



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25822

To cite this version:

Poirot, Romain . *Influence d'une hypcobalaminémie sur la lignée rouge de l'hémogramme*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2019, 53 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

INFLUENCE D'UNE HYPOCOBALAMINEMIE SUR LA LIGNEE ROUGE DE L'HEMOGRAMME

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

Romain POIROT

Né, le 18 Décembre 1993 à Paris (75)

Directeur de thèse : Mme Catherine TRUMEL

JURY

PRESIDENT :

Mme Monique COURTADE-SAIDI

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

Mme Catherine TRUMEL

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Mme Nathalie BOURGES-ABELLA

Professeure à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
 M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
 M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
 Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
 M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
 Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
 M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
 M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
 Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
 Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
 M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
 Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
 Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
 Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
 Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
 M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
 Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
 M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
 Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
 M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
 Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
 Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
 Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*
 M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
 M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
 M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
 M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
 M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*

REMERCIEMENTS

A Madame la Professeure Monique COURTADE-SAÏDI

Docteur histologiste et cytologiste au Centre Hospitalier Universitaire de TOULOUSE

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Madame la Professeure Catherine TRUMEL

Professeure de Biologie Médicale et Comparée de l'Ecole Nationale Vétérinaire de
TOULOUSE

Pour m'avoir fait l'honneur de me prendre sous son aile pour ce travail de thèse, et de rendre impérissable mes souvenirs sur les bancs de l'Ecole. Veuillez recevoir mes sincères remerciements et tout mon respect.

A Madame la professeure Nathalie BOURGES-ABELLA

Professeure en Histologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Pour m'avoir fait l'honneur de me remettre mon diplôme et de participer à ce jury de thèse. Votre nom restera gravé dans ma mémoire. Veuillez accepter mes plus sincères salutations.

A Mamie Lulu,

A Emeline,

TABLES DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

I- COBALAMINE, FOLATES ET PHYSIOLOGIE ANIMALE..... 8

1) PROPRIETES CHIMIQUES SIMPLIFIEES	8
A. <i>Bref historique</i>	8
B. <i>Structures chimiques</i>	8
2) SOURCES ET RESERVES EN VITAMINE B12 ET B9	9
A. <i>Sources</i>	9
B. <i>Réserves</i>	10
3) ABSORPTION NORMALE DES VITAMINES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT	10
A. <i>Cobalamine</i>	11
C. <i>Folates</i>	13
D. <i>Incidence du microbiote sur l'absorption des vitamines</i>	13
4) PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DES VITAMINES	13
A. <i>Métabolisme croisé des vitamines : production d'ADN</i>	13
B. <i>Propriétés autres de la cobalamine</i>	14

II- CARENCE EN VITAMINE COBALAMINE, FOLATE ET HEMATOLOGIE DES CARNIVORES DOMESTIQUES :..... 15

1) SIGNES CLINIQUES ASSOCIES A UNE CARENCE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT	15
A. <i>Cobalamine</i>	16
B. <i>Folates</i>	16
2) CARENCE ET MODIFICATIONS DE L'HEMOGRAMME.....	18
A. <i>Caractéristiques de l'anémie chez l'Homme</i>	18
B. <i>Caractéristiques chez les animaux</i>	19
3) MODIFICATIONS DU MYELOGRAMME.....	23
A. <i>Chez l'Homme</i>	23
B. <i>Chez le chien et le chat</i>	23

III- MATERIEL ET METHODES..... 26

1) CRITERES D'INCLUSION	26
-------------------------------	----

2) CLASSIFICATION	26
3) DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON	27
A. <i>Echantillon de chiens</i>	27
B. <i>Echantillon de chats</i>	28
IV- STATISTIQUES	30
V- RESULTATS	31
1) EFFETS DE L'ANAMNESE	31
A. <i>Sur le statut cobalaminémique</i>	31
B. <i>Sur le statut folatémiq</i> ue	32
2) EFFETS DES VITAMINES SUR L'ANEMIE ET LES VARIABLES DE L'HEMOGRAMME	33
A. <i>Effets de la cobalamine</i>	33
B. <i>Effets des folates</i>	34
3) EFFET DES VITAMINES SUR LES MORPHOLOGIES CELLULAIRES	37
VI- DISCUSSION	37
1) INFLUENCES DE L'ANAMNESE SUR COBALAMINEMIE ET FOLATEMIE	37
A. <i>Cobalamine et âge des chats</i>	37
B. <i>Cobalamine, folates et régime alimentaire</i>	38
C. <i>Effet race</i>	39
D. <i>Folates et utilisation d'antiacides</i>	39
2) PREVALENCES DES HYPOVITAMINOSES ET AFFECTIONS SOUS-JACENTES	40
3) INFLUENCES DE LA COBALAMINEMIE ET FOLATEMIE SUR LES VARIABLES DE L'HEMOGRAMME	41
A. <i>Cobalamine</i>	41
B. <i>Folates</i>	42
4) LIMITES	43
VII- CONCLUSION	44
BIBLIOGRAPHIE	

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX :

Tableau 1 : Diagnostic différentiel d'une hypocobalaminémie ou d'une hypofolatémie chez le chien et le chat.	17
Tableau 2 : Pathologies et statut cobalaminémique de l'échantillon de chien	28
Tableau 3 : Pathologies et statut folatémique de l'échantillon de chien	28
Tableau 4 : Pathologies et statut cobalaminémique de l'échantillon de chats	29
Tableau 5 : Pathologies et statut folatémique de l'échantillon de chat	29
Tableau 6 : Corrélation entre moyenne d'âge et statut cobalaminémique.	31
Tableau 7 : Corrélations entre facteurs anamnestiques et statut cobalaminémique.	31
Tableau 8 : Corrélation entre moyenne d'âge et statut folatémique.	32
Tableau 9 : Corrélations entre facteurs anamnestiques et statut folatémique.	32
Tableau 10 : Nombre d'animaux selon le statut cobalaminémique et la présence d'anémie.	33
Tableau 11 : Corrélations entre variables de l'hémogramme et statut cobalaminémique.	34
Tableau 12 : Nombre d'animaux selon le statut folatémique et la présence d'anémie. ...	35
Tableau 13 : Corrélations entre variables de la NFS et folatémie.	36
Tableau 14 : Résultats au sein du groupe de chiens atteints de GEC	36
Tableau 15 : Cobalamine et importance des modifications observables au frottis sanguin.	37
Tableau 16 : Nombre d'animaux dans l'étude en fonction du statut folatémique et l'utilisation d'antibiotique (AB) ou antiacides (AH).	39

Tableau 17 : Prévalences d’hypocobalaminémies et hypofolatémies au sein des différents groupes	40
---	-----------

FIGURES :

Figure 1 : Docteurs Whipple, Minot et Murphy	8
Figure 2 : Structure chimique de la cobalamine..	9
Figure 3 : Structure commune aux folates.....	9
Figure 4 : Absorption alimentaire normale de la B12.	12
Figure 5 : Voies métaboliques impliquant cobalamine et folate. Adapté de Green <i>et al.</i> ..	14
Figure 6 : Macrocytose, anisocytose et poïkilocytose rencontrée sur un frottis de patient atteint d’hypocobalaminémie. s	19
Figure 7 : Modifications de la lignée rouge chez un Berger Australien atteint du SIG... 	21
Figure 8 : Hypersegmentation des granulocytes neutrophiles lors d’hypocobalaminémie.	21
Figure 9 : Graphique de répartition des chats hypofolatémiques en fonction de l’hématocrite.....	43

LISTE DES ABREVIATIONS

AH : antiacides

Cbl, B12 : cobalamine

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

EC : Entéropathie chronique

GEC : Gastro-entéropathie chronique

GR : comptage de globules rouges

HGB : hémoglobine

Holo TC II : holotranscobalamine II

Hypocob. : Hypocobalaminémie

Hypofol. : Hypofolatémie

HT : Hématocrite

IDR : Index de répartition de la taille des globules rouges

IPP : Inhibiteur des Pompes à Proton

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

Normocob. : Normocobalaminémie

Normofol. : Normofolatémie

SIG : Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck

VGM : Volume Globulaire Moyen

TC I : Transcobalamine I

TCII : Transcobalamine II

TC II-R : Récepteur à la Transcobalamine II

THF : tétrahydrofolate

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

La carence en cobalamine (Cbl, B12) et/ou en folate (B9) chez l'Homme est responsable d'une anémie très particulière : « *l'anémie pernicieuse* », une anémie macrocytaire normochrome arégénérative. Thomas Addison et Michael Anton Biermer l'ont qualifié au XIX^e siècle de « pernicieuse » du fait de sa mise en place très lente, insidieuse et à l'époque, mortelle. La carence d'une ou des deux vitamines antianémiques provoque une dysfonction de production des cellules souches sanguines : la dysérythropoïèse en découlant est responsable de la mise en circulation de macrocytes, globules rouges de tailles augmentées.

La première anémie vitamino-dépendante en médecine des carnivores domestiques a été décrite pour la première fois en 1989 chez une famille de Schnauzers géants atteints d'un syndrome analogue à celui rencontré chez l'Homme : le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (SIG). Les animaux atteints sont porteurs d'une mutation du gène codant pour le récepteur intestinal spécifique à la vitamine B12. La description de ce syndrome a permis d'approfondir les connaissances de l'impact d'une carence en B12 sur le système hématopoïétique du chien : elle provoque une anémie normochrome arégénérative mais contrairement à ce qui est habituellement rencontré chez l'Homme, normocytaire.

Outre le SIG, les carences en B12 sont majoritairement rencontrées chez les animaux atteints d'insuffisance du pancréas exocrine (IPE) ou de gastroentéropathies chroniques (GEC). Les carences en folates sont elles aussi prépondérantes dans les affections digestives chroniques. Les modifications hématologiques chez ces animaux sont, contrairement à l'Homme, inconstantes et protéiformes.

Nous étudierons donc, après avoir rappelé les caractéristiques des vitamines au sein du métabolisme animal et les actualités hématologiques d'une carence, la prévalence des modifications de la lignée rouge de l'hémogramme chez un panel de chien et de chats passés à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse entre Juillet 2017 et Août 2019.

I- COBALAMINE, FOLATES ET PHYSIOLOGIE ANIMALE

1) PROPRIETES CHIMIQUES SIMPLIFIEES

A. Bref historique

Thomas Addison, médecin et scientifique du XIXe siècle, décrit une forme « remarquable d'anémie générale » qu'il qualifia alors d'anémie pernicieuse. Ce sont George Whipple, George Minot et William Murphy (prix Nobel de médecine et physiologie en 1934), qui montrèrent pour la première fois l'efficacité thérapeutique d'extraits de foie de veau dans cette anémie à l'époque grave, insidieuse et mortelle. Ils appelèrent le facteur thérapeutique inconnu le « facteur extrinsèque », qui reçut plus tard le nom de vitamine B12.

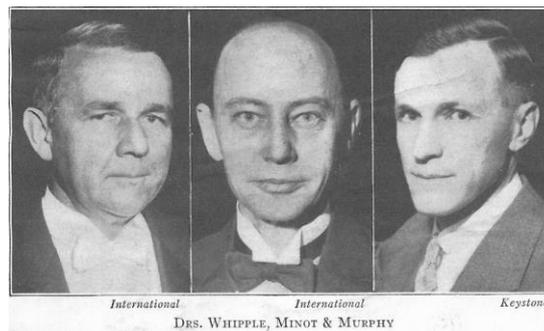


Figure 1 : Docteurs Whipple, Minot et Murphy, récompensé du prix Nobel de médecine et physiologie 1934 pour leur travaux sur « la thérapie à base de foie contre l'anémie ».
<https://www.bonhams.com/auctions/22964/lot/46/>

La découverte des folates, moitié du XXe siècle, fait également suite à l'observation de l'efficacité d'extrait de foie dans le traitement de l'anémie secondaire à la sprue tropicale. De nombreuses études ont été nécessaires avant d'isoler la molécule et d'en comprendre ses mécanismes complexes d'absorption chez les mammifères.

B. Structures chimiques

La vitamine B12 ne fut isolée et purifiée qu'en 1948. Sa structure, la plus complexe de toutes les vitamines, fut définitivement élucidée au début des années 1960 par l'équipe de cristallographie aux rayons X de Dorothy Hodgkin à Oxford (Prix Nobel de Chimie en 1964). Possédant un atome de cobalt au centre, on lui attribua son nom de cobalamine.

L'Homme et les animaux sont incapables d'assimiler la B12 produite par leurs flores commensales car présente trop loin sur le tractus digestifs (iléon distal et colon, la vitamine étant absorbée dans l'iléon proximal). Seuls les ruminants et caecotrophes en sont capables : les ruminants profitent de la flore productrice contenue dans leurs pré-estomacs, en amont du site d'absorption de la vitamine, et les espèces caecotrophes du deuxième passage après fermentation caecale.

Les folates sont contenus sous différentes formes dans les abats (foie notamment, lieu principal de stockage chez les animaux), les légumineuses et certains légumes verts. Ils sont également produits par la flore intestinale des animaux, et se retrouvent en quantité importante dans les selles : les animaux manifestant de la coprophagie sont donc moins exposés à la carence en folate. Même si la majorité du besoin en folate du chien et du chat est apportée par la flore intestinale, l'apport alimentaire demeure nécessaire à long terme ou lors d'utilisation d'antibiotiques de la classe des sulfonamides (Thenen *et al.*, 1978).

B. Réserves

Dès la conception, chiots et chatons reçoivent les stocks maternels de vitamine B12, capable de traverser la barrière placentaire (Woods, 1960). A la naissance, la vitamine est retrouvée dans de nombreux organes (foie, rate, intestins, estomac, cerveau, etc.) et l'organisation du stockage ne s'effectue qu'après quelques mois de vie : les organes de stockage de la vitamine B12 chez le chien et le chat adultes (tout comme chez l'Homme) sont majoritairement le foie et les reins. Les folates sont stockés surtout dans le foie.

