAIGAMWALLA *et al.* (2012) recommandent d'utiliser cette voie et d'utiliser du fer ferreux (**sulfate de fer**) en raison de sa plus grande biodisponibilité par rapport au fer ferrique. La posologie varie en fonction des auteurs :

- 11 mg/kg/j ou 30-200/animal/j de sulfate de fer selon McCOWN et SPECHT (2011)
- 15 mg/kg de sulfate de fer 2 à 3 fois par jour selon NAIGAMWALLA *et al.* (2012). L'administration par voie orale de fer a comme effet secondaire de provoquer une irritation du tractus gastro-intestinal, cet effet indésirable peut être minimisé en fractionnant l'administration dans la journée.

Il est recommandé de **ne pas administrer conjointement** du lait, des œufs, des anti-acides ou des **tétracyclines** qui diminuent la biodisponibilité du fer (McCOWN and SPECHT, 2011 ; NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

#### 2.2.1.1.2 Administration de fer par voie parentérale

Cette voie est **conseillée lorsque la voie orale n'est pas utilisable** (effets secondaires gastro-intestinaux, vomissements, animal non coopératif) (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012) ou lorsque la **capacité d'absorption orale du fer ne peut compenser des pertes sanguines importantes** (McCOWN and SPECHT, 2011).

L'administration s'effectue par **voie intramusculaire** à la dose de 50mg/animal de **fer dextran** toutes les 3-4 semaines (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

Il est recommandé d'utiliser une plus petite dose lors de la première injection car des réactions d'hypersensibilité sont décrites, les autres effets secondaires rapportés sont bénins (irritation et douleur au point d'injection) (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

#### 2.2.1.1.3 Protocole d'administration

Quelle que soit la voie d'administration choisie, la supplémentation en fer doit être **poursuivie jusqu'à normalisation des paramètres hématologiques** et ce, même si la sidérémie retourne dans les valeurs usuelles rapidement. Un **contrôle** des paramètres permettant d'évaluer l'**homéostasie du fer** (cf. [partie 1.1.1.4](#)) est néanmoins **préconisé** avant l'arrêt du traitement (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

#### 2.2.1.2 Pronostic des anémies ferriprives

Le **pronostic de l'anémie est bon** lorsque le **traitement** comprend à la fois une **prise en charge de la pathologie sous-jacente** et une **supplémentation en fer** (NAIGAMWALLA *et al.*, 2012).

## 2.2.2 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B6

Rappelons que les anémies secondaires à une carence en vitamine B6 (pyridoxine) ont uniquement été décrites dans un contexte expérimental chez des chatons dont l'alimentation était totalement carencée en vitamine B6 (DA SILVA *et al.*, 1959 ; GERSHOFF *et al.*, 1959 ; BAI *et al.*, 1989).

### 2.2.2.1 Traitement

Dans l'étude de DA SILVA *et al.* (1959), l'ensemble des chatons carencés étaient traités avec succès par l'administration de **pyridoxine** à la dose de **1 à 10 mg par animal et par jour**.

### 2.2.2.2 Pronostic

Dans l'étude de DA SILVA *et al.* (1959), le pronostic de l'anémie était bon : **l'hémogramme était normal un mois après la mise en place du traitement**.

## 2.2.3 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à une carence en vitamine B9

Rappelons qu'un unique cas d'anémie secondaire à une carence en vitamine B9 a été décrit chez le chat. Il s'agissait d'un chat persan de 4 ans nourri avec une ration ménagère carencée en folates depuis plusieurs années (MYERS *et al.*, 1996).

### 2.2.3.1 Traitement

Le **traitement** était basé sur le **passage à une ration équilibrée** associée à une **supplémentation en folates**. La posologie et la durée du traitement n'est pas précisée par MYERS *et al.* (1996). En cas de carence PLUMB (2008) recommande l'administration de 0,5 à 2mg de folate par jour.

### 2.2.3.2 Pronostic

L'hémogramme était normal 6 mois après la prise en charge de la carence. S'agissant du seul cas décrit, il reste néanmoins difficile d'établir un pronostic.

Le **traitement des anémies centrales secondaires à des carences** est donc basé sur un **traitement étiologique de la carence** (modification du régime alimentaire par exemple) et sur une **supplémentation**. Nous présenterons dans la prochaine partie le traitement des anémies secondaires à des infections, leur prise en charge est généralement plus complexe.

## 2.3 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à des infections

Nous présenterons dans cette partie le traitement et le pronostic des anémies centrales secondaires à l'**histoplasmosse disséminée** et aux **infections** par le **virus de la leucose féline**, le **virus de l'immunodéficience féline**, et le **parvovirus félin**.

### 2.3.1 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'infection par le virus de la leucose féline

Rappelons que l'anémie observée chez les patients infectés par ce virus est complexe (cf. **partie 4.2.2** de la **Deuxième Partie**). Des **anémies centrales** (aplasie érythrocytaire pure par le FeLV-C, macrocytose érythrocytaire, aplasie médullaire généralisée, myélophthisie, anémie des maladies inflammatoires chroniques) et **périphériques** sont décrites chez les patients infectés par le FeLV (WEISS, 2003 ; SYKES, 2009 ; STÜTZER *et al.*, 2010 ; HARTMANN, 2011).

Les études visant à préciser le traitement et le pronostic des anémies chez les chats infectés par le FeLV ne font cependant pas la distinction entre ces différentes entités. Nous présenterons donc ici la prise en charge et le pronostic global des anémies retrouvées chez ces patients.

#### 2.3.1.1 Traitement

L'**infection par le virus de la leucose féline** est une **infection chronique**. La vaccination permet de prévenir l'expression clinique de la maladie, en revanche il n'existe **pas de traitement étiologique** à ce jour (DUNHAM et GRAHAM, 2008). Diverses stratégies thérapeutiques ont été employées afin de prendre en charge l'anémie mais sans succès.

Dans une étude rétrospective portant sur 100 chats anémiés infectés par le FeLV (COTTER, 1979) l'utilisation de **testostérone** et de **supplémentation en vitamine B** ou de **thérapie immunosuppressive** n'entraînait **pas d'amélioration**. Seule la réalisation de transfusions sanguines était efficace.

MARI *et al.* (2004) ont rapporté l'utilisation d'**interferon félin recombinant omega** (rFeIFN- $\omega$ ) chez des chats FeLV positif. Dans cette étude en double aveugle, l'utilisation de rFeIFN- $\omega$  entraînait une augmentation de l'hématocrite chez les patients anémiés mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative en comparaison du groupe témoin. Les auteurs observaient néanmoins une amélioration des signes cliniques.

#### 2.3.1.2 Pronostic

MACKEY *et al.* (1975) ont montré que l'inoculation du **FeLV-C** induit systématiquement une anémie très sévère responsable de la mort de l'ensemble des individus en moins de 16 semaines (étude portant sur 10 chatons). En dehors de ces cas d'aplasie érythrocytaire sélective **systématiquement fatals** (HARVEY, 2012), le pronostic des anémies chez les chats atteints par le FeLV est difficile à établir car les études ne font pas la distinction entre les différents sous-types viraux. De plus, les mécanismes pathogéniques sont variés et parfois impliqués de manière concomitante (anémie des maladies inflammatoires chroniques, macrocytose érythrocytaire, aplasie médullaire généralisée, myélophthisie secondaire à une pathologie tumorale, anémie périphérique).

Dans une étude rétrospective portant sur 100 chats anémiés FeLV positifs (82 cas d'anémie arégénératives et 18 cas d'anémies régénératives), 49 étaient euthanasiés dans les 2 semaines suivant le diagnostic. Le pronostic était d'autant plus sombre que l'anémie était associée à d'autres cytopénies (neutropénie, thrombocytopénie) (COTTER, 1979). Par ailleurs, les cas d'aplasie médullaire décrits par WEISS (2006 b) avaient tous conduit à l'euthanasie dans les 2 semaines suivant le diagnostic.

### 2.3.2 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'infection par le virus de l'immunodéficience féline

#### 2.3.2.1 Traitement

Aucun traitement spécifique étiologique n'existe à ce jour (HOSIE *et al.*, 2009). Comme nous l'avons exposé au cours de la **partie 3.2** de la **Deuxième Partie**, l'anémie retrouvée chez les **patients en phase symptomatique** est essentiellement la conséquence des infections opportunistes, des tumeurs et des maladies à médiation immune se développant au cours de cette phase (WALKER et CANFIELD, 1996). La prise en charge de l'anémie reposera donc essentiellement sur le traitement de ces maladies.

Plusieurs auteurs rapportent l'utilisation de **GM-CSF recombinant humain** (rhGM-CSF), de **G-CSF recombinant humain** (rhG-CSF) et d'**EPO recombinante humaine** (rhEPO) dans la prise

en charge des anémies et des cytopénies des chats en **phase asymptomatique** (ARAI *et al.*, 2000 ; PHILLIPS *et al.*, 2005).

L'utilisation de **rhGM-CSF** entraîne une **augmentation de la numération leucocytaire** (granulocytes neutrophiles, lymphocytes, granulocytes éosinophiles, monocytes) **sans augmentation de la numération érythrocytaire**. De plus, elle s'accompagne d'une **augmentation de la charge virale** et du **développement d'anticorps** anti-rhGM-CSF chez certains chats, son **utilisation est donc déconseillée** par les auteurs (ARAI *et al.*, 2000). De même l'administration de **rhG-CSF** entraîne la formation d'anticorps neutralisants à long terme et ne doit pas être utilisé (PHILLIPS *et al.*, 2005).

ARAI *et al.* (2000) ont rapporté l'utilisation **d'EPO** à la dose de 100 UI/kg 3 fois par semaine. Les auteurs constataient une **augmentation de l'hémoglobémie, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire** mais aussi une discrète augmentation de la numération des leucocytes (neutrophiles et / ou lymphocytes) et ce sans développement d'anticorps ni **augmentation de la charge virale**. L'EPO pourrait ainsi être utilisée chez les chats anémiés infectés par le FeLV. Cependant cette étude ne portait que sur un petit nombre d'individu (4 chats) et évaluait les conséquences du traitement à très court terme (2 semaines).

#### 2.3.2.2 Pronostic

L'**infection par le FIV** est une **infection chronique incurable** à ce **jour** (HOSIE *et al.*, 2009). A notre connaissance, aucune étude ne précise si les anémies observées chez ces patients sont intermittentes ou persistantes. Le pronostic des anémies observées au cours de la phase symptomatique dépend probablement de la maladie sous-jacente.

### 2.3.3 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'infection par le Parvovirus félin

#### 2.3.3.1 Traitement

Il n'existe **pas de traitement spécifique**. Un **traitement symptomatique** doit être mis en place afin de lutter contre la déshydratation, les troubles électrolytiques, les troubles acido-basiques, et les surinfections bactériennes (TRUYEN *et al.*, 2009 ; LAMM et REZABEK, 2008).

#### 2.3.3.2 Pronostic

La parvovirose féline est une **maladie virale aiguë**, deux issues sont possibles : soit l'animal meurt rapidement, soit il guérit et est blanchi (KURTZMANN *et al.*, 1989). Dans ce cas,

**l'aplasie** ou **l'hypoplasie médullaire** liée à l'infection est **réversible** et la moelle osseuse retrouve ses capacités de production en une semaine environ (HARVEY, 2012)

## 2.3.4 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à une histoplasmosse disséminée

### 2.3.4.1 Traitement

La prise en charge de l'anémie repose sur le **traitement de l'histoplasmosse**. Chez le chat, la molécule de choix est **l'itraconazole**. Cet antifongique est administré à la dose de **10mg/kg per os 1 à 2 fois par jour** pendant au moins **4 à 6 mois** (le traitement doit être poursuivi à minima pendant les 2 mois suivant la rémission clinique) (BRÖMEL et SYKES, 2005). L'administration de kétoconazole, d'itraconazole ou de flucaconazole seul ou en association avec de l'amphotéricine B est également utilisée avec succès (HARMEET *et al.*, 2012).

### 2.3.4.2 Pronostic

Le pronostic vital est bon à réservé en fonction de l'avancement de la maladie et de la réponse au traitement (BRÖMEL et SYKES, 2005). Dans une étude portant sur 8 chats atteints d'histoplasmosse traités avec succès par de l'itraconazole pendant plusieurs mois, **l'anémie normocytaire normochrome** (anomalie hématologique la plus fréquente avant la mise en place du traitement) **était résolue dès le 30<sup>ème</sup> jour suivant mise en place du traitement**, l'hémogramme était toujours normal 3 mois plus tard (HODGES *et al.*, 1994).

Le **pronostic est difficile à établir pour les rares cas de pancytopénie décrits**. Aucun traitement n'est mis en place (refus des propriétaires) dans le cas décrit par GABBERT *et al.* (1984) et l'évolution clinique du cas décrit par HARMEET *et al.* (2012) n'est pas connue.

Le traitement des anémies centrales secondaires aux infections est donc basé sur le traitement de la pathologie sous-jacente. Le pronostic de l'anémie est bon lorsque traitement permet une guérison (parvovirose, histoplasmosse). Il est plus réservé lors d'infection par un rétrovirus félin (FIV, FeLV) : ces affections chroniques sont incurables à ce jour.

## 2.4 Traitement et pronostic des anémies centrales auto-immunes

Les traitements de l'**aplasie érythrocytaire sélective auto-immune** et des **anémies hémolytiques à médiation immune non régénératives** sont tous deux basés sur l'utilisation d'**immunosuppresseurs**, ils seront donc décrits conjointement. L'emploi de corticostéroïdes à dose immunosuppressive, de cyclosporine A et de cyclophosphamide est décrit (STOKOL et BLUE, 1999 ; VIVIANO et WEBB, 2011).

### 2.4.1 Traitement des anémies centrales auto-immunes

Dans l'étude de STOKOL et BLUE (1999), les individus étaient réfractaires lorsqu'ils étaient traités uniquement avec des glucocorticoïdes. L'**association des glucocorticoïdes au cyclophosphamide** à des doses immunosuppressives semblait donner de meilleurs résultats. La plupart des chats montraient une **augmentation de l'hématocrite dans les 1,5 à 4 semaines suivant la mise en place du traitement** et une **résolution de l'anémie en 3 à 5 semaines**.

L'utilisation de **cyclosporine A** est également décrite (STOKOL et BLUE, 1999 ; VIVIANO et WEBB, 2011) **en combinaison ou non avec des glucocorticoïdes**. Dans l'étude de VIVIANO et WEBB (2011), l'utilisation de **glucocorticoïdes en association avec de la cyclosporine A** permettait une **rémission clinique en 15 à 51 jours** chez l'ensemble des animaux traités, ce délai d'action nécessitait néanmoins souvent la mise en place de thérapeutique d'urgence (transfusion sanguine).

En raison des effets secondaires associés à ces thérapies immunosuppressives, le protocole de traitement doit ensuite être adapté à chaque patient. McCULLOUGH (2003) a néanmoins établi des protocoles plus précis dans le cadre du traitement des anémies hémolytiques à médiation immune. Ils sont basés sur l'utilisation conjointe de prednisone, de cyclophosphamide et de cyclosporine A :

- La **prednisone** est utilisée initialement à la dose de **2mg/kg per os 2 fois** par jour jusqu'à ce que l'hématocrite soit stable ou augmente, et ce pendant au moins 2 semaines. La dose peut ensuite être diminuée de 25 % toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement. Les paramètres hématologiques du patient doivent être vérifiés à chaque modification de doses afin de prévenir une rechute. Si l'hématocrite a diminué, la dose doit être re-augmentée (McCULLOUGH, 2003),

- Le **cyclophosphamide** est utilisé initialement soit à la dose de **200 mg/m<sup>2</sup>** soit à la dose de **50mg/m<sup>2</sup> 4 jours sur 7 chaque semaine par voie intraveineuse ou per os** jusque l'hématocrite augmente de façon significative. Il est déconseillé d'utiliser cette molécule plus de 4 à 6 semaines (McCULLOUGH, 2003),
- La **cyclosporine A** est utilisée à la dose de **10mg/kg une à deux fois par jour**. L'administration de cyclosporine A peut être arrêtée lorsque le patient est en rémission depuis au moins 2 semaines (McCULLOUGH, 2003).

### 2.4.2 Pronostic des anémies centrales auto-immunes

Dans l'étude de STOKOL et BLUE (1999), l'ensemble des individus montraient une **augmentation de l'hématocrite dans les 1,5 à 4 semaines suivant la mise en place de la thérapie immunosuppressive et une résolution de l'anémie en 3 à 5 semaines**. Des cas de **rechutes** ont néanmoins été décrits dans 4 cas sur 7, notamment lorsque le traitement était modifié ou arrêté. Le suivi des 2 autres cas n'avait pas pu être réalisé.

Dans l'étude de VIVIANO et WEBB (2010), l'utilisation de cyclosporine A associée à des glucocorticoïdes entraînait une rémission après une médiane de 31 jours. La thérapie était arrêtée ou la posologie diminuée dans 7 cas sur 8. Sur ces 7 cas, 2 étaient maintenus en rémission et 5 rechutaient. Ces rechutes répondaient néanmoins aux modulations du traitement.

Nous présenterons dans la prochaine partie le traitement et le pronostic des anémies centrales secondaires à une dysendocrinie, là aussi le traitement est chronique et doit être adapté à chaque individu.

## 2.5 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires aux dysendocrinies

Lors de dysendocrinies, les anémies centrales observées sont secondaires à un déficit en facteurs de stimulation de l'érythropoïèse (cf. **partie 5** de la **Deuxième Partie**). L'apport exogène de ces facteurs permet généralement de prendre en charge l'anémie.

### 2.5.1 Anémies centrales secondaires à une insuffisance rénale chronique

Comme nous l'avons illustré au cours de la **partie 6.1.2** de la **Deuxième Partie**, les anémies centrales retrouvées chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sont

multifactorielles. Elles sont essentiellement la conséquence d'une **diminution de la synthèse d'EPO par le rein**. Une **anémie des maladies inflammatoires chroniques** ou une **anémie ferriprive** peuvent néanmoins être retrouvées chez ces patients.

Il est important de faire la distinction entre ces différentes entités car la **prise en charge thérapeutique** est **différente** (LANKHORST et WISH, 2010). La démarche diagnostique permettant de les distinguer a déjà été exposée **partie 1.6** de la **Troisième Partie**. Nous présenterons ici le traitement à mettre en place lors d'**anémie secondaire à un déficit de synthèse en EPO par le rein**.

#### 2.5.1.1 Décision thérapeutique

En raison de ces effets secondaires (cf. **partie 2.5.1.4**), l'administration d'**EPO** est **réservée** aux patients à un **stade d'insuffisance rénale avancé** et pour lesquels l'**anémie** a des **conséquences** sur la **qualité de vie** (POLZIN, 2011). Diverses EPO recombinantes sont disponibles.

#### 2.5.1.2 Présentation des EPO recombinantes

L'**époïétine β** et la **darbéoétine α** sont des **EPO recombinantes humaines (rHuEPO)** dont l'utilisation est décrite chez le chat (CHALHOUB *et al.*, 2011). Elles sont caractérisées par des degrés de glycosylation différents : la clairance de ces molécules est d'autant plus faible que le degré de glycosylation est important (LANGSTON *et al.*, 2003).

La **darbéoétine α**, hautement glycosylée, est ainsi caractérisée par un temps de demi-vie plus long que celui de l'**époïétine β** (LANGSTON *et al.*, 2003). Chez le chien, la darbéoétine α a un temps de demi-vie presque 3 fois plus long (25h pour la darbéoétine α contre 7,2h pour l'époïétine β) (CHALHOUB *et al.*, 2011). La **darbéoétine α** est ainsi généralement préférée pour son rythme d'administration moins contraignant (LANGSTON *et al.*, 2003).

L'**EPO féline** partage une **homologie** de **83,3%** avec ces **EPO recombinantes humaines**, cette absence d'homologie complète peut être responsable de la formation d'anticorps anti-EPO (cf. **partie 2.5.1.4**) (CHALHOUB *et al.*, 2011).

Une **EPO recombinante féline rfEPO** a été produite mais **n'est pas commercialisée** à ce jour. De plus RANDOLPH *et al.* (2004) ont montré que l'utilisation de rfEPO à long terme (12 mois de traitement) est **également associée au développement anticorps anti-rfEPO** chez certains chats (8 individus sur 26).

#### 2.5.1.3 Protocole d'administration des EPO recombinantes

Quelle que soit la molécule choisie, la thérapie à base de rhuEPO comprend une **phase d'induction** et une **phase de maintien**.

#### 2.5.1.3.1 Phase d'induction

Elle débute :

- soit par l'administration d'**époïétine  $\beta$**  à la dose de **100UI/kg** en sous-cutané 3 fois par semaine (CHALHOUB *et al.*, 2011),
- soit par l'administration de **darbépoétine  $\alpha$**  à la dose de **1 $\mu$ g/kg** (CHALHOUB *et al.*, 2011) à **1,5 $\mu$ g/kg** (POLZIN, 2011) en sous-cutané 1 fois par semaine.

Cette phase doit être **poursuivie jusqu'à** atteindre un **hématocrite de 22%** (POLZIN, 2011) à **25%** (CHALHOUB *et al.*, 2011) selon les auteurs. Elle **dure en moyenne 2 à 8 semaines** (CHALHOUB *et al.*, 2011 ; POLZIN, 2011).

#### 2.5.1.3.2 Phase de maintien

La phase d'induction est suivie par une phase de maintien caractérisée par une **diminution des doses de 20 à 25 %** par rapport aux doses administrées lors de la phase d'induction et une **diminution de la fréquence d'administration** : toutes les 2 semaines pour la darbépoétine  $\alpha$  et 2 fois par semaine pour l'époïétine  $\beta$  (CHALHOUB *et al.*, 2011).

Une **supplémentation en fer** doit être entreprise tout au long de la thérapie en raison du risque d'anémie ferriprive. Elle repose sur l'**administration de fer dextran** à la dose de 50mg/animal par voie intramusculaire une fois par mois ou sur l'**administration de sulfate de fer** à la dose de 10-20mg/animal une fois par jour par voie orale (CHALHOUB *et al.*, 2011).

Un **suivi clinique et paraclinique** doit être réalisé **tout au long de l'hormonothérapie** à une fréquence d'**au moins une fois par semaine au cours de la phase d'induction** et **tous les 1 à 3 mois au cours de la phase de maintien**. Ce suivi permet de suivre l'efficacité de l'hormonothérapie et de surveiller l'apparition des complications décrites ci-dessous (CHALHOUB *et al.*, 2011).

#### 2.5.1.4 Complications secondaires à l'administration d'EPO recombinantes

Les principaux effets secondaires décrits sont l'apparition **d'une anémie réfractaire**, d'une **hypertension systémique** ou d'une **polycythémie**.

##### 2.5.1.4.1 Anémie réfractaire secondaire à une hypoplasie ou une aplasie érythrocytaire

L'**utilisation prolongée de rHuEPO** peut entraîner la **formation d'anticorps** rendant à la fois inefficaces la **rHuEPO** et l'**EPO endogène**. Aucun test ne permet à l'heure actuelle de les détecter, cependant en l'absence de cause évidente d'échec thérapeutique, l'emploi de doses

croissantes de rHuEPO sans augmentation de l'hématocrite suggère fortement le développement d'anticorps (POLZIN, 2011).

Si tel est le cas, la thérapie doit immédiatement être stoppée car les anticorps interfèrent à la fois avec la rHuEPO utilisée et l'EPO endogène, entraînant ainsi une aggravation de l'anémie (LANGSTON *et al.*, 2003).

L'arrêt immédiat de l'hormonothérapie permet une diminution progressive du titre en anticorps. On peut alors espérer un retour à degré d'érythropoïèse similaire à celui présent avant la mise en place du traitement (POLZIN, 2011).

#### 2.5.1.4.2 Hypertension systémique

Cette hypertension artérielle est retrouvée chez 40 à 50 % des chats traités, sa cause restait indéterminée (COWGILL *et al.*, 1998).

#### 2.5.1.4.3 Polycythémie

Elle correspond à une augmentation significative du nombre d'érythrocytes, au-delà des valeurs usuelles. Les doses d'EPO administrées doivent alors être diminuées (COWGILL *et al.* 1998, LANGSTON *et al.*, 2003).

#### 2.5.1.5 Pronostic

Le **pronostic** des anémies centrales chez les patients insuffisants rénaux est variable en fonction du **mécanisme pathogénique sous-jacent** (anémie des maladies inflammatoires chroniques, carence en fer, ou diminution de la synthèse d'EPO par le rein). La **diminution de production d'EPO par le rein est irréversible** et **s'aggrave avec l'évolution de la maladie** (COWGILL *et al.*, 1998 ; LANGSTON *et al.*, 2003).

### 2.5.2 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à une hypothyroïdie

#### 2.5.2.1 Traitement

Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur l'administration d'hormones thyroïdiennes. De la **L-thyroxine** est administrée à la dose initiale de **0,05 à 0,1 mg par jour et par animal**. Cette posologie est **à moduler en fonction de l'évolution clinique** (GUNN-MOORE, 2005).

### 2.5.2.2 Pronostic

Très peu de cas d'hypothyroïdie sont rapportés chez le chat. Aucune étude ne précise si l'anémie présente chez les chats hypothyroïdiens se résout après la mise en place du traitement. Chez l'Homme, l'anémie est réversible (HARVEY, 2012).

Les anémies centrales secondaires aux dysendocrinies sont secondaires à un défaut de stimulation de l'érythropoïèse (cf. [partie 5](#) de la [Deuxième Partie](#)). Leur traitement repose sur le même principe à savoir sur une administration d'hormones exogènes.

Nous verrons par la suite que le traitement des anémies centrales d'origine toxique ou médicamenteuse est à contrario généralement basé sur un arrêt de l'administration de molécules inhibant l'érythropoïèse.

## **2.6 Traitement et pronostic des anémies centrales d'origine toxique et médicamenteuse**

Nous présenterons dans cette partie le traitement et le pronostic des anémies centrales secondaires à l'administration de médicaments (azathioprine, albendazole, chloramphénicol, molécules de chimiothérapie), aux intoxications au plomb et à la radiothérapie.

### **2.6.1 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'administration d'azathioprine**

#### 2.6.1.1 Traitement

La prise en charge de l'anémie consiste à **arrêter immédiatement l'administration d'azathioprine** et à **soutenir les fonctions vitales de l'animal** : de multiples transfusions de sanguines peuvent être nécessaires (PAUL *et al.*, 2008).

#### 2.6.1.2 Pronostic

Chez l'Homme, l'aplasie médullaire secondaire à l'azathioprine est réversible en 12 à 25 jours après l'arrêt du traitement (NGO *et al.*, 2011). Il est difficile de statuer chez le chat au vu du faible nombre de cas rapportés.

PAUL *et al.* (2008) ont rapportés deux cas d'aplasie médullaire secondaires à l'administration d'azathioprine à la dose de 12 à 12,5mg/kg/j pendant 2 semaines : un chaton sur deux a survécu, cependant ces individus avaient été contaminés par *Mycoplasma felis* au cours d'une transfusion sanguine (réalisée suite à l'aplasie médullaire). Une augmentation de l'hématocrite avait été détectée dès le 19<sup>ème</sup> jour suivant l'arrêt du traitement chez l'individu qui a survécu. Le second est mort sans qu'aucune réticulocytose ne soit détectée sur l'hémogramme avant le décès (39 jours après l'arrêt du traitement).

BEALE *et al.* (1992) ont rapporté un cas de pancytopenie après l'administration de 2,2mg/kg d'azathioprine un jour sur deux pendant 6,5 semaines (23 doses), l'individu avait été euthanasié 5 jours après l'arrêt du traitement en raison de l'absence d'amélioration clinique.

## 2.6.2 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'administration d'albendazole

Un unique cas d'aplasie médullaire secondaire à l'administration d'albendazole a été décrit par STOKOL *et al.* (1997). Une **résolution clinique** avait été observée dans la **semaine suivant l'arrêt du traitement antiparasitaire** et **l'hémogramme** était normal **un mois plus tard**. Par ailleurs, aucune récurrence n'était décrite après 7 mois de suivi.

## 2.6.3 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'administration de griséofulvine

### 2.6.3.1 Traitement

Le traitement consiste à arrêter immédiatement **l'administration de griséofulvine** et à **soutenir les fonctions vitales de l'animal** (HELTON *et al.*, 1986 ; ROTTMAN *et al.*, 1991).

### 2.6.3.2 Pronostic

Les cas d'aplasie médullaire décrits par ROTTMAN *et al.* (1991) et HELTON *et al.* (1986) ont tous conduit à **l'euthanasie** des animaux en raison de l'absence d'amélioration clinique dans les 10 jours suivant l'arrêt de l'administration de griséofulvine.

## 2.6.4 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'administration de chloramphénicol

Le traitement repose sur l'**arrêt** de l'**administration du chloramphénicol**. Le pronostic est **bon**, une rémission clinique et une normalisation de l'hémogramme et du myélogramme sont observés 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement (WATSON et MIDDLETON, 1978).

## 2.6.5 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires aux intoxications par le plomb

### 2.6.5.1 Traitement

Le traitement de l'anémie repose sur la prise en charge de l'intoxication au plomb. Il consiste :

- à **prévenir** toute **exposition future** en décontaminant ou en changeant d'environnement,
- à **décontaminer l'individu** (via des bains, des lavements, ou des laxatifs) et à **soutenir ses fonctions vitales**,
- à administrer des **chélateurs** (éthylène-diamine-tétra-acétate de calcium (CaEDTA) à la dose de 27,5 mg/kg en sous cutané 4 fois par jour pendant 5 jours puis toutes les 2 à 3 semaines tant que la plombémie reste > 0,2ppm) (KNIGHT et KUMAR, 2003).

### 2.6.5.2 Pronostic

Le pronostic est bon lorsqu'un traitement approprié est mis en place (KNIGHT et KUMAR, 2003), l'**hémogramme** est normal **16 mois après l'exposition au plomb** chez l'ensemble des individus de l'étude de VAN ALSTINE *et al.* (1993).

## 2.6.6 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'utilisation de molécules de chimiothérapie

### 2.6.6.1 Traitement

Il n'existe **pas de traitement spécifique**. L'anémie se résout généralement à l'arrêt de la chimiothérapie et ne nécessite que rarement une prise en charge chez le chat. Une anémie avec un hémocrite inférieur à 20 % doit par ailleurs inciter le clinicien à rechercher des facteurs aggravants. Chez l'Homme, **l'utilisation d'EPO est controversée** car elle augmente la sensibilité des cellules souches aux molécules de chimiothérapie en stimulant leur division (WITHROW et VAIL, 2007).

### 2.6.6.2 Pronostic

Les **cellules souches totipotentes** ne se divisent que toutes les 8 à 10 semaines (HARVEY, 2012), elles sont donc **peu atteintes** par les molécules de chimiothérapie actives sur les cellules en division. L'**aplasie ou l'hypoplasie médullaire** observée est ainsi **réversible** (DOBSON et GORMAN, 1993) : après **élimination de la molécule** de chimiothérapie, les cellules souches hématopoïétiques repeuplent la moelle osseuse en 10 à 14 jours et le compartiment périphérique est repeuplé en 21 jours environ (KEARNS et EWING, 2006).

Il est ainsi conseillé de réaliser régulièrement une **numération formule sanguine** chez tous les patients traités (DOBSON et GORMAN, 1993) et notamment **avant toute nouvelle séance de chimiothérapie**, elle permet de voir si la moelle osseuse a généré suffisamment de cellules matures dans le compartiment sanguin pour subir une nouvelle séance de chimiothérapie. Si les paramètres ne sont pas satisfaisants, une réduction de la dose ou un report de la séance de chimiothérapie doivent être envisagés (MAXWELL et MAHER, 1992). Pour les patients recevant des doses continues de chimiothérapie, une numération formule sanguine doit être réalisée à minima **toutes les deux semaines** (DOBSON et GORMAN, 1993).

## 2.6.7 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à l'utilisation de la radiothérapie

### 2.6.7.1 Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'anémie secondaire à l'utilisation de la radiothérapie. Dans l'étude de HUSBANDS *et al.* (2010) rapportant l'utilisation de la

radiothérapie à champ large chez le chat, les cytopénies observées étaient généralement **peu marquées** et **bien tolérées**, elles ne nécessitaient pas de prise en charge particulière.

Chez l'Homme l'utilisation de **facteurs de croissance** (HGFs) est rapportée mais est **controversée** car ces thérapies **augmentent la sensibilité** de la **moelle osseuse hématopoïétique** aux **radiations** en augmentant le nombre de cellules en division (JEFFERIES *et al.*, 1998).

#### 2.6.7.2 Pronostic

L'**atteinte de la moelle osseuse hématopoïétique** est **réversible** : les cellules des différentes lignées sont renouvelées par les cellules souches irradiées survivantes et les cellules souches avoisinantes (LURIE *et al.*, 2008). La radiothérapie à champ large favorise ce processus en irradiant alternativement les parties crâniale et caudale de l'organisme (AXIAK *et al.*, 2006). Dans l'étude de HUSBANDS *et al.* (2010), les paramètres hématologiques post - traitement (1 à 2 semaines après l'arrêt de la radiothérapie) étaient similaires aux paramètres hématologique pré – traitement (HUSBANDS *et al.*, 2010).

Comme nous l'avons évoqué au cours de la **partie 6.** de la **Deuxième Partie**, la pathogénie des anémies centrales d'origine toxique et médicamenteuse est assez variable. Leur prise en charge est néanmoins toujours basée sur un arrêt du traitement responsable de l'atteinte médullaire (azathioprine, albendazole, griséofulvine, chloramphénicol, chimiothérapie ou radiothérapie) ou sur une élimination du toxique lors d'intoxication au plomb (administration de chélateurs et prévention de l'exposition). Leur traitement est donc peu spécifique.

La chimiothérapie et la radiothérapie sont par ailleurs assez bien tolérées chez le chat. Nous verrons néanmoins dans la prochaine partie que ces traitements doivent être utilisés avec prudence chez les patients anémiés au moment du diagnostic.

## 2.7 Traitement et pronostic des anémies centrales secondaires à des tumeurs

L'administration d'EPO est rapportée chez les patients humains souffrant d'anémie secondaire à un cancer. Son utilisation est décrite chez le chat pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique mais pas dans le cadre de tumeurs (CHILDRESS, 2012).

**Plus spécifiquement**, les **anémies centrales** retrouvées chez ces patients sont généralement la conséquence de **l'anémie des maladies inflammatoires chroniques**, de **carences en fer secondaires à des saignements chroniques** ou des **protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie** mis en place conjointement. Le traitement et le pronostic de ces anémies ont déjà été exposés dans les parties correspondantes.

Nous traiterons ici plus spécifiquement des anémies secondaires aux **hématosarcomes**, aux **syndromes myélodysplasiques**, et aux **leucémies** car leur pathogénie est différente (GROTTO, 2008) et leur traitement plus spécifique.

### 2.7.1 Traitement des anémies centrales secondaires aux hémopathies malignes

La prise en charge des anémies centrales secondaires aux hémopathies malignes repose sur le traitement de la pathologie tumorale.

#### 2.7.1.1 Traitement des hématosarcomes pouvant être associés à une myéloptisie

Le traitement des anémies centrales secondaires à une myéloptisie par un hématosarcome (myélome multiple, plasmocytome, histiocytoses, lymphome, mastocytome) repose sur le traitement de la pathologie tumorale sous-jacente à l'aide de protocole de **chimiothérapie** et/ou de **radiothérapie** (WITHROW et VAIL, 2007).

#### 2.7.1.2 Traitement des syndromes myélodysplasiques

Chez le chat, le traitement des anémies secondaires aux syndromes myélodysplasiques est un traitement **symptomatique**, il repose notamment sur la réalisation régulière de **transfusions sanguines** (JUOPPERI et DEHEER, 2004).

D'autres traitements plus spécifiques sont décrits chez l'Homme ou le chien : ils reposent sur l'utilisation de facteurs de croissance, de chimiothérapie, de glucocorticoïdes, ou de greffe de moelle osseuse.

#### 2.7.1.2.1 Traitement par les facteurs de croissance hématopoïétiques (HGFs)

BOONE *et al.* (1998) ont rapporté l'utilisation d'EPO recombinante humaine et de prednisone chez un chien atteint de syndrome myélodysplasique avec prédominance érythroïde (MDS-Er) et présentant une anémie sévère (hématocrite de 10% au moment du diagnostic). L'emploi de ce protocole avait permis une rémission clinique de 30 mois et une normalisation de l'hématocrite en 8 semaines. L'utilisation d'EPO est également décrite chez l'Homme dans la prise en charge de l'anémie secondaire aux syndromes myélodysplasiques, cependant seuls 20% des patients répondent à cette thérapie. Selon les auteurs, l'utilisation conjointe de G-CSF et d'EPO pourrait avoir un effet synergique et augmenter le taux de succès (GANSER et KARTHAUS, 1997)

#### 2.7.1.2.2 Traitement par le danazol

Le danazol est un glucocorticoïde. Son utilisation est décrite chez l'Homme, une étude a montré une amélioration de l'anémie et des thrombocytopénies dans environ 50 % des cas. Cependant les thrombocytopénies observées étaient probablement auto-immunes (HOHENHAUS, 2005).

#### 2.7.1.2.3 Chimiothérapie

Divers protocoles de chimiothérapie sont décrits. Ils sont généralement basés sur l'utilisation **d'hydroxyurée** ou de **décitabine**. Cependant l'aplasie médullaire provoquée par ces molécules est problématique en raison des cytopénies déjà présentes avant la mise en place du traitement (HOHENHAUS, 2005).

#### 2.7.1.2.4 Greffe de moelle osseuse

Chez l'Homme la **greffe de moelle osseuse** est le seul traitement potentiellement curatif mais son utilisation en médecine vétérinaire en est à un stade expérimental. Nous verrons par la suite que cette approche thérapeutique a déjà été employée chez des chats atteints de leucémie aiguë myéloïde.

### 2.7.1.3 Traitement des leucémies

La prise en charge des anémies est différente en fonction du caractère aiguë ou chronique de la leucémie.

#### 2.7.1.3.1 Leucémies aiguës

En médecine vétérinaire, le traitement repose généralement sur une **chimiothérapie** associée à un **traitement symptomatique** avec la mise en place d'un **soutien nutritionnel** (alimentation assistée via une sonde d'oesophagostomie par exemple), d'une **fluidothérapie**, d'une **antibiothérapie à large spectre** et de la **réalisation de transfusions sanguines**.

Lors de **leucémie aiguë lymphocytaire**, la mise en place d'un protocole de chimiothérapie comparable à ceux utilisés lors de lymphome et contenant de la **doxorubicine** est préconisée.

Lors de **leucémie aiguë myéloïde**, un protocole basé sur l'utilisation de **cytosine arabinoside** en association avec des **anthracyclines** est mieux adapté car il pourrait favoriser la **différenciation des blastes**. Cependant les leucémies aiguës myéloïdes répondent rarement aux protocoles de chimiothérapie.

De plus la **myélosuppression** provoquée par ces protocoles est problématique en raison des cytopénies déjà présentes avant mise en place traitement. L'utilisation d'**HGFs recombinant humain** pourrait stimuler la production de cellules par la moelle osseuse « normale » restante mais leur utilisation lors de leucémies n'est pas encore décrite en médecine vétérinaire à notre connaissance (DOBSON et MORRIS, 2006).

En médecine humaine, la réalisation d'une **greffe de moelle osseuse** est le traitement de choix, cependant cette technique en est encore à un stade expérimental dans l'espèce féline.

Son utilisation a été rapportée en 1986 par RASKIN *et al.* chez un chat de 2 ans souffrant de LAM-M6er. La réalisation d'une greffe de moelle osseuse allogénique après un protocole de chimiothérapie (cytosine arabinoside) et une irradiation corporelle totale avait permis une survie de seulement 72 jours après la greffe. Cette technique a de nouveau été expérimentée par GASPER *et al.* (1996) chez un chat de 2 ans également atteint de LAM-M6er. La réalisation de 3 greffes de moelle osseuse provenant d'un chat sain issu de la même portée avait permis une survie de plus de 4 ans après le diagnostic. Cependant le protocole utilisé était extrêmement lourd. Un protocole de chimiothérapie (busulfan) suivi de 3 irradiations corporelles totales, de 3 greffes de moelle osseuse, d'une dizaine de transfusions sanguines, et de l'utilisation d'EPO et de G-CSF avaient nécessité une hospitalisation de 72 jours. Malgré des résultats encourageants, les greffes de moelle osseuse paraissent difficilement réalisables en médecine vétérinaire à ce jour.

### 2.7.1.3.2 Leucémies chroniques

Comme nous l'avons exposé au cours de la **partie 1.7.3** le diagnostic d'une leucémie chronique est souvent une découverte fortuite au cours d'un examen hématologique de routine. La **plupart des patients sont asymptomatiques**, aucun traitement particulier n'est alors préconisé. Un suivi hématologique régulier est néanmoins fortement recommandé (DOBSON et MORRIS, 2006).

**Chez les patients symptomatiques**, un traitement de soutien associé à un protocole de chimiothérapie doit être mis en place. Ces protocoles sont basés sur l'utilisation de chlorambucil et de prednisone lors de leucémie lymphocytaire aiguë et sur l'utilisation d'hydroxyurée et de busulfan lors de leucémie chronique myéloïde. Le but du traitement est d'obtenir une rémission clinique, lorsque cet objectif est atteint le protocole doit être poursuivi avec les doses minimales efficaces (DOBSON et MORRIS, 2006).

## 2.7.2 Pronostic des anémies centrales secondaires aux hémopathies malignes

Le pronostic des anémies centrales secondaires aux hémopathies malignes dépend du pronostic de la pathologie tumorale sous-jacente. Nous présenterons donc dans cette partie le pronostic des hématosarcomes (associés à une myéloptisie), des syndromes myélodysplasiques et des leucémies.

### 2.7.2.1.1 Pronostic des hématosarcomes associés à une myéloptisie

Les hématosarcomes associés à une myéloptisie chez le chat ont pour point commun un mauvais pronostic. Le **myélome multiple** aboutit généralement à la mort des individus en moins de 4 mois. L'infiltration de la moelle osseuse lors de **lymphome** (stade V), de **mastocytome** ou de **plasmocytome** est également associée à un mauvais pronostic (WITHROW et VAIL, 2007). Enfin les 3 cas **d'histiocytoses** rapportés par KRAJE *et al.* (2001) ont tous conduit à l'euthanasie dans les semaines suivant le diagnostic.

### 2.7.2.1.2 Pronostic des syndromes myélodysplasiques

**Quatre issues** sont possibles lors de **syndromes myélodysplasiques** (HOHENHAUS, 2005) :

- Une **progression en leucémie**, cette évolution est observée dans environ 20 % des cas en médecine humaine,
- Une **guérison** spontanée ou secondaire au traitement,
- Une **forme chronique**, l'animal vit avec la maladie qui est compensée,

- Une **mort** secondaire aux cytopénies et à leurs complications.

En **médecine humaine**, la classification de GREENBERG *et al.* (2012) permet de définir **5 catégories pronostiques pour les syndromes myélodysplasiques**, aucune étude comparable n'a été conduite en médecine vétérinaire à notre connaissance.

Chez le chat, le **pronostic** reste **sombre** avec des patients survivant typiquement de quelques jours à quelques mois, cependant le pronostic varie en fonction du type de syndrome myélodysplasique et de la sévérité des cytopénies associées. Un nombre de blastes plus faible et des cytopénies discrètes à modérées semblent associées à des durées de survie plus longue (JUOPPERI et DEHEER, 2004). Dans l'étude de HISASUE *et al.* (2001), les chats atteints d'anémie réfractaire avaient une médiane de survie de  $5 \pm 25$  mois, alors que les chats atteints d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transition avaient une médiane de survie de  $2 \pm 2$  mois. Dans l'étude de BLUE *et al.* (1988) (étude portant sur 60 chats) 85% des individus étaient morts ou euthanasiés dans la semaine suivant le diagnostic.

#### 2.7.2.1.3 Pronostic des leucémies

Le **pronostic** des **leucémies aiguës** est assez **sombre** avec des durées de survie allant de **1 à 7 mois** pour les **leucémies aiguës lymphoïdes** et de **2 à 10 semaines** pour les **leucémies aiguës myéloïdes**.

Le **pronostic** des **leucémies chroniques** est mal connu chez le chat, elles sont néanmoins caractérisées par une **évolution clinique plus lente**. Le pronostic des **leucémies myéloïdes chroniques** est plus **sombre** que celui des leucémies lymphoïdes chroniques avec l'évolution potentielle en quelques mois vers une **transformation aiguë** (*acutisation*) responsable d'une forme de leucémie rapidement mortelle (DOBSON et MORRIS, 2006 ; WITHROW et VAIL, 2007).

Le **diagnostic étiologique** de l'**anémie** repose à la fois sur un recueil précis de l'**anamnèse** et des **commémoratifs** (statut vaccinal, régime alimentaire, administration récente de médicaments...) et sur un **examen clinique** complet permettant à la fois de mettre en évidence les **signes cliniques de l'anémie** et les **symptômes plus spécifiques de la maladie sous-jacente**. Les **examens complémentaires** à réaliser sont alors choisis en fonction du bilan anamnestico-clinique. Les **informations** fournies par l'**hémogramme**, le **frottis sanguin** et le **myélogramme** permettent de réduire le diagnostic différentiel mais aboutissent **rarement** à un **diagnostic étiologique** de l'anémie. Il appartient alors au clinicien de réaliser les examens complémentaires nécessaires à l'identification de la cause de l'anémie.

Cette démarche permet parfois de mettre en place un **traitement spécifique**, le **pronostic** de l'anémie est alors étroitement lié aux possibilités thérapeutiques :

- Le traitement de l'anémie des maladies inflammatoires chroniques et des anémies centrales secondaires à des infections ou des tumeurs repose sur le traitement de la pathologie sous-jacente, le pronostic est bon lorsque cette dernière peut être traitée.
- Le traitement des anémies secondaires à une carence est basé sur un traitement étiologique de la carence et/ou sur une supplémentation, leur pronostic est généralement bon.
- Les anémies centrales auto-immunes répondent aux thérapies immunosuppressives. Des traitements à long terme devant être modulés en fonction de l'évolution clinique de chaque patient sont cependant nécessaires.
- La prise en charge des anémies secondaires à une diminution de synthèse d'EPO par le rein repose sur l'administration d'EPO recombinante. Cette thérapie n'est néanmoins pas dénuée d'effets secondaires et doit être réservée aux patients à un stade avancé d'insuffisance rénale chronique. Les anémies secondaires à l'hypothyroïdie sont anecdotiques chez le chat, leur traitement repose probablement comme chez l'Homme sur l'administration d'hormones thyroïdiennes.
- Enfin le traitement des anémies centrales d'origine toxique et médicamenteuse est peu spécifique et est basée sur l'arrêt de l'administration du médicament ou sur une élimination du toxique responsable de l'atteinte médullaire. Le pronostic est très variable.

Lorsqu'aucun traitement étiologique ne peut être mis en place, un **traitement symptomatique** (transfusion sanguine, administration d'Oxyglobin®) peut toujours être réalisé. Ces thérapies ne peuvent néanmoins pas être envisagées à long terme (cf. **partie 4.** de la **Première Partie**).

# CONCLUSION

Nous avons pu montrer tout au long de ce travail que l'**étiopathogénie des anémies centrales** est **extrêmement variée** chez le chat. L'**anémie des maladies inflammatoires chroniques** est la plus **importante** à retenir car elle se développe dans de nombreux contextes cliniques et doit être considérée comme un facteur aggravant au cours des maladies induisant elles même une anémie. De plus, elle illustre la **complexité** et la **diversité** des **mécanismes** souvent impliqués dans la pathogénie des anémies centrales.

La démarche clinique permettant d'aboutir à un **diagnostic étiologique** de l'anémie repose sur un recueil précis de l'**anamnèse** et des **commémoratifs** mais aussi sur un **examen clinique** complet. Les informations fournies par le **bilan anamnestic-clinique**, l'**hémogramme**, le **frottis sanguin** et le **myélogramme** ne sont que rarement suffisamment spécifiques pour aboutir à un diagnostic étiologique. Elles permettent néanmoins de réduire le diagnostic différentiel. Le praticien doit alors réaliser les examens complémentaires qu'il juge nécessaire à l'identification de la cause de l'anémie.

Cette démarche permet parfois de proposer un **traitement spécifique**. En raison de l'arsenal thérapeutique réduit dans l'espèce féline en comparaison de l'Homme ou du chien, la prise en charge de certaines anémies centrales reste frustrante à ce jour. Le **pronostic** est ainsi extrêmement **variable** en fonction de l'étiologie. En l'absence de traitement spécifique, un **traitement symptomatique** de l'anémie (transfusion sanguine, oxyglobin®) peut être envisagé mais ne constitue cependant pas une solution à long terme. L'utilisation de greffe de moelle osseuse et le développement d'une EPO recombinante féline pourrait offrir dans l'avenir de nouvelles options thérapeutiques.

# BIBLIOGRAPHIE

- ABELLA-BOURGES, TRUMEL C, CHABANNE L, DIQUELOU A (2005). Myélogramme et biopsie de moelle osseuse. *EMC-Vétérinaire*, **2**, 74-95
- ABKOWITZ (1991). Retrovirus-induced Feline pure red blood cell aplasia : pathogenesis and response to suramin. *Blood*, **77**(1), 1442-1451.
- ABKOWITZ JL, HOLLY RD, GRANT CK (1987 a). Retrovirus-induced Feline pure red cell aplasia. Hematopoietic progenitors are infected with feline leukemia virus and erythroid burst-forming cells are uniquely sensitive to heterologous complement. *J Clin Invest*, **80**(4), 1056-1063.
- ABKOWITZ JL, OTT RL, HOLLY RD, ADAMSON JW (1987 b). Lymphocytes and antibody in retrovirus-induced feline pure red cell aplasia. *J Natl Cancer Inst*, **78**(1), 135-139.
- AIRD B (2000). Clinical and hematologic manifestations of anemia, *In* : FELDMAN BF, ZINKL JG, JAIN NC. Shalm's veterinary hematology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott-Williams and Wilkins, 140-142
- ANDERSON C, ARONSON I, JACOBS P (2000). Erythropoiesis : Erythrocyte deformability is reduced and fragility increased by iron deficiency. *Hematology*, **4**(5), 457-460.
- ANDREWS GA, CHAVEY PS, SMITH JE (1994). Enzyme-linked immunosorbent assay to measure serum ferritin and the relationship between serum ferritin and nonheme iron stores in cats. *Vet Pathol*, **31**(6), 674-678.
- ARAI M, DARMEN J, LEWIS A, YAMAMOTO JK (2000). The use of hematopoietic growth factors (rhGM-CSF and rhEPO) as a supportive therapy for FIV-infected cats. *Vet Immunol Immunopathol*, **77**, 71-92.
- AXIAK SM, CARRERAS JK, HAHN KA, ENDICOTT MM, PARSHLEY DE, KING GK (2006). Hematologic changes associated with half-body irradiation in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med*, **20**, 1398-1401.
- BACHA WJ, BACHA JLM (2000). Color Atlas of Veterinary Histology. 2<sup>nd</sup> Ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 37-38.
- BAI CS, SAMPSON DA, MORRIS JG, ROGERS QR (1989). Vitamin B-6 requirement of growing kittens. *J Nutr*, **119**(7), 1020-1027.
- BARFIELD D, ADAMANTOS S (2011). Feline blood transfusions A pinker shade of pale. *J Feline Med Surg*, **13**(1), 11-23.
- BARTGES JW (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim*, **42**(2), 669-692.
- BEALE KM (1988). Azathioprine for treatment of immune-mediated diseases of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*, **192**(9), 1316-1318.
- BEALE KM, ALTMAN D, CLEMMONS RR, BOLON B (1992). Systemic toxicosis associated with azathioprine administration in domestic cats. *Am J V Res*, **53**(7), 1236-1240.
- BEEBE AM, GLUCKSTERN TG, GEORGE J, PEDERSON NC, DANDEKAR S (1992). Detection of feline immunodeficiency virus infection in bone marrow. *Vet Immunol Immunopathol*, **35**, 37-49.

- BELLIER S, CORDONNIER N (2010). Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire. *Revue francophone des laboratoires*, **2010**(420), 27-42.
- BLUE JT (1988). Myelofibrosis in cats with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Vet Pathol*, **25**(2), 154-160.
- BLUE JT, FRENCH TW, KRANZ JS (1988). Non-lymphoid hematopoietic neoplasia in cats : a retrospective study of 60 cases. *Cornell veterinarian*, **78**, 21-42.
- BOONE LI, KNAUER KW, STEWART JF, MODIANO JF (1998). Use of human recombinant erythropoietin for treatment of myelodysplastic syndrome with erythroid predominance in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, **213**, 999-1001.
- BOUSCARY D, DE VOS J, GESNU M, JONDEAU K, VIGUIER F, MELLE J *et al.*(1997). Fas/Apo-1 (CD95) expression and apoptosis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, **11**(6), 839-845.
- BRACKER KE, DRELLICH S (2005). Transfusion reactions. *Comp Cont Educ Pract*, **27**(7), 500-512.
- BREUER J, DARBES J, HERMANNNS W, THIELE J (1999). Idiopathic myelofibrosis in a cat and three dogs. *Comp Haematol Int*, **9**, 17-24.
- BRÖMEL C, SYKES J (2005). Histoplasmosis in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract*, **20**(4), 227-232.
- CALLAN MB, RENTKO VT (2003). Clinical application of a hemoglobin-based oxygen-carrying solution. *Vet Clin Small Anim*, **33**(6), 1277-1293.
- CARTER JE, TARIGO JL , VERNAU W, CECERE TE, HOVIS RL, SUTER SE (2008). Erythrophagocytic low-grade extranodal T-cell lymphoma in a cat, *Vet Clin Pathol*, **37**(4), 416-421.
- CHALHOUB S, LANGSTON C, EATROFF A (2011). ANEMIA OF RENAL DISEASE What it is, what to do and what's new. *J Feline Med Surg*, **13**, 629-640.
- CHILDRESS MO (2012). Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *Vet Clin Small Anim*, **42**, 123-155.
- CHRIST-CRAIN M, MEIER C, HUBER P, ZULEWSKI H, STAUB JJ, MÜLLER B (2003). Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. *Hormones(Athens)*, **2**(4), 237-242.
- CHRISTIAN JA, REBAR AH, BOON GD, LOW PS (1993). Senescence of canine biotinylated erythrocytes: increased autologous immunoglobulin binding occurs on erythrocytes aged in vivo for 104 to 110 days. *Blood*, **82** (11);3469-3473.
- CLERMONT T, LEBLANC AK, ADAMS WH, LEBLANC CJ, BARTGES JW (2011). Radiotherapy-induced myelosuppression in dogs : 103 cases (2002-2006). *Vet Comp Oncol*, **10**(1), 24-32.
- CLINKENBEARD KD, COWELL RL, TYLER RD (1987). Disseminated histoplasmosis in cats : 12 cases (1981-1986). *J Am Vet Med Assoc*, **190**, 1445-1448.
- COOK SM, LOTHROP CD (1994). Serum erythropoietin concentrations measured by immunoassay in normal, polycythemic, and anemic dogs and cats. *J Vet Intern Med*, **8**(1), 18-25.
- CORTESE L, PACIELLO O, PAPPARELLA S (2008). Morphological characterization of malignant histiocytosis in a cat (Abstract). *Folia Morpho (Warsz)*, **67**(4), 299-303.

- COTTER SM (1979). Anemia associated with feline leukemia virus infection. *J Am Vet Med Assoc*, **175**(11), 1191-1193.
- COUJARD R, POIRIER J, RACADOT J (1980). Précis d'histologie humaine. Paris, Masson, p187.
- COWELL RL, TYLER RD, MEINKOTH JH (2006), *In* : AUGUST JR. Consultations in feline internal medicine, 5<sup>th</sup> ed. Saint Louis, Elsevier Saunders, 565-573.
- COWGILL ES, NEEL JA, GRINDEM CB (2003). Clinical application of reticulocyte counts in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*, **33**(6), 1223-1244.
- COWGILL LD, JAMES KM, LEVY JK, BROWNE JK, MILLER A, LOBINGIER RT *et al.*(1998). Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *J Am Vet Med Assoc*, **212**,521-528.
- CRESPEAU F (2000). Myélogramme chez le chat. *In* : les indispensables de l'animal de compagnie, Cancérologie. Paris : PMCAC editor, 101-106.
- DA SILVA AC, FAJER AB, DE ANGELIS RC, PONTES MA, GIESBRECHT AM, FRIED R (1959). The domestic cat as laboratory animal for experimental nutrition study. VII. Pyridoxine deficiency. *J Nutr*, **68**(2), 213-229.
- DAVIES C, TROY GC (1996). Deep mycotic infections in cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, **32**, 380-391.
- DAY MJ (2000). Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *In* : FELDMAN BF, ZINKL JG, JAIN NC, editors. Schalm's Veterinary Haematology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 799-806.
- DEAN GA, GROSHEK PM, MULLINS JI, HOOVER EA (1992). Hematopoietic target cells of anemogenic subgroup C versus nonanemogenic subgroup A feline leukemia virus. *J Virol*, **66**(9), 5561-5568.
- DELDAR A. (1998) Blood and bone marrow. *In*: DELLMAN HD, EURELL J, *Textbook of veterinary histology*. 5th ed. Baltimore , Lippincott Williams and Wilkins, 817-834.
- DIBARTOLA SP, RUTGERS HC, ZACK PM, TARR MJ (1987). Clinicopathological findings associated with chronic renal disease in cats : 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc*, **190**(9), 1196-1202.
- DOBSON EV, MORRIS J (2006). Diagnosis and management of leukaemia in dogs and cats. *In practice*, **28**, 21-31.
- DOBSON JM, GORMAN NT (1993). Cancer chemotherapy in small animal practice. Oxford, Blackwell scientific publication, 213p
- DOONG G, KEEN CL, ROGERS Q, MORRIS J, RUCKER RB (1983). Selected features of copper metabolism in the cat. *J Nutr*, **113**(1), 1963-1971.
- DRYDEN MW, RUST MK (1993). The cat flea : biology, ecology and control. *Vet Parasitol*,**52**, 1-19.
- DUBEY JP, HOOVER EA, STROMBERG PC , TOUSSANT MJ (1978). Albendazole therapy for experimentally induced *Paragonimus kellicotti* infection in cats. *Am J Vet Res*, **39**, 1027-1031.
- DUNBAR MD, LYLES S (2013). Hemophagocytic syndrome in a cat with multiple myeloma. *Vet Clin Pathol*,**42**(1),55-60.
- DUNHAM SP, GRAHAM E (2008). Retroviral infections of small animals. *Vet Clin Small Anim*, **38**(4), 879-901.
- ELLIOT J, BARBER PJ (1998). Feline chronic renal failure : clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J Small Anim Pract*, **39**, 78-85.

- FLORES-FIGUEROA E, GUTTIEREZ-ESPINDOLA G, MONTESINOS JJ, ARANA-TREJO RM, MAYANI H (2002). In vitro characterization of hematopoietic microenvironment cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*, **26**(7), 677-686.
- FOSTER AP, SHAW SE, DULEY JA, SHOBOWALE-BAKRE EM, HARBOUR DA (2000). Demonstration of thiopurine methyltransferase activity in the erythrocytes of cats. *J Vet Intern Med*, **14**(5), 552-554.
- FRIEDRICHS KR, YOUNG KM (2008). Histiocytic sarcoma of macrophage origin in a cat: case report with a literature review of feline histiocytic malignancies and comparison with canine hemophagocytic histiocytic sarcoma. *Vet Clin Pathol*, **37**(1), 121-127.
- FUJINO Y, HORIUCHI H, MIZUKOSHI F, BABA K, GOTO-KUSHINO Y, OHNO K *et al.* (2009). Prevalence of hematologic abnormalities and detection of bone marrow infected cells in asymptomatic cats with feline immunodeficiency virus infection. *Vet Microbiol*, **136**, 217-225.
- GABBERT NH, CAMPBELL TW, BEIERMANN RL (1984). Pancytopenia associated with disseminated histoplasmosis in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc*, **20**, 119-122.
- GANSER A, KARTHAUS M (1997). Clinical use of hematopoietic growth factors in the myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*, **26**, 13-27.
- GASPER PW, ROSEN DK, FULTON R (1996). Allogenic marrow transplantation in a cat with acute myeloid leukemia. *J Am Vet Med Assoc*, **208**, 1280-1284.
- GERSHOFF SN, FARAGALLA FF, NELSON DA, ANDRUS SB (1959). Vitamin B-6 deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *Am J Med*, **27**(1), 72-80.
- GERSUK GM, BECKHAM C, LOKEN MR, KIENER P, ANDERSON JE, FARRAND A *et al.* (1998). A role for tumour necrosis factor-alpha, Fas and Fas-Ligand in marrow failure associated with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*, **103**(1), 176-188.
- GIBSON GR, CALLAN MB, HOFFMAN V, GIGER U (2002). Use of a hemoglobin-based oxygen-carrying solution in cats : 72 cases (1998-2000). *J Am Vet Med Assoc*, **221**, 96-102.
- GLEICH S, HARTMANN K (2009). Hematology and serum biochemistry of feline immunodeficiency virus-infected and feline leukemia virus-infected cats. *J Vet Intern Med*, **23**(3), 552-558.
- GRECO SD (2006). Diagnosis of congenital and adult-onset hypothyroidism in cats. *Clin Tech Small Anim Pract*, **21**(1), 40-44.
- GREENBERG PL, TUECHLER H, SCHANZ J, SANZ G, GARCIA-MANERO G, SOLE F *et al.* (2012). Revised international prognosis scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, **120**(12), 2454-2465.
- GREENE CE (2012). Infectious diseases of the dog and cat. 4<sup>th</sup> ed. Saint-Louis, Elsevier Saunders, 1376p
- GRIMES NC, GIORI L, MICHAEL MF (2012). Role of Hcpidin in Iron Metabolism and Potential Clinical Applications. *Vet Clin Small Anim*, **42**, 85-96.
- GRINDEM CB, NEEL JA, JUOPPERI TA (2002). Cytology of bone marrow. *Vet Clin Small Anim*, **32**, 1313-1374.
- GROTTO HZW (2008). Anemia of cancer : an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol*, **25**, 12-21.
- GUNN-MOORE D (2005). Feline endocrinopathies. *Vet Clin Small Anim*, **35**, 171-210.

- HALDANE S, ROBERTS J, MARKS S, RAFFE MR (2004). Transfusion medicine. *Comp Cont Educ Pract*, **26**(7), 502-518.
- HAMILTON RG, KELLY N, GAWRYL MS, RENTKO VT (2001). Absence of immunopathology associated with repeated IV administration of bovine Hb-based oxygen carrier in dogs. *Transfusion*, **41**(2), 219-225.
- HANNA F (2005). Multiple myeloma in cats. *J Feline Med Surg*, **7**, 275-287.
- HANSEN K (2006). Canine and feline transfusion medicine. *Comp Cont Educ Pract*, **27**(7), <https://www.vetlearn.com/veterinary-technician/canine-and-feline-transfusion-medicine> consulté le 31 janvier 2013
- HARMEET KA, KARANVIR SA, TROY GC (2012). Feline histoplasmosis : a retrospective study of 22 cases (1986-2009). *J Am Anim Hosp Assoc* **48**(3), 182-187.
- HART JE (1990). Endocrine pathology of estrogens : species differences. *Pharmac Ther*, **47**, 203-218.
- HARTMANN K (1998). Feline immunodeficiency virus infection : an overview. *Vet J*, **155**(2), 123-137.
- HARTMANN K (2011). Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Vet Immunol Immunopathol*, **143**(3-4), 190-201.
- HARVEY JW. (2012) *Veterinary hematology : A diagnostic guide and color atlas*. St. Louis, Saunders, 368p.
- HELTON KA, NESBITT GH, CARILOLO PL (1986). Griseofulvin toxicity in cats : literature review and report of seven cases. *J Am Anim Hosp Assoc*, **22**, 453-458.
- HENNEN GEORGES (1996). Biochimie humaine : Introduction biochimique à la médecine interne. Bruxelles, De Boeck et Larcier s.a, 784p.
- HILLMAN RS, AULT KA, RINDER HM.(2005) *Hematology in clinical practice*. 4<sup>th</sup> ed. New York , McGraw-Hill Professional, 456p.
- HISASUE M, NISHIGAKI K, KATAE H, YURI K, MIZUNO T, FUJINO Y *et al.* (2000). Clonality analysis of various hematopoietic disorders in cats naturally infected with feline leukemia virus. *J Vet Med Sci*, **62**, 1059-1065.
- HISASUE M, OKAYAMA H, OKAYAMA T, SUZUKI T, MIZUNO T, FUJINO Y *et al.* (2001). Hematologic abnormalities and outcome of 16 cats with myelodysplastic syndromes. *J Vet Med*, **15**, 471-477.
- HODGES RD, LEGENDRE AM, LARRY GA, WILLARD MD, PITTS RP, MONCE K *et al.* (1994). Itraconazole for the treatment of histoplasmosis in cats. *J Vet Intern Med*, **8**, 409-413.
- HOHENHAUS AE (2005). Myelodysplastic syndromes. Small animal and exotics. Proceedings of the North American Veterinary Conference, Volume 19, Orlando, Florida, USA, 8-12 January, 2005. Gainesville; USA, Eastern States Veterinary Association.
- HOSIE MJ, ADDIE D, BELAK S, BOUCRAUT-BARALON C, EGBERING H, FRYMUS T *et al.* (2009). Feline immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*, **11**, 575-584.
- HUSBANDS BD, McNIEL EA, MODIANO JF (2010). Initial evaluation of safety of wide-field irradiation in the treatment of hematopoietic neoplasia in the cat. *Vet radiol ultrasoun*, **51**(6), 688-696.
- HUTSON CA, RIDEOUT BA, PEDERSON NC (1991). Neoplasia associated with feline immunodeficiency virus infection in cats of southern California. *J Am Vet Med Assoc*, **199**, 1357-1362.

- IDE K, SETOGUCHI-MUKAI A, NAKAGAWA T, UETSUKA K, NAKAYAMA H, FUJINO Y *et al.* (2009). Disseminated histiocytic sarcoma with excessive hemophagocytosis in a cat. *J Vet Med Sci*, **71**(6), 817-820.
- JAIN NC (1993). Classification of myeloproliferative disorders in cats using criteria proposed by the animal leukaemia study group : a retrospective study of 181 cases (1969-1992). *Comp Haematol Int*,**3**, 125-134.
- JAIN NC. (1986) *Schalm's veterinary hematology*. 4th ed. Philadelphia: Lea and Febrieger,1221p
- JEFFERIES S, RAJAN B, ASHLEY S, TRAISH D, BRADA M (1998). Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation. *Radiother Oncol*, **48**, 23-27.
- JELKMANN W (1998). Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon cytokine res*, **18**(8), 555-559.
- JELKMANN WE, FANDREY J, FREDE S, PAGEL H (1994). Inhibition of erythropoietin production by cytokines. Implications for the anemia involved in inflammatory states. *Ann N Y Acad Sci*, **718**,300-311.
- JUOPPERI T, DEHEER HL (2004), *In* : COWELL RL. *Veterinary Clinical Pathology Secrets*, 1<sup>st</sup> ed. Saint Louis, Elsevier, 74-79.
- KANEKO JJ, HARVEY JW, BRUSS ML (2008). *Clinical biochemistry of domestic animal*. 6<sup>th</sup> ed. Academic Press Elsevier, Burlington, 928p.
- KEARNS SA, EWING P (2006). Causes of canine and feline pancytopenia. *Comp Cont Educ Pract*, **28**, 122-133.
- KEEL SB, DOTY RT, YANG Z, QUIGLEY JG, CHEN J, KNOBLAUGH S *et al.* (2008). A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science*, **319**(5864), 825-828.
- KNIGHT TE, KUMAR MSA (2003). Lead toxicosis in cats - a review. *J Feline Med Surg*, **5**, 249-255.
- KORMAN RM, HETZEL N, KNOWLES TG, HARVEY AM, TASKER S (2013). A retrospective study of 180 anaemic cats: features, aetiologies and survival data. *J Feline Med Surg*, **15**(2), 81-90.
- KRAJE AC, PATTON CS, EDWARDS DF (2001). Malignant histiocytosis in 3 cats. *J Vet Med Intern*, **15**, 252-256.
- KRICK EL, LITTLE L, PATEL R, SHOFER FS, SORENMO K, CLIFFORD CA (2008). Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996– 2004). *Vet Comp Oncol*, **6**(2), 102-110.
- KUNKLE GA, MEYER DJ (1987). Toxicity of high dose of griseofulvin in cats. *J Am Vet Med Assoc*, **191**(3), 322-323.
- KURTZMANN GJ, PLATANIAS K, LUSTIG L, FRICKHOFEN N, YOUNG NS (1989). Feline parvovirus propagates in bone marrow cultures and inhibits hematopoietic colony formation in vitro. *Blood*, **74**, 71-81.
- LAMM GC, REZABEK GB (2008). Parvovirus infection in domestic companion animals. *Vet Clin Small Anim*, **38**, 837-850.
- LANGSTON CE, REINE JE, KITTRELL D (2003). The use of erythropoietin. *Vet Clin Small Anim*, **33**, 1245-1260.
- LANKHORST CE, WISH JB (2010). Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Reviews*, **24**, 39-47.
- LEBERBAUER C, BOULME F, UNFRIED G, HUBER J, BEUG H, MULLNER EW (2005). Different steroids co-regulate long-term expansion versus terminal differentiation in primary human erythroid progenitors. *Blood*, **105**, 85-94.
- LIN BLACHE J, RYAN K, ARCENEUX K (2011). Histoplasmosis. *Comp Cont Educ Pract*, **33**(3), E1-E11.

- LINENBERGER ML, BEEBE AM, PEDERSEN NC, AZ JL, DANDEKAR S (1995). Marrow accessory cell infection and alterations in hematopoiesis accompany severe neutropenia during experimental acute infection with feline immunodeficiency virus. *Blood*, **85**, 941–951.
- LINENBERGER ML, DENG T (1999). The effects of feline retroviruses on cytokine expression. *Vet Immunol Immunopathol*, **72**, 343-368.
- LURIE DM, KENT MS, FRY MM, THEON AP (2008). A toxicity study of low-dose rate half-body irradiation and chemotherapy in dogs with lymphoma. *Vet Comp Oncol*, **6**(4), 257-267.
- LUTZ H, ADDIE D, BELAK S, BOUCRAUT-BARALONT C, EGBERINCK H, FRYSMUS T *et al.* (2009). Feline leukemia virus ABCD guidelines on management and prevention. *J Feline Med Surg*, **11**(7), 565-574.
- MA Y, FREITAG P, ZHOU J, BRÜNE B, FREDE S, FANDREY J (2004). Thyroid hormone induces erythropoietin gene expression through augmented accumulation of hypoxia-inducible factor-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **287**(3), 600-607.
- MACIEJEWSKY J, SELLERI C, ANDERSON S, YOUNG NS (1995). Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro. *Blood*, **85**(11), 3183-3190.
- MACKEY L, JARRETT W, JARRETT O, LAIRD H (1975). Anemia associated with feline leukemia virus infection in cats (Abstract). *J Natl Cancer Inst*, **54**(1), 209-217.
- MADDISON JE, HAWKE CG, WATSON ADJ (1993). Parameters of lead exposure and clinicopathology of lead toxicity in urban cats. *Aust Vet Pract*, **23**(4), 210-216.
- MAGDALENE RV, BAIN B, LOWENSTEIN L (1962). The effect of chloramphenicol in human bone marrow cultures. *Blood*, **20**, 424-431.
- MAINI RN, TAYLOR PC, SZECHINSKI J, PAVELKA K, BRÖLL J, BALLINT G *et al.* (2006). Double randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*, **54**, 2817-2829
- MALGOR LA, BLANC CC, KLAINER E, IRIZAR SE, TORALES PR, BARRIOS L (1975). Direct effects of thyroid hormones on bone marrow erythroid cells of rat. *Blood*, **45**(5), 671-679.
- MALGOR LA, VALSECIA ME, VERGES EG, DE MARKOWSKY EE (1995). Enhancement of erythroid colony growth by triiodothyronine in cell cultures from bone marrow of normal and anemic rats with chronic renal failure. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*, **45**(2), 79-86.
- MANNING AM (2002). Oxygen therapy and toxicity. *Vet Clin Small Anim*, **32**, 1005-1020.
- MARCONATO L, BETTINI G, GIACOBONI C, ROMANELLI G, CESARI A, ZATELLI A, ZINI E (2008). Clinicopathological features and outcome for dogs with mast cell tumors and bone marrow involvement. *J Vet Intern Med*, **22**, 1001-1007.
- MARI K, MAYNARD L, SANGER A, LEBREUX B, EUN HM (2004). Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and/ feline immunodeficiency virus (FIV). *J Vet Intern Med*, **18**, 477-482.
- MAXWELL MB, MAHER KE (1992). Chemotherapy-induced myelosuppression. *Seminars in Oncology Nursing*, **8**(2), 113-123.

- MCCOWN JL, SPECHT JA (2011). Iron Homeostasis and Disorders in Dogs and Cats : A Review. *J Am Anim Hosp Assoc*, **47**(3), 151-158.
- MCCULLOUGH (2003). Immune-mediated haemolytic anemia : understanding the nemesis. *Vet Clin Small Anim*, **33**(6), 1295-1315.
- MEHMET E, AYBIKE K, GANIDAGLI S, MUSTAFA (2012). Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J*, **59**(3), 213-220.
- MELLOR PJ, HAUGLAND S, MURPHY S, SMITH KC, HOLLOWAY A, ARCHER J *et al.* (2006). Myeloma-Related Disorders in Cats Commonly Present as Extramedullary Neoplasms in Contrast to Myeloma in Human Patients: 24 Cases with Clinical Follow-up. *J Vet Intern Med*, **20**, 1376-1383.
- MERCHAV S, WAGEMAKER G, SOUZA LM, TATARSKY L (1991). Impaired response of myelodysplastic marrow progenitors to stimulation with recombinant haemopoietic growth factor. *Leukemia*, **5**(4), 340-346.
- MILLER S, BAUK TJ (1992). Lead toxicosis in a group of cats. *J Vet Diagn Invest*, **4**, 362-363.
- MORGAN RV, MOORE F, PEARCE LK, ROSSI T (1991). Clinical and laboratory findings in small companion animal with lead poisoning : 347 cases (1977-1986). *J Am Vet Med*, **1**, 93-96.
- MORRISON WB (2002). Cancer in dogs and cats Medical and surgical management. 2<sup>nd</sup>. Jackson Hole, Teton NewMedia, 782p
- MYERS S, WIKS K, GIGER U (1996). Macrocytic anemia caused by naturally occurring folate deficiency in the cat. *Vet Clin Pathol*, **25**, 30.
- NAIGAMWALLA DZ, WEBB JA, GIGER U (2012). Iron deficiency anemia. *Can J Vet*, **53**, 250-256.
- NEMETH E, RIVERA S, GABAYAN V, KELLER C, TAUDORF S, PEDERSEN BK, GANZ T (2004). IL 6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidine. *J Clin Invest*, **113**(9), 1271-1276.
- NGO S, SAUVETRE G, VITTECOQ O, LEVESQUE H, MARIE I (2011). Aplasie médullaire induite par l'azathioprine : intérêt de la recherche systématique d'une mutation du gène de la thiopurine S-méthyltransférase ? *Rev Med Interne*, **32**, 373-376.
- OTTENJANN M, WEINGART C, ARNDT G, KOHN B (2006). Characterization of the anemia of inflammatory disease in cats with abscesses, pyothorax, or fat necrosis. *J Vet Intern Med*, **20**(5), 1143-1150.
- PARRISH CR (1995). Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Baillière's clinical haematology*, **8**(1), 57-71.
- PAUL AL, SHAW SP, BANDT C (2008). Aplastic anemia in two kittens following a prescription error. *J Am Anim Hosp Assoc*, **44**(1), 25-31.
- PECHEREAU D, MARTEL P, BRAUN JP (1997). Plasma erythropoietin concentrations in dogs and cats : references values and changes with anemia and/or chronic renal failure. *Res vet sci*, **62**(2), 185-188.
- PETITPIERRE-GABATHULER MPI, BECK EA (1972). Effects of chloramphenicol on heme synthesis. *Acta Haematol*, **47**, 257-263.
- PHILLIPS K, ARAI M, TANABE T, RASKIN R, VOLZ M, UHL EW (2005). FIV infected cats respond to short-term rHu-CSF treatment which results in anti-G-CSF neutralizing antibody production that inactivate drug activity. *Vet Immunol Immunopathol*, **108**, 357-371.

- PLUMB DC (2008). Plumb's veterinary drug handbook. 6th ed. Ames, Blackwell Publishing LTD, 1504p
- POLZIN DJ (2011). Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet Clin Small Anim*, **41**(1), 15-30.
- PRESCOTT CW (1983). Clinical findings in dogs and cats with lead poisoning. *Aust Vet J*, **150**(8), 270-271.
- QUIGLEY JG, BURNS CC, ANDERSON MM, LYNCH ED, SABO KM, OVERBAUGH J *et al.* (2000). Cloning of the receptor for feline leukemia virus subgroup C (FeLV-C), a virus that induces red cell aplasia. *Blood*, **95**(3), 1093-1099.
- QUIGLEY JG, YANG Z, WORTHINGTON MT, PHILLIPS JD, SABO KM, SABATH DE (2004). Identification of a heme exporter that is essential for erythropoiesis. *Cell*, **118**(6), 757-766.
- RAJ DS (2008). Role of interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease. *Semin Arthritis Rheum*, **38**(5), 382-388.
- RANDOLPH JE, SCARLETT JM, STOKOL T, SAUNDERS KM, MACLEOD JN (2004). Expression, bioactivity and clinical assessment of recombinant feline erythropoietin. *Am J Vet Res*, **65**, 1355-1366.
- RASKIN RE (1996). Myelopoiesis and myeloproliferative disorders. *Vet Clin Small Anim*, **26**, 1023-1042.
- RASKIN RE, MEDLEY JM, REIMANN KA (1986). Allogenic bone marrow transplantation for the treatment of acute feline leukemia. *Vet Clin Pathol*, **15**, 5.
- RASKIN RE, MESSICK JB (2012). Bone Marrow Cytologic and Histologic Biopsies : Indications, Technique, and Evaluation. *Vet Clinic Small Anim*, **42**, 23-42.
- RIEDEL N, HOOVER EA, DORNIS RE, MULLINS JI (1988). Pathogenic and host range determinants of the feline aplastic anemia retrovirus. *Proc Natl Acad Sci USA*, **85**(8), 2758-2762.
- RISTIC JM, STIDWORTHY MF (2002). Two cases of severe-iron deficiency anemia due to inflammatory bowel disease in the dog. *J Small Anim Practice*, **43**(2), 80-83.
- RODRIGUEZ DB, MACKIN A, EASLEY R, BOYLE CR, HOU W, LANGSTON C, WALSH AM *et al.* (2004). Relationship between red blood cell thiopurine methyltransferase activity and myelotoxicity in dogs receiving azathioprine. *J Vet Intern Med*, **18**(3), 339-345.
- ROTTMAN JB, ENGLISH RV, BREITSCHWERDT ED, DUCAN DE (1991). Bone marrow hypoplasia in cat treated with griseofulvin. *J Am Vet Med Assoc*, **198**(3), 429-431.
- ROUESSE J, TURPIN F (1993). *Abrégés Oncologie*. Masson, Paris, 360p.
- SANDY JR, ROBINSON WF, BREDHAUER B, KYAW-TANNER M, HOWLETT CR (2002). Productive infection of the bone marrow cells in feline immunodeficiency virus infected cats. *Arch Virol*, **147**, 1053-1059.
- SATO T, MAEKAWA T, WATANABE, TSUJI K, NAKAHATA T (2000). Erythroid progenitors differentiate and mature in response to endogenous erythropoietin. *J Clin Invest*, **106**(2), 263-270
- SCOTT-MONCRIEFF JC (2007). Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim*, **37**, 709-722.
- SEBAHOUN G (2005). *Hématologie Clinique et Biologique*. 2<sup>ème</sup> Ed. Reuil-Malmaison , Arnette Groupe Liaisons , 6-8.
- SEBASTIAN MM (2007). Role of pathology in diagnosis. *In* : GUPTA, RAMESH C. *Veterinary Toxicology Basic and clinical Principle*. 1 ou 2Ed. Amsterdam, Academic Press/Elsevier, 1100-1136.

- SHELTON GH, LINENBERGER ML (1995). Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, **10**(4), 220-233.
- SHELTON GH, LINENBERGER ML, GRANT CK, ABKOWITZ JL (1990). Hematologic manifestations of feline immunodeficiency virus infection. *Blood*, **76**(6), 1104-1109.
- SHIMODA T, SHIRANAGA N, MASHITA T, HASEGAWA A (2000). A hematologic study on thirteen cats with myelodysplastic syndrome. *J Vet Med Sci*, **62**, 59-64.
- STEINBERG J (2009). Iron level and total iron binding capacity. *In* : VADEN SL, KNOLL JS, SMITH FWK, TILLEY JLP. Laboratory tests and diagnostic procedures : canine & feline. Ames, Wiley-Blackwell, 384-385.
- STEINER JM (2005). Laboratory evaluation of gastrointestinal disease. *In* : HALL EJ, SIMPSON JW, WILLIAMS DA. BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology. 2<sup>nd</sup> ed. Gloucester, British Small Animal Veterinary Association, 13-21.
- STOKOL T, BLUE JT (1999). Pure red cell aplasia in cats : 9 cases (1989-1997). *J Am Vet Med Assoc*, **214**(1), 75-79.
- STOKOL T, BLUE JT, FRENCH TW (2000). Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs : 43 cases (1988-1999). *J Am Vet Med Assoc*, **216**(9), 1429-1436.
- STOKOL T, RANDOLPH JF, NACHBAR S, RODI C, BARR SC (1997). Development of bone marrow toxicosis after albendazole administration in a dog and cat. *J Am Vet Med Assoc*, **210** (2), 1753-1756.
- STÜTZER B, MÜLLER F, MAJZOUB M, LUTZ H, GREENE CE, HERMANNNS W *et al* (2010). Role of latent feline leukemia virus infection in non regenerative cytopenias of cats. *J Vet Intern Med*, **24**(1), 192-197.
- SYKES J (2009). Les causes d'anémies infectieuses chez le chat. *Veterinary Focus*, **19**(2), 31-40
- TAILOR SC, WILLET BJ, KABAT D (1999). A putative cell surface receptor for anemia-inducing feline leukemia virus subgroup C is a member of a transporter superfamily. *J Virol*, **73**(8), 6500-6505.
- TANABE T, YAMAMOTO JK (2001). Phenotypic and functional characteristics of FIV infection in the bone marrow stroma. *Virology*, **282**, 113-122.
- THENEN SW, RASMUSSEN KM (1978). Megaloblastic erythropoiesis and tissue depletion of folic acid in the cat. *Am J Vet Res*, **39**(7), 1205-1207.
- TILG H, ULMER H, KASER A, WEISS G (2002). Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation. *J Immunol*, **169**(4), 2204-2209.
- TOCCI JL (2010). Transfusion medicine in small animal practice. *Vet Clin Small Anim*, **40**(3), 485-494.
- TRUMEL C, BOURGES-ABELLA N, DIQUELOU A (2004). Syndrome anémique en hématopathologie. *EMC-Vétérinaire*, **1**, 154-174.
- TRUYEN U, ADDIE D, BELAK S, BOUCRAUT-BARALON C, EGBERINK H, FRYMUS T *et al.* (2009). Feline panleukopenia ABCD guidelines on prevention and management. *J Feline Med Surg*, **11**, 538-546.
- TURTON JA, HAVARD AC, ROBINSON S, HOLT DE, ANDREWS CM, FAGG R, WILLIAMS TC (2000). *Food Chem Toxicol*, **38**, 925-938.
- TYLER RD, COWELL RL, MEINKOTH JH (2006). Moelle osseuse. *In* : COWELL RL, TYLER RD, MEINKOTH JH, editors. Guide pratique de cytologie et hématologie du chien et du chat. New York : Elsevier Inc, 284-305.

University of Cornell. *Site de l'université vétérinaire de Cornell* [en-ligne], Mise à jour le 07 août 2012 [<http://www.vet.cornell.edu>], (consulté le 20 août 2012)

VACHA J (1983), Red cell lifespan. *In* : AGAR NS, BOARD PC, Red Blood Cells of Domestic Mammals. New York , Elsevier, 67.

VAN ALSTINE WG, WICKLIFFE LW, EVERSON RJ , DENICOLA DB (1993). Acute lead toxicosis in a household of cats. *J Vet Diagn Invest*, **5**, 496-498.

VIVIANO K, WEBB JL (2011). Clinical use of cyclosporine as an adjunctive therapy in the management of feline idiopathic pure red cell aplasia. *J Feline Med Surg*, **13**(12), 885-895

WALKER C, CANFIELD P (1996). Haematological findings in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus. *Comp Haematol Int*, **6**, 77-85.

WALKER D (2006). Frottis sanguin. *In* : COWELL RL, TYLER RD, MEINKOTH JH, editors. Guide pratique de cytologie et hématologie du chien et du chat. New York : Elsevier Inc, 254-283.

WANER T, HARRUS S. Anemia of inflammatory disease(2000). *In*: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, eds. Schalm's Veterinary Hematology, 5<sup>th</sup> ed. Baltimore, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 205–209.

WATSON AD (1980). Further observations on chloramphenicol toxicosis in cats. *Am J Vet Res*, **41**(2), 293-294.

WATSON AD, MIDDLETON DJ(1978). Chloramphenicol toxicosis in cats. *Am J Vet Res*, **39**(7), 1199-1203.

WEBB J, CHARY P, NORTHRUP N, FREDERIC A (2008). Erythrophagocytic multiple myeloma in a cat. *Vet Clin Pathol*, **37**(3), 302-307.

WEINGART C, GIGER U, KOHN B (2004). Whole blood transfusions in 91 cats : a clinical evaluation. *J Feline Med Surg*, **6**(3), 139-148.

WEINGART C, KOHN B (2008). Clinical use of haemoglobin-based oxygen carrying solution (Oxyglobin®) in 48 cats (2002-2006). *J Feline Med Surg*, **10**(5), 431-438.

WEINSTEIN NM, BLAIS MC, HARRIS K, OAKLEY DA, ARONSON LR, GIGER U (2007). A newly recognized blood group in domestic shorthair cats : the mik red cell antigen. *J Vet Intern Med*, **21**(2), 287-292.

WEISS DJ (1986). Antibody-mediated suppression of erythropoiesis in dogs with red blood cell aplasia. *Am J Vet Res*, **47**(12), 2646-2648.

WEISS DJ (2003). New insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. *Vet Clin Small Anim*, **33**, 1317-1334.

WEISS DJ (2006 a). Evaluation of dysmyelopoiesis in cats: 34 cases (1996–2005). *J Am Vet Med Assoc*, **228**(6), 893-897.

WEISS DJ (2006 b) Aplastic anemia in cats - Clinicopathological features and associated disease conditions 1996–2004. *J Feline Med Surg*, **8**:203–206.

WEISS DJ (2008). Bone marrow pathology in dogs and cats with non-regenerative immune-mediated haemolytic anemia and pure red cell aplasia. *J Comp Pathol*, **138**, 46-53.

WEISS DJ, GOODNOUGH LT (2005). Anemia of chronic disease. *N Eng J Med*, **352**, 1011-1023.

- WEISS DJ, KREHBIEL JD (1983). Studies of the pathogenesis of anemia of inflammation : erythrocytes survival. *Am J Vet Res*, **44**(10), 1830-1831.
- WEISS DJ, McCLAY CB (1988). Studies on the pathogenesis of erythrocyte destruction associated with the anemia of inflammatory diseases. *Vet Clin Pathol*, **17**, 90-93.
- WEISS DJ, MURTAUGH MP (1990). Activated neutrophils induce erythrocyte immunoglobulin binding and membran protein degradation. *J Leu Biol*, **48**, 438-443.
- WEISS DJ, TVEDTEN H (2012). *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Saunders, 38-62.
- WEISS DJ, WARDROP KJ (2010). *Schalm's veterinary hematology*. 6th ed. Ames , Blackwell Publishing LTD, 1232p.
- WHITE SD, ROSYCHUK RAW, OUTERBRIDGE CA, FIESELER KV, SPIER S, IHRKE PJ (2000). Thiopurine methyltransferase in red blood cell of dogs, cats, and horses. *J Vet Intern Med*, **14**(5), 499-502.
- WITHROW SJ, VAIL DM (2007). *Withrow and MacEwen's Small animal clinical oncology*. 4<sup>th</sup>. Saint-Louis, Saunders Elsevier, 864p
- WORKMAN HC, VERNAU W (2003). Chronic lymphocytic leukemia in dogs and cats : the veterinary perspective. *Vet Clin Small Anim*, **33**(6), 1379-1399.
- YAMAMOTO JK, SPARGER E, HO EW, ANDERSEN PR, O'CONNOR TP, MANDELL CP *et al.* (1988) Pathogenesis of experimentally induced feline immunodeficiency virus infections in cat. *Am J Vet Res*, **49**(8), 1246-1258.
- YU S, MORRIS JG (1998). Folate requirement of growing kittens to prevent elevated foriminoglutamic acid excretion following histidine loading. *J Nutr*, **128**(12), 2606-2608.
- ZOOK BC, McCONNELL G, GILMORE CE (1970). Basophilic stippling of erythrocytes in dogs with special reference to lead poisoning. *J Am Vet Med Assoc*, **157**(12), 2092-2099.

# LES ANÉMIES CENTRALES CHEZ LE CHAT

## **NOM et Prénom :**

MENARD Maud

## **Résumé**

Les anémies sont définies par une diminution du taux d'hémoglobine fonctionnelle dans le sang. Leur classification distingue les anémies périphériques (pertes sanguines ou hémolyse) des anémies centrales (production insuffisante par la moelle osseuse). Contrairement au chien, la plupart des anémies sont centrales chez le chat.

De nombreux mécanismes pathogéniques peuvent entraîner une diminution de production d'érythrocytes ; de plus, ces anémies sont souvent multifactorielles et les signes cliniques sont rarement spécifiques. La classification des anémies centrales et leur diagnostic peuvent ainsi constituer un défi pour le praticien.

Après avoir effectué un rappel sur les érythrocytes, l'étio-pathogénie, le diagnostic, le traitement et le pronostic des anémies centrales chez le chat sont présentés.

## **Mots clés**

ANÉMIE ; ANÉMIE CENTRALE ; HÉMATOLOGIE ; ÉRYTHROCYTE ; MOELLE OSSEUSE ; LEUCOSE FÉLINE ; CARNIVORE ; CHAT

## **Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Dr. CORDONNIER

Assesseur : Dr. BELLIER

# NON-REGENERATIVE ANAEMIAS IN CATS

**SURNAME** : MENARD

**Given name** : Maud

## Summary

Anaemias are characterized by a lower hemoglobin level leading to hypoxia. They can be broadly divided into regenerative (blood loss or haemolytic) and non-regenerative types (inadequate production of erythrocytes by the bone marrow). In cats the majority of anaemias are non-regenerative in contrast to the dog.

A wide range of disease processes can lead to myelosuppression. Moreover multiple causes of anaemia can be present concurrently and clinical signs are seldom specific. This can lead to difficulties in classification of the non regenerative anaemia resulting in a diagnostic challenge.

After a reminder of red blood cells, we will discuss about etiology, pathogenesis, diagnostic, therapeutic processes and prognosis of non regenerative anaemias in cats.

## Keywords

ANAEMIA; NON-REGENERATIVE ANAEMIA; HEMATOLOGY; ERYTHROCYTE; BONE MARROW; FELINE LEUKEMIA VIRUS; SMALL ANIMAL; CAT

## Jury :

President : Pr.

Director : Dr. CORDONNIER

Assessor : Dr. BELLIER