



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>



CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 004

LES ANÉMIES CENTRALES DYSIMMUNITAIRES CHEZ LE CHAT : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHUVAC DE VETAGRO SUP DE 2014 À 2024

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 24 janvier 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DEIXONNE Iris



CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 004

LES ANÉMIES CENTRALES DYSIMMUNITAIRES CHEZ LE CHAT : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHUVAC DE VETAGRO SUP DE 2014 À 2024

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 24 janvier 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DEIXONNE Iris

Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (29/08/24)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maître de conférences (stagiaire)
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences (stagiaire)
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JEANNIN	Anne	Inspecteur en santé publique vétérinaire
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargée d'enseignement contractuelle
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences

M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
Mme	STORCK	Fanny	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

À Madame la Professeure Denise RÉMY,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,

Mes sincères remerciements.

À Monsieur le Professeur Luc CHABANNE,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer et corriger ce travail de thèse,

Pour votre bienveillance, votre patience et votre disponibilité,

Mes sincères remerciements.

À Madame la Docteure Marine HUGONNARD,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'évaluer ce travail,

Pour votre intérêt pour ce sujet et votre bienveillance,

Mes sincères remerciements.

À Madame la Docteure Tiffany GIAMPAOLO,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse,

Pour m'avoir accompagnée, conseillée et encouragée durant ce travail,

Mes remerciements les plus chaleureux.

Table des matières

Liste des annexes	11
Liste des figures.....	13
Liste des tableaux.....	15
Liste des abréviations	17
Introduction	19
PREMIÈRE PARTIE.....	21
Synthèse bibliographique des anémies centrales dysimmunitaires chez le chat	21
I. Physiologie de l'érythropoïèse.....	22
1. La moelle osseuse hématopoïétique : structure et fonction	22
1.1. Définition	22
1.2. Structure	22
1.2.1. Le compartiment intravasculaire	23
1.2.2. Le micro-environnement médullaire	24
1.2.2.1. Les cellules stromales	24
1.2.2.2. La matrice extracellulaire.....	24
1.2.2.3. Les cellules accessoires	24
1.2.3. Le tissu hématopoïétique.....	24
2. Régulation de l'érythropoïèse	26
2.1. Définition et étapes de l'érythropoïèse	26
2.1.1. Les progéniteurs érythroïdes	27
2.1.2. Les précurseurs érythroïdes.....	27
2.1.3. Les érythrocytes	31
2.2. Les facteurs de régulation	31
2.2.1. La régulation extrinsèque	32
2.2.1.1. L'érythropoïétine (EPO)	32
2.2.1.2. SCF, IL-3 et IGF-1	33
2.2.1.3. Autres facteurs.....	34
2.2.2. La régulation intrinsèque	34
2.2.2.1. Facteurs transcriptionnels	34
2.2.2.2. La régulation négative de l'érythropoïèse	35
II. Les anémies centrales dysimmunitaires chez le chat : définitions et origines.....	37
1. Définition et classification de l'anémie	37
2. Les anémies centrales dysimmunitaires.....	38
2.1. PRCA	39
2.1.1. Définition	39
2.1.2. Mécanismes	40
2.1.2.1. Médiation humorale	40
2.1.2.2. Médiation cellulaire	40
2.2. PIMA : définition et mécanisme.....	41
2.2.1. Définition	41
2.2.2. Mécanisme	41
III. Abord clinique des anémies centrales dysimmunitaires chez le chat	43
1. Manifestations cliniques	43
2. Méthode diagnostique	44
2.1. Numération formule sanguine	44
2.3. Évaluation cytologique et histologique de la moelle osseuse.....	45
2.3.1. Le myélogramme	45
3. Approches thérapeutiques.....	48

3.1. Traitement de soutien.....	48
3.2. Traitement de fond	49
3.2.1. Glucocorticoïdes	49
3.2.2. Cyclosporine A.....	50
3.2.3. Cyclophosphamide.....	50
3.2.4. Chlorambucil	51
3.2.5. Réponse aux traitement immunsupresseurs.....	51
3.3. Alternative en développement	52
3.3.1. Mophetil (MMF).....	52
SECONDE PARTIE.....	53
Étude rétrospective des cas d'anémies centrales dysimmunitaires au CHUV de VetAgro Sup de 2014 à 2024	53
I. Objectif de l'étude	54
II. Matériel et méthodes	54
1. Source des données	54
2. Sélection des sujets	54
3. Données récoltées.....	55
4. Analyse des données.....	56
III. Résultats	56
1. Description de l'effectif.....	56
2. Données démographiques	57
2.1. Âge	57
2.2. Sexe et statut reproducteur	57
2.3. Race	58
3. Symptômes cliniques	58
3.1. Signes cliniques rapportés par le propriétaire	58
3.2. Anomalies relevées à l'examen clinique	59
4. Données biologiques	61
4.1. Hémogramme	61
4.2. Bilan biochimique.....	62
5. Examens complémentaires	63
5.1. Frottis sanguin.....	63
5.2. Test de Coombs.....	64
5.3. Recherche d'agents infectieux	65
5.4. Ionogramme.....	65
5.5. Examens d'imagerie	65
6. Etudes des myélogrammes	66
7. Hospitalisation.....	67
7.1. Durée.....	67
7.2. Traitements de soutien	67
7.3. Traitements de fond.....	68
8. Suivi à court terme de l'animal	69
8.1. Traitements prescrits	69
8.2. Réponse au traitement à 30 jours	70
8.3. Survie à 30 jours	71
9. Devenir de l'animal	71
9.1. Suivi à six mois	71
9.2. Suivi à un an	72
IV. Discussion	72
1. Données démographiques	72
2. Manifestations cliniques	73

3. Anomalies biologiques	74
3.1. Hématologie.....	74
3.2. Biochimie.....	75
4. Autres examens complémentaires.....	75
4.1. Test de Coombs.....	75
4.2. Imagerie médicale	76
5. Myélogramme et biopsie osseuse.....	76
6. Traitement.....	77
7. Suivi à court et long-terme.....	78
8. Limites et perspectives de l'étude	78
Conclusion.....	81
Bibliographie	83
Annexes	93

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Réalisation du myélogramme	93
ANNEXE 2 : Interprétation du myélogramme	94
ANNEXE 3 : Considérations particulières selon le site de ponction de moëlle osseuse	96
ANNEXE 4 : Modalités lors de transfusion sanguine chez le chat	97
ANNEXE 5 : Produit sanguin de substitution : l'Oxyglobin®	98

Liste des figures

Figure 1 : Organisation spatiale de la moelle osseuse	22
Figure 2 : Vascularisation de la moelle osseuse hématopoïétique	23
Figure 3 : L'hématopoïèse, un continuum dynamique.....	25
Figure 4 : Îlots érythroblastiques.....	25
Figure 5 : Les différentes étapes de l'érythropoïèse	26
Figure 6 : Différenciation des progéniteurs érythroïdes	27
Figure 7 : Étapes de différenciation des précurseurs érythroïdes.....	28
Figure 8 : Le proérythroblaste	28
Figure 9 : L'érythroblaste basophile	29
Figure 10 : L'érythroblaste polychromatophile	29
Figure 11 : L'érythroblaste orthochromatique.....	30
Figure 12 : Les réticulocytes du chat	31
Figure 13 : Les érythrocytes du chat	31
Figure 14 : La production d'EPO en cas d'hypoxie	32
Figure 15 : Les différents facteurs régulant l'érythropoïèse	33
Figure 16 : Les différentes cibles cellulaires lors de PRCA et PIMA	39
Figure 17 : Sites de ponction de moelle osseuse	45
Figure 18 : Mécanisme du test de Coombs	47
Figure 19 : Répartition des races selon les groupes PIMA et PRCA.....	58
Figure 20 : Proportion des signes cliniques rapportés par le propriétaire	59
Figure 21 : Proportion des anomalies relevées à l'examen clinique	60
Figure 22 : Organigramme de la répartition des réponses au traitement à 30j selon les individus atteints de PIMA et PRCA	71

Liste des tableaux

Tableau I : Liste des facteurs de stimulation secondaires de l'érythropoïèse.....	34
Tableau II : Liste des facteurs d'inhibition de l'érythropoïèse	35
Tableau III : Valeurs hématologiques de référence du chat sain	37
Tableau IV : Diagnostic différentiel des anémies non-régénératives (ou centrales).....	38
Tableau V : Répartition des signes cliniques observés chez les individus atteints d'anémie centrale dysimmunitaire	43
Tableau VI : Sévérité de l'anémie chez le chat par rapport à l'hématocrite	44
Tableau VII : Caractéristiques des glucocorticoïdes	50
Tableau VIII : Âge des chats atteints au moment du diagnostic.....	57
Tableau IX : Répartition du sexe des individus.....	57
Tableau X : Table de contingence des signes cliniques rapportés par le propriétaire	59
Tableau XI : Table de contingence des anomalies relevées à l'examen clinique	60
Tableau XII : Bilan hématologique.....	62
Tableau XIII : Bilan biochimique	63
Tableau XIV : Anomalies détectées au frottis sanguin	64
Tableau XV : Positivité au test de Coombs	63
Tableau XVI : Analyse des myélogrammes et biopsie osseuse.....	66
Tableau XVII : Durée d'hospitalisation	67
Tableau XVIII : Récapitulatif des traitements de soutien administrés aux animaux hospitalisés atteints de PIMA.....	67
Tableau XIX : Récapitulatif des traitements de soutien administrés aux animaux hospitalisés atteints de PRCA	68
Tableau XX : Récapitulatif des traitements de fond administrés aux animaux hospitalisés atteints de PIMA.....	68
Tableau XXI : Récapitulatif des traitements de fond administrés aux animaux hospitalisés atteints de PRCA	69
Tableau XXII : Récapitulatif du type de thérapie prescrite selon les individus atteints de PIMA et PRCA.....	70
Tableau XXIII : Répartition du devenir de l'animal à 6 mois selon les individus atteints de PIMA et PRCA.....	71
Tableau XXIV : Répartition du devenir de l'animal à un an selon les individus atteints de PIMA et PRCA.....	72

Liste des abréviations

- 4-HOCP** : 4-hydroxycyclophosphamide
- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- AHMI** : Anémie Hémolytique à Médiation Immune
- ALAS2** : Amino Levulinic Acid Synthase 2
- ARN-m** : Acide ribonucléique – messager
- BFU-E** : Burst Forming Unit – Erythrocyte
- CFU-E** : Colony Forming Unit – Erythrocyte
- CFU-GEMM** : Colony Forming Unit - Granulocyte Erythrocyte Monocyte Megakaryocyte
- CFU-L** : Colony Forming Unit – Lymphocyte
- CMP** : Common Myeloid Progenitor
- EPO** : Érythropoïétine
- EPO-R** : Récepteur à l'Érythropoïétine
- FC** : Fragment Cristallisable
- FeLV** : Feline Leukemia Virus
- FIV** : Feline Immunodeficiency Virus
- GMP** : Granulocyte and Monocyte Progenitor
- GR** : Globules Rouges
- HIF1- α** : Hypoxia Inducible Factor 1- α
- HSC** : Hematopoietic Stem Cell
- IGF-1** : Insulin-like Growth Factor-1
- IgG** : Immunoglobuline G
- IL-3** : InterLeukine -3
- KLF-1** : Krüppel-Like Factor 1
- LGL** : Large Granular Lymphocytes
- MEC** : Matrice Extra-Cellulaire
- MEP** : Megakaryocyte and Erythrocyte Progenitor
- MMF** : Mycophénolate Mophétil
- MPA** : MycoPhenolic Acid
- NFS** : Numération Formule Sanguine
- NK** : Natural Killer
- NRIMHA** : Non-Regenerative Immune-Mediated Haemolytic Anemia
- NRIMA** : Non-Regenerative Immune-Mediated Anemia
- PIMA** : Precursor-Targeted Immune-Mediated Anemia
- PRCA** : Pure Red Cell Aplasia
- PUPD** : Polyurie Polydypsie
- rhEPO** : Recombinant Human Erythropoietin
- SCF** : Stem Cell Factor

INTRODUCTION

Les anémies centrales d'origine dysimmunitaire sont la conséquence d'une réaction immunitaire dirigée contre les précurseurs et progéniteurs érythroïdes se trouvant dans la moelle osseuse hématopoïétique. Elles se caractérisent par une réticulopénie profonde (anémie non-régénérative) et des anomalies cytologiques observées au myélogramme (dysérythropoïèse accompagnée ou non d'une dysmyélopoïèse). Ces dysérythropoïèses immunologiques sont désignées désormais sous l'acronyme de PIMA pour *Precursor-Targeted Immune-Mediated Anemia*. On réserve toutefois l'appellation d'érythroblastopénie isolée ou PRCA (*Pure Red Cell Aplasia*) pour désigner les anémies centrales caractérisées par une réduction marquée des érythroblastes médullaires, sans anomalies des autres lignées sanguines. Leur prise en charge est médiée par un traitement symptomatique et un traitement de fond faisant appel aux immunosuppresseurs.

Chez le chat, ces affections demeurent peu documentées, ainsi, il semble intéressant d'approfondir la récolte d'informations à leurs sujets.

La première partie de ce travail est dédiée à une synthèse bibliographique des connaissances actuelles des anémies centrales dysimmunitaires chez le chat. Dans ce but, nous y définirons les notions essentielles à la compréhension de ce syndrome, notamment par la description de la physiologie de l'érythropoïèse, des mécanismes pathogéniques associés ainsi que des critères diagnostiques et des options thérapeutiques décrites.

Dans la seconde partie de ce travail, nous nous intéresserons aux cas d'anémie centrale dysimmunitaire ayant été diagnostiquées au sein du centre hospitalier universitaire vétérinaire de VetAgro Sup de 2014 à 2024. Cette investigation clinique a pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques liées à cette affection chez le chat et de comparer leur fréquence et sévérité entre les individus atteints de PIMA et de PRCA.

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE DES ANEMIES

CENTRALES DYSIMMUNITAIRES CHEZ LE CHAT

I. PHYSIOLOGIE DE L'ERYTHROPOÏESE

1. La moelle osseuse hématopoïétique : structure et fonction

1.1. Définition

La **moelle osseuse** est l'un des organes les plus volumineux du corps et réside à l'intérieur des cavités centrales des os axiaux et longs (Travlos 2006).

Sa proportion par rapport au poids corporel varie selon l'espèce considérée. En effet, celle-ci représente environ 3 % du poids corporel chez les rats adultes, environ 2 % (Schermer.S 1967) chez les chiens (Jain NC 1986) et environ 5 % chez les humains (Picker LJ, Siegelman MH 1999).

Il existe deux types de moelle osseuse : la moelle osseuse dite "rouge" et la moelle osseuse dite "jaune" formée de tissu adipeux (Moonim, Porwit 2011). Celle qui nous intéresse est la première. Elle est le site majeur de l'**hématopoïèse**, constituant un organe lymphoïde primaire à l'origine de la formation des érythrocytes, granulocytes, monocytes, lymphocytes et plaquettes (Travlos 2006).

1.2. Structure

D'un point de vue structurel, la moelle osseuse hématopoïétique peut-être séparée en trois régions (**Figure 1**). La première, est la **région intravasculaire**, composée de vaisseaux sanguins également appelés sinus. La deuxième, est le **microenvironnement médullaire** qui se trouve dans le compartiment extravasculaire. Enfin, la troisième, également dans le compartiment extravasculaire, est le **tissu hématopoïétique**, à l'origine de l'hématopoïèse (Hays 1990). Ces trois régions interagissent entre elles (Menard 2013).