En cas de carence en cobalamine, la réserve chez l'Homme met entre trois et cinq ans à s'écouler : ceci explique l'installation lente de l'anémie pernicieuse. Chez le chien, le taux de décharge est cinq fois plus rapide que chez l'Homme : la concentration sanguine en B12 est donc plus rapidement impactée lors de défaut d'absorption. La demi-vie plasmatique de la B12 chez le chat est semblable à celle du chien, et peut diminuer de façon significative lors d'atteinte gastro-intestinale (Simpson *et al.*, 2001).

3) ABSORPTION NORMALE DES VITAMINES CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

A. Cobalamine

a) Dissociation protéique

La B12 est dans l'alimentation sous forme de complexes protéiques, non biodisponibles. Sous l'action des sucs salivaires et gastriques (contenant pepsine, acide chlorhydrique, *etc.*), la vitamine est libérée des fractions protéiques par hydrolyse acide : elle devient ainsi biodisponible.

b) Phénomènes de transports spécifiques

La cobalamine libre est prise en charge de suite, puis tout au long du tractus digestif, par des protéines de transport spécifiques :

- 1- De l'estomac au duodénum proximal par une **haptocorrine** (HC, également appelée protéine-R), sécrétée par les glandes salivaires et stomacales. Le complexe HC-B12 est un complexe très affiné et résistant au pH acide, protégeant la vitamine de l'hydrolyse acide lors du passage stomacal.
- 2- Des protéases pancréatiques libèrent ensuite la cobalamine du complexe formé avec l'HC.
- 3- La cobalamine se lie ensuite à une glycoprotéine de transport encore plus spécifique : le **facteur intrinsèque** (FI), glycoprotéine de 59 kDa déterminant dans l'absorption de la vitamine. Ce facteur, d'origine stomacale chez l'homme, est sécrété chez le chien et le chat par le pancréas (Vaillant *et al.*, 1990). Une très petite proportion est également sécrétée, chez le chien uniquement, par l'estomac et la glande salivaire mandibulaire : l'importance de cette fraction n'est cependant pas décisive dans l'absorption de la cobalamine. Le complexe FI-B12, très résistant à la protéolyse, reste stable à pH compris entre 3 et 9 (Briani *et al.*, 2013). Ce complexe, hydrosoluble, est finalement reconnu et endocyté par un récepteur membranaire spécifique de la muqueuse intestinale iléale : le récepteur cubam.
- 4- Un cycle entéro-hépatique semble exister chez le chien, sans preuve scientifique réelle.
- 5- Une fois la circulation porte atteinte, la **transcobalamine** (TC, une autre haptocorrine sécrétée par les cellules endothéliales (Sysel *et al.*, 2015) transporte la cobalamine jusqu'aux cellules de l'organisme. Chez les mammifères, il en existe deux types : la transcobalamine I (TCI) et la transcobalamine II (TCII). Seule la cobalamine liée à la

TCII est biodisponible pour l'organisme et le complexe formé par la TCII et la cobalamine est communément appelée Holo-transcobalamine (Holo-TCII) (Toresson *et al.*, 2019). Ce complexe est reconnu et endocyté par un récepteur membranaire appelé TCII-R, exprimé à la surface des cellules de l'organisme.

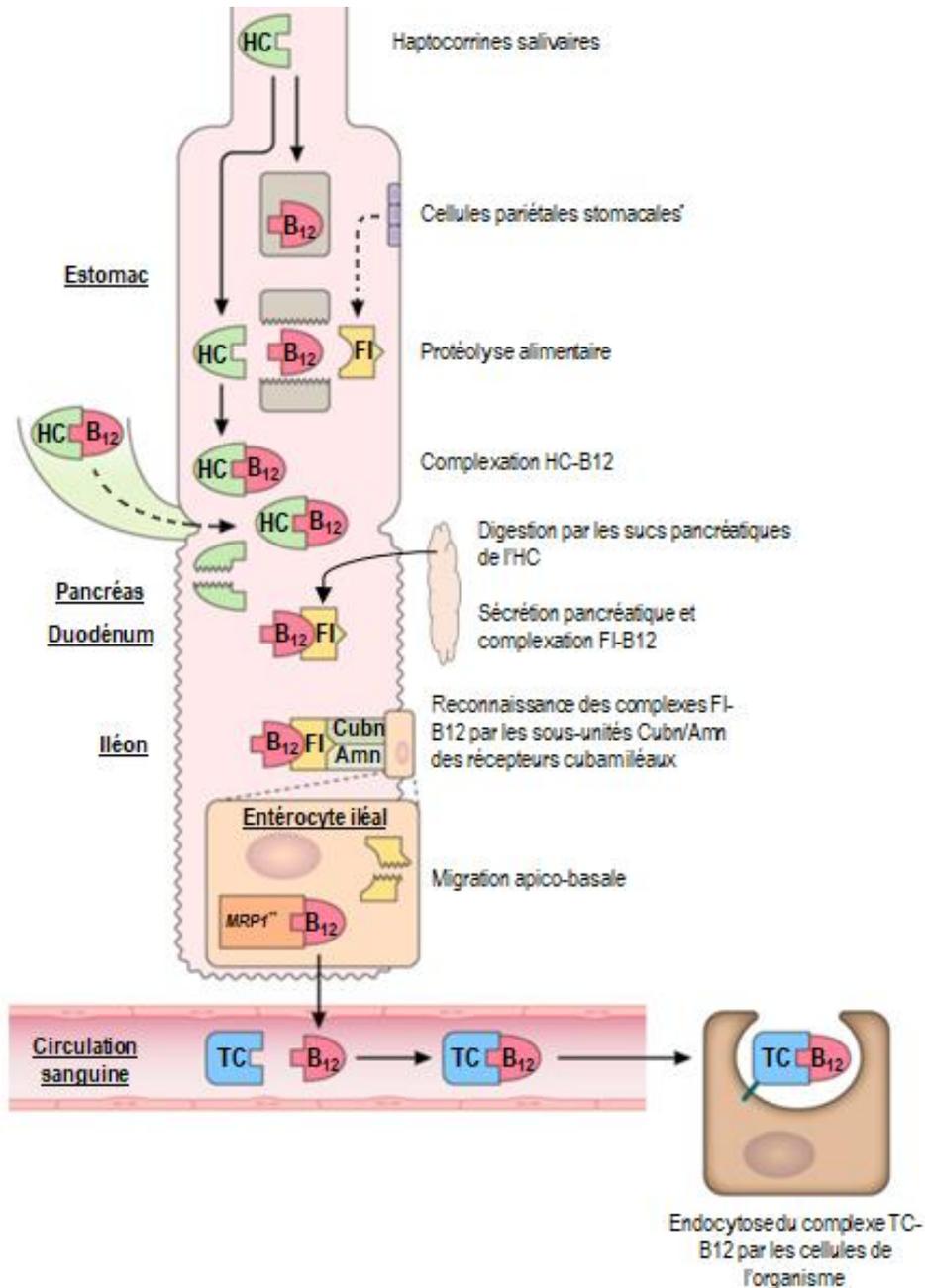


Figure 4 : Absorption alimentaire normale de la B12. *Une infime partie de la sécrétion du FI est assurée par les cellules pariétales de l'estomac, et uniquement chez le chien. **Les mécanismes intra-cellulaires de la gestion de la B12 ne sont pas connus chez les animaux. Chez l'Homme, le FI est dégradé dans les lysosomes et la protéine MRP1 (Multidrug Resistant Protein 1) s'assure du transport apico-basale de la vitamine. CoA : coenzyme A. Schéma adapté de Green, 2017

C. Folates

Les folates sont présents dans l'alimentation sous forme simple (monoglutamique) ou conjuguée (polyglutamiques) avec une prépondérance pour les formes conjuguées (Rosenberg *et al.*, 1971). La forme simple (folate monoglutamique) est la forme biodisponible, partiellement déconjuguée par le microbiote intestinal et obtenue après modification par une enzyme de la bordure intestinale. La vitamine est ensuite absorbée majoritairement dans l'intestin grêle proximal, transportée dans la circulation sanguine sous forme de méthyl THF (liée ou non) et endocyté dans les cellules *via* des récepteurs spécifiques (Baugh *et al.*, 1971).

D. Incidence du microbiote sur l'absorption des vitamines

Il est à noter que la flore bactérienne est à la fois productrice de folate et utilisatrice de cobalamine : certaines affections digestives (notamment le syndrome de pullulation bactérienne) sont responsables d'une hausse d'absorption en folate et d'une diminution en cobalamine biodisponible.

4) PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES DES VITAMINES

A. Métabolisme croisé des vitamines : production d'ADN

Une fois absorbée, la cobalamine est transportée dans la cellule par des mécanismes aussi complexes que ceux de son absorption digestive. Elle perd au court de ce processus son résidu d'origine pour prendre ses formes biologiquement actives.

La cobalamine intervient dans le cytosol comme cofacteur de la méthionine synthase, enzyme catalysant la méthylation de l'homocystéine en méthionine à partir du méthyl THF (**Figure 5**). L'absence de cobalamine provoque une carence relative en THF, intervenant dans la production d'ADN *via* la production notamment de thymidine et de bases puriques.

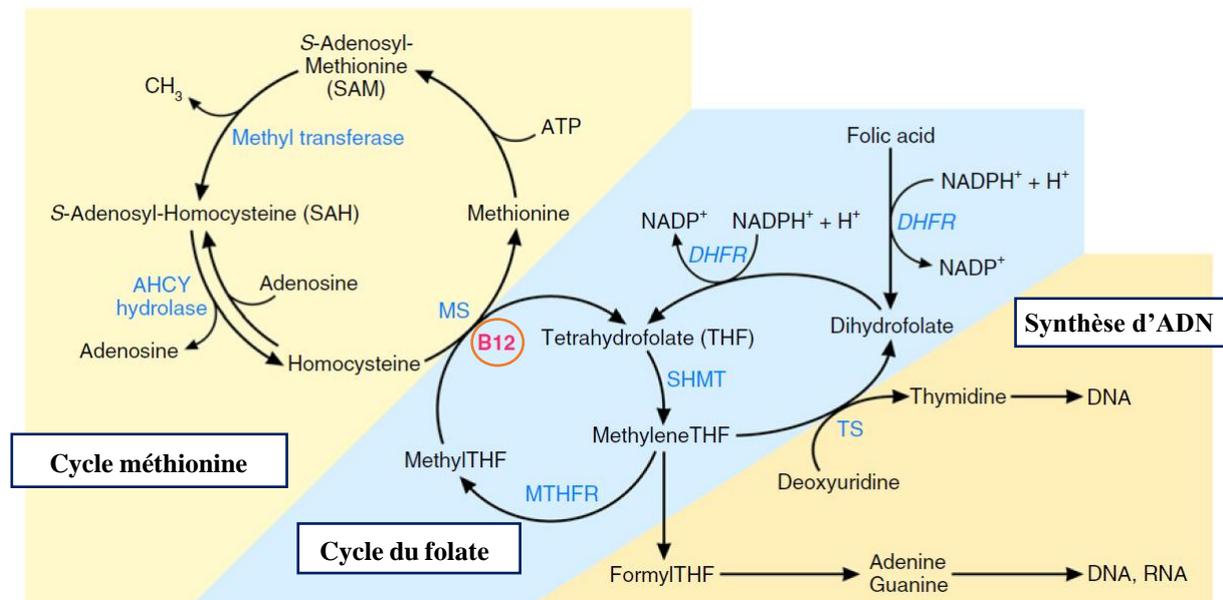


Figure 5 : Voies métaboliques impliquant cobalamine et folate. Adapté de Green et al.

Lors de carence, les cellules à fort turn-over (cellules souches sanguines et cellules des muqueuses intestinales et génitales (Batt *et al.*, 1984)) sont les plus touchées, expliquant anémie et troubles digestifs fréquemment rencontrés dans la cadre d'une carence en cobalamine et/ou folate.

B. Propriétés autres de la cobalamine

a) Stabilité métabolique

La cobalamine joue également un rôle dans la stabilité métabolique de la cellule : elle est cofacteur mitochondrial de la méthylmalonyl-coA mutase, catalysant l'isomérisation du L-méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, intermédiaire du cycle de l'urée. Le ralentissement des réactions du cycle de l'urée provoqué par une carence en cobalamine est un facteur montré (Battersby *et al.*, 2005) comme intervenant dans le retard de croissance et l'apparition de signes neurologiques (notamment encéphalose) chez les chiens atteints du syndrome d'Imerslund-Gräsbeck.

b) Propriétés autres

Outre ses propriétés sur le métabolisme cellulaire, la cobalamine intervient également dans de nombreuses autres réactions : méthylation de différentes protéines, formation de la gaine de myéline et incorporation normale d'acides-gras dans les cellules neuronales : de

nombreuses manifestations neurologiques existent chez l'Homme carencé (neuropathies et anomalies psychiatrique telles que perte de mémoire, démence, dépression ou mania, *etc.*). Chez les animaux, les anomalies neurologiques sont décrites chez les singes et chauve-souris carencés, et un cas de trémulations et syncopes a été décrit chez un Komondor atteint de malabsorption spécifique en cobalamine.

Des propriétés de la cobalamine et des folates ressortent deux éléments importants :

- Leurs absorptions complexes expliquent la variété de troubles digestifs pouvant occasionner une baisse (ou hausse) de leur concentration sanguine
- Leurs rôles métaboliques central dans la production d'ADN et la prolifération des cellules souches sanguines

Ce dernier point sera détaillé dans la partie suivante.

II- CARENCE EN VITAMINE COBALAMINE, FOLATE ET HEMATOLOGIE DES CARNIVORES DOMESTIQUES :

L'anémie est le signe le plus fréquemment décrit lors de carence en cobalamine chez l'Homme. La carence en folate fait également partie du diagnostic différentiel de l'anémie macrocytaire arégénérative.

Le lien entre carence et anémie n'est pas aussi bien décrit en médecine vétérinaire, et réside dans la description des animaux atteints de malabsorption spécifique de la cobalamine (syndrome d'Imerslund-Gräsbeck). Autrement, les modifications hématologiques lors d'hypocobalaminémie ou d'hypofolatémie chez le chien et le chat sont rares : l'essentiel des données actuelles sur le sujet seront résumés dans cette partie.

1) SIGNES CLINIQUES ASSOCIES A UNE CARENCE CHEZ LE CHIEN ET LE CHAT

A. Cobalamine

La seule entité décrite à l'origine d'une carence isolée étant le SIG, elle constitue le modèle de référence de l'impact d'une carence en cobalamine sur l'organisme animal.

Les principaux signes cliniques chez le chien atteint du SIG sont : **anémie** et **signes digestifs**. Ils apparaissent précocement (entre 2.5 et 5 mois) et accompagnés de signes non spécifiques (retard de croissance, abattement voire léthargie, épisodes dysorexiques voire anorexiques récurrent). Chez certains animaux, des signes neurologiques peuvent apparaître (trémulations, syncope ou manifestations d'encéphalose) et des épisodes de fièvres récurrentes sont décrites (Lutz *et al.*, 2013). Parallèlement, la biochimie ne révèle pas d'anomalie majeure mais l'analyse d'urine montre systématiquement une protéinurie. La totalité des signes disparaissent rapidement après complémentation en cobalamine (hormis la protéinurie, les récepteurs cubam participant à la réabsorption protéique dans les tubules rénaux).

Chez les autres animaux, le tableau clinique d'une carence en cobalamine n'est pas bien déterminé et est dominé par l'affection à l'origine de l'hypocobalaminémie. Le déficit en cobalamine a dans ces cas-là une valeur plus pronostique que clinique (Allenspach *et al.*, 2007). Les modifications hématologiques en fonction des affections seront abordées dans la partie suivante.

B. Folates

De manière générale, le tableau clinique d'une carence en folate est similaire à celle en cobalamine. Anémie et amaigrissement sont les principaux signes observés dans d'anciennes publications étudiant l'effet d'un régime appauvri en folates sur des chiots et chatons (Thenen *et al.*, 1978).

Les principales causes d'hypovitaminose sont répertoriées dans le **Tableau 1**.

Atteinte	Mécanisme	Descriptions en médecine vétérinaire	Articles consultables
Déficits nutritionnels		↓ B12 : régime végétarien, ménager	Pedrinelli <i>et al.</i> , 2017 Wakefield <i>et al.</i> , 2006
		↓ B9 : rares	Knight et Leitsberger, 2016
Pathologies gastriques	Défaut de protéolyse	↓ B12 : Infection par H. pilori	Dalgin <i>et al.</i> , 2015
		↓ B12 : Utilisation d'antiacides	Linder <i>et al.</i> , 2017
Pathologies intra-luminales	Défaut de protéolyse	↓ B12 : Insuffisance du pancréas exocrine	Rappazo et Hall, 1972 Batchelor <i>et al.</i> , 2007 Xenoulis <i>et al.</i> , 2016
		↓ B12 et ↑ B9 : Pullulation bactérienne dans l'intestin grêle	Gianella <i>et al.</i> , 1972
	Compétition des ressources	↓ B12 : Parasitisme (ex : giardiose)	Volkman <i>et al.</i> , 2017
		Iatrogénie	↓ B9 : antibiothérapie (sulfonamides)
Pathologies de la muqueuse intestinale	Anomalie des récepteurs cubam (malabsorption spécifique)	↓ B12 : Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck	
		↓ B12 et ↓ B9 : Gastro-entéropathies chroniques (MICI)	Toresson <i>et al.</i> , 2016 Lutz <i>et al.</i> , 2013 Worhunsky <i>et al.</i> , 2013
	Défaut de fonction intestinale (malabsorption non spécifique)	↓ B12 et ↓ B9 : Lymphome intestinal	Cook <i>et al.</i> , 2009 Lutz <i>et al.</i> , 2013
		↓ B12 : Résections iléales	
Pathologies mixtes		↓ B12 : Résections intestinales larges	
		↓ B12 : Hyperthyroïdie féline	Cook <i>et al.</i> , 2011
		↓ B12 : Lipidose hépatique féline	Center, 2005

Tableau 1 : Diagnostic différentiel d'une hypocobalaminémie ou d'une hypofolatémie chez le chien et le chat. Les variations des concentrations sanguines en vitamines selon les mécanismes physiopathologiques sont indiquées à l'aide de flèches (↓ : baisse, ↑ hausse). Allen et Lindsay, 2008

2) CARENCE ET MODIFICATIONS DE L'HEMOGRAMME

A. Caractéristiques de l'anémie chez l'Homme

L'anémie est la manifestation hématologique d'une carence en B12 et/ou B9 la plus largement décrite en médecine humaine. C'est une anémie centrale, à caractéristiques macrocytaire, normochrome et arégénérative.

Macrocytaire. L'origine de la macrocytose se trouve dans la maturation des précurseurs sanguins : l'absence de la vitamine provoque un ralentissement de la synthèse d'ADN. En effet, des résidus (déoxyuridine triphosphate) s'accumulent et sont anormalement insérés dans l'ADN lors de la réplication (Das *et al.*, 2005). La succession d'erreurs de relectures et de phénomènes d'excision-réparation ralentissent le cycle cellulaire, alors que la production d'ARN se poursuit : de ce mécanisme découle un asynchronisme nucléo-cytoplasmique. Les précurseurs immatures présentent alors un noyau à chromatine décondensée et un gigantisme cytoplasmique (deux à trois fois la taille normale) : la majorité d'entre eux deviennent apoptotique et sont éliminés dans la moelle et certains arrivent au stade de macrocytes (hématies au diamètre supérieur à 7µm) relargués petit à petit dans le torrent circulatoire. Certains érythroblastes atteignent la circulation périphérique, en fonction de la gravité de l'anémie (Green *et al.*, 2017). L'anémie se mettant progressivement en place, la moelle osseuse répond en devenant hyperplasique mais peut, au long terme, défaillir.

Arégénérative. Quand l'anémie progresse, elle devient de plus en plus macrocytaire (VGM > 120 fL), et de moins en moins régénérative. Des cas de pancytopenie sont décrites, mais restent rares.

Leucopénie. La carence en cobalamine touchant également la lignée myéloïde, l'anémie dans les stades avancés s'accompagne d'une leucopénie, et moins fréquemment de thrombopénie.

Frottis sanguin et morphologie cellulaire. Face à un tableau clinique évocateur de carence en cobalamine, la réalisation d'un frottis est essentiel au diagnostic. En effet, seul le frottis permet de différencier le caractère mégaloblastique ou non de l'anémie macrocytaire : la présence concomitante de macrocytes et de **granulocytes neutrophiles hypersegmentés** (au

moins 5% des GNN ayant plus de 5 lobes) est un indicateur fort de mécanisme mégaloblastique. Si les résultats peuvent à ce stade être douteux, d'autres analyses biologiques sont réalisables et la réalisation d'un myélogramme est indiqué.

Des altérations de la morphologie des GR telles qu'**aniso-poïkilocytose** et présence de **corps de Howell-Jolly** sont habituellement observables. La sévérité de l'aniso-poïkilocytose est reliée au degré de l'anémie (Green *et al.*, 2017).

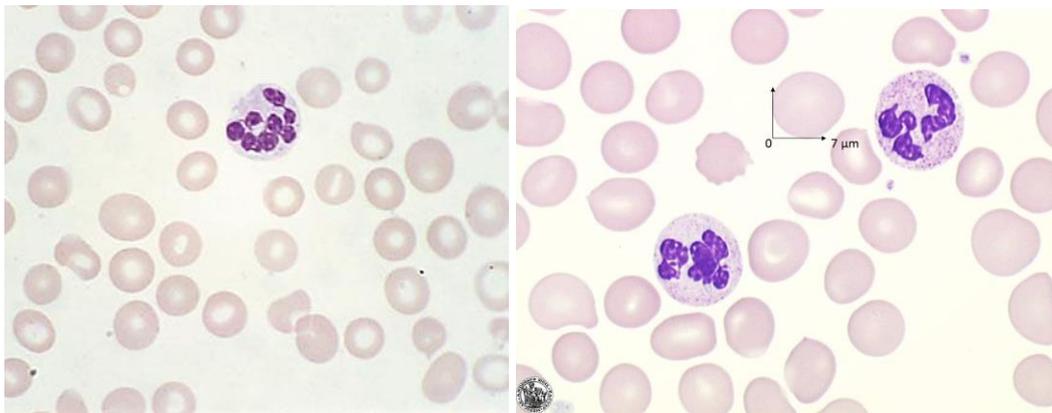


Figure 6 : Macrocytose, anisocytose et poïkilocytose rencontrée sur un frottis de patient atteint d'hypocobalaminémie. *Noter les GNN hypersegmentés (>5 lobes).* D'après Tefferi A, Li C. In Atlas of Clinical Hematology. Edited by JO Armitage. Philadelphia, Current Medicine, 2004. Hematocell.fr, Laboratoire d'Hématologie du CHU d'Angers

Il est à noter que la présence la macrocytose lors d'anémie B12-dépendante est parfois dissimulée par la présence concomittante de thalassémie (Dewulf et Dermine) ou de carence en fer qui peuvent rendre l'anémie normocytaire.

Evolution. Les modifications hématologiques sont de plus en plus sévères en fonction du degré de carence : l'anémie est de plus en plus marquée et les modifications morphologiques des différentes cellules sanguines s'accroissent. Un témoin de l'évolution se retrouve sur l'hémogramme : l'anisocytose (IDR) reflète en effet l'évolution de l'anémie (apparition progressive des macrocytes). L'anémie s'aggrave inévitablement avec le temps en cas de non-complémentation, mais du fait de sa mise en place lente et progressive, la tolérance clinique de l'anémie est chez l'Homme très bonne, voire quelquefois surprenante.

B. Caractéristiques chez les animaux

a) Chiens atteints du SIG

Dans le cadre du SIG, les modifications de la lignée rouge sont assez similaires à celles rencontrées chez l'Homme, excepté la macrocytose : les descriptions dans la littérature de VGM augmentés et de macrocytes sont anecdotiques. L'anémie est le plus souvent modérée, normocytaire, normochrome et arégénérative (Fyfe *et al.*, 2018).

Anémie modérée. Les descriptions des modifications hématologiques d'une carence vraie en cobalamine chez le chien se concentrent essentiellement autour du syndrome d'Imerslund-Gräsbeck. Les publications rapportent de manière générale une anémie modérée, avec des hématocrites (HT) variant entre 19 et 36% selon les auteurs, des valeurs d'hémoglobine (HB) subnormales comprises entre 4.4 et 11.7g/dL, et un comptage bas de globules rouges (GR) compris entre 2.5 et $5 \times 10^6/\mu\text{L}$.

Normocytaire, normochrome et arégénérative. L'importance des modifications est variable d'un individu à l'autre et d'une race à l'autre (Lutz *et al.*, 2013), mais l'anémie normocytaire normochrome arégénérative semble ressortir de manière prépondérante dans la littérature scientifique. Contrairement à l'Homme, la macrocytose n'est pas décrit dans le syndrome analogue chez le chien.

Frottis sanguin et morphologie cellulaire. La présence de macrocytes est occasionnelle, et est souvent masquée par une franche poïkilocytose (Fyfe *et al.*, 1991). Les jeunes globules rouges sont majoritairement de taille identique à celles des hématies matures (*cf.* (G) de la **Figure 7**) : cette différence n'est pas encore expliquée. Le gigantisme est pourtant évident à la lecture du myélogramme.

Différents précurseurs érythroïdes sont observés sur le frottis sanguin : érythroblastes basophiles, érythroblastes polychromatophiles et des érythroblastes acidophiles ont été observés en faible nombre chez un Berger Australien de 5 mois (*cf.* (C) de la **Figure 7**). L'observation de précurseurs n'est toutefois pas systématique, et aucune description fait état d'une taille augmentée de ces derniers.

Anisocytose et poïkilocytose sont également rencontrées chez les chiens atteints du SIG : elles sont modérées (Lutz *et al.*, 2013) à sévères (Fyfe *et al.*, 1991) selon les cas. La présence de corps de Howell-Jolly, dues à la dysérythropoïèse, est également fréquente.

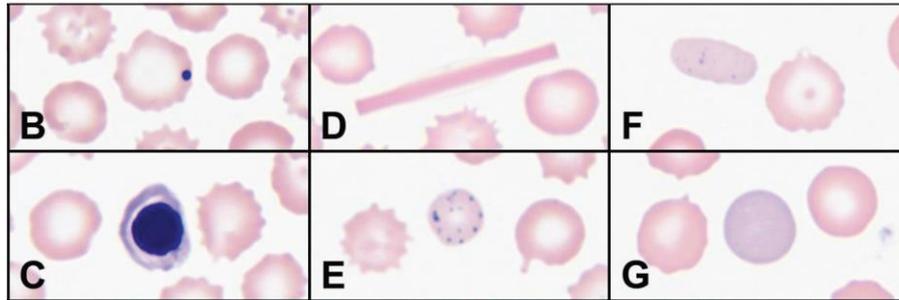


Figure 7 : Modifications de la lignée rouge chez un Berger Australien atteint du SIG. (B-F) Poikilocytose et échinocytose marquée avec (B) corps de Howell-Joly, (C) présence en quantité modérée d'érythroblastes acidophiles ($0.2 \times 10^3/\mu\text{L}$), (D) cristaux d'hémoglobine, (F) Elliptocyte polychromatophile, (G) érythrocyte polychromatophile de taille normale en comparaison aux érythrocytes normaux. Gold *et al.*, 2015

L'observation des hématies donne donc un faisceau d'éléments orientant vers une dysérythropoïèse, sans en être spécifique. L'observation des leucocytes apportent d'autres éléments confortant la suspicion : l'hypersegmentation des granulocytes neutrophiles (**Figure 8**) est en effet décrite chez tous les individus atteints du SIG ainsi que chez un Short-Hair hypothétiquement atteint de malabsorption spécifique (Stanley *et al.*, 2017).

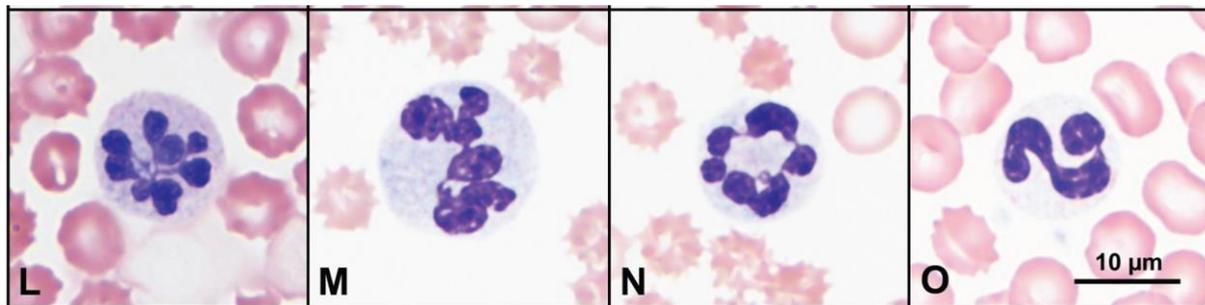


Figure 8 : Hypersegmentation des granulocytes neutrophiles lors d'hypcobalaminémie. (L) GNN avec corps de Döhle, (M – O) GNN hypersegmentés avec pour certains (M) une taille légèrement augmentée. (O) GNN après complémentation en B12. L'échelle à l'image O est valable pour les autres images. Gold *et al.*, 2015

Evolution. A terme, la moelle peut également défaillir. Un cas de pancytopénie résolue par complémentation en cobalamine est décrit chez un Short-Hair mâle de 6 ans (Stanley *et al.*, 2017), chez qui les auteurs suspectent une malabsorption spécifique de la vitamine, sans qu'ils n'aient pu établir un diagnostic spécifique.

b) Autres animaux

Anémie inconstante. Outre les chiens atteints SIG, le lien cause à effet n'est pas démontré pour la cobalamine. La dernière étude rétrospective réalisée (Stanley *et al.*, 2019) sur 114 chiens ne rapporte aucune différence significative entre les chiens hypcobalaminémiques

anémiés et normocobalaminémiques anémiés. Néanmoins, les auteurs suspectent que la diversité des affections rencontrées ait pu diluer leurs résultats. Dans une autre étude (Toresson 2018) ciblant cette fois-ci les chiens atteints d'entéropathies chroniques, une légère diminution de l'hématocrite a été notée chez un tiers des patients (valeurs comprises entre 25% et 42%, moyenne à 39%) sans qu'il n'y ai de différences statistiquement significatives entre les groupes.

Dans l'espèce féline, de plus en plus d'études montre que l'anémie B12-dépendante est fréquemment rencontrée chez les chats atteints d'entéropathies chroniques : Lutz *et al.* (2013) montrent en effet que le chat sévèrement carencé (<150 ng/L), est significativement plus anémié que le chat non carencé. Les chats de l'étude souffraient de lymphome digestif (53.8% des cas) ou de MICI (35.7%).

Normocytose versus macrocytose. Chez les chiens hypocobalaminémique non atteints de malabsorption spécifique, aucune étude à ce jour ne révèle de macrocytose ou d'hypersegmentation franche.

Chez le chat en revanche, de plus en plus d'études tendent à montrer que la macrocytose peut être un effet direct de la carence en cobalamine : Worhunsky *et al.* décrivent dans une étude prospective comprenant 72 chats hypocobalaminémique une relation significative entre concentration sérique en cobalamine et augmentation du VGM (médiane à 50 fL) en comparaison aux chats normocobalaminémiques (médiane à 47 fL) sans qu'il n'y ai pour autant de différence interprétable entre les hématocrites et autres variables de la lignée rouge. Cette relation, appuyée par certaines sources (Simpson *et al.*, 2001 ; Lutz *et al.*, 2013) , est parfois réfutée (Reed *et al.*, 2007).

L'influence d'une carence en cobalamine sur la taille des hématies n'est donc pas confirmée chez les animaux domestiques : l'anémie est normocytaire chez le chien, et peut être macrocytaire chez le chat. Tout comme chez l'Homme, certaines affections peuvent interférer avec la taille des globules rouges : c'est notamment le cas des infections par *H. pylori* qui, par défaut supposé d'absorption du fer, rend l'anémie microcytaire (Dalgin *et al.*, 2016 ; Wiinberg).

Normochrome et arégénérative. L'étude de Stanley *et al.* (2018) montre que les hémogrammes des 16 chiens présentant conjointement anémie et hypocobalaminémie montraient tous un caractère arégénératif, sans avoir toutefois de différences significatives entre

les différents groupes de chiens. Le caractère arégénératif n'est pas encore confirmé en médecine vétérinaire.

Ainsi, la prévalence de l'anémie chez les individus souffrant de malabsorption non spécifique est inconstante. Cependant, certains changements sont observables au myélogramme.

3) MODIFICATIONS DU MYELOGRAMME

A. Chez l'Homme

La description du myélogramme d'un patient atteint de carence rend souvent compte d'une richesse cellulaire avec présence de mégakaryoblastes comme modification majeure.

A faible grossissement, la moelle paraît cellulaire et bleue (due à la présence importante d'ARN cellulaire) et de nombreuses figures de mitoses sont observables.

A fort grossissement, une augmentation de précurseurs de la lignée érythroïde fait diminuer le rapport myéloïde/érythroïde (rapport M/E) à 1:1. La mégakaryoblastose est plus marquée aux stades basophiles et polychromatophiles (prorubricytes et rubricytes). La maturation nucléaire est anormale : les noyaux sont peu denses, réticulaires et certains peuvent montrer des images de caryorrhexis. Finalement, la majorité des mégakaryoblastes sont détruits dans la moelle par les macrophages, à l'origine de l'anémie macrocytaire non régénérative. La lignée myéloïde est également modifiée avec comme principale observation des polynucléaires neutrophiles hypersegmentés, parfois de tailles augmentées. L'atteinte de la lignée mégakaryocytaire est moins fréquente : des plaquettes géantes peuvent être observées et différents degrés de thrombocytopénie existent chez l'Homme.

B. Chez le chien et le chat

Les rares descriptions de myélogrammes chez le chien et le chat sont respectivement dans le cadre du syndrome d'IG (Fyfe *et al.* 2018) et quelques rapports de cas anecdotiques (Thenen *et al.*, 1978 ; Stanley *et al.*, 2017).

Les modifications observées chez les chiens atteints du SIG sont similaires à celles de l'Homme : rapport M/E diminué, hyperplasie érythroïde avec une grande proportion de cellules immatures. Les changements mégakaryoblastiques peuvent se rencontrer sur les différentes lignées,

parfois plus marqués dans la lignée myéloïde (Fyfe *et al.*, 1991). Cependant, ces modifications sont très variables d'un individu à l'autre (Fyfe *et al.*, 2018) et dépendent du degré de carence.

Chez le chat, les modifications mégaloïdiques sont évidentes en cas de carence en folate, alors que les changements à l'hémogramme sont minimes. Peu de données existent sur le myélogramme du chat carencé en cobalamine.

Enfin, les carences en cobalamine chez les animaux sont surtout rencontrées lors d'affections du pancréas exocrine, d'atteintes gastro-intestinales chroniques ou de régimes imposés particuliers. Des modifications hématologiques telles qu'une anémie, une anisocytose, une macrocytose ou une pancytopenie peuvent être observées chez ces animaux carencés mais à ce jour, le lien n'est pas définitivement établi en médecine vétérinaire. Chez le chien atteint de malabsorption sélective (SIG), les conséquences hématologiques d'une carence en cobalamine sont – à quelques exceptions près – très similaires à celles rencontrées chez l'Homme, laissant suspecter une physiopathologie semblable. Cependant, les mécanismes exacts n'ont pas encore été explorés, y compris ceux expliquant la faible prévalence de macrocytose chez les animaux de compagnie.

PARTIE EXPERIMENTALE

**INFLUENCE D'UNE HYPOCOBALAMINEMIE OU
D'UNE HYPOFOLATEMIE SUR LA LIGNEE
ROUGE DE L'HEMOGRAMME DU CHIEN ET DU
CHAT, UNE ETUDE RETROSPECTIVE**

De manière générale dans la littérature, le lien entre cobalamine, folates et modifications à l'hémogramme (anémie normocytaire normochrome arégénérative) est rarement décrit. L'intérêt de cette étude rétrospective a été de montrer les prévalences de carences en vitamines du groupe B et leurs impacts sur la lignée rouge sanguine du chien et du chat.

Pour cela, les dossiers médicaux de 172 animaux (108 chiens et 64 chats de propriétaires) examinés entre Juillet 2017 et Juillet 2019 à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse ont été traités de manière rétrospective.

III- MATERIEL ET METHODES

1) CRITERES D'INCLUSION

Ont été inclus à l'étude tous les animaux ayant eu une numération formule complète (Sysmex XT-2000iV) ainsi qu'un bilan d'absorption (TLI/B9/B12 pour les chiens, B9/B12 pour les chats ; Laboratoire biologie médicale vétérinaire, VetAgroSup) réalisés sur le même prélèvement, ou à quelques heures d'intervalle si aucun traitement n'a été engagé à l'issue du premier prélèvement. Les critères d'inclusion comprenaient également un historique médical complet de l'animal (anamnèse, alimentation, traitements anti-parasitaires et autres traitements médicamenteux en cours et/ou récent), ainsi que l'absence de supplémentation en folates ou cobalamine, quelque'elles soient.

La lecture du frottis sanguins périphérique systématiquement associée à la numération formule à l'ENVV a donné l'opportunité d'inclure à l'étude les données morphologiques. Chaque modification morphologique répertoriée a été notée en fonction de son importance (0 : absente, 1 : légère, 2 : modérée ; 3 : marquée ; 4 : sévère).

2) CLASSIFICATION

En fonction du diagnostic final, les animaux ont été classés par types d'affections : gastro-intestinale, hépatobiliaire, pancréatique et affections autres (dysendocrinies, dysimmunitaires, maladies infectieuses ou idiopathiques). Dans un deuxième temps, les affections à répercussions digestives chroniques (affections gastro-intestinales, hépatobiliaires, pancréatiques) indiquées dans les dossiers médicaux ont été regroupées, créant le groupe « GEC ».

Concernant l'anamnèse, les données concernant le régime alimentaire (industriel *versus* ménager) et l'utilisation - sur les semaines précédant le prélèvement - d'antibiotiques ou d'anti-acides (IPP, AH2) ont été récoltées.

Le seuil d'hypocobalaminémie a été arbitrairement fixé à 251 ng/mL selon littérature et l'habitude des cliniciens vétérinaires à compléter les animaux ayant une valeur de cobalaminémie en dessous de cette valeur : les animaux ayant une concentration sérique au-delà de 251 ng/L ont été considérés comme carencés et les autres comme normocomplémentés. Les valeurs inférieures à 150 ng/L et supérieures à 1000 ng/L ont été respectivement fixées à 150 et 1000 ng/L. Le seuil d'hypofolatémie a été fixé à 10 µg/L.

Les chiens présentant un hématoците inférieur à 37% ont été considérés anémiés, les autres non anémiés. Chez le chat, la valeur seuil de l'hématoците a été fixée à 24%. La valeur seuil de nombre absolu de réticulocytes agrégés évoquant un processus de régénération a été fixé à $90 \times 10^3/\mu\text{L}$ (chez le chien comme chez le chat, en accord avec les résultats obtenus aux frottis).

3) DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON

A. Echantillon de chiens

Sur 108 patients canins, soixante-dix souffraient d'affections digestives (maladies inflammatoires gastro-intestinales aiguës ou chroniques, néoplasies digestives), dix d'affections hépatiques (maladies inflammatoires, insuffisance hépatique et néoplasies hépatiques), six d'affections pancréatiques (IPE et pancréatite aiguë) et les vingt-deux autres d'affections diverses (endocriniennes, dysimmunitaires ou inflammatoires/infectieuses)

Trente deux des 108 patients (29.6%) étaient hypocobalaminémiques et soixante-seize (70.4%) normocobalaminémiques. La répartition des animaux carencés en B12 parmi les différentes pathologies sont répertoriées sur le **Tableau 2** :

		Hypocobalaminémique	Normocobalaminémique
Gastro-entéropathie (n = 70)	Aiguë	1	10
	Chronique	21	38
Hépatopathie (n = 10)		3	7
Affection pancréatique (n = 6)		3	3
Autre (n= 22)		4	18

Tableau 2 : Pathologies et statut cobalaminémique de l'échantillon de chien

Cinquante-et-un patients (47.2%) étaient hypofolatémique et cinquante-sept (52.8%) normofolatémiques. La répartition des animaux carencés en B9 parmi les différentes pathologies sont répertoriées dans le **Tableau 3** :

		Hypofolatémique	Normofolatémique
Gastro-entéropathie (n = 70)	Aiguë	5	5
	Chronique	27	33
Hépatopathie (n = 10)		8	2
Affection pancréatique (n = 6)		4	2
Autre (n= 22)		7	14

Tableau 3 : Pathologies et statut folatémique de l'échantillon de chien

B. Echantillon de chats

Sur 64 patients félines, quarante quatre souffraient d'affections digestives (maladies inflammatoires gastro-intestinales aiguës ou chroniques, néoplasies digestives), dix d'affections hépatiques (maladies inflammatoires, insuffisance hépatique et néoplasies

hépatiques), quatre d'affections pancréatiques (IPE et pancréatite aiguë) et les six autres d'affections autres (endocriniennes, dysimmunitaires ou inflammatoires/infectieuses)

Onze des 64 patients (17.2%) étaient hypocobalaminémiques et cinquante-trois (82.8%) normocobalaminémiques. De la même manière, la répartition des animaux carencés en B12 parmi les différentes pathologies sont répertoriées dans le **Tableau 4** :

		Hypocobalaminémique	Normocobalaminémique
Gastro-entéropathie (n = 44)	Aiguë	0	6
	Chronique	9	29
Hépatopathie (n = 10)		0	10
Affection pancréatique (n = 4)		1	3
Autre (n= 6)		1	5

Tableau 4 : Pathologies et statut cobalaminémique de l'échantillon de chats

Vingt-quatre patients (37.5%) étaient hypofolatémique et quarante (62.5%) normofolatémiques. La répartition des animaux carencés en B9 parmi les différentes pathologies sont répertoriées dans le **Tableau 5** :

		Hypofolatémique	Normofolatémique
Gastro-entéropathie (n = 44)	Aiguë	2	2
	Chronique	10	10
Hépatopathie (n = 10)		9	1
Affection pancréatique (n = 4)		2	4
Autre (n= 6)		1	5

Tableau 5 : Pathologies et statut folatémique de l'échantillon de chat

IV- STATISTIQUES

L'étude statistique est réalisée à l'aide du logiciel R Studio (Version 1.0.136).

Les statuts cobalamiques et folatémiques des animaux, variables binaires qualitatives (carencé ou non), ont été comparés à des variables qualitatives nominales (sexe, régime alimentaire, traitement en cours, anomalies morphologiques décrites au frottis et statut anémique) à l'aide d'un test du χ^2 .

Aucune des variables quantitative à tester (âge et variables de la numération formule : HT, GR, HGB, CCMH, VGM, Réticulocytes, IDR, Neutrophiles et Lymphocytes) ne présentant de distribution normalisée (test de Shapiro), un test W de Wilcoxon a par conséquent été utilisé.

Dans tous les cas (test du χ^2 et test de Wilcoxon), l'hypothèse initiale est que les deux groupes comparés sont identiques. Cette hypothèse est rejetée avec un risque 5%, soit une *p*-value inférieure à 0,05.

Dans un deuxième temps, les individus atteints de diarrhée et/ou vomissements chroniques (gastro-entéropathies chroniques (GEC) primaires ou non) ont été regroupés et comparés entre eux par les mêmes méthodes.

V- RESULTATS

1) EFFETS DE L'ANAMNESE

L'âge, le sexe, le régime alimentaire et les traitements en cours (AB, IPP et AH2) ont pu être comparés entre les groupes. L'état des traitements antiparasitaires (à jour *versus* non à jour) n'a pu être testé en raison de l'absence de données pour 10 individus.

A. Sur le statut cobalaminémique

Paramètre testé (unité)	Chiens			Chats			Groupe [†]		
	Hypocob.	Normocob.	p-value	Hypocob.	Normocob.	p-value	Hypocob.	Normocob.	p-value
Âge (années)	5.90	5.70	0.47	12.4 [11.0 ; 13.9]	8.70 [7.50 ; 9.94]	0.004	7.50	6.90	0.41

Tableau 6 : Corrélation entre moyenne d'âge et statut cobalaminémique. Groupe[†] : chiens et chats mélangés. p-values déterminées à l'aide d'un test de Wilcoxon. [IC] : les intervalles de confiance à 95% sont indiqués pour les résultats statistiquement significatifs.

L'âge est un facteur chez le chat : les animaux âgés sont effectivement plus carencés que les jeunes animaux (**Tableau 6**). La relation n'est pas retrouvée chez le chien.

Paramètre testé	p-value (χ^2)		
	Chiens	Chats	Groupe [†]
Sexe	0.41	0.83	0.74
Régime	0.0036	1.00	0.0012
Antiacide	/	/	0.92

Tableau 7 : Corrélations entre facteurs anamnestiques et statut cobalaminémique. Groupe[†] : chiens et chats mélangés.

Les animaux nourris avec un régime ménager ont également une tendance significative à être carencés.

Ce résultat est valable dans l'effectif de chiens, mais non testable dans l'effectif de chats étant donné le trop faible nombre de chats nourris avec une ration ménagère. En regroupant les deux effectifs (Groupe[†] du **Tableau 7**), la relation reste significative ($p = 0.003$ chez le chien, $p = 0.001$ chez chiens et chats regroupés).

Les autres facteurs anamnestiques (sexe, utilisation d'antibiotiques ou utilisation d'antiacide) n'ont pas d'influences sur le statut cobalaminémique. L'étude de l'effet antiacide a également été menée sur les deux effectifs regroupés, étant donné le trop faible nombre d'animaux traités par effectif.

B. Sur le statut folatémique

Paramètre testé (unité)	Chiens			Chats			Groupe [†]		
	Hypofol.	Normofol.	<i>p</i> -value	Hypofol.	Normofol.	<i>p</i> -value	Hypofol.	Normofol.	<i>p</i> -value
Âge (années)	5.3	6.1	0.4	6.7	7.1	0.6	6.7	7.4	0.3

Tableau 8 : Corrélation entre moyenne d'âge et statut folatémique. Groupe[†] : chiens et chats mélangés. *p*-values déterminées à l'aide d'un test de Wilcoxon.

Contrairement à la cobalamine, aucune relation n'existe entre l'âge et le statut folatémique.

Tableau 9 : Corrélations entre facteurs anamnestiques et statut folatémique. Groupe[†] : chiens et chats mélangés.

Les facteurs sexe et utilisation d'antibiotique ne sont pas non plus corrélés au statut folatémique.

Paramètre testé	<i>p</i> -value (χ^2)		
	Chiens	Chats	Groupe [†]
Sexe	0.49	1.00	0.21
Régime	/	/	< 0.05
Antiacide	/	/	< 0.05

En revanche, lorsque chiens et chats sont regroupés (Groupe[†] du **Tableau 9**) régime et utilisation d'antiacides sont des facteurs : les animaux nourris avec une ration ménagère sont significativement plus carencés que ceux nourris avec des rations industrielles, et l'utilisation d'antiacides tend à diminuer la folatémie.

2) EFFETS DES VITAMINES SUR L'ANEMIE ET LES VARIABLES DE L'HEMOGRAMME

A. Effets de la cobalamine

a) Sur la présence d'anémie

Après classification arbitraire concernant la présence ou non d'anémie (cf. Classification), l'influence du statut vitaminique a été testée pour chaque effectif d'animaux (**Tableau 10**).

	Chiens		Chats	
	Hypocob.	Normocob.	Hypocob.	Normocob.
Anémiés	6	20	4	19
Non anémiés	25	56	7	34
p-value (χ^2)	0.60		1.0	

Tableau 10 : Nombre d'animaux selon le statut cobalaminémique et la présence d'anémie. L'anémie est considérée chez le chien lorsque l'HT est en-deçà de 37%, chez le chat lorsqu'il est en-deçà de 24%.

Aucune différence significative n'existe entre les groupes d'animaux anémiés hypocobalaminémiques et anémiés normocobalaminémiques, chez le chien comme chez le chat. Parmi les 108 chiens sélectionnés, 26 (24.1%) sont anémiés et 82 (75.9%) non anémiés ; chez les chats respectivement 23 (36%) et 41 (64%).

b) Sur les variables de l'hémogramme

Les moyennes pour chaque variable d'intérêt de l'hémogramme en fonction du statut cobalaminémique (indépendamment du statut anémique) sont répertoriées dans le **Tableau 11**.

Paramètre testé (unité)	Chiens				Chats			
	Intervalles de référence	Hypocob. (moyenne)	Normocob. (moyenne)	p-value (Wilcoxon)	Intervalles de référence	Hypocob. (moyenne)	Normocob. (moyenne)	p-value (Wilcoxon)
HGB (g/dL)	[12-18]	15.1	15.6	0.92	[8-15]	10.7	11.1	0.56
GR (10 ⁶ /μL)	[5-8.5]	6.45	6.42	0.81	[5-10]	7.17	7.48	0.44
HT (%)	[37-55]	41.3	41.4	0.85	[24-45]	31.5	31.6	0.95
CCMH (g/dL)	[32-36]	46.2	44.9	0.25	[31-35]	34.1	34.6	0.34
VGM (fL)	[60-77]	65.2	65.1	0.79	[39-55]	44.3	42.1	0.20
Rétic. (10 ³ /μL)	< 60-80	59	116	0.78	< 15-42	56	75	0.24
IDR (%)	[13.2-19]	16.2	15.9	0.63	[19.6-30]	21.5	22.0	0.25
Lymp. (10 ³ /μL)	[1.1-5.3]	2.27	2.02	0.30	[1.1-10]	1.67	1.88	0.31
Neutr. (10 ³ /μL)	[3-13.6]	7.75	8.31	0.97	[1.4-9.6]	8.54	8.64	0.25

Tableau 11 : Corrélations entre variables de l'hémogramme et statut cobalaminémique.

Aucun effet n'existe entre le statut cobalaminémique et les variables de l'hémogramme.

B. Effets des folates

a) Sur la présence d'anémie

De la même manière, l'influence de la folatémie sur la présence d'anémie a été testée. La répartition des animaux selon les caractéristiques sont répertoriées dans le **Tableau 12**.

Une différence significative est notée entre les chats anémiés hypofolatémiques et les chats anémiés normofolatémiques : la folatémie semble donc influencer sur la présence d'anémie chez le chat. Chez le chien, une différence existe également entre les deux groupes de chiens

mais cette fois-ci contre-intuitive : les chiens normofolatémiques semblent plus anémiés que leurs congénères hypofolatémiques.

	Chiens		Chats	
	Hypofol.	Normofol.	Hypofol.	Normofol.
Anémiés	7	19	16	7
Non anémiés	43	38	8	33
<i>p</i> -value (χ^2)	0,036		0,00022	

Tableau 12 : Nombre d'animaux selon le statut folatémiq ue et la présence d'anémie.

a) Sur les variables de l'hémogramme

L'analyse des variables de l'hémogramme fournit un argument complémentaire aux résultats trouvés précédemment (**Tableau 13**) : les valeurs d'HGB, GR et HT sont significativement plus basses dans le groupe de chats hypofolatémiques, appuyant l'hypothèse d'une influence de la folatémie sur la lignée rouge de l'hémogramme du chat. Les caractéristiques de l'anémie (évaluation du VGM, CCMH, nombre absolu de réticulocytes agrégés) ainsi que la présence d'anisocytose (IDR) ne sont pas différentes d'un groupe à l'autre. Fortuitement, un effet est noté sur la numération lymphocytaire : les chats hypofolatémiques sont sensiblement plus lymphopéniques que leurs congénères.

Chez le chien en revanche, la relation contre-intuitive est retrouvée : les valeurs d'HGB, GR et HT sont en effet significativement plus basses chez les chiens non carencés. De ce fait, une partition des animaux atteints de gastro-entéropathies chroniques a été réalisée afin de rendre la population plus homogène. Les résultats obtenus sont similaires pour la cobalamine, similaires également pour les folates chez le chat (mêmes significativités) mais aucune relation n'est retrouvée pour le chien entre la folatémie et les variables de l'hémogramme (**Tableau 14**).

Un effet sur la CCMH du chien (**Tableau 13**) n'est guère exploitable en raison du croisement des intervalles de confiance.

Paramètre testé (unité)	Chiens				Chats			
	Intervalles de référence	Hypocob. (moyenne)	Normocob. (moyenne)	p-value (Wilcoxon)	Intervalles de référence	Hypocob. (moyenne)	Normocob. (moyenne)	p-value (Wilcoxon)
HGB (g/dL)	[12-18]	15.8 [15.4 ; 16.2]	15.1 [14,8 ; 15,4]	0.0023	[8-15]	9.60 [8.53 ; 10.8]	11.9 [11.1 ; 12.7]	0.0008
GR (10 ⁶ /μL)	[5-8.5]	6.70 [6.47 ; 6.97]	6.20 [5.92 ; 6.42]	0.007	[5-10]	6.70 [5.93 ; 7.43]	7.90 [7.44 ; 8.29]	0.0012
HT (%)	[37-55]	42.9 [41.5 ; 44.3]	40.0 [38.5 ; 41.5]	0.013	[24-45]	27.8 [24.7 ; 31.0]	33.8 [31.5 ; 36.2]	0.0015
CCMH (g/dL)	[32-36]	49.0 [34.5 ; 63.5]	42.1 [32.1 ; 52.1]	0.033	[31-35]	34.9	34.3	0.12
VGM (fL)	[60-77]	64.7	65.6	0.28	[39-55]	40.9	43.5	0.06
Rétic. (10 ³ /μL)	< 60-80	113	88.0	0.84	< 15-42	70.0	74.0	0.11
IDR (%)	[13.2-19]	16.3	15.7	0.10	[19.6-30]	21.5	22.2	0.36
Lympho. (10 ³ /μL)	[1.1-5.3]	2.20	1.99	0.055	[1.1-10]	1.23 [0,962; 1,49]	2.20 [1,57 ; 2,84]	0.014
Neutr. (10 ³ /μL)	[3-13.6]	8.11	8.12	0.52	[1.4-9.6]	8.67	8.35	0.43

Tableau 13 : Corrélations entre variables de la NFS et folatémie. [IC] : les intervalles de confiance à 95% sont indiqués pour les résultats statistiquement significatifs.

Paramètre testé	Hypofol. (moyenne)	Normofol. (moyenne)	p-value (Wilcoxon)
HGB (g/dL)	15.6	14.7	0.14
GR (10 ⁶ /μL)	6.60	6.12	0.12
HT (%)	42.5	40.6	0.22
CCMH (g/dL)	54.9	36.2	0.046

Tableau 14 : Résultats au sein du groupe de chiens atteints de GEC

3) EFFET DES VITAMINES SUR LES MORPHOLOGIES CELLULAIRES

Parmi les modifications habituellement rencontrées chez l'Homme carencé et le chien atteint du SIG (anisocytose, poïkilocytose, polychromatophiles, corps de Heinz, corps de Howell-Joly, granulocytes neutrophiles hypersegmentés), seule une relation pour les polychromatophiles est retrouvée (**Tableau 15**) avec une tendance à la diminution de présence de polychromatophiles chez les animaux carencés en cobalamine.

	<i>p-value</i> (χ^2)	0		1		2		3		4	
		H*	N†	H	N	H	N	H	N	H	N
Anisocytose	0.09	33	81	0	20	9	24	1	3	1	0
Poïkilocytose	0.56	41	119	0	2	2	3	0	3	0	2
Polychromatophiles	0.04	37	84	2	24	3	12	0	8	1	1
Corps de Heinz	0.37	38	102	1	15	3	8	1	4	0	0
Corps de Howell-	0.94	39	117	3	8	1	3	0	0	0	0
GNN hyperseg.	0.73	43	126	0	3	0	0	0	0	0	0

Tableau 15 : Cobalamine et importance des modifications observables au frottis sanguin. H : individus hypocobalaminémiques ; N† : individus normocomplémentés*

Aucune relation n'est trouvée entre folatémie et morphologies cellulaires.

VI- DISCUSSION

1) INFLUENCES DE L'ANAMNESE SUR COBALAMINEMIE ET FOLATEMIE

A. Cobalamine et âge des chats

L'étude rétrospective menée sur les 64 chats de propriétaires a permis de mettre en évidence un effet âge sur la cobalaminémie : les individus carencés sont effectivement en

proportion plus âgés (**Tableau 6**). Plus de 30% des chats ayant plus de 10 ans sont carencés, contre un seul individu moins de 10 ans.

L'effet âge chez le chat, décrit pour la première fois en 2005 dans une publication anglaise (Ibarrola *et al.*, 2005), pourrait être attribué de manière logique à l'aggravation avec l'âge des entéropathies inflammatoires chroniques, ainsi que l'augmentation d'apparition de tumeurs digestives. Cette hypothèse semble pourtant réfutée chez les races Maine Coon et Birman chez qui les GEC ne semblent pas affecter l'absorption des vitamines (Ibarrola *et al.*, 2005). D'autres travaux, notamment l'établissement d'intervalles de références par âge et par races de chats, semblent nécessaires à la bonne interprétation de l'effet âge sur la cobalaminémie du chat.

L'absence d'effet âge chez le chien, dans le cadre de cette étude, est probablement due à différents paramètres : l'échantillon de chiens montre une survenue étonnement plus précoce (dès l'âge de 1 an) d'hypocobalaminémie lors d'atteintes digestives chroniques : en effet, 21 des 25 chiens de moins de 7 ans souffrant d'entéropathie chronique sont carencés, contre un jeune chat sur 17. Parallèlement, on distingue dans l'échantillon de jeunes chiens une plus grande proportion de rations ménagères, de traitements antibiotiques ou antiacides, ayant un effet sur la cobalaminémie et la folatémie.

B. Cobalamine, folates et régime alimentaire

L'étude de l'effet régime n'a pu être menée de manière distincte chez le chat en raison d'un trop faible nombre de chats sous régime ménager nécessaire à une analyse statistique correcte. De manière globale (mais plus marquée chez le chien), les animaux recevant une ration ménagère sont significativement plus carencés en vitamines du groupe B que ceux recevant une ration industrielle (**Tableau 7** pour la cobalamine, **Tableau 9** pour les folates).

N'ayant fait l'objet d'une vérification de la part d'un vétérinaire nutritionniste, ces rations ménagères sont potentiellement à l'origine d'un défaut d'apport (60% des rations ménagères n'apportant pas les doses recommandées en vitamines B12 et B9 selon la FEDIAF). Parallèlement, la majorité des animaux concernés (68%) souffrent de pathologies gastro-intestinales chroniques : **la rencontre de ce type d'affection chez des animaux nourris avec des rations ménagères doit inviter le clinicien à réaliser un dosage des deux vitamines, et**

complémenter l'animal en fonction. En effet, la carence en cobalamine est facteur pronostic négatif des GEC (Volkman *et al.*, 2017) et peut diminuer la réponse aux traitements.

C. Effet race

L'effet race n'a pu être testée lors de ces travaux en raison du faible nombre de représentants par races. Dans l'effectif de chiens, hormis les Shar Pei, très peu d'animaux prédisposés aux hypocobalaminémies/hypofolatémies (Berger Allemand, American Staffordshire Terrier, Boxer, Labrador et Golden Retriever)(Dandrieux *et al.*, 2013 ; Grützner *et al.*, 2010, 2013 et 2015) en étaient atteints, et aucun cas de syndrome d'Imerslund-Gräsbeck n'a été inclu dans l'étude.

D. Folates et utilisation d'antiacides

Chez l'Homme, l'utilisation d'antibiotique ou d'antiacide est un facteur à prendre en compte dans l'exploration d'une hypovitaminose : leurs effets sont surtout en lien avec la digestion des vitamines. En médecine vétérinaire, la relation n'est pas démontrée mais reste en théorie possible.

L'étude rétrospective ne montre aucun effet de l'un ou de l'autre sur la cobalaminémie. Par contre, un effet de l'utilisation d'antiacides sur la folatémie est notable : les animaux traités avec des antiacides (oméprazole ou ranitidine, avec des durées de traitement variables d'un individu à l'autre) sont sensiblement plus carencés en folate (**Tableau 9**).

Théoriquement, la diminution d'acidité gastrique altère les capacités digestives et peut en effet être à l'origine d'une diminution de folates alimentaires biodisponibles. Cependant, le faible nombre d'animaux traités aux AH et normofolatémiques (**Tableau 16**) limite l'interprétation de ce résultat. L'exploration de l'effet de l'utilisation d'AH nécessite davantage d'étude, sachant que le sujet est encore à débat en médecine humaine (Linder *et al.*, 2017).

Folatémie	AB	AH	Néant
Carencés	5	12	58
Non Carencés	5	3	89

Tableau 16 : Nombre d'animaux dans l'étude en fonction du statut folatémiq ue et l'utilisation d'antibiotique (AB) ou antiacides (AH).

2) PREVALENCES DES HYPOVITAMINOSES ET AFFECTIONS SOUS-JACENTES

Prévalences (%) et IC à 95%	Chiens			Chats		
	Effectif total (n=108)	Atteints de GEC (n=69)	Non atteints de GEC (n=49)	Effectif total (n=64)	Atteints de GEC (n=51)	Non atteints de GEC (n=13)
Hypocobalaminémie	29,0 [20,8 ; 38,7]	38,2 [27,0 ; 50,9]	22,4 [12,2 ; 37,0]	17,2 [9,30 ; 29,1]	25,0 [13,2 ; 41,5]	7,69 [0,402 ; 37,9]
Hypofolatémie	46,7 [37,1 ; 56,6]	50,0 [38,4 ; 61,6]	49,0 [34,6 ; 63,5]	37,5 [26,0 ; 50,5]	30,0 [17,1 ; 46,7]	30,7 [10,4 ; 61,1]

Tableau 17 : Prévalences d'hypocobalaminémies et hypofolatémies au sein des différents groupes

La prévalence d'hypocobalaminémie chez les chiens atteints de GEC (38.2%) est compatible avec les valeurs retrouvées dans la littérature (30 à 38.6% selon les auteurs), justifiant le dosage de routine des vitamines lors d'affections de ce type chez le chien. Chez le chat, les prévalences d'hypocobalaminémies au sein des différents groupes se révèlent en-deçà des valeurs rencontrées dans la littérature (41.4 à 78% chez les chats souffrant de GEC, valeurs variant en fonction de la méthode de dosage de la vitamine, des intervalles de références de laboratoire mais aussi de l'échantillon et de la situation géographique (Ibarrola *et al.* 2005).

En revanche, la prévalence d'hypofolatémie est nettement supérieure dans l'espèce féline (37%), prévalence retrouvée dans l'étude d'Ibarrola *et al.* (39%). Sur 23 patients, dix souffraient de GEC, neuf d'affections cholangio-hépatiques, deux d'affections pancréatiques et trois d'affections diverses. Dans l'effectif canin, presque la moitié des patients sont hypofolatémiques (que ce soit dans l'effectif total ou dans le sous-groupe des animaux souffrant de GEC) : l'hypothèse principale à ces résultats reste la proportion élevée d'affections gastro-intestinales, primaires ou secondaires à d'autres affections extra-digestives. **Une faible folatémie en médecine vétérinaire doit donc faire envisager au praticien l'exploration de troubles digestifs et la correction de ces désordres.**

3) INFLUENCES DE LA COBALAMINEMIE ET FOLATEMIE SUR LES VARIABLES DE L'HEMOGRAMME

A. Cobalamine

Aucune différence significative n'existe entre les animaux (chiens ou chats) anémiés hypocobalaminémiques et anémiés normocobalaminémiques, y compris au sein des animaux atteints de GEC. Aucune modification des variables de la numération formule (HGB, HT, GR, nombre de réticulocytes et CCMH) ou des morphologies cellulaires au frottis sanguin n'est représentatif d'un état carentiel en cobalamine.

L'anémie macrocytaire normochrome arégénérative classiquement rencontrée lors de carence en cobalamine chez l'Homme n'est donc pas aussi répandue chez les patients vétérinaires. La dernière étude de cohorte menée par Stanley *et al.* fait état des mêmes conclusions. En effet, hormis les chiens atteints du SIG, l'influence du statut cobalaminémique sur la lignée rouge de l'héogramme n'est pas encore statué en médecine vétérinaire.

La prévalence d'hypocobalaminémie plus importante chez les chiens et chats atteints de GEC laisse sous-entendre un défaut évident d'absorption. Mais les faibles cobalaminémies ne sont en aucun cas le reflet d'une déficience à l'échelle de l'organisme : l'absence de distinction entre cobalamine circulante et cobalamine stockée est en effet la principale limite à cette étude. En médecine humaine et en développement récent en médecine vétérinaire (Heilmann *et al.*, 2017), les dosages des concentrations sanguines ou urinaires de l'acide méthylmalonique (MMA) et de l'homocystéine (Hcy) donnent une idée plus précise du statut déficitaire en cobalamine (McLauchlan *et al.*, 2015). En effet, l'absence de la coenzyme provoque une accumulation des substrats catalysés respectivement par la méthylmalonyl-coA et la méthionine synthase, témoignant d'un dysfonctionnement cellulaire. L'utilisation de ces dosages nécessitent cependant davantage d'études en médecine vétérinaire : chez le chien, la concentration en MMA semble augmenter uniquement chez les individus ayant une cobalaminémie indétectable (< 150 ng/L) et la significativité du dosage de l'Hcy semble être altéré par des voies métaboliques inhérentes à l'espèce (Berghoff *et al.*, 2013); par conséquent, le faible nombre de chiens ayant une cobalaminémie indétectable dans l'étude (12/108) peut être une raison à l'absence de résultats significatifs. Chez le chat, la concentration sérique en MMA augmente significativement pour des valeurs basses de cobalaminémie, mais des

discordances existent pour des valeurs de cobalaminémie supérieures à 209 ng/L (Worhunsky *et al.* 2013).

Finalement, une meilleure compréhension de l'homéostasie de la cobalamine est nécessaire à l'explication des mécanismes entre carence et anémie chez les animaux domestiques. En effet, la chronicité du déficit en cobalamine chez l'Homme a été montré comme élément majeur du tableau physiopathologique, alors qu'elle est encore difficilement objectivable chez les animaux domestiques.

B. Folates

a) Chez le chien

Les chiens normofolatémiques sont significativement plus anémiés que les chiens hypofolatémiques. Ce résultat contre-intuitif a motivé une partition des animaux atteints de GEC, en raison d'une hétérogénéité trop marquée dans l'effectif total (races, gabarits, affections) : au sein du sous-groupe « GEC », aucune relation significative n'est retrouvée.

b) Chez le chat

En revanche, il existe chez le chat une différence significative entre les individus anémiés hypofolatémiques et anémiés normofolatémiques (**Tableau 12**) : l'étude met donc en avant l'effet de la folatémie sur la présence d'anémie chez le chat.

De plus, en comparant les chats hypofolatémiques (anémiés ou non) aux chats normofolatémiques, les valeurs d'hématocrite, d'hémoglobine et d'hématies sont significativement diminuées. Cependant, les moyennes de ces valeurs (**Tableau 13**) chez les individus hypofolatémiques restent dans les intervalles de référence (valeurs basses). Ceci s'explique par la présence d'animaux non anémiés au sein du groupe concerné, visibles sur la partie droite de la courbe rouge de la **Figure 9**, graphique représentant le nombre de chats par valeur d'hématocrite. Malgré ce biais d'échantillonnage, l'analyse des variables de l'hémogramme appuie l'hypothèse d'un effet de la folatémie sur la lignée rouge des félidés.

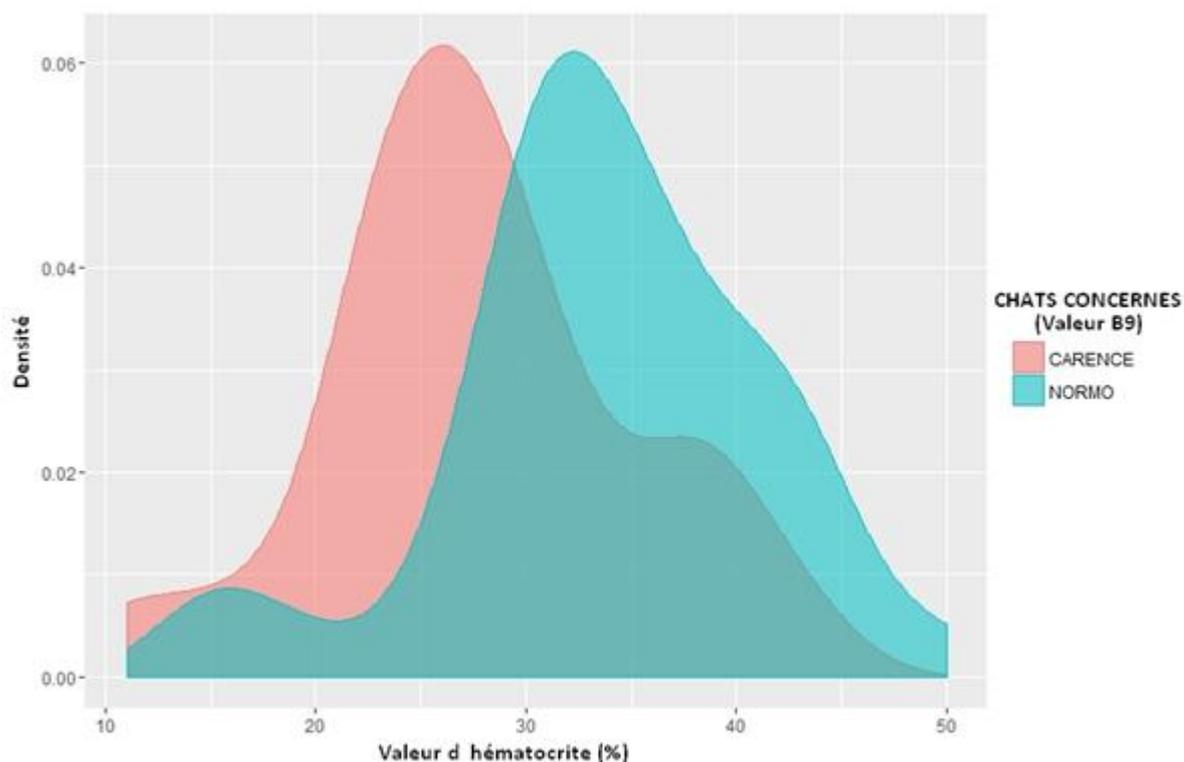


Figure 9 : Graphique de répartition des chats hypofolatémiques en fonction de l'hématocrite. Densité : unité arbitraire représentant le nombre d'individus par valeurs d'hématocrites. R Studio

Les caractéristiques de l'anémie (VGM, CCMH, réticulocytose) ne sont pas différentes d'un groupe à l'autre. Une tendance au caractère faiblement régénératif est tout de même observée chez les chats anémiés et carencés en folates (nombre absolu de réticulocytes oscillant entre 4.8 et 62.2 x 10³/μL selon les individus).

4) LIMITES

La principale limite est le faible nombre d'animaux inclus à l'étude : certaines analyses statistiques ont nécessité un regroupement des populations de chiens et de chats (régimes notamment) et certaines interprétations sont limitées par ce faible nombre (effet de l'utilisation d'antiacides par exemple). La représentativité s'en retrouve impactée, au vu des résultats obtenus pour l'effectif de chiens : les résultats contre-intuitifs sont témoins d'un biais d'échantillonnage.

La nature rétrospective est une autre limite à cette étude :

- Un biais peut exister dans la sélection des animaux : même si les dossiers médicaux de l'ENVT recensent toute complémentation en cobalamine ou en folate,

l'historique du vétérinaire traitant ne le spécifie pas forcément : des complémentations non recensées pourraient expliquer certaines valeurs hautes (> 900 ng/dL) de cobalaminémie chez des animaux âgés et souffrant de GEC.

- Les dosages sériques en folate et cobalamine ne sont réalisés à l'ENVT que sur individus malades
- L'évaluation plus poussée de la chronicité des carences (concentrations sériques ou urinaires en MMA et Hcy, myélogramme, suivi après complémentation) demeure impossible et limite l'interprétation des résultats. Même si certaines carences sont supposées chroniques (notamment au sein du panel de chats hypofolatémiques présentant un âge moyen élevé (10 ans) et une prévalence forte de pathologies digestives chroniques (15/16 concernés)), l'évaluation du myélogramme par exemple aurait apporté davantage d'information sur l'état carenciel.

VII- CONCLUSION

Ainsi, bien qu'une anémie soit décrite chez des chiens atteints du syndrome d'Imerslund-Gräsbeck, l'influence de la cobalaminémie sur la lignée rouge de l'hémogramme hors contexte de malabsorption spécifique reste inconstante. Aucune relation significative entre hypocobalaminémie et anémie, macrocytose, réticulocytose ou anomalie de morphologie cellulaire n'est retrouvée dans cette étude, laissant suspecter une homéostasie différente de la vitamine B12 entre les animaux domestiques et l'Homme. Même si l'influence des hypovitaminoses sur la lignée rouge de l'hémogramme n'est pas aussi importante que celle décrite chez l'Homme, l'ensemble des comorbidités associées chez les individus âgés et atteints de GEC (facteur pronostic négatif, absence de réponse au traitement) doivent motiver le clinicien à réaliser un dosage et/ou une complémentation en cobalamine.

D'autre part, l'hypofolatémie est associée dans cette étude à un état anémique chez le chat. Macrocytose, réticulocytose et anomalies morphologiques ne sont cependant pas différentes d'un groupe à l'autre. Les résultats de cette étude recommandent toutefois le dépistage d'hypovitaminose chez le chat âgé atteint de GEC (ou nourris avec une ration ménagère), avec réalisation simultanée d'un hémogramme et d'un dosage sérique en vitamines du groupe B.

L'étude de la modification des variables de l'hémogramme après complémentation en folate - chez les chats âgés et atteints de GEC par exemple - apporterait davantage d'informations sur le lien entre hypofolatémie et anémie.

Points clés de l'étude :

- **Les chats hypofolatémiques sont significativement plus anémiés que les chats normofolatémiques.** Leurs valeurs d'hémoglobine, d'hématocrite et leurs numérations de globules rouges sont en effet impactées négativement. Macrocytose, réticulocytose et anomalies morphologiques ne sont cependant pas différentes d'un groupe à l'autre.
- Aucune différence significative n'est détectée entre animaux anémiés hypocobalaminémiques et anémiés normocobalaminémiques, chez le chien comme chez le chat.
- Un biais d'échantillonnage a motivé la partition des chiens atteints de GEC, ne révélant aucune différence significative entre chiens anémiés hypofolatémiques et anémiés normofolatémiques.
- Des résultats secondaires tel l'implication de l'âge, des rations ménagères et de l'utilisation d'antiacide dans les hypovitaminoses ont été notés au cours de l'étude.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Catherine TRUMEL, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Romain POIROT** intitulée « **Influence d'une hypcobalaminémie sur la lignée rouge de l'hémogramme** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 05/11/2019
Professeure Catherine TRUMEL
Enseignant-chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Pierre SANS

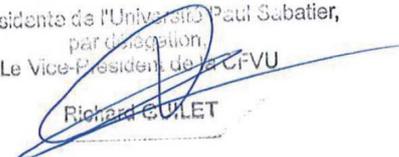


Vu :
Le Président du jury :
Professeure Monique COURTADE-SAIDI



Vu et autorisation de l'impression :
Présidente de l'Université Paul Sabatier
Madame Régine ANDRE-OBRECHT

La Présidente de l'Université Paul Sabatier,
par dérogation,
Le Vice-Président de la CFVU
Richard GUILLET



M. Romain POIROT
a été admis(e) sur concours en : 2014
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 18/07/2018
a validé son année d'approfondissement le : 30/10/2019
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

BIBLIOGRAPHIE

- Allen, Lindsay H. « Causes of Vitamin B₁₂ and Folate Deficiency ». *Food and Nutrition Bulletin* 29, n° 2_suppl1 (juin 2008): S20-34. <https://doi.org/10.1177/15648265080292S105>.
- Allenspach, K., B. Wieland, A. Gröne, et F. Gaschen. « Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, n° 4 (juillet 2007): 700-708. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03011.x>.
- Batchelor, Daniel J., Peter-John M. Noble, Rebecca H. Taylor, Peter J. Cripps, et Alexander J. German. « Prognostic Factors in Canine Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prolonged Survival Is Likely If Clinical Remission Is Achieved ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, n° 1 (janvier 2007): 54-60. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02928.x>.
- Batt, R M, M W Carter, et T J Peters. « Biochemical Changes in the Jejunal Mucosa of Dogs with a Naturally Occurring Enteropathy Associated with Bacterial Overgrowth. » *Gut* 25, n° 8 (1 août 1984): 816-23. <https://doi.org/10.1136/gut.25.8.816>.
- Battersby, I. A., U. Giger, et E. J. Hall. « Hyperammonaemic Encephalopathy Secondary to Selective Cobalamin Deficiency in a Juvenile Border Collie ». *Journal of Small Animal Practice* 46, n° 7 (juillet 2005): 339-44. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00330.x>.
- Baugh, C. M., C. L. Krumdieck, H. J. Baker, et C. E. Butterworth. « Studies on the Absorption and Metabolism of Folic Acid ». *Journal of Clinical Investigation* 50, n° 10 (1 octobre 1971): 2009-21. <https://doi.org/10.1172/JCI106694>.
- Bender, David A. « Megaloblastic Anaemia in Vitamin B₁₂ Deficiency ». *British Journal of Nutrition* 89, n° 4 (avril 2003): 439-40. <https://doi.org/10.1079/BJN2002828>.
- Berghoff, Nora, Nolie K. Parnell, Steve L. Hill, Jan S. Suchodolski, et Jörg M. Steiner. « Serum Cobalamin and Methylmalonic Acid Concentrations in Dogs with Chronic Gastrointestinal Disease ». *American Journal of Veterinary Research* 74, n° 1 (janvier 2013): 84-89. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.1.84>.
- Briani, Chiara, Chiara Dalla Torre, Valentina Citton, Renzo Manara, Sara Pompanin, Gianni Binotto, et Fausto Adami. « Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings ». *Nutrients* 5, n° 11 (15 novembre 2013): 4521-39. <https://doi.org/10.3390/nu5114521>.
- Center, Sharon A. « Feline Hepatic Lipidosis ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 35, n° 1 (janvier 2005): 225-69. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.10.002>.
- Cook, A. K., J. S. Suchodolski, J. M. Steiner, et J. E. Robertson. « The Prevalence of Hypocobalaminaemia in Cats with Spontaneous Hyperthyroidism ». *Journal of Small Animal Practice* 52, n° 2 (février 2011): 101-6. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.01027.x>.

- Cook, Audrey K., Zachary M. Wright, Jan S. Suchodolski, M. Raquel Brown, et Jörg M. Steiner. « Prevalence and Prognostic Impact of Hypocobalaminemia in Dogs with Lymphoma ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235, n° 12 (15 décembre 2009): 1437-41. <https://doi.org/10.2460/javma.235.12.1437>.
- Dalğın, Duygu, Yücel Meral, et Sibel Uçak Semirgin. « Helicobacter Gastritisli Köpeklerde Kobalamin Eksikliğine Bağlı Pernisiyöz Anemi ». *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2016. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2015.14508>.
- Dandrieux, J. R. S., P. -J. M. Noble, L. J. Halladay, L. McLean, et A. J. German. « Canine Breed Predispositions for Marked Hypocobalaminaemia or Decreased Folate Concentration Assessed by a Laboratory Survey ». *Journal of Small Animal Practice* 54, n° 3 (mars 2013): 143-48. <https://doi.org/10.1111/jsap.12039>.
- Das, K.C., Monisha Das, D. Mohanty, M.M. Jadaon, A. Gupta, R. Marouf, et S.K. Easow. « Megaloblastosis: From Morphos to Molecules ». *Medical Principles and Practice* 14, n° 1 (2005): 2-14. <https://doi.org/10.1159/000086179>.
- Delchier, Nicolas. « Devenir des folates au cours de la transformation des végétaux verts : identification des points clés et des mécanismes », s. d., 302.
- Dewulf, J, et A Dermine. « Une anémie de Biermer se dissimulant sous les traits d'une anémie normocytaire », s. d., 8.
- Dossin, Olivier. « Laboratory Tests for Diagnosis of Gastrointestinal and Pancreatic Diseases ». *Topics in Companion Animal Medicine* 26, n° 2 (mai 2011): 86-97. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2011.02.005>.
- Ebara, Shuhei, Satoko Adachi, Shigeo Takenaka, Toshiki Enomoto, Fumio Watanabe, Ryoichi Yamaji, Hiroshi Inui, et Yoshihisa Nakano. « Hypoxia-Induced Megaloblastosis in Vitamin B₁₂-Deficient Rats ». *British Journal of Nutrition* 89, n° 4 (avril 2003): 441-44. <https://doi.org/10.1079/BJN2002811>.
- Fyfe, John C, Urs Giger, Charles A Hall, Peter F Jezyk, Sherry A Klumpp, Joel S Levine, et Donald F Patterson. « Inherited Selective Intestinal Cobalamin Malabsorption and Cobalamin Deficiency in Dogs ». *Pediatric Research* 29, n° 1 (janvier 1991): 24-31. <https://doi.org/10.1203/00006450-199101000-00006>.
- Fyfe, John C., Mette Madsen, Peter Højrup, Erik I. Christensen, Stephan M. Tanner, Albert de la Chapelle, Qianchuan He, et Søren K. Moestrup. « The Functional Cobalamin (Vitamin B₁₂)–Intrinsic Factor Receptor Is a Novel Complex of Cubilin and Amnionless ». *Blood* 103, n° 5 (1 mars 2004): 1573-79. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2852>.
- Fyfe, John C., Shelby L. Hemker, Alycia Frampton, Karthik Raj, Peter L. Nagy, Kristi J. Gibbon, et Urs Giger. « Inherited Selective Cobalamin Malabsorption in Komondor Dogs Associated with a CUBN Splice Site Variant ». *BMC Veterinary Research* 14, n° 1 (décembre 2018): 418. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1752-1>.
- Giannella, R.A., S.A. Broitman, et N. Zamcheck. « Competition Between Bacteria and Intrinsic Factor for Vitamin B₁₂: Implications for Vitamin B₁₂ Malabsorption in Intestinal Bacterial Overgrowth ». *Gastroenterology* 62, n° 2 (février 1972): 255-60.

[https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(72\)80177-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(72)80177-X).

- Gold, Ashley J, Michael A Scott, et John C Fyfe. « Case Report Rapport de Cas » 56 (s. d.) : 6.
- Green, Ralph, et Denis M. Dwyre. « Evaluation of Macrocytic Anemias ». *Seminars in Hematology* 52, n° 4 (octobre 2015): 279-86. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.06.001>.
- Grützner, Niels, Shannon M. Cranford, Bo Norby, Jan S. Suchodolski, et Jörg M. Steiner. « Evaluation of Serum Cobalamin Concentrations in Dogs of 164 Dog Breeds (2006–2010) ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 24, n° 6 (novembre 2012): 1105-14. <https://doi.org/10.1177/1040638712461250>.
- Grützner, Niels, Romy M. Heilmann, Cory S. Bridges, Jan S. Suchodolski, et Jörg M. Steiner. « Serum Concentrations of Canine Alpha₁-Proteinase Inhibitor in Cobalamin-Deficient Yorkshire Terrier Dogs ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 25, n° 3 (mai 2013): 376-85. <https://doi.org/10.1177/1040638713485960>.
- Grützner, Niels, Romy M. Heilmann, Shannon M. Cranford, Andreas Holzenburg, Jan S. Suchodolski, et Jörg M. Steiner. « Inflammatory, Immunological, and Intestinal Disease Biomarkers in Chinese Shar-Pei Dogs with Marked Hypocobalaminemia ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 27, n° 1 (janvier 2015): 31-40. <https://doi.org/10.1177/1040638714560881>.
- Heilmann, R.M., N. Grützner, M. C. Iazbik, R. Lopes, C.S. Bridges, J.S. Suchodolski, C. G. Couto, et J.M. Steiner. « Hyperhomocysteinemia in Greyhounds and Its Association with Hypofolatemia and Other Clinicopathologic Variables ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, n° 1 (janvier 2017): 109-16. <https://doi.org/10.1111/jvim.14597>.
- Heilmann, Romy M., et Jörg M. Steiner. « Clinical Utility of Currently Available Biomarkers in Inflammatory Enteropathies of Dogs ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, n° 5 (septembre 2018): 1495-1508. <https://doi.org/10.1111/jvim.15247>.
- Ibarrola P., Blackwood L., Graham P. A., Evans H., German A. J.: Hypocobalaminaemia is uncommon in cats in the United Kingdom. *J. Feline Med. Surg.* 2005, 7: 341 – 348.
- Knight, Andrew, et Madelaine Leitsberger. « Vegetarian versus Meat-Based Diets for Companion Animals ». *Animals* 6, n° 9 (21 septembre 2016) : 57. <https://doi.org/10.3390/ani6090057>.
- Linder, Lauren, Cynthia Tamboue, et Jennifer N. Clements. « Drug-Induced Vitamin B₁₂ Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists ». *Journal of Pharmacy Practice* 30, n° 6 (décembre 2017): 639-42. <https://doi.org/10.1177/0897190016663092>.
- Loup-Leuciuc, Angelica, Pierre-Jean Loup, Tommaso Lombardi, et Jacky Samson. « Carence en vitamine B12 (1^{re} partie) : mise au point ». *Médecine Buccale Chirurgie Buccale* 17, n° 3 (août 2011) : 211-24. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2011127>.
- Lutz, Sabina, Adrian C. Sewell, Claudia E. Reusch, et Peter H. Kook. « Clinical and Laboratory Findings in Border Collies with Presumed Hereditary Juvenile Cobalamin Deficiency ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 49, n° 3 (mai 2013): 197-203.

<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5867>.

- McLauchlan, Gerard, Angela McLaughlin, Adrian C. Sewell, et Rory Bell. « Methylmalonic Aciduria Secondary to Selective Cobalamin Malabsorption in a Yorkshire Terrier ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 51, n° 4 (juillet 2015): 285-88. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6195>.
- Pedrinelli, Vivian, Márcia de O. S. Gomes, et Aulus C. Carciofi. « Analysis of Recipes of Home-Prepared Diets for Dogs and Cats Published in Portuguese ». *Journal of Nutritional Science* 6 (2017). <https://doi.org/10.1017/jns.2017.31>.
- Rappazzo, Me, et Ca Hall. « Cyanocobalamin Transport Proteins in Canine Plasma ». *American Journal of Physiology-Legacy Content* 222, n° 1 (1 janvier 1972): 202-6. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1972.222.1.202>.
- Reed, Nicola, Daniëlle Gunn-Moore, et Kerry Simpson. « Cobalamin, Folate and Inorganic Phosphate Abnormalities in Ill Cats ». *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, n° 4 (août 2007): 278-88. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.01.005>.
- Rosenberg, Irwin H., et Herman A. Godwin. « The Digestion and Absorption of Dietary Folate ». *Gastroenterology* 60, n° 3 (mars 1971): 445-63. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(71\)80126-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(71)80126-9).
- Rousseau, Marjolaine. « Severe Lymphocytic-Plasmacytic and Atrophic Gastritis, as Well as, Predominantly Eosinophilic, Severe Enteritis, in a 19-Month-Old Labrador Retriever » 46 (2005): 4.
- Ruau, C.G. « Cobalamin in Companion Animals: Diagnostic Marker, Deficiency States and Therapeutic Implications ». *The Veterinary Journal* 196, n° 2 (mai 2013): 145-52. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.025>.
- Shipton, M. J., et J. Thachil. « Vitamin B12 Deficiency - A 21st Century Perspective ». *Clinical Medicine* 15, n° 2 (1 avril 2015): 145-50. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-2-145>.
- Simpson, Kenneth W, John Fyfe, Angelyn Cornetta, Amy Sachs, Dalit Strauss-Ayali, Stephen V Lamb, et Thomas J Reimers. « Subnormal Concentrations of Serum Cobalamin (Vitamin B12) in Cats with Gastrointestinal Disease », s. d., 8.
- Soetart, N., D. Rochel, A. Drut, et L. Jaillardon. « Serum Cobalamin and Folate as Prognostic Factors in Canine Exocrine Pancreatic Insufficiency: An Observational Cohort Study of 299 Dogs ». *The Veterinary Journal* 243 (janvier 2019): 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.11.003>.
- Stanley, El, et Ae Eatroff. « Hypocobalaminaemia as a Cause of Bone Marrow Failure and Pancytopenia in a Cat ». *Australian Veterinary Journal* 95, n° 5 (mai 2017): 156-60. <https://doi.org/10.1111/avj.12570>.
- Stanley, Emma, Elizabeth Appleman, Ariel Schlag, et Andrea Siegel. « Relationship between Cobalamin and Folate Deficiencies and Anemia in Dogs ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33, n° 1 (janvier 2019): 106-13. <https://doi.org/10.1111/jvim.15348>.

- Stokstad, E.L.R. « Experimental Anemias in Animals Resulting from Folic Acid and Vitamin B12 Deficiencies ». In *Vitamins & Hormones*, 26:443-63. Elsevier, 1969. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60765-7](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60765-7).
- Sysel, Annette M., Victor E. Valli, et Joseph A. Bauer. « Immunohistochemical Quantification of the Cobalamin Transport Protein, Cell Surface Receptor and Ki-67 in Naturally Occurring Canine and Feline Malignant Tumors and in Adjacent Normal Tissues ». *Oncotarget* 6, n° 4 (10 février 2015). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3206>.
- Thenen SW, Rasmussen KM (1978) Megaloblastic erythropoiesis and tissue depletion of folic acid in the cat. *American Journal of Veterinary Research* 39, 1205e1207.
- Toresson, L., J.M. Steiner, E. Spodsberg, G. Olmedal, J.S. Suchodolski, J.A. Lidbury, et T. Spillmann. « Effects of Oral versus Parenteral Cobalamin Supplementation on Methylmalonic Acid and Homocysteine Concentrations in Dogs with Chronic Enteropathies and Low Cobalamin Concentrations ». *The Veterinary Journal* 243 (janvier 2019): 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.11.004>.
- Toresson, L., J.M. Steiner, J.S. Suchodolski, et T. Spillmann. « Oral Cobalamin Supplementation in Dogs with Chronic Enteropathies and Hypocobalaminemia ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, n° 1 (janvier 2016): 101-7. <https://doi.org/10.1111/jvim.13797>.
- Toresson, Linda. « ORAL COBALAMIN SUPPLEMENTATION IN DOGS WITH CHRONIC ENTEROPATHIES AND LOW SERUM COBALAMIN CONCENTRATIONS », s. d., 92.
- Vaillant, C., N. U. Horadagoda, et R. M. Batt. « Cellular Localization of Intrinsic Factor in Pancreas and Stomach of the Dog ». *Cell and Tissue Research* 260, n° 1 (avril 1990): 117-22. <https://doi.org/10.1007/BF00297496>.
- Volkman, M., J.M. Steiner, G.T. Fosgate, J. Zentek, S. Hartmann, et B. Kohn. « Chronic Diarrhea in Dogs - Retrospective Study in 136 Cases ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, n° 4 (juillet 2017): 1043-55. <https://doi.org/10.1111/jvim.14739>.
- Wakefield, Lorelei A., Frances S. Shofer, et Kathryn E. Michel. « Evaluation of Cats Fed Vegetarian Diets and Attitudes of Their Caregivers ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, n° 1 (juillet 2006): 70-73. <https://doi.org/10.2460/javma.229.1.70>.
- Watkins, David, et David S. Rosenblatt. « Inborn Errors of Cobalamin Absorption and Metabolism ». *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 157, n° 1 (15 février 2011): 33-44. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30288>.
- Wiinberg, Bo, Anette Spohr, Hans Henrik Dietz, Thomas Egelund, Andrea Greiter-Wilke, Sean P McDonough, John Olsen, Simon Priestnall, Yung Fu Chang, et Kenneth W Simpson. « Quantitative Analysis of Inflammatory and Immune Responses in Dogs with Gastritis and Their Relationship to Helicobacter Spp. Infection », s. d., 12.
- Woods, W. D. « VITAMIN B12 Co60 READILY PASSES THE PLACENTA INTO FETAL ORGANS AND NURSING PROVIDES B12 FROM MOTHER TO PUP: A RECORD OF ITS DISTRIBUTION ». *Journal of Experimental Medicine* 112, n° 3 (1 septembre

1960): 431-44. <https://doi.org/10.1084/jem.112.3.431>.

Worhunsky, P., O. Toulza, M. Rishniw, N. Berghoff, C.G. Ruaux, J.M. Steiner, et K.W. Simpson. «The Relationship of Serum Cobalamin to Methylmalonic Acid Concentrations and Clinical Variables in Cats ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, n° 5 (septembre 2013): 1056-63. <https://doi.org/10.1111/jvim.12152>.

Xenoulis, P.G., D.L. Zoran, G.T. Fosgate, J.S. Suchodolski, et J.M. Steiner. « Feline Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Retrospective Study of 150 Cases ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, n° 6 (novembre 2016): 1790-97. <https://doi.org/10.1111/jvim.14560>.

Influence d'une hypocobalaminémie sur la lignée rouge de l'hémogramme

Résumé :

Les carences en cobalamine et folates provoquent chez l'Homme une dysérythropoïèse à l'origine d'une anémie macrocytaire normochrome arégénérative, encore non confirmée chez les animaux domestiques. Dans cette étude, aucune différence significative n'est détectée entre anémie et statut cobalaminémique chez le chien comme chez le chat. En revanche, les chats hypofolatémiques sont significativement plus anémiés que leurs compères normofolatémiques ($p= 0.0002$), et l'anémie se révèle être normocytaire et à tendance arégénérative. La relation n'est pas retrouvée chez le chien. L'étude a également mis en avant la prédisposition d'hypocobalaminémie chez le chat âgé, et d'hypovitaminose globale chez les individus nourris avec une ration ménagère ou traités avec des anti-acides.

Mots-clés : Cobalamine, folate, hémogramme, anémie, chien, chat

Impact of hypocobalaminemia on CBC of dogs and cats

Sum-up:

Folate and cobalamin deficiency are well-known causes of megaloblastic anemia, induced by dyserythropoiesis. The relationship is not well-recognized in veterinary medicine. Significant differences were not detected neither between anemia and cobalamin status for both dogs and cats nor anemia and hypofolatemia in dogs. However, the study showed that hypofolatemetic cats were significantly more anemic than normofolatemetic cats ($p= 0.0002$), an anemia shown to be normocytic and slightly non regenerative. The study also demonstrated that old cats were predisposed to hypocobalaminemia, and that homemade feeding and antacid using were factor of hypocobalaminemia and hypofolatemia in both species.

Keywords: Cobalamin, folate, CBC, anemia, dog, cat