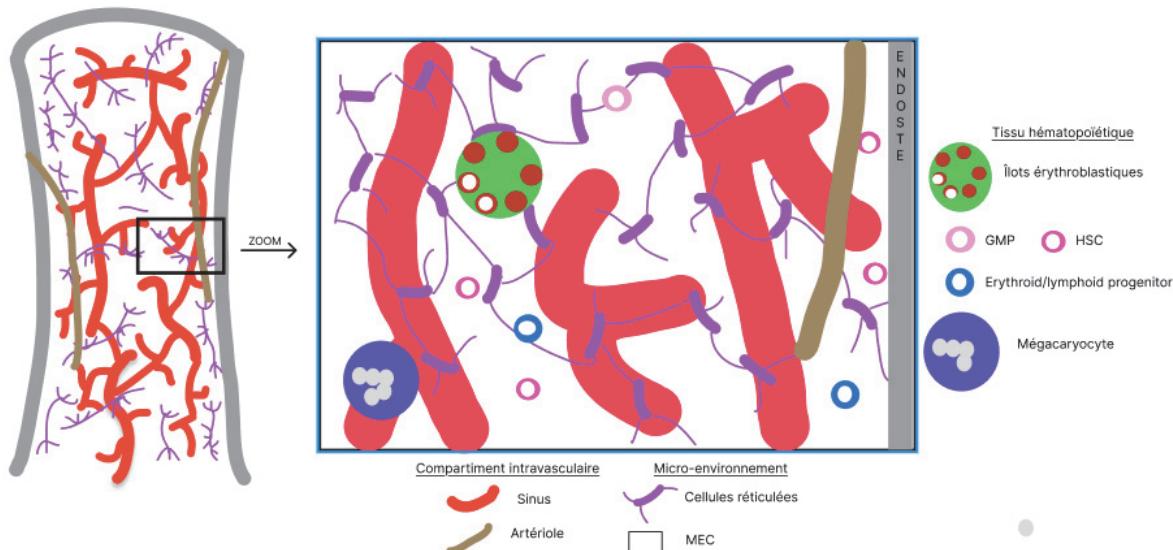


Figure 1 : Organisation spatiale de la moelle osseuse

D'après (Lucas 2021)

1.2.1. Le compartiment intravasculaire

La moelle osseuse hématopoïétique est irriguée par deux sources : **l'artère nourricière et le réseau capillaire périosté (Figure 2)**.

La première source traverse la diaphyse osseuse au niveau du foramen nourricier. Après avoir traversé l'os cortical, elle se ramifie en plusieurs branches qui se diffusent dans toute la cavité médullaire. À la périphérie de cette cavité se trouvent des capillaires artériels, alimentant un réseau complexe de veinules et de sinusoides (Eurell, Frappier 2006).

La deuxième source est constituée de petits vaisseaux dans les canaux perforants de l'os cortical, qui le traversent, afin de rejoindre des sinusoides à la jonction de la moelle osseuse. Le sang de ces sinusoides se déverse dans la veine centrale longitudinale qui, à son tour, s'écoule dans les veinules de canaux perforants ou nourriciers, principaux circuits de drainage de la moelle osseuse (Eurell, Frappier 2006).

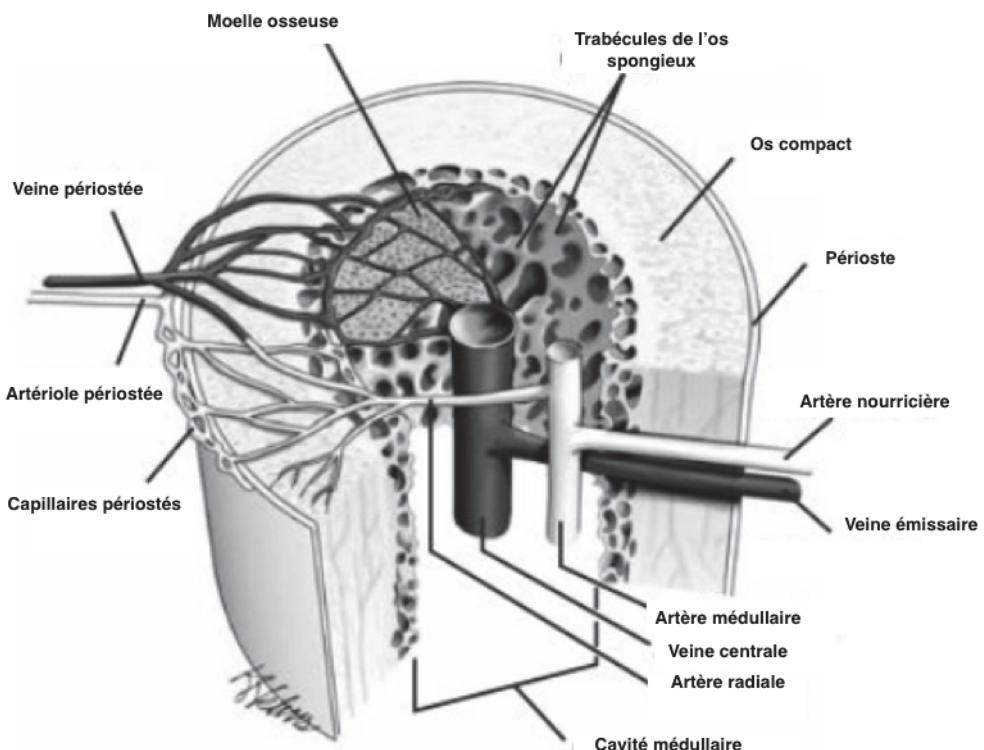


Figure 2 : Vascularisation de la moelle osseuse hématopoïétique

D'après (Eurell, Frappier 2006)

Les sinusoides constituent le point d'entrée des cellules hématopoïétiques dans la circulation sanguine. Ils sont bordés par des **cellules endothéliales**, formant une barrière qui contrôle le transfert de substances chimiques et de particules entre les espaces intravasculaires et extravasculaires (Boes, Durham 2017).

1.2.2. Le micro-environnement médullaire

Le micro-environnement médullaire est composé de **cellules stromales**, d'une **matrice extracellulaire** (MEC) et de **cellules accessoires**. Il constitue un support métabolique et structural essentiel pour les cellules hématopoïétiques (Boes, Durham 2017).

1.2.2.1. Les cellules stromales

Parmi les cellules stromales, on retrouve des **cellules réticulées** et des **adipocytes** (Mayani, Guilbert, Janowska-Wieczorek 1992).

Les cellules réticulées sont des cellules "*fibroblast-like*", en forme d'étoile ou fusiforme, qui s'étendent depuis les régions endostéales vers le parenchyme du tissu hématopoïétique ou forment des cellules réticulaires adventitiales qui soutiennent les parois sinusoïdes. Elles participent à la production de la matrice extra-cellulaire (Stacy, Harvey 2022).

Les adipocytes sont les cellules stromales les plus présentes dans la moelle osseuse. Ils occupent 25 à 75 % du territoire de la moelle osseuse selon l'âge de l'animal (Stacy, Harvey 2022).

1.2.2.2. La matrice extracellulaire

La MEC est formée de divers éléments, majoritairement de glycoprotéines et protéoglycans, synthétisés par les cellules stromales. On retrouve, entre autres, des **molécules d'adhésion cellulaire** (collagène, fibronectine, vitronectine) ainsi que des **facteurs de croissance** (Moonim, Porwit 2011).

1.2.2.3. Les cellules accessoires

On retrouve également quelques **macrophages**, **lymphocytes**, **plasmocytes** et **mastocytes** dans le micro-environnement médullaire (Menard 2013).

1.2.3. Le tissu hématopoïétique

L'**hématopoïèse** correspond au processus de production et de maturation des cellules sanguines (**Figure 3**). Il se déroule majoritairement dans la moelle osseuse, entre les espaces vasculaires. Ce processus débute à partir d'une **cellule souche hématopoïétique pluripotente** (*pluripotent stem cell*), qui peut se multiplier, se répliquer, ainsi que se différencier. Sous l'influence de facteurs de croissance, cette cellule va donner naissance à un **progéniteur myéloïde** (CFU-Gemm, *colony forming unit granulocyte-erythrocyte-monocyte-megakaryocyte*) ou **lymphoïde** (CFU-L). Ces progéniteurs vont ensuite graduellement se différencier pour donner lieu aux

lymphocytes, granulocytes, monocytes, érythrocytes et plaquettes (Jacqueline H.carr 2021a).

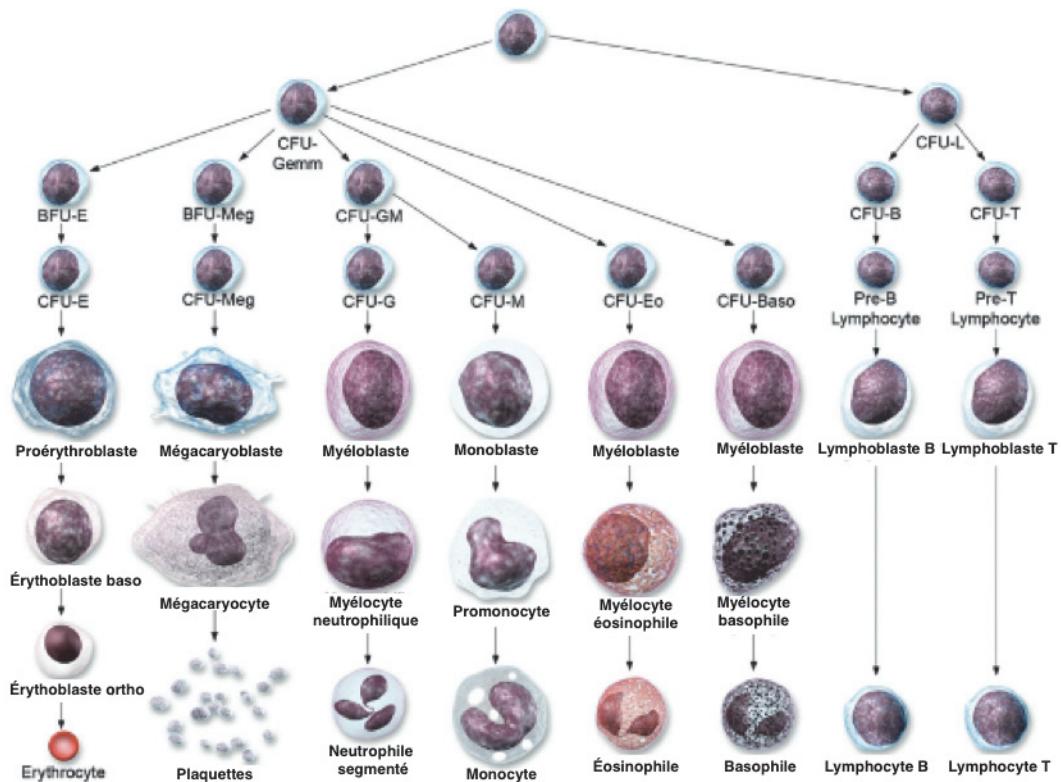


Figure 3 : L'hématopoïèse, un continuum dynamique

D'après (Travlos 2006)

L'érythropoïèse est le processus de l'hématopoïèse qui nous intéresse dans notre travail et que nous allons détailler par la suite. Il se déroule au niveau des **îlots érythroblastiques** (Figure 4), îlots formés d'un macrophage central entouré de cellules érythroïdes les plus primitives jusqu'aux formes les plus matures, en périphérie. Ces macrophages servent de soutien et de nutrition aux cellules érythroïdes ainsi qu'à l'élimination des noyaux extrudés et des cellules mourantes (Moonim, Porwit 2011).

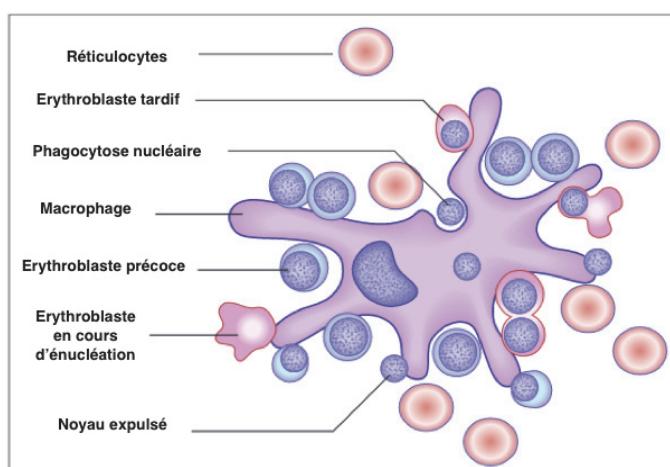


Figure 4 : Îlots érythroblastiques

D'après (Moonim, Porwit 2011)

2. Régulation de l'érythropoïèse

2.1. Définition et étapes de l'érythropoïèse

Nota bene : la description de l'érythropoïèse ci-dessous est celle de l'Homme, celle-ci étant plus détaillée mais semblable à celle du chat. Seules les parties sur les réticulocytes et érythrocytes sont propres aux chats, ceux-ci présentant des particularités liées à l'espèce.

L'érythropoïèse est l'ensemble du processus de différenciation des cellules souches hématopoïétiques en érythrocytes. Ce processus est formé de trois étapes (**Figure 5**)

: 1 - Formation des progéniteurs érythroïdes,

2 - Formation des précurseurs érythroïdes,

3 - Formation des érythrocytes.

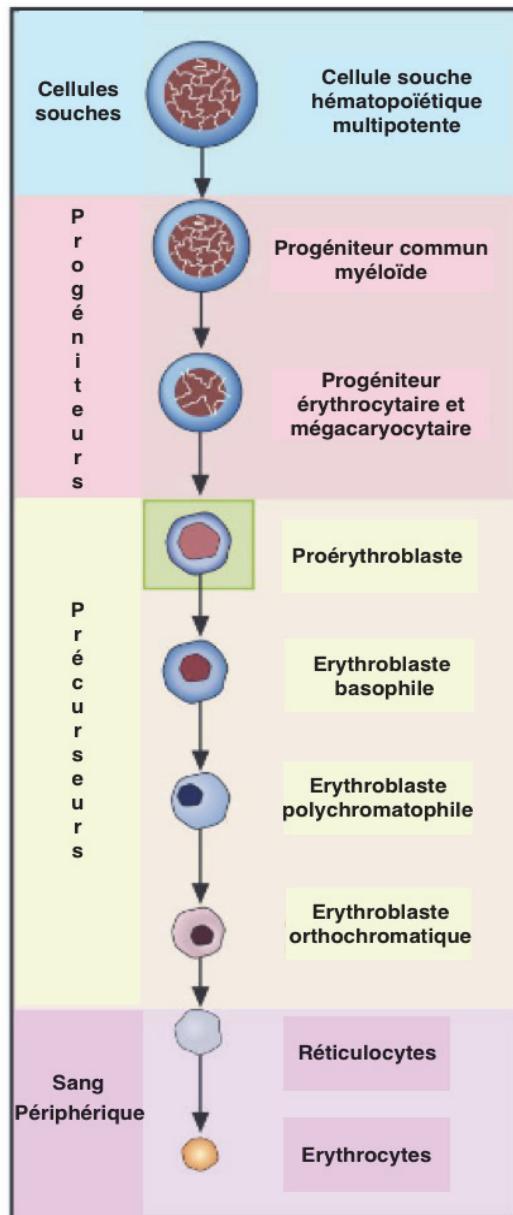


Figure 5 : Les différentes étapes de l'érythropoïèse
D'après (Carr 2021b)

2.1.1. Les progéniteurs érythroïdes

La cellule souche hématopoïétique se différencie en premier lieu en **progéniteur myéloïde commun** (CMP) également appelé CFU-GEMM. Cette cellule donne alors lieu à deux lignées de progéniteurs :

- **Les progéniteurs des granulocytes et macrophages** (GMP)
 - **Les progéniteurs des mégacaryocytes et érythrocytes** (MEP)
- (Menard 2013)

C'est le **progéniteur MEP** qui va donner ensuite naissance aux **BFU-E** (*Burst Forming Unit - Erythrocyte*), premiers progéniteurs exclusivement dédiés à la différenciation en érythrocyte. Ces cellules se trouvent principalement en phase de repos, seulement 10 à 20 % d'entre elles sont en phase active de division cellulaire. Une fois stimulées, elles sont capables, *in vitro*, de former des colonies composées de 30 000 à 40 000 cellules. Les BFU-E sont à l'origine des **CFU-E** (*Colony Forming Unit - Erythrocyte*), des cellules plus différencierées, dont 60 à 80 % d'entre elles se trouvent en phase active de division cellulaire (Papayannopoulou and Migliaccio 2013) (**Figure 6**).

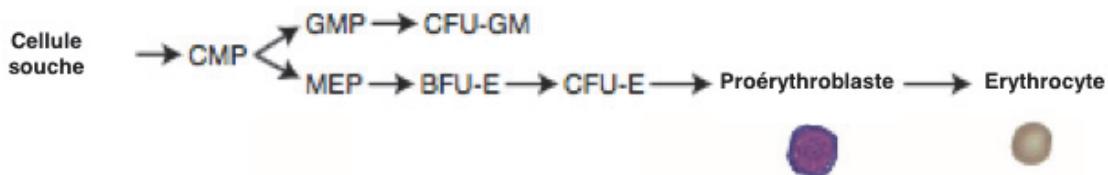


Figure 6 : Différenciation des progéniteurs érythroïdes

D'après (Papayannopoulou and Migliaccio 2013)

2.1.2. Les précurseurs érythroïdes

Les **précurseurs** érythroïdes proviennent des CFU-E. Contrairement aux progéniteurs érythroïdes, ces précurseurs peuvent être définis par des **critères morphologiques**. Le premier précurseur est le proérythroblaste qui subit **cinq divisions** mitotiques avant de donner naissance à l'**érythrocyte** (**Figure 7**). Au cours de ses divisions, son cytoplasme se concentre en hémoglobine, il perd son ARN (*Acide Ribonucléique*) et sa chromatine se condense (Hoffbrand 2015).

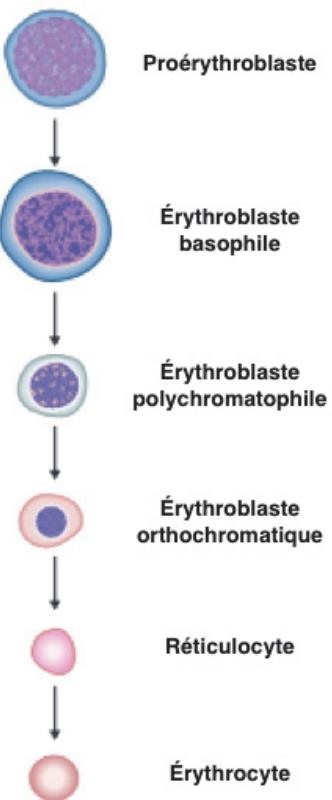


Figure 7 : Étapes de différenciation des précurseurs érythroïdes

D'après (Porwit, McCullough, Erber 2011)

- **Le proérythroblaste** (12 à 20 µm de diamètre) (**Figure 8**) : c'est une grande cellule, à noyau rond qui contient deux à trois nucléoles. Son cytoplasme est basophile, du fait de la présence de nombreux ribosomes (Dongmei Cui 2011).

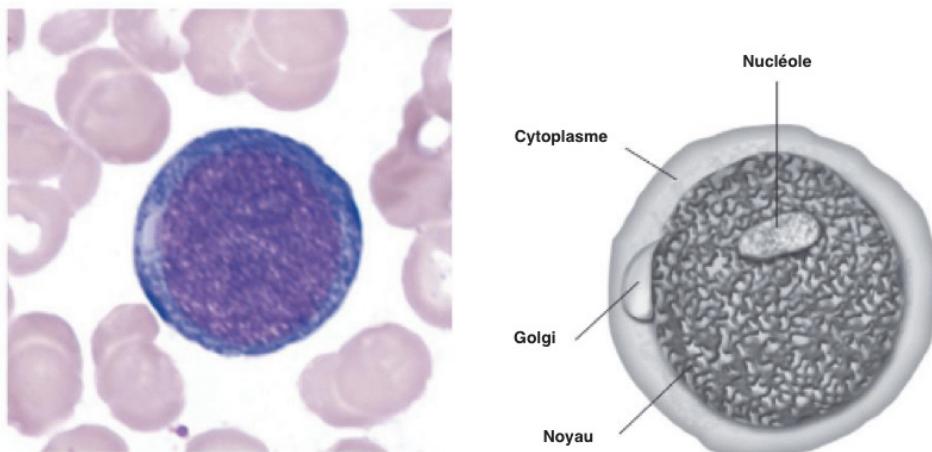


Figure 8 : Le proérythroblaste

D'après (Carr 2021b)

- **L'érythroblaste basophile** (10 à 15 µm de diamètre) (**Figure 9**) : cette cellule est plus petite que le proérythroblaste, son cytoplasme est plus foncé, en raison d'un contenu élevé en ribosomes et les nucléoles ne sont plus visibles (Cui 2011).

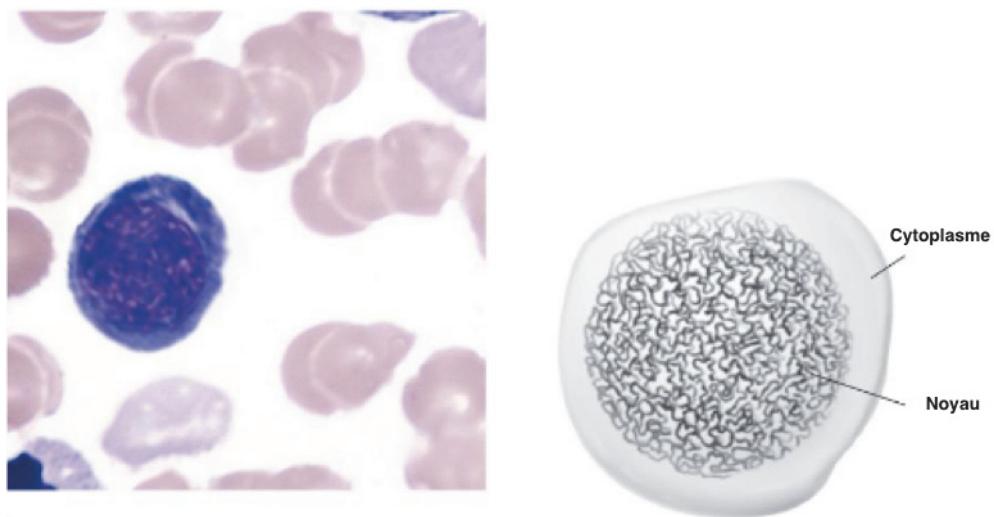


Figure 9 : L'érythroblaste basophile

D'après (Carr 2021b)

- **L'érythroblaste polychromatophile** (10 à 12 µm de diamètre) (**Figure 10**) : cette cellule a un noyau de taille réduite avec une chromatine très condensée. Le cytoplasme est de couleur grisâtre, dû à l'importante quantité de ribosome (basophile) et d'hémoglobine (éosinophile) (Cui 2011).

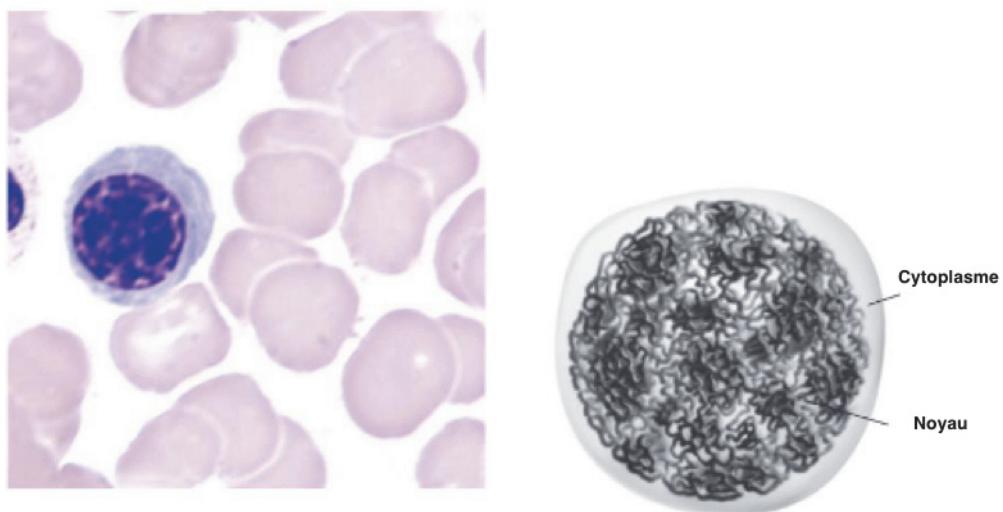


Figure 10 : L'érythroblaste polychromatophile

D'après (Carr 2021b)

- **L'érythroblaste orthochromatique** (8 à 10 µm de diamètre) (**Figure 11**) : cette cellule est de taille quasi équivalente à un érythrocyte. Le noyau est très petit, très foncé, en raison d'une chromatine extrêmement condensée. Le cytoplasme est rosé du fait de l'accumulation d'hémoglobine et de la faible quantité de ribosome. Cette cellule ne peut plus se diviser, lorsqu'elle perdra son noyau, elle deviendra un réticulocyte (Cui 2011).

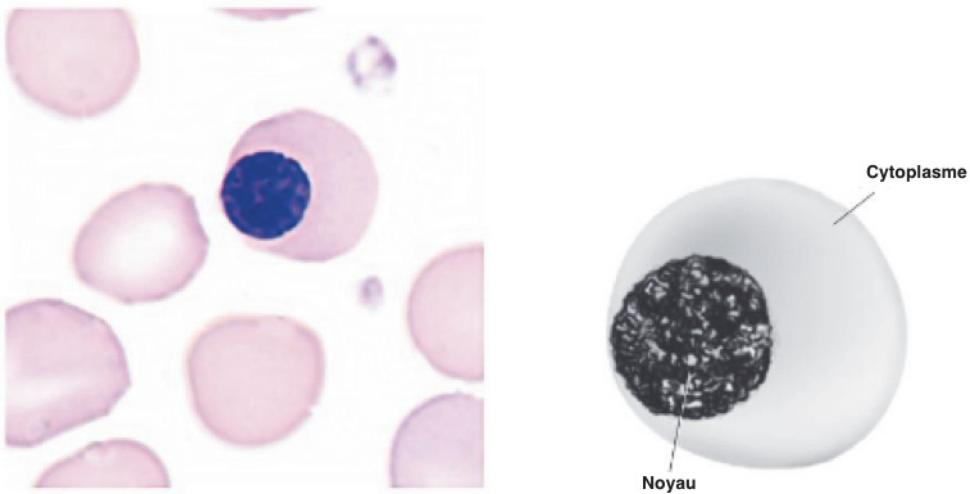


Figure 11 : L'érythroblaste orthochromatique

D'après (Carr 2021b)

- **Le réticulocyte** (8 à 8,5 µm de diamètre) : les réticulocytes sont produits à partir des érythroblastes orthochromatiques en 3 à 5 jours suite à l'expulsion et la phagocytose de leurs noyaux (Bacha, Bacha 2012). Ils restent dans la moelle osseuse pendant un à deux jours puis partent dans la circulation sanguine (Hays 1990). Les réticulocytes possèdent des mitochondries résiduelles, des membranes de Golgi, des ribosomes et des éléments microtubulaires (Olver 2022). Chez le chat, on en distingue deux types (**Figure 12**) (Stockham, Scott , 2008; Pires Dos Santos, Christian 2022) :
 - ❖ **Les réticulocytes agrégés** : ces cellules possèdent de grands agrégats de réticulum. Elles circulent pendant 12 heures, temps de maturation pour devenir des réticulocytes ponctués. Elles représentent 0,4 % des globules rouges.
 - ❖ **Les réticulocytes ponctués** : ces cellules possèdent deux à six petits grains de réticulum. Elles persistent dans la circulation sanguine pendant 10 à 12 jours avant de devenir des globules rouges matures. Ils représentent 10 % des globules rouges.

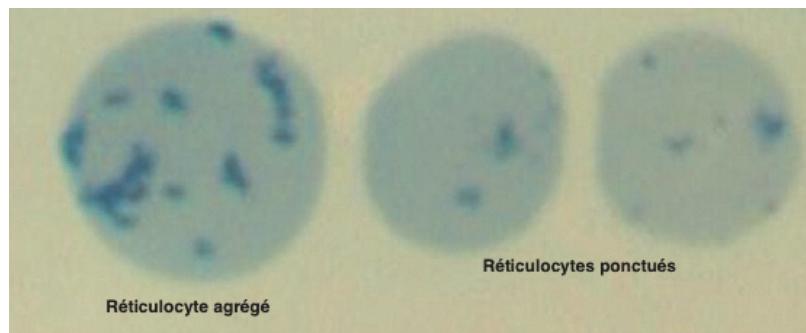


Figure 12 : Les réticulocytes du chat
D'après (Pires Dos Santos, Christian 2022)

2.1.3. Les érythrocytes

Lorsque les réticulocytes perdent le contenu de leur cytoplasme, ils deviennent des globules rouges (GR) matures : les érythrocytes (**Figure 13**).

Les érythrocytes du chat sont des cellules d'environ **5,8 µm** de diamètre, **anucléées**, légèrement **biconcaves** induisant une faible pâleur centrale (Stockham SL, Scott MA 2008).

Chez le chat, elles ont une durée de vie d'environ **73 jours**, permettant le transport de l'oxygène aux cellules grâce à **l'hémoglobine** (Agar, Board 1983).

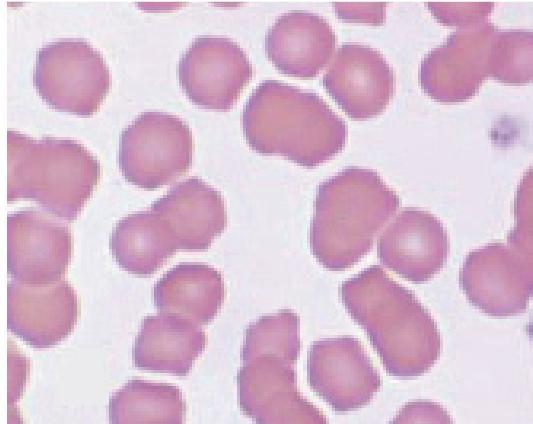


Figure 13 : Les érythrocytes du chat
D'après (Thrall 2022)

2.2. Les facteurs de régulation

Le processus de l'érythropoïèse est finement régulé par une série de signaux **hormonaux, cellulaires et moléculaires**. Dans cette partie, il s'agira de s'intéresser aux principaux facteurs de cette régulation.

2.2.1. La régulation extrinsèque

2.2.1.1. L'érythropoïétine (EPO)

L'**EPO** est une glycoprotéine essentielle et principale dans le processus de production des GR (Krantz 1991). Elle est constituée de 165 acides aminés et pèse 34,4 kDa (Olver 2022). On la retrouve dans le sérum à la hauteur de 1 à 30 mU/mL, quantité pouvant être multipliée par 1000 en cas d'anémie sévère (Higgs, Wood 2010). Elle joue un rôle crucial en maintenant l'équilibre des érythrocytes en fonction des besoins en oxygène de l'organisme.

L'EPO est principalement produite par les **reins**, spécifiquement par les cellules interstitielles péri tubulaires du cortex rénal interne et de la médulla externe. L'EPO est également produite en plus petites quantités par le foie, le cerveau, l'utérus, les cellules endothéliales périphériques, les muscles et les cellules productrices d'insuline (Chalhoub, Langston, Eatroff 2011).

Le principal facteur stimulant la production d'EPO est **l'hypoxie rénale** (**Figure 14**). En effet, en conditions normales, les niveaux d'ARNm d'EPO dans les reins sont faibles, mais en cas d'hypoxie, ils augmentent rapidement (Higgs, Wood 2010). Cette production est modulée par le facteur de transcription **HIF1- α** (*Hypoxia Inducible Factor 1- α*), qui, lors d'hypoxie, s'accumule et se lie au gène de l'EPO afin d'en permettre sa transcription (Olver 2022).

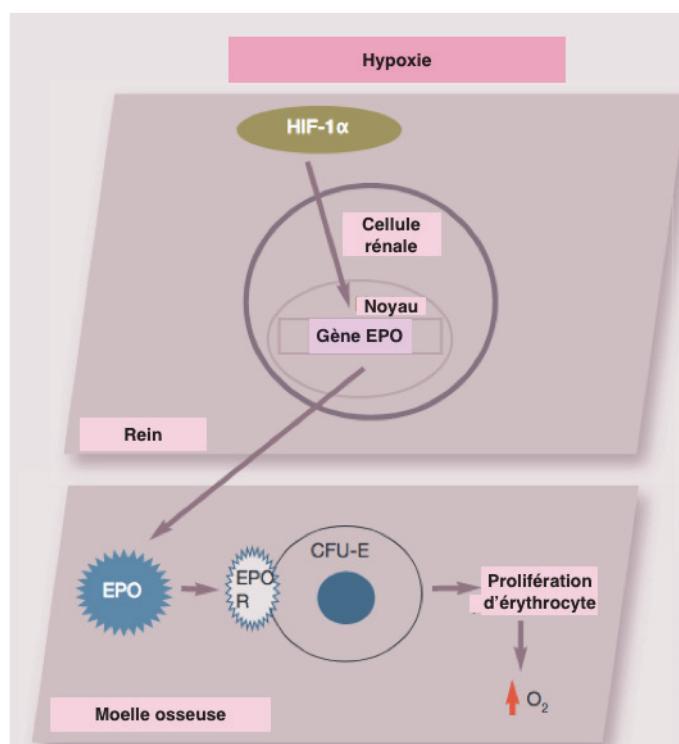


Figure 14 : La production d'EPO en cas d'hypoxie

D'après (Chalhoub, Langston, Eatroff 2011)

L'EPO exerce son effet en se liant à des récepteurs spécifiques (EPO-R) présents sur les progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse. Ces récepteurs sont principalement exprimés aux stades de BFU-E tardif et CFU-E (Fouquet 2019).

L'activation de l'EPO-R par l'EPO déclenche plusieurs voies de signalisation intracellulaires, telles que la voie JAK2/STAT5, PI3K/Akt, et Ras/MAPK, qui sont essentielles pour la survie et la prolifération des cellules érythroïdes (Tang, Wang 2023).

2.2.1.2. SCF, IL-3 et IGF-1

Si l'EPO est essentielle à la phase de différenciation terminale, elle n'est pas indispensable à la phase d'engagement : une étude sur des souris a démontré que lorsque celles-ci ne possédaient pas d'EPO-R, elles étaient quand même en capacité de créer des progéniteurs jusqu'au stade de BFU-E et CFU-E (Wu et al. 1995).

Cette phase d'engagement est donc initiée par le biais d'autres facteurs que l'EPO dont les principaux sont représentés sur la figure ci-dessous (**Figure 15**).

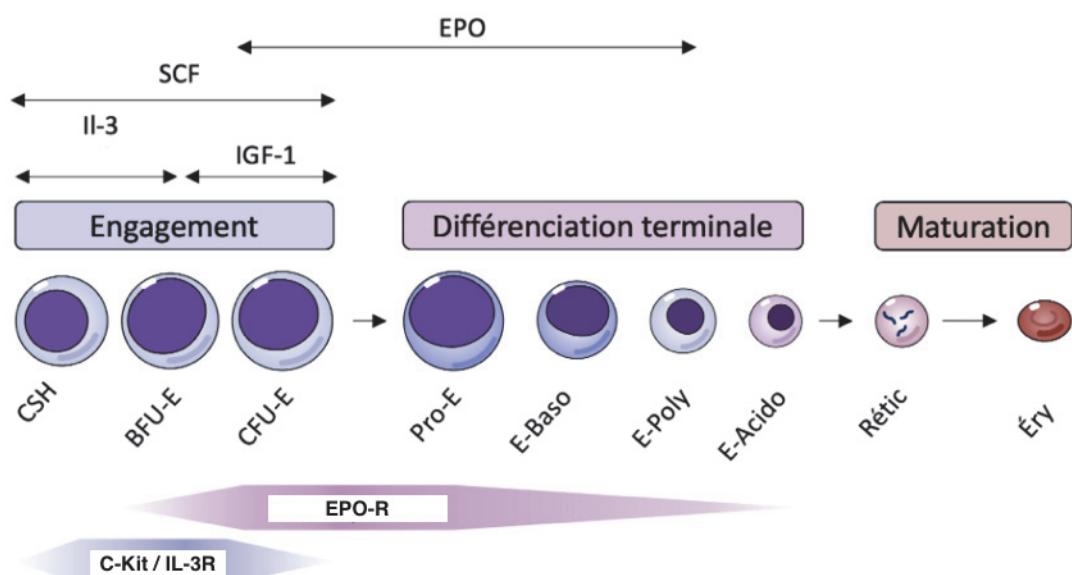


Figure 15 : Les différents facteurs régulant l'érythropoïèse

D'après (Joly 2023)

- **Stem Cell Factor (SCF)** : c'est le deuxième facteur le plus important dans la régulation de l'érythropoïèse après l'EPO. Le SCF s'active en se liant à son récepteur c-Kit, stimulant ainsi la survie et la différenciation cellulaire des cellules souches hématopoïétiques (Fouquet 2019 ; Sébahoun 2005).

- **L'interleukine 3 (IL-3)** : cette cytokine est produite par les macrophages, les lymphocytes T, les mastocytes, les éosinophiles et les cellules stromales de la moelle osseuse. Elle induit la prolifération et assure l'auto-renouvellement des HSC. Elle permet également aux progéniteurs de mieux répondre à l'EPO (Aglietta et al. 1993).
- **Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)** : elle induit la croissance, la différenciation des cellules érythroïdes et empêche l'apoptose des progéniteurs érythroïdes (Muta et al. 1994).

2.2.1.3. Autres facteurs

Les facteurs secondaires permettant la régulation de l'érythropoïèse sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau I**).

Tableau I : Liste des facteurs de stimulation secondaires de l'érythropoïèse

D'après (Menard 2013)

Facteurs	Actions sur l'érythropoïèse
THROMBOPOIÉTINE (TPO)	Stimule principalement la thrombopoïèse Stimule la survie et la prolifération des progéniteurs érythroïdes en synergie avec l'EPO
ANDROGÈNES	Stimulent la prolifération des progéniteurs érythroïdes
GLUCOCORTICOÏDES	Stimulent la prolifération des progéniteurs érythroïdes, mais inhibent leur différenciation
HORMONE DE CROISSANCE	Stimule la croissance des progéniteurs érythroïdes
HORMONES THYROÏDIENNES	La triiodothyronine (T3) stimule la différenciation et la maturation des précurseurs érythroïdes et stimule la synthèse d'EPO par le rein
INTERLEUKINE 9 (IL-9)	Stimule la prolifération des CFU-E et des BFU-E
INTERLEUKINE 11 (IL-11)	Stimule la prolifération des BFU-E en l'absence d'IL-3 et d'EPO Stimule la maturation des CFU-E

2.2.2. La régulation intrinsèque

2.2.2.1. Facteurs transcriptionnels

La **régulation extrinsèque** influence les cellules en activant des voies de signalisation stimulant de nombreux facteurs transcriptionnels qui participent à la régulation intrinsèque de l'érythropoïèse. On y retrouve les facteurs **GATA** et **KLF-1**, facteurs majeurs de cette régulation.

Les facteurs de transcription GATA sont essentiels au déroulement de l'érythropoïèse (Fujiwara 2017). Le facteur GATA-1 permet la différenciation des progéniteurs des GR et synthétise l'*AminoLevulinic Acid Synthase 2* (ALAS2), enzyme responsable de la synthèse de l'hémoglobine (Joly 2023). Le facteur GATA-2 assure la survie et la prolifération des cellules souches.

Le facteur KLF-1 stimule l'engagement des progéniteurs les plus immatures vers la lignée érythroïde plutôt que vers la lignée des mégacaryocytes (Kim et al. 2020). Il joue également un rôle crucial à la fin de la différenciation en permettant notamment la compaction du noyau (Joly 2023).

2.2.2.2. La régulation négative de l'érythropoïèse

Il existe également des **facteurs d'inhibition** de l'érythropoïèse (**Tableau II**) : ces cellules sont des **cytokines**, majoritairement produites par le système immunitaire lors d'inflammation (Menard 2013).

Tableau II : Liste des facteurs d'inhibition de l'érythropoïèse

D'après (Menard 2013)

Facteurs	Actions sur l'érythropoïèse
TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α)	Apoptose des progéniteurs Inhibition de la prolifération et différenciation des précurseurs
TUMOR GROWTH FACTOR β (TGF- β)	Inhibition de la prolifération des précurseurs et progéniteurs Différenciation accélérée
INTERLEUKINE 1 (IL-1)	Inhibition de la prolifération des progéniteurs Inhibition de la prolifération et différenciation des précurseurs Inhibition de la synthèse d'EPO
INTERFERON α (IFN- α)	Apoptose des progéniteurs Inhibition de la prolifération et différenciation des précurseurs Inhibition de la synthèse rénale d'EPO
INTERFERON β (IFN- β)	Inhibition de la prolifération et différenciation des précurseurs
INTERFERON γ (IFN- γ)	Inhibition de la prolifération et différenciation des précurseurs Inhibition de la synthèse rénale d'EPO

L'érythropoïèse, issue du processus global de l'hématopoïèse, assure la production des globules rouges à partir de la moelle osseuse. Cette dernière, organisée en trois compartiments distincts (réseau intravasculaire, micro-environnement et tissu hématopoïétique), constitue un cadre optimal au bon déroulement de l'érythropoïèse.

Ce processus se décompose en trois étapes principales : la formation des progéniteurs érythroïdes, le développement des précurseurs érythroïdes et la maturation finale en érythrocytes. Ces étapes successives, rigoureusement contrôlées par des facteurs extrinsèques (notamment l'érythropoïétine, ou EPO) et intrinsèques, permettent la transformation des cellules souches hématopoïétiques en réticulocytes, puis en érythrocytes matures : les globules rouges.

II. LES ANEMIES CENTRALES DYSIMMUNITAIRES CHEZ LE CHAT : DEFINITIONS ET ORIGINES

1. Définition et classification de l'anémie

L'anémie correspond à une **baisse de la concentration en hémoglobine** dans le sang par rapport aux valeurs usuelles (Hoffbrand 2015). Cette baisse d'hémoglobine est souvent connexe à une baisse des GR et/ou d'hématocrite (Stockham, Scott 2008). Elle engendre une **diminution d'apport d'oxygène** aux tissus (Trumel, Bourges-Abella, Diquelou 2004).

Les valeurs usuelles du chat associées aux trois paramètres atteints lors d'anémie sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (**Tableau III**). Une anémie chez le chat est définie par une hémoglobinémie inférieure à **8 g/dL**.

Tableau III : Valeurs hématologiques de référence du chat sain

D'après (SHERDING 1994)

Hémoglobinémie	Nombre de GR	Hématocrite
8 à 15 g/dL	5 à 10 T/L	30 à 40 %

Il existe **deux mécanismes** pouvant expliquer une anémie : une diminution/inefficacité de la production de GR ou une diminution de la durée de vie des GR (par perte sanguine ou hémolyse) (Paltrinieri 2014).

Ces deux mécanismes vont permettre de classer les anémies selon deux catégories (Thrall 2022) :

- **Les anémies centrales**, dites arégénératives (absence de signe de régénération après 5 à 7 jours) (Trumel, Bourges-Abella, Diquelou 2004), dues à une érythropoïèse inadéquate (basse ou inefficacité).
- **Les anémies périphériques**, dites régénératives, dues à une hyperhémolyse ou à des pertes sanguines.

Les anémies centrales sont la conséquence d'une **cause extra-médullaire ou intramedullaire** (**Tableau IV**). Celle qui nous intéresse dans notre travail de thèse et que nous allons décrire est l'anémie centrale intramedullaire à médiation immune.

Tableau IV : Diagnostic différentiel des anémies non-régénératives (ou centrales)

D'après (Boes, Durham 2017)

Anémies arégénératives
Affections intra-médullaires
A médiation immune Infectieuses (Ex : FeLV) Myélophytose (Ex : leucémie) Toxicité (Ex : œstrogènes) Affection congénitale
Affections extra-médullaires
Maladie inflammatoire chronique Insuffisance rénale chronique Insuffisance hépatique Endocrinopathie (Ex : hypothyroïdie) Déficience nutritionnelle (ex : fer)

2. Les anémies centrales dysimmunitaires

Les anémies centrales, ou non-régénératives, dysimmunitaires sont la conséquence d'une **auto-immunité** dirigée contre les **progéniteurs et précurseurs érythroïdes**. Elles sont caractérisées par une **absence de réticulocytose** et des anomalies retrouvées au myélogramme. Selon le stade des cellules atteintes, nous pouvons distinguer deux types d'anémie : la **PRCA** et la **PIMA** aussi appelée NRIMHA (*Non-Regenerative Immune-Mediated Haemolytic Anaemia*) (**Figure 16**). Ces affections sont retrouvées davantage chez le **jeune animal**, avec des médianes d'âge inférieures à 2 ans (Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023). À ce jour, on ignore encore si la PRCA et la PIMA constituent des affections distinctes ou bien si elles représentent différents stades d'une même affection (Maldonado-Moreno et al. 2023).

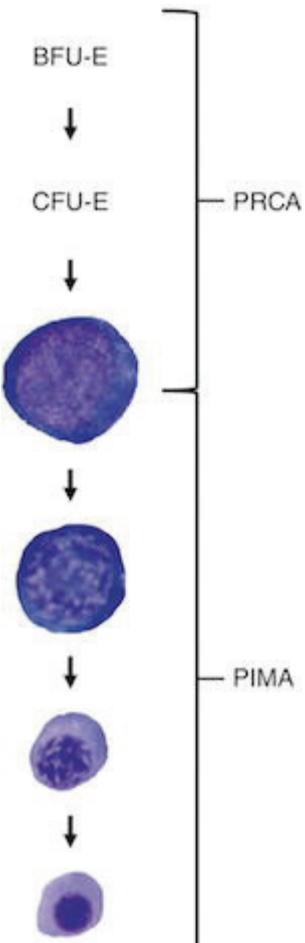


Figure 16 : Les différentes cibles cellulaires lors de PRCA et PIMA

D'après (Lucidi 2022)

2.1. PRCA

2.1.1. Définition

La PRCA est définie comme une **anémie normocytaire, normochrome** sans réticulocytose associée à une **destruction complète ou quasi-complète** des **progéniteurs érythroïdes** de la moelle osseuse (Djaldetti et al. 2003). La lignée des granulocytes et des mégacaryocytes reste intacte (Fisch, Handgretinger, Schaefer 2000).

Il existe **deux formes** de PRCA qui ont été décrites chez les chats et les chiens (Boes, Durham 2017) : une **forme primaire** d'origine dysimmunitaire, également appelée PRCA idiopathique, et une **forme secondaire** associée chez le chat principalement à une infection par le virus leucémogène félin de type C (FeLV-C) (Abkowitz 1991; Abkowitz, Holly, Grant 1987; Abkowitz, Holly, Adamson 1987) ou à l'administration d'érythropoïétine humaine recombinante (rhEPO) (Boes, Durham 2017).

Dans notre travail, c'est la forme **idiopathique** qui nous intéresse plus particulièrement.

2.1.2. Mécanismes

Plusieurs mécanismes à médiation immune sont suspectés d'être mêlés au développement d'une PRCA idiopathique. Ces mécanismes ont été étudiés chez le chien et chez l'humain atteint de PRCA, mais il n'existe pas d'études comparables réalisées chez le chat. Nous nous baserons ainsi sur les études canines et humaines afin de décrire ces mécanismes.

Premièrement, une **réponse à médiation humorale** (hypersensibilité de type II) semble impliquée par le biais d'anticorps dirigés contre les progéniteurs érythroïdes, l'EPO ou bien encore les EPO-R (Tohda et al. 1992).

Deuxièmement, une **réponse à médiation cellulaire** (hypersensibilité de type IV) semble également impliquée via le biais de lymphocytes dirigés contre les progéniteurs érythroïdes (Tohda et al. 1992).

2.1.2.1. Médiation humorale

Des études *in vivo* et *in vitro*, ont démontré dans le sérum de patients atteints de PRCA idiopathique, la présence d'**inhibiteurs de l'érythropoïèse**. Ces inhibiteurs semblent être des **IgG** (Immunoglobuline G) : ces derniers **inhiberaient la synthèse d'hémoglobine** ou auraient une **action cytotoxique** sur les érythroblastes en se fixant au complément (Fisch, Handgretinger, Schaefer 2000). D'autres études ont révélé que ces IgG pourraient **bloquer la différenciation** des progéniteurs BFU-E *in vitro* (Fisch, Handgretinger, Schaefer 2000).

Chez le chien, l'étude de Weiss (1986) a révélé que chez certains chiens atteints de PRCA idiopathique, ces IgG sont également présentes et engendrent, *in-vitro*, une **diminution du nombre** ainsi que **de la taille** des progéniteurs CFU-E.

Par ailleurs, d'autres études chez l'Homme ont également montré que ces anticorps peuvent **agir directement contre l'EPO** (Peschle et al. 1975). Chez ces patients, la quantité d'EPO est faible (Fisch, Handgretinger, Schaefer 2000).

Enfin, bien que cela n'ait pas encore été prouvé, ces anticorps pourraient **bloquer le récepteur d'EPO**, empêchant ainsi la maturation des progéniteurs érythroïdes (Fisch, Handgretinger, Schaefer 2000).

2.1.2.2. Médiation cellulaire

Chez certains patients atteints de PRCA idiopathique, on ne retrouve pas d'inhibiteur de l'érythropoïèse, cela suggère une réponse à médiation cellulaire (Fisch, Handgretinger, Schaefer 2000). Celle-ci implique des **LGL** (*Large Granular Lymphocytes*, ou grands lymphocytes granuleux), comprenant des **lymphocytes T**

cytotoxiques et des **cellules NK**. Ces derniers peuvent provoquer la lyse des précurseurs érythroïdes ou induire leur apoptose (Fisch, Handgretinger, Schaefer 2000; Abkowitz et al. 1986).

2.2. PIMA : définition et mécanisme

2.2.1. Définition

L'**anémie hémolytique à médiation immunitaire** (AHMI) se caractérise par la destruction des GR par le système immunitaire. Cette destruction survient lorsque les GR sont recouverts d'immunoglobulines, de complément, ou des deux, ce qui conduit soit à une destruction directe, soit à une phagocytose et à leur élimination de la circulation sanguine (McCullough 2003).

Les individus atteints d'AHMI présentent généralement une **anémie régénérative**, caractérisée par une réticulocytose importante. Néanmoins, dans certains cas, une **absence de réticulocytose** pendant plus de **cinq jours** est observée : on parle alors de NRIMHA (*Non-Regenerative Immune-Mediated Haemolytic Anemia*) (McCullough 2003).

Cette anémie est caractérisée par une **hyperplasie érythroïde** ou un **arrêt de la maturation érythroïde** à différents stades (Weiss 2008).

2.2.2. Mécanisme

Chez les chiens atteints de **NRIMHA**, on remarque une destruction des progéniteurs érythroïdes par des phagocytes dans la moelle osseuse, phénomène appelé "**rubriphagocytose**" (Woolhead et al. 2021). Ce phénomène est également observé chez des chiens présentant une anémie non régénérative sans constatation d'hémolyse dans le sang périphérique, décrite alors comme une **NRIMA** (*Non-Regenerative Immune-Mediated Anaemia*) (Woolhead et al. 2021). Certains auteurs l'ont également décrite sous le terme de **PIMA** (*Precursor-targeted Immune-Mediated Anaemia*) (Morishita et al. 2023). C'est sous ce terme que nous la décrirons dans notre travail.

L'étude de Lucidi et al. (2021) a mis en évidence que la rubriphagocytose serait médiée par des **IgG** (hypersensibilité de type II) et par de la **phosphatidylsérine** (un phospholipide endogène contribuant à la structure des membranes cellulaires (Pepping 1999)). Aucune étude similaire à ce jour n'a été menée chez le chat.

Par ailleurs, l'**antigène cible** des anticorps, encore non identifié chez le chat, semble changer selon les individus, expliquant l'observation de différents stades d'arrêt de la maturation érythroïde (Hébert 2020).

L'anémie, définie comme une diminution de la concentration en hémoglobine dans le sang (< 8 g/dL chez le chat), entraîne une réduction de l'apport en oxygène aux tissus. Elle se classe en deux grandes catégories : les anémies périphériques et les anémies centrales.

Les anémies centrales dysimmunitaires, qui appartiennent à cette dernière catégorie, regroupent des affections ciblant la lignée érythroïde de la moelle osseuse. Elles se divisent en deux entités principales : la PRCA (Pure Red Cell Aplasia), caractérisée par une destruction des progéniteurs érythroïdes, et la PIMA (Precursor-targeted Immune Mediated Anaemia) qui se manifeste par une destruction des précurseurs érythroïdes. Elles se caractérisent par des mécanismes, encore peu décrits chez le chat, incluant des médiations humorales et cellulaires qui aboutissent à une absence de régénération.

III. ABORD CLINIQUE DES ANEMIES CENTRALES DYSIMMUNITAIRES CHEZ LE CHAT

1. Manifestations cliniques

Il existe peu d'études décrivant les cas de PIMA et PRCA chez le chat. Dans la littérature, seulement **cinq études** sont répertoriées (Stokol, Blue 1999; Weiss 2008; Viviano, Webb 2011; Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023).

Dans ces études, les chats présentent différents signes cliniques (**Tableau V**) : de la **léthargie**, de l'**anorexie**, une **perte de poids**, du pica, des collapsus, de la polyurie et de la polydipsie (PUPD).

À l'examen clinique, les chats ont des **muqueuses pâles** et sont en **tachypnée**. La plupart de ces signes sont expliqués par l'hypoxie générée par l'anémie.

À l'auscultation cardiaque, on identifie un **bruit de galop** et un **souffle cardiaque systolique** de grade II à III sur VI. Cela est dû à un flux de sang turbulent au sein des cavités cardiaques en raison d'une viscosité sanguine diminuée (White, Reine 2009).

Tableau V : Répartition des signes cliniques observés chez les individus atteints d'anémie centrale dysimmunitaire

	D'après (Maldonado-Moreno et al. 2023)	D'après (Black et al. 2016)
Léthargie	90 %	100 %
Anorexie	83 %	80 %
Perte de poids	40 %	27 %
Pica	33 %	20 %
Collapsus	16 %	
PUPD	7 %	
Muqueuses pâles		100 %
Tachypnée		87 %
Bruit de galop		60 %
Souffle cardiaque systolique de grade II à III sur VI		60 %

2. Méthode diagnostique
2.1. Numération formule sanguine

La numération formule sanguine (NFS) permet, en premier lieu, d'établir le diagnostic d'une anémie.

La valeur de l'**hématocrite** va également pouvoir caractériser la sévérité de l'anémie (**Tableau VI**).

Tableau VI : Sévérité de l'anémie chez le chat par rapport à l'hématocrite

D'après (Bellier, Cordonnier 2010))

Sévérité de l'anémie	Hématocrite en %
Légère	20-26
Modérée	14-19
Sévère	10-13
Très sévère	< 10

Dans les cas de **PRCA** décrits dans la littérature, on retrouve une **anémie non régénérative, normocytaire et normochrome** (Winzelberg Olson, Hohenhaus 2019).

Dans les cas de **PIMA**, décrits dans la littérature, on retrouve une **anémie non régénérative, normochrome, normocytaire ou macrocytaire**. Le caractère macrocytaire est artéfactuel et dû à une agglutination (Winzelberg Olson, Hohenhaus 2019). On peut également souvent retrouver une neutropénie ou une thrombopénie associée.

RAPPELS

- Le caractère *normochrome* est objectivé par la **CCMH** (Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine) dont la valeur usuelle chez le chat est de 31 à 35 g/dL (Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, 2000)
- Le caractère *normocytaire ou macrocytaire* est objectivé par le **VGM** (Volume Globulaire Moyen) dont la valeur usuelle chez le chat est de 39 à 55 fL (Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, 2000)
- Le caractère *non régénératif* est objectivé chez le chat par un **nombre absolu de réticulocytes** inférieur à 50 000 réticulocytes/ μ L (Tarek Bouzouraa, Benoit Rannou, Luc Chabanne 2020)

2.2. Frottis sanguin

Un **frottis sanguin** doit être **systématiquement** réalisé en parallèle de la numération formule sanguine. Cet examen, réalisé par étalement d'une goutte de sang sur lame, permet d'affiner les données fournies par l'automate et d'apporter des détails supplémentaires quant à la caractérisation de l'anémie (Chuzel 2003). Il permet notamment une **meilleure évaluation des réticulocytes** : l'observation des **réticulocytes agrégés** et **ponctués** du chat est possible après coloration au Bleu de Méthylène ou Bleu de Crésyl brillant, contrairement à l'automate qui détecte uniquement les **réticulocytes agrégés** (Bellier, Cordonnier 2010). Par ailleurs, l'appréciation de la réticulocytose est permise par l'observation de certaines anomalies au frottis, telles qu'une **polychromatophilie** ou une **anisocytose** (Chuzel 2003). Enfin, le frottis sanguin peut mettre en évidence une **destruction des globules rouges d'origine immunitaire** concomitante à l'anémie, notamment en cas de PIMA, par l'observation de **sphérocytes** et d'**agglutination** (Thrall 2012).

2.3. Évaluation cytologique et histologique de la moelle osseuse

2.3.1. Le myélogramme

Le **myélogramme** consiste en l'examen microscopique d'un frottis de moelle osseuse hématopoïétique obtenu par ponction-aspiration (**Annexe 1**). Cet examen permet d'évaluer la **cellularité** du frottis et de **déterminer le pourcentage et la morphologie** des différentes catégories de cellules présentes (**Annexe 2**). En outre, il peut révéler la présence de parasites, d'agents infectieux ainsi que de cellules tumorales provenant de la moelle osseuse ou de métastases (Abella-Bourgès et al. 2005).

SITES DE PRELEVEMENTS

Il existe trois sites préférentiels de ponction de moelle osseuse chez le chat constitués d'os spongieux : la tête humérale, la crête iliaque et la fosse trochantérienne (**Figure 17**). Chacun de ces sites comprend des considérations particulières à anticiper (**Annexe 3**).

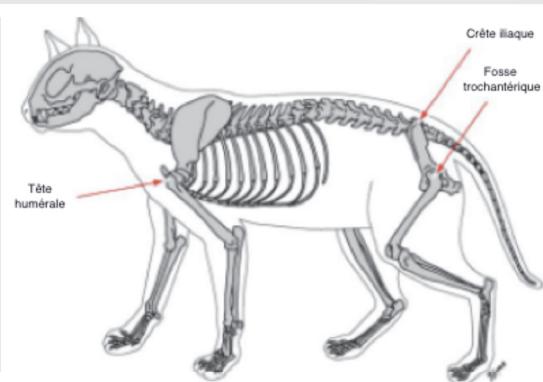


Figure 17 : Sites de ponction de moelle osseuse
D'après (Abella-Bourgès et al. 2005)

Pour sa réalisation chez le chat, il est souvent impératif de procéder en plus d'une anesthésie locale, à une anesthésie générale du fait d'une contention qui peut s'avérer difficile (Harvey 2011).

2.3.2. La biopsie osseuse

Le myélogramme présente comme principal inconvénient de ne pas toujours refléter fidèlement la cellularité de la moelle, notamment en cas d'échantillons hémodilués ou de ponctions dites "sèches". Dans ces cas précis, une **biopsie de moelle osseuse** par carottage est recommandée. L'examen histologique de ce prélèvement permet de visualiser **l'architecture** de la moelle osseuse, ce qui est utile notamment en cas d'ostéosclérose, d'ostéopénie ou de nécrose. Enfin, il permet également d'identifier plus facilement des lésions focales telles que les granulomes, l'ostéomyélite et les néoplasies métastatiques (Grindem, Neel, Juopperi 2002).

2.3.3. Analyses des myélogrammes et biopsies osseuses lors de PRCA et PIMA

2.3.3.1. PRCA

Le myélogramme révèle une **hypoplasie à aplasie complète** de la lignée érythroïde (Stokol, Blue 1999; Black et al. 2016). On retrouve chez certains chats une **érythrophagocytose** (2 cas sur 7), une légère **hypoplasie mégacaryocytaire** (2 cas sur 7) et une **hypoplasie myéloïde** (2 cas sur 7) (Black et al. 2016). On note également souvent une **hyperplasie lymphoïde** (Stokol, Blue 1999; Weiss 2008; Black et al. 2016). Enfin, d'après l'étude décrite par Weiss (Weiss 2008) (notamment sur la biopsie de moelle osseuse), on retrouve une faible proportion (3 %) de chats présentant une **dysmyélopoïèse** et/ou une **myélonécrose**.

2.3.3.2. PIMA

Le myélogramme révèle très fréquemment une **hyperplasie érythroïde** (Weiss 2008; Maldonado-Moreno et al. 2023). Dans des cas moins communs, on peut retrouver une **hypoplasie érythroïde** (4 cas sur 30) (Maldonado-Moreno et al. 2023) ou un **arrêt de la maturation érythroblastique** (2 cas sur 8 et 4 cas sur 57) (Weiss 2008; Black et al. 2016).

En cas d'hyperplasie érythroïde, la distribution des cellules n'est pas uniforme à travers les différents stades de maturation. On observe une prépondérance de cellules immatures par rapport aux cellules matures, et les stades cibles de la réponse immunitaire sont très faiblement représentés (Weiss 2008).

Comme pour la PRCA, on retrouve également très souvent une **hyperplasie lymphoïde** (Weiss 2008; Black et al. 2016). Enfin, on peut retrouver également (notamment sur la biopsie de moelle osseuse) de la **dysmyélopoïèse**, **myélofibrose**, de la **myélonécrose** ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire associée à une inflammation aiguë (Weiss 2008). Toutes ces altérations pathologiques, probablement causées par une réponse immunitaire excessive, contribuent au développement de l'anémie et aux cytopénies parfois concomitantes (Weiss 2008).

2.4. Le test de Coombs : mise en évidence d'un revêtement d'anticorps à la surface des érythrocytes

Le test de Coombs, ou test anti-globuline, permet de révéler la **présence d'anticorps et de complément** fixés à la surface des globules rouges (Wardrop 2012) (**Figure 18**). Un résultat positif du test est associé à un titre, qui correspond à la dilution la plus élevée présentant une réaction positive. Les globules rouges sont exposés au réactif à des concentrations successivement diluées (1/2, 1/4, 1/16, 1/32, etc.). Plus le titre est élevé, plus la pertinence du résultat est grande (Wardrop 2005). Dans les études de Black et al. (2016), Maldonado-Moreno et al. (2023) et Viviano, Webb (2011), **50 à 83 %** des chats testés avaient un résultat **positif**. Cependant, lorsque le résultat est positif, l'interprétation doit rester prudente, notamment en l'absence de signes d'hémolyse observés (Dunn, Searcy, Hirsch 1984). Des résultats négatifs peuvent s'expliquer par le fait que les anticorps ne reconnaissent pas les antigènes à la surface des érythrocytes, mais uniquement ceux exprimés par les précurseurs et progéniteurs érythroïdes (Wardrop 2012).

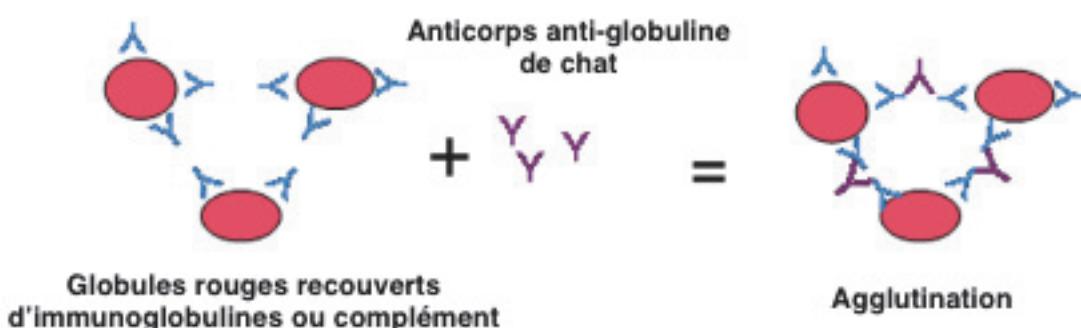


Figure 18 : Mécanisme du test de Coombs

D'après (Wardrop 2005)

3. Approches thérapeutiques

3.1. Traitement de soutien

Lors d'anémie, quel qu'en soit la cause, une **hypoxie** se met en place. Pour combattre cette dernière, **un apport de sang** (hématies ou produits sanguins de substitution) est parfois nécessaire (Luc Chabanne 2023). Cela correspond au traitement de soutien aussi appelé **traitement symptomatique**.

Les anémies non régénératives se développent progressivement, permettant à l'organisme du patient de s'adapter par divers mécanismes compensatoires au fil du temps :

- **Au niveau cardiaque** : on observe une accélération du rythme cardiaque, une augmentation du débit systolique et une hypertrophie du cœur.
- **Sur le plan périphérique** : il y a une réduction de la résistance vasculaire, une diminution du volume plasmatique et une augmentation de la fréquence respiratoire.

Toutes ces adaptations permettent au chat de bien supporter un hématocrite faible (jusqu'à 12%) (Carré 2001). **Les indications de transfusion** vont donc principalement se baser sur **l'état clinique** de l'animal ainsi qu'un hématocrite inférieur à **12 %** (Luc Chabanne 2023). Si l'état clinique se dégrade (tachycardie, tachypnée, pouls faible, abattement, léthargie, muqueuses pâles), une transfusion est préconisée (Carrie White, Nyssa Reine 2009) dont les modalités sont présentées en **Annexe 4**.

Il existe **deux produits sanguins** qui vont pouvoir être utilisés pour le traitement de l'anémie : le **sang total** ou le **concentré globulaire**. L'utilisation de concentré globulaire permet de transporter la même quantité d'oxygène que le sang total, tout en nécessitant un volume beaucoup plus faible (White, Reine 2009). Il est donc indiqué chez les patients normo volémiques (Callan 2022). **L'Oxyglobin®**, produit sanguin de substitution, peut également être utilisé, mais ne possède cependant pas d'autorisation de mise sur le marché chez le chat en France (**Annexe 5**). Idéalement, on prétend atteindre un hématocrite d'au moins **20 %** après la transfusion. Cependant, selon la valeur initiale, cet objectif est plus ou moins réalisable : **l'objectif premier est donc de réduire les symptômes** de l'anémie (Barfield, Adamantos 2011). Dans l'étude de Maldonado-Moreno et al. (2023), les deux types de produits sanguins ont été transfusés et le nombre de transfusions nécessaires allait d'une à trois.

3.2. Traitement de fond

Le traitement de la PRCA et de la PIMA est le même : il repose sur l'utilisation d'**immunosuppresseurs** afin de contrôler la réponse immunitaire anormale. L'emploi de différentes molécules est décrit : les **glucocorticoïdes** à dose immunosuppressive en monothérapie ou bithérapie, la **cyclosporine A**, le **cyclophosphamide**, le **chlorambucil** (Stokol, Blue 1999; Black et al. 2016; Winzelberg Olson, Hohenhaus 2019; Maldonado-Moreno et al. 2023).

3.2.1. Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont utilisés en **première ligne** lors d'affections à médiation immune, y compris les anémies à médiation immune (Viviano 2022).

Les glucocorticoïdes possèdent deux effets : un **effet anti-inflammatoire** et un **effet immunosuppresseur**. L'effet obtenu dépend de la dose utilisée. À dose anti-inflammatoire, les glucocorticoïdes bloquent la phospholipase A2, réduisent la libération des cytokines pro-inflammatoires et stabilisent les membranes des granulocytes (Viviano 2013). Par ailleurs, à **dose immunosuppressive**, les glucocorticoïdes agissent sur les **macrophages** en diminuant l'expression des récepteurs Fc, leur réactivité aux cellules sensibilisées par les anticorps et le traitement des antigènes. Ils **inhibent** également les fonctions des **lymphocytes T**, provoquent leur apoptose et, avec une utilisation prolongée, peuvent **réduire la production d'anticorps** par les lymphocytes B chez certains patients (Viviano 2013).

La famille des glucocorticoïdes est formée de diverses molécules dont : la **prednisone**, **prednisolone**, **dexaméthasone** et **méthylprednisolone**. La prednisone, une pro-drogue, se convertit en prednisolone, sa forme active. Chez les chats, l'administration orale de prednisolone produit des concentrations plasmatiques quatre à cinq fois plus élevées que la prednisone. Les chats absorberaient donc moins bien la prednisone et/ou la convertiraient moins efficacement en prednisolone (Graham-Mize, Rosser 2004). De ce fait, on préfère utiliser directement la **prednisolone**.

Dans les études de Black et al. (2016) et Maldonado-Moreno et al. (2023), l'utilisation de glucocorticoïdes seuls, a permis une **rémission clinique** chez respectivement 65 % et 85 % des individus traités.

La distinction entre les différentes molécules se base sur leur puissance immunosuppressive, leur voie d'administration, leur dose immunosuppressive et leur durée d'action (**Tableau VII**).

Tableau VII : Caractéristiques des glucocorticoïdes

D'après (CANTRILL et al. 1975; Viviano 2013; Rieder, Mischke 2018)

Molécules	Puissance immunosuppressive (par rapport à la prednisolone)	Voie d'administration	Dose immunosuppressive (mg/kg/j)	Durée d'action (h)
Prednisolone	1	PO	2 à 4	12-36h
Méthylprednisolone	1,25	PO ou SC	2 à 4	12-36h
Dexaméthasone	4 à 10	IV	0,2 à 0,5	>48h

3.2.2. Cyclosporine A

La cyclosporine, un polypeptide de 11 acides aminés, est extraite d'un champignon norvégien nommé *Tolypocladium inflatum* (H.Stahelin 1986). Elle fonctionne en inhibant l'activation des cellules T en **ciblant la calcineurine intracellulaire** (Halloran 1996). Elle est la **molécule la plus étudiée** en tant que traitement adjuvant des glucocorticoïdes ou en substitut de ces derniers (Winzelberg Olson, Hohenhaus 2019). Elle peut être administrable par voie intraveineuse ou orale. Ses principaux effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux tels que des vomissements ou de la diarrhée (Viviano, Webb 2011). Par ailleurs, ces signes semblent réversibles avec une réduction de la dose de cyclosporine (Viviano 2013). D'autres effets secondaires, moins courant, mais plus graves, ont été également reportés : des infections secondaires (toxoplasmose, salmonellose), une hépatotoxicité, des réactions anaphylactiques lors d'injection IV (Viviano, Webb 2011) ou bien encore des cas de désordres lymphoprolifératifs tel que le lymphome (lors de mise en place de traitement à long terme) (Winzelberg Olson, Hohenhaus 2019).

Dans plusieurs études, (Viviano, Webb 2011; Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023) la cyclosporine a été utilisée **conjointement** avec des glucocorticoïdes sauf pour un chat, pour lequel elle a été utilisée seule en raison d'une cardiomyopathie hypertrophique (contre-indication à l'utilisation des glucocorticoïdes) (Black et al. 2016). Cette association a permis une **rémission clinique** de tous les individus traités dans l'étude de Viviano, Webb (2011) et celle de 33 % des individus traités dans l'étude de Maldonado-Moreno et al. (2023).

3.2.3. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est une **prodrogue** qui est transformée par les enzymes du foie en 4-hydroxycyclophosphamide (4-HOCP), un composé cytotoxique. Il est

fréquemment employé en médecine humaine et vétérinaire pour le traitement des cancers et la **modulation du système immunitaire** (Ramirez et al. 2019). Il peut causer certains effets secondaires tels qu'une anorexie, des troubles gastro-intestinaux et une myélosuppression (McCullough 2003). Chez le chien, il peut causer également des cystites hémorragiques, mais cela n'a pas été rapportée chez le chat (Javinsky 2012).

Dans l'étude de Stokol, Blue (1999), il a été utilisé en association avec des glucocorticoïdes ce qui a permis une **hausse de l'hématocrite** dans les 1,5 à 4 semaines suivant l'initiation du traitement et une rémission de l'anémie dans les trois à cinq semaines.

3.2.4. Chlorambucil

Le chlorambucil est un dérivé de moutarde azotée et une **prodrogue** qui, une fois dans le foie, se transforme en son métabolite actif : l'acide phénylacétique. En tant qu'agent alkylant cytotoxique, il agit indépendamment du cycle cellulaire et peut créer des liaisons croisées avec l'ADN. **Ciblant spécifiquement les cellules B**, le chlorambucil fonctionne comme un immunosupresseur à **action lente**, prenant environ deux semaines pour devenir pleinement efficace (Viviano 2013). Dans la plupart des études félines, le chlorambucil est utilisé en tant que chimiothérapie pour le traitement des lymphomes (Viviano 2022). Cette molécule présente certains effets secondaires tels qu'une myélosuppression cytotoxique légère (entre 7 à 14 jours post-initiation du traitement) et des signes gastro-intestinaux (Viviano 2022).

Dans l'étude de Black et al. (2016), le chlorambucil a été utilisé conjointement avec des glucocorticoïdes chez 6 individus, dont trois ont montré une **rémission** de l'anémie.

Nota bene : Depuis 2019, le chlorambucil est devenu à prescription restreinte hospitalière, de ce fait, il ne peut plus être utilisé en médecine vétérinaire.

3.2.5. Réponse aux traitement immunosuppresseurs

Les individus atteints de PRCA et PIMA présentent une **bonne réponse** aux immunosuppresseurs, avec une **rémission clinique** observée en moyenne de **28 jours** (5 à 63 jours) (Viviano, Webb 2011; Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023). Compte tenu des taux de rémission clinique rapportés, **les glucocorticoïdes**, seuls ou associés à de la **ciclosporine A**, apparaissent comme des options thérapeutiques de premier choix.

Cependant, des taux élevés de **rechute**, principalement à **long terme** ont été documentés : **66%** dans l'étude de Viviano, Webb (2011) et **77%** dans celle de

Maldonado-Moreno et al. (2023). Un suivi régulier est donc recommandé afin d'adapter les traitements (de soutien et de fond) au besoin.

3.3. Alternative en développement

3.3.1. Mophetil (MMF)

Le **MMF**, pro-drogue de l'acide mycophénolique (MPA), est un puissant immunosuppresseur **ciblant spécifiquement les lymphocytes** en inhibant une enzyme clé dans la production de nucléotides essentiels, ce qui perturbe leur fonctionnement et leur prolifération (Viviano, Webb 2011; Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023). Elle présente comme effets secondaires des signes gastro-intestinaux, mais qui sont de faible intensité et dose-dépendants (Slovak, Villarino 2018).

Cette molécule a été utilisée dans l'étude de Bacek, Macintire (2011), en association avec des glucocorticoïdes, dans le traitement de deux chats atteints d'anémie à médiation immune régénérative. Une **rémission** de l'anémie a été observée dans les deux cas.

Elle a également été utilisée pour la première fois pour le traitement de PIMA chez le chat en combinaison avec des glucocorticoïdes dans l'étude de Maldonado-Moreno et al. (2023) chez deux individus. Malheureusement, cela n'a pas permis d'augmentation de l'hématocrite, conduisant à l'euthanasie des deux individus. **D'autres études** à plus grand effectif sont nécessaires à l'objectivation de l'intérêt du MMF lors de PIMA ou PRCA féline.

Les anémies centrales dysimmunitaires chez le chat, telles que la PRCA et la PIMA, se manifestent principalement par des signes cliniques liés à l'hypoxie (léthargie, anorexie, muqueuses pâles, tachypnée etc.) et des anomalies cardiaques secondaires, comme un souffle systolique. Le diagnostic se réalise à l'aide de trois examens principaux : un hémogramme (NFS + frottis sanguin), un myélogramme et/ou biopsie osseuse (qui révèle des altérations à la fois communes et spécifiques à chaque entité) ainsi que par un test de Coombs. Le traitement de ces affections inclut un soutien transfusionnel et un traitement immunosuppresseur, principalement à base de glucocorticoïdes, en mono ou bithérapie (ciclosporine A, chlorambucil, cyclophosphamide). Les immunosuppresseurs induisent une rémission clinique chez la majorité des individus traités, mais les rechutes restent fréquentes. Un suivi à long terme, accompagné d'ajustements thérapeutiques, est donc indispensable.

SECONDE PARTIE

ÉTUDE RETROSPECTIVE DES CAS D'ANEMIES

CENTRALES DYSIMMUNITAIRES AU CHUV DE

VETAGRO SUP DE 2014 A 2024

I. OBJECTIF DE L'ETUDE

Les objectifs de cette étude rétrospective, réalisée entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juillet 2024 dans le Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) de VetAgro Sup - Campus vétérinaire de Lyon, sont :

- De décrire les éléments épidémiologiques, les signes cliniques, les anomalies paracliniques et le pronostic associés aux anémies dysimmunitaires centrales du chat,
- De comparer la fréquence et la sévérité de ces éléments entre deux sous-populations : celles des chats diagnostiqués avec une PRCA et celles de chats diagnostiqués avec une PIMA.

II. MATERIEL ET METHODES

1. Source des données

Cette étude rétrospective s'intéressait aux cas de PRCA et PIMA diagnostiqués au CHUV de VetAgro Sup entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 juillet 2024.

Les cas ont été sélectionnés à partir du logiciel Sirius répertoriant les consultations de chaque animal sous forme d'un compte-rendu détaillé. La recherche de ces cas a été permise par l'utilisation des différents mots-clés suivants : "PRCA", "anémie non-régénérative", "anémie à médiation immunitaire", "AHMI", "anémie arégénérative" ou bien encore "anémie centrale".

2. Sélection des sujets

Les chats remplissant les critères suivants ont été inclus dans l'étude :

- Anémie arégénérative ou hyporégénérative ($Hb < 8 \text{ g/dL}$; Réticulocytes $< 100 \text{ K}/\mu\text{L}$)
- Persistance du caractère non régénératif dans les 7 jours suivant la confirmation de l'anémie ou signes cliniques datant de plus de 7 jours
- Diagnostic final de PRCA ou PIMA par réalisation d'un myélogramme et/ou biopsie osseuse ou par réponse au traitement si ces derniers se révélaient non diagnostiques
- Statut FIV (Feline Immunodeficiency Virus) /FeLV connu

Les individus pour lesquels une cause sous-jacente pouvant expliquer l'anémie a été objectivée ont été exclus de l'étude.

3. Données récoltées

Plusieurs données récoltées dans les comptes-rendus de Sirius ont été étudiées :

- Race, sexe et âge lors du diagnostic
- Signes cliniques rapportés par le propriétaire et anomalies relevées à l'examen clinique d'admission
- Hémogramme
- Bilan biochimique
- Myélogramme
- Examens complémentaires (examen approfondi du frottis sanguin, test de Coombs, recherche d'agents pathogènes, ionogramme, examens d'imagerie +/- cytoponctions)
- Traitements médicaux initiés durant l'hospitalisation et à la sortie
- Devenir de l'animal

Les hémogrammes ont été réalisés à l'admission par le service des urgences (SIAMU) via l'analyseur ProCyte Dx® ou ont été analysés par le laboratoire de biologie médicale de VetAgro Sup. Tous les animaux de l'étude ont eu un hémogramme, mais l'ensemble des valeurs de celui-ci n'étaient pas systématiquement répertoriées dans les comptes-rendus. De ce fait, chaque analyse de paramètre est associée à un nombre n d'individus. La sévérité de l'anémie était évaluée en fonction des valeurs du **Tableau VI**.

Les bilans biochimiques ont été réalisés par le service des urgences (SIAMU) via l'analyseur Catalyst One® ou ont été analysés par le laboratoire de biologie médicale de VetAgro Sup. Tous les individus de l'étude n'ont pas eu de biochimie complète et/ou les paramètres de certaines n'ont pas été retranscrits dans les comptes-rendus, soit par oubli soit parce que la biochimie était sans anomalie. De ce fait, chaque paramètre évalué est associé à un nombre n d'individus.

Les ponctions de moelle osseuse ont été réalisées par un clinicien de médecine interne et l'analyse du myélogramme par le laboratoire de biologie médicale de VetAgro Sup. Les examens d'imagerie, effectués par le service d'imagerie de VetAgro Sup, comportaient des examens radiographiques du thorax, des échographies abdominales ainsi que des échocardiographies.

Les cytoponctions d'organe ont été réalisées par un clinicien du service d'imagerie ou de médecine interne puis envoyées au laboratoire de biologie médicale de VetAgro Sup pour analyse.

La recherche d'agents pathogènes a été réalisée par le biais du test rapide Snap Test FIV/FeLV®, et de PCR FIV, FeLV, *Mycoplasma haemofelis* ou "Hémobartonellose" et Coronavirus réalisées par le Laboratoire leptospires et Analyses Vétérinaires (LAV) de VetAgro Sup.

Le devenir de l'animal a été documenté à court-terme et long-terme :

- Un suivi à 30 jours suivant l'initiation du traitement a été réalisé afin d'objectiver la réponse au traitement. Une réponse au traitement était définie par une augmentation significative de l'hémoglobine et de l'hématocrite.
- Des suivis à six mois et un an ont également été réalisés afin d'évaluer la survie des individus ainsi que leur évolution (rémission et rechute). Nous avons considéré les individus en rémission lorsque ceux-ci présentaient une rémission hématologique (Hb normalisée, Ht dans les normes et signes de régénération) et clinique (absence de signes cliniques liés à l'anémie). Une rechute était définie par une baisse des paramètres hématologiques pendant le traitement ou à la diminution/arrêt de celui-ci.

4. Analyse des données

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R Studio®. Nous avons étudié la distribution des variables quantitatives à l'aide de représentations graphiques et du test de Shapiro-Wilk. Aucune de ces variables ne suivait une distribution normale, elles ont donc été présentées sous la forme : médiane (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile). Les écarts interquartiles (IQR) ont également été calculés. Les variables quantitatives ont été comparées en utilisant le test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Les variables qualitatives ont été présentées dans des tableaux de contingence. Étant donné la taille réduite de l'échantillon, les fréquences ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

III. RESULTATS

1. Description de l'effectif

La recherche dans la base de données Sirius a abouti à une présélection de 56 chats, parmi lesquels 40 ont satisfait aux critères d'inclusion de l'étude. Parmi ces 40 cas, 19 ont reçu le diagnostic de PRCA et 21 de PIMA.

2. Données démographiques

2.1. Âge

Les individus de l'étude étaient âgés de 0,4 an à 13,5 ans au moment du diagnostic, avec une médiane d'âge de 1,7 ans (**Tableau VIII**). Les individus atteints de PIMA étaient significativement plus âgés que les chats atteints de PRCA ($p = 0,0027$). Les âges des individus atteints de PIMA étaient plus dispersés, tandis que les âges des individus atteints de PRCA étaient plus concentrés autour de leur médiane (0,4 à 3 ans).

Tableau VIII : Âge des chats atteints au moment du diagnostic

Âge au moment du diagnostic (années)	Population	Médiane	IQR	Minimum	Maximum
	Totale n = 40	1,7	1,6	0,4	13,5
PIMA n = 21	2	6,5	0,6	13,5	
PRCA n = 19	1	0,8	0,4	3	

2.2. Sexe et statut reproducteur

La répartition des individus de chaque groupe par sexe est présentée dans le **Tableau IX**. Parmi les sujets de notre étude, la moitié était des femelles (50 %) et l'autre des mâles (50 %). Il n'existe pas de différence significative liée au sexe entre les individus atteints de PIMA et de PRCA ($p = 0,2049$; Odds ratio = 2,7122 [0,6531 ; 12,2026]_{95%}).

Tableau IX : Répartition du sexe des individus

	PIMA n = 21	PRCA n = 19
Mâles n = 20	13 (62 %)	7 (37 %)
Femelles n = 20	8 (38 %)	12 (63 %)

2.3. Race

La répartition des races (en nombre d'individus) dans chaque groupe est présentée dans la **Figure 19**. Il n'existe pas de différence significative liée à la race entre les individus atteints de PIMA et PRCA. Au sein de la population totale étudiée, cinq races étaient représentées. Les chats de type Européen représentaient la proportion la plus importante, avec 34 individus (85 %).

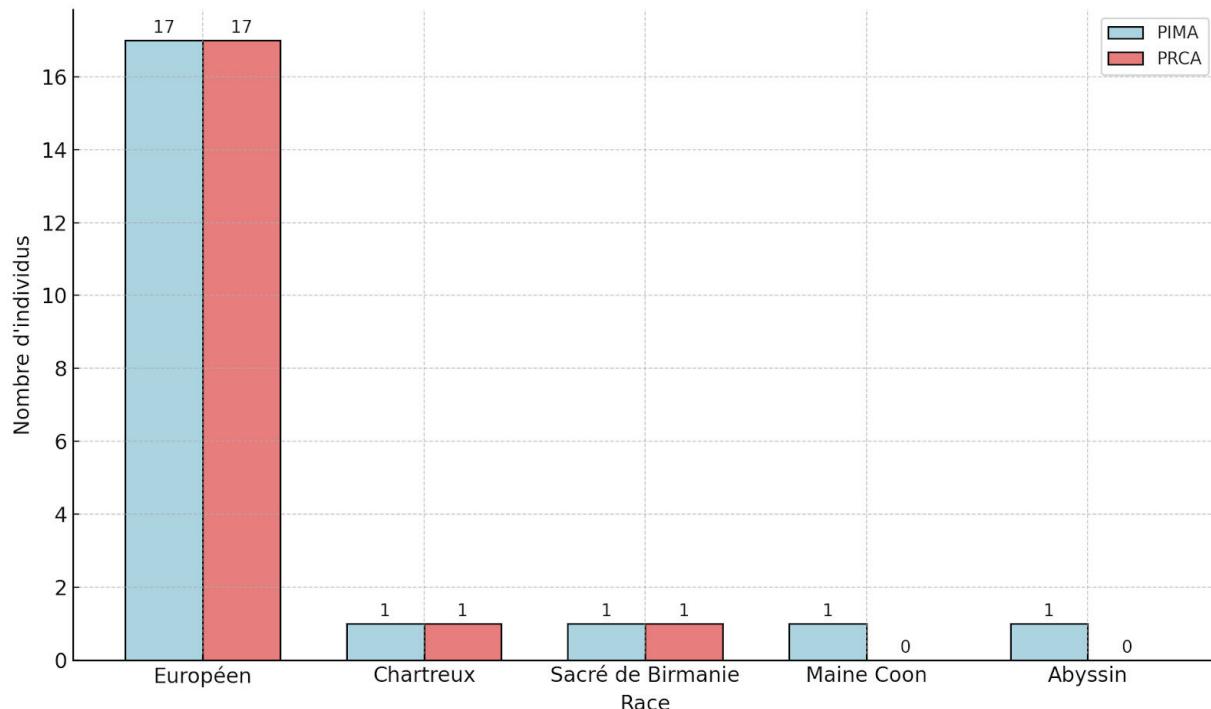


Figure 19 : Répartition des races selon les groupes PIMA et PRCA

3. Symptômes cliniques

3.1. Signes cliniques rapportés par le propriétaire

La proportion des signes cliniques (en pourcentage) rapportés par le propriétaire dans chaque groupe d'individus est présentée dans la **Figure 20**.

Il n'existe aucune différence significative pour chaque signe clinique rapporté entre les individus atteints de PIMA et de PRCA (**Tableau X**). Au sein de la population totale étudiée, les principaux signes cliniques rapportés par les propriétaires étaient l'abattement (98 % des cas) ainsi que l'anorexie ou dysorexie (72,5 % des cas). Une perte de poids, des vomissements, du pica et des signes respiratoires (polypnée, dyspnée) ont également été rapportés chez 15 à 35 % des cas.

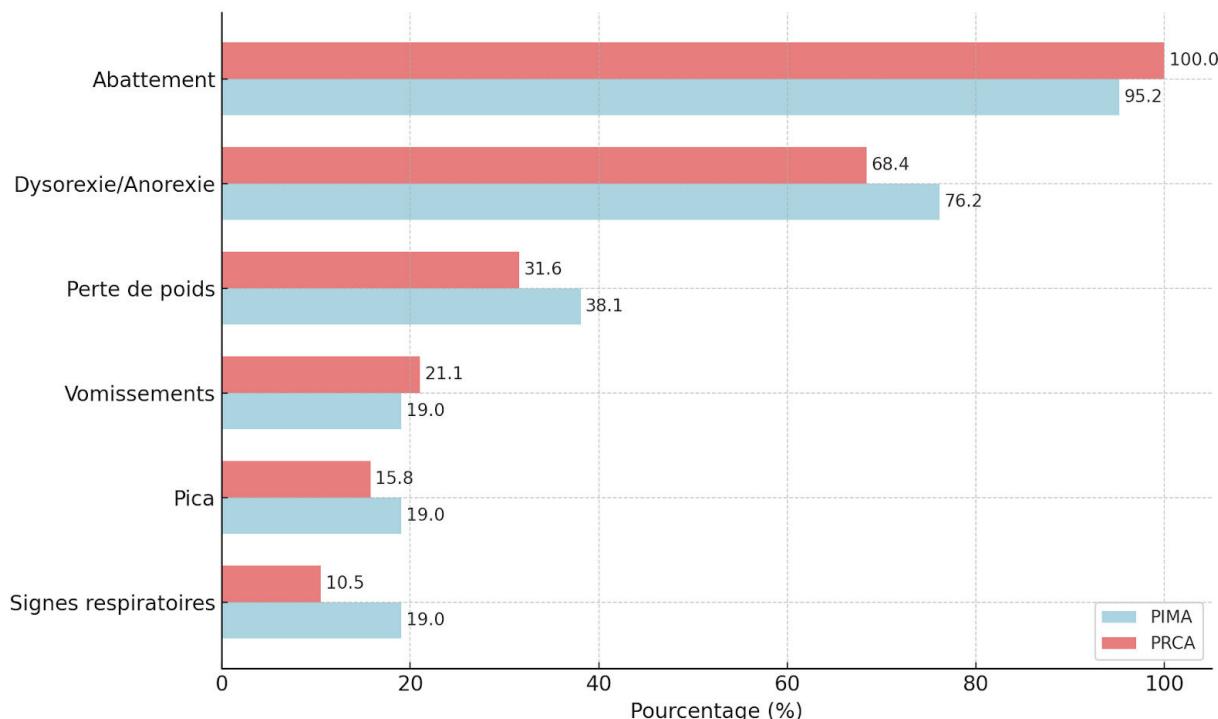


Figure 20 : Proportion des signes cliniques rapportés par le propriétaire

Tableau X : Table de contingence des signes cliniques rapportés par le propriétaire

	P-value	Odds Ratio
Abattement	1	0,53 [0,02 ; 16,62]95%
Dysorexie/anorexie	0,727	1,48 [0,37 ; 5,96]95%
Perte de poids	0,748	1,33 [0,36 ; 4,93]95%
Vomissements	1	0,88 [0,19 ; 4,16]95%
Pica	1	1,25 [0,24 ; 6,5]95%
Signes respiratoires	0,664	2 [0,32 ; 12,41]95%

3.2. Anomalies relevées à l'examen clinique

La proportion des anomalies relevées à l'examen clinique dans chaque groupe d'individus est présentée dans la **Figure 21**. Il existait une différence significative entre les deux groupes pour un seul signe (**Tableau XI**) : un souffle systolique parasternal gauche (SSPG) était significativement plus fréquent chez les individus atteints de PRCA que de PIMA ($p = 0,009$; Odds ratio = $0,07 [0,01 ; 0,66]_{95\%}$). Les principales anomalies relevées à l'examen clinique étaient des muqueuses pâles (95 % des cas), un SSPG de grade 2 à 6/6 (75 % des cas) et une tachypnée (63,2 % des cas). Fréquemment, on retrouvait également une tachycardie (45,9 % des cas). Dans 15 %

des cas, on retrouvait un bruit de galop ou bien une hypothermie. Chez quelques chats, une hyperthermie, un ictere ou une anomalie de la courbe respiratoire (dyspnée, discordance) ont été objectivés.

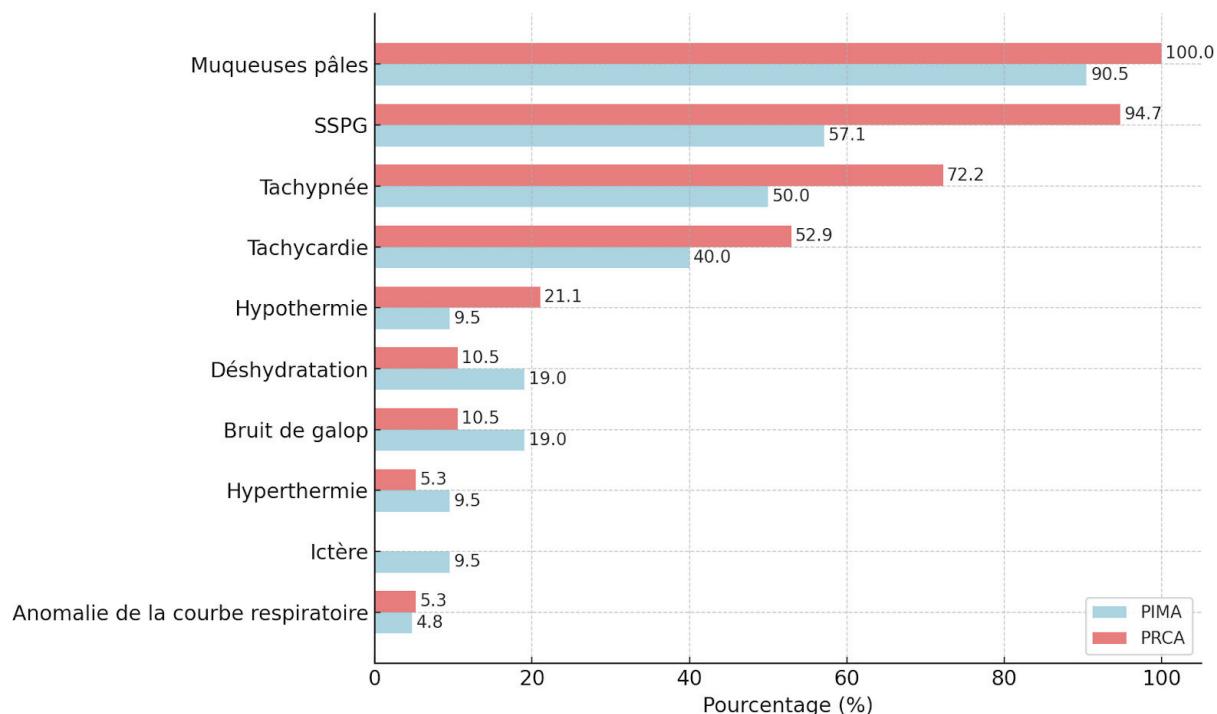


Figure 21 : Proportion des anomalies relevées à l'examen clinique

Tableau XI : Table de contingence des anomalies relevées à l'examen clinique

	P-value	Odds Ratio
Muqueuses pâles	0,488	0,25 [0,01 ; 5,91] _{95%}
SSPG	0,009	0,07 [0,01 ; 0,66] _{95%}
Tachypnée	0,216	0,42 [0,12 ; 1,53] _{95%}
Tachycardie	0,750	0,68 [0,19 ; 2,41] _{95%}
Hypothermie	0,398	0,39 [0,06 ; 2,45] _{95%}
Déshydratation	0,664	2,0 [0,32 ; 12,41] _{95%}
Bruit de galop	0,664	2,0 [0,32 ; 12,41] _{95%}
Hyperthermie	1	1,89 [0,16 ; 2,75] _{95%}
Ictère	0,488	4 [0,17 ; 94,62] _{95%}
Anomalie de la courbe respiratoire	1	0,9 [0,05 ; 15,47] _{95%}

4. Données biologiques

4.1. Hémogramme

Les résultats des analyses hématologiques dans chaque groupe sont présentés dans le **Tableau XII**. Tous les animaux étaient anémiques à l'admission (chez deux individus, l'hémoglobine était indosable) avec un taux d'hémoglobine significativement plus bas chez les individus atteints de PRCA que ceux atteints de PIMA ($p = 0,0016$), ce qui est corrélé avec le taux d'hématocrite significativement plus bas ($p = 0,001$).

Le VGM était significativement plus élevé chez les individus atteints de PIMA que ceux atteints de PRCA ($p = 0,0003$). Par ailleurs, la médiane du VGM pour le groupe PIMA était de 59,9, ce qui est bien au-dessus de l'intervalle de référence, avec un IQR de (52,47 - 70,58), ce qui montre que 50 % des valeurs du groupe se trouvaient au-dessus de la limite supérieure de l'intervalle de référence. Une majorité des individus du groupe PIMA présentaient donc une anémie macrocytaire. À l'inverse, les individus atteints de PRCA présentaient majoritairement une anémie normocytaire.

La numération réticulocytaire était significativement plus élevée chez les individus atteints de PIMA que ceux atteints de PRCA ($p = 0,0034$).

Enfin, la numération leucocytaire était significativement plus élevée chez les individus atteints de PRCA ($p = 0,036$) que ceux atteints de PIMA.

Pour le reste des paramètres, aucune différence significative n'a été objectivée entre les deux groupes, l'anémie était majoritairement normochrome et une thrombopénie était fréquemment objectivée dans les deux groupes.

Tableau XII : Bilan hématologique

Paramètres	PIMA	PRCA	Valeurs de référence	P-value
Globules rouges ($10^{12}/L$) n = 3	1,6 (1,1 ; 2,5)	1,4 (1,2 ; 1,7)	5-10	0,8287
Hémoglobine (g/dL) n = 38	2,7 (2,4 ; 5,0)	2 (1,8 ; 2,3)	8-15	0,0016
Hématocrite (%) n = 39	8,2 (7,3 ; 15,6)	5,6 (4,9 ; 7,2)	30-40	0,0010
VGM (fL) n = 32	59,9 (52,5 ; 70,6)	40,8 (36,7 ; 43,5)	33-48	0,0003
CCMH (g/dL) n = 30	31,7 (30,1 ; 34,4)	32,7 (31 ; 35,7)	31-36	0,3822
Réticulocytes (K/ μL) n = 37	18,1 (5,4 ; 31,7)	3,5 (1,3 ; 7,5)	0-60	0,0034
Leucocytes ($10^9/L$) n = 39	8,4 (5,7 ; 11,7)	10,8 (9 ; 16,2)	5,5-19,5	0,036
Plaquettes (K/ μL) n = 38	143 (79 ; 213)	131 (13 ; 181)	300-800	0,2522

4.2. Bilan biochimique

Les résultats des analyses biochimiques dans chaque groupe sont présentés dans le **Tableau XIII**. La concentration en protéines totale était significativement plus élevée chez les individus atteints de PIMA que de PRCA ($p = 0,0010$) avec une concentration médiane en protéines totales de 81,5 g/L, valeur supérieure à l'intervalle de référence, révélant une majorité de cas d'hyperprotidémie chez les individus atteints de PIMA. La concentration en bilirubine était significativement plus élevée chez les individus atteints de PIMA que de PRCA ($p = 0,0440$) avec une concentration médiane de bilirubine de 6,3 $\mu mol/L$, valeur supérieure à l'intervalle de référence, révélant une majorité de cas

d'hyperbilirubinémie chez les individus atteints de PIMA. Pour le reste des paramètres, aucune différence significative n'a été objectivée entre les deux groupes. Une augmentation de la concentration en AIAT était observée dans les deux groupes, augmentation plutôt modérée chez les individus atteints de PIMA et plutôt modérée à sévère chez ceux atteints de PRCA.

Tableau XIII : Bilan biochimique

	PIMA	PRCA	Valeurs de référence	P-value
Protéines totales (g/L) n = 31	81,5 (74,5 ; 87,5)	68 (66 ; 73)	54-79	0,0010
Albumine (g/dL) n = 30	29 (26 ; 31)	31 (29 ; 32)	29-39	0,1046
Urée (mmol/L) n = 28	9,6 (8 ; 12,3)	9,9 (7,8 ; 12,9)	4-11	0,7451
Créatinine (µmol/L) n = 29	90 (79,6 ; 102)	81 (71 ; 95)	50-140	0,3024
PAL (UI/L) n = 27	22 (12,3 ; 34)	28 (22 ; 41,5)	1-100	0,2130
AIAT (UI/L) N = 29	106 (48 ; 156)	123,5 (84 ; 551,8)	0-60	0,1990
Bilirubine (µmol/L) n = 30	6,3 (3,3 ; 10)	2,3 (1,8 ; 4,1)	1-6	0,0440
Glucose (mmol/L) n = 28	7,6 (6,9 ; 8,7)	7,5 (6,1 ; 9,7)	3-8	0,8892

5. Examens complémentaires

5.1. Frottis sanguin

La répartition des anomalies relevées au frottis sanguin dans chaque groupe est présentée dans le **Tableau XIV**. Le frottis sanguin a été réalisé chez tous les individus de l'étude et seule une des anomalies objectivées est significativement liée à un des deux groupes.

Seulement 14 thrombopénies ont été confirmées au frottis, soit 35 % de la population totale. Le comptage leucocytaire a objectivé quatre leucocytoses, dont trois par neutrophilie et une par lymphocytose et monocytose. Trois neutropénies ont également été identifiées. Une anisocytose discrète à modérée a été objectivée sur 24 frottis, soit 60 % de la population totale. Cinq cas de polychromatophilie ont été objectivés et cette anomalie était significativement plus fréquente chez les individus atteints de PIMA que de PRCA ($p = 0,0485$; Odds Ratio = $\infty [0,92 ; \infty]_{95\%}$). Enfin, trois individus présentaient des signes de dysérythropoïèse avec érythroblastose.

Tableau XIV : Anomalies détectées au frottis sanguin

	PIMA n = 21		PRCA n = 19		P- value	Odds Ratio
	Nombre	Proportion (%)	Nombre	Proportion (%)		
Thrombopénie	6	29	8	42	0,5096	0,56 [0,12 ; 2,46] _{95%}
Leucocytose	1	5	3	16	0,3305	0,28 [0,0048 ; 3,81] _{95%}
Neutropénie	2	10	1	5	1	1,86 [0,09 ; 117,81] _{95%}
Anisocytose	14	67	10	53	0,5196	1,77 [0,42 ; 7,83] _{95%}
Polychromatophilie	5	24	0	X	0,0485	$\infty [0,92 ; \infty]_{95\%}$
Dysérythropoïèse	3	14	0	X	0,2326	$\infty [0,38 ; \infty]_{95\%}$

5.2. Test de Coombs

La répartition de la positivité au test de Coombs par groupe est représentée dans le **Tableau XV**. Un test de Coombs a été réalisé chez 27 individus et s'est révélé positif chez 11 d'entre eux aux dilutions allant de 1/2 à 1/1024. Cette positivité au test était significativement plus fréquente chez les individus atteints de PIMA avec une proportion de 60 % de tests positifs contre seulement 17 % pour les individus atteints de PRCA ($p = 0,04732$; Odds Ratio = $6,91 [0,96 ; 87,45]_{95\%}$).

Tableau XV : Positivité au test de Coombs

	PIMA n = 15		PRCA n = 12		P- value	Odds Ratio
	Nombre	Proportion (%)	Nombre	Proportion (%)		
Positif	9	60	2	17	0,0473	6,91 [0,96 ; 87,45] _{95%}

5.3. Recherche d'agents infectieux

Tous les individus ont eu un Snap Test FIV/FeLV® négatif sauf un seul individu pour qui le test s'est révélé positif pour le FeLV. Différentes PCR ont été réalisées (FIV, FeLV, Coronavirus, Mycoplasmes ou "Hémobartonellose") chez la moitié des individus et se sont toutes révélées négatives (y compris pour l'individu FeLV+ au test snap).

5.4. Ionogramme

Un ionogramme a été effectué chez 14 individus dont 12 révélaient une hypokaliémie légère à modérée (86 %). La concentration en potassium médiane à l'admission ne différait pas entre les deux groupes ($p = 0,0999$).

5.5. Examens d'imagerie

Une radiographie du thorax a été réalisée chez 27 individus, révélant une cardiomégalie chez 26 d'entre eux (96 %). La prévalence de cette cardiomégalie ne différait pas entre les individus atteints de PIMA et de PRCA ($p = 0,4074$) et est compatible en priorité avec un état hypermétabolique lié à l'anémie sans exclure une cardiopathie sous-jacente. En effet, seulement cinq de ces individus ont eu une échocardiographie, mettant en avant chez trois d'entre eux une cardiopathie. L'examen échographique réalisé chez 31 individus, révélait une hépatomégalie pour 11 individus (35 %), une splénomégalie chez 12 individus (39 %), des adénomégalies chez 12 individus également (39 %), des signes de néphropathie bilatérale discrets à modérés chez 7 individus (23 %) ainsi que des épanchements péritonéaux discrets à modéré chez 10 individus (32 %). Aucune des prévalences de ces anomalies échographiques ne différait entre les individus atteints de PIMA et de PRCA.

Des cytoponctions de rate ont été réalisées chez 6 des individus présentant une splénomégalie, révélant une hyperplasie lymphoïde réactionnelle. Chez deux des individus présentant des adénomégalies, celles-ci ont été investiguées par cytoponctions des nœuds lymphatiques révélant une hyperplasie lymphoïde réactionnelle.

6. Etudes des myélogrammes

Tous les individus ont eu un myélogramme et trois d'entre eux ont eu en plus une biopsie osseuse. Ces examens ont permis de mettre en évidence 19 cas de PRCA et 21 cas de PIMA. Le détail de l'analyse de ces examens est résumé dans le **Tableau XVI**. La moelle était significativement plus hypercellulaire chez les individus atteints de PIMA ($p = 0,0002$; Odds Ratio = 0,04 [0,003 ; 0,29]95%) tandis qu'elle était significativement plus hypocellulaire chez les individus atteints de PRCA ($p = 0,0002$; Odds Ratio = ∞ [4,04 ; ∞]95%). Une lymphocytose à petits lymphocytes était significativement plus fréquente chez les individus atteints de PRCA que de PIMA ($p = 0,0002$; Odds Ratio = 13,55 [2,58 ; 94,67]95%). Une dysplasie érythroïde avec *left-shift* était significativement plus fréquente chez les individus atteints de PIMA que de PRCA ($p = 0,0006$). Une asynchronie de maturation était également significativement plus fréquente chez les individus atteints de PIMA que de PRCA ($p = 0,0502$).

Des signes de myélodysplasie ont été retrouvés chez 15 % des individus ainsi que des signes d'érythrophagocytose chez 13 % d'entre eux. La fréquence de ces signes n'était pas significativement différente entre les individus atteints de PIMA et de PRCA.

Tableau XVI : Analyse des myélogrammes et biopsie osseuse

	PRCA (n=19)		PIMA (n=21)		P-value	Odds Ratio
	Aplasie complète n = 12	Hypoplasie érythroïde n = 6	Hyperplasie érythroïde n = 15	Hypoplasie érythroïde n = 3		
Hypocellulaire	10 (63 %)		0		0,0002	∞ [4,04 ; ∞]95%
Normocellulaire	4 (25 %)		3 (19 %)		1	1,43 [0,20 ; 11,85]95%
Hypercellulaire	2 (12 %)		13 (81 %)		0,0002	0,04 [0,003 ; 0,29]95%
Lymphocytose	14 (78 %)		4 (19 %)		0,0004	13,55 [2,58 ; 94,67]95%
Myélodysplasie	3 (17 %)		3 (14 %)		1	1,19 [0,14 ; 10,29]95%
Dysplasie et left-shift érythroïde	0		10 (48 %)		0,0006	Indéfini
Asynchronie de maturation	0		5 (24 %)		0,0502	Indéfini
Érythrophagocytose	1 (6 %)		4 (19 %)		0,3489	0,26 [0,005 ; 2,97]95%

Nota bene : Toutes les données du myélogramme ne sont pas disponibles pour tous les cas de PIMA et de PRCA du fait d'échantillons pauci-cellulaires ou bien de résultats non communiqués. La cellularité est connue pour 32 individus (16 PIMA et 16 PRCA). Tous les autres caractères étaient évaluables pour 39 individus (un cas de PRCA manquant).

7. Hospitalisation

Sur les 40 individus de l'étude, 36 ont été hospitalisés (17 PIMA et 19 PRCA) (population totale : n = 36).

7.1. Durée

La médiane de la durée d'hospitalisation pour la population totale étudiée était de cinq jours avec une durée minimale d'un jour et maximale de 14 jours (**Tableau XVII**).

Tableau XVII : Durée d'hospitalisation

	Population	Médiane	IQR	Minimum	Maximum
Durée d'hospitalisation (en jours)	Totale	5	3,3	1	14
	PIMA	5	3	1	11
	PRCA	6	3,5	1	14

7.2. Traitements de soutien

Le détail des traitements de soutien administrés par groupe est présenté dans les **Tableaux XVIII et XIX**. La proportion d'individus transfusés n'était significativement pas différente entre les deux groupes PIMA et PRCA ($p = 0,1137$; Odds Ratio : 0,23 [0,02 ; 1,56]95%).

Dans la population totale, 28 d'entre eux (77 %) ont nécessité une à deux transfusions sanguines associées à de l'oxygénothérapie pour 18 d'entre eux (64 %). Pour trois des animaux hospitalisés, seule une oxygénothérapie a été nécessaire tandis que cinq animaux n'ont reçu aucun traitement de soutien.

Tableau XVIII : Récapitulatif des traitements de soutien administrés aux animaux hospitalisés atteints de PIMA

	Animaux transfusés n = 11 /17		Animaux non transfusés n = 6 /17	
	Une transfusion n = 10	Deux transfusions n = 1	Oxygénothérapie seule n = 2	Aucun traitement n = 4
Sang total	7 (3*)	1*	-	-
Concentré globulaire	3 (2*)	-	-	-

*Nombre d'individus ayant une oxygénothérapie associée

Tableau XIX : Récapitulatif des traitements de soutien administrés aux animaux hospitalisés atteints de PRCA

	Animaux transfusés n = 17 /19		Animaux non transfusés n = 2/19	
	Une transfusion n = 12	Deux transfusions n = 5	Oxygénothérapie seule n = 1	Aucun traitement n = 1
Sang total (ST)	11 (7*)	2*	-	-
Concentré globulaire (CG)	1	2*	-	-
ST + CG	-	1*	-	-

*Nombre d'individus ayant une oxygénothérapie associée

7.3. Traitements de fond

Le détail des traitements de fond administrés par groupe est présenté dans les **Tableaux XX et XXI**.

Dans la population totale, 33 individus (92 %) ont reçu un à deux immunosuppresseurs associés à une antibioprophylaxie pour 28 d'entre eux (85 %). Deux individus ont reçu de la doxycycline seule et un individu n'a reçu aucun traitement de fond.

Tableau XX : Récapitulatif des traitements de fond administrés aux animaux hospitalisés atteints de PIMA

	Immunosuppresseurs n = 15/17			Pas d'immunosuppresseur n = 2/17	
	Association à un antibiotique n = 14		Seuls n = 1	Doxycycline seule (10 mg/kg/J) n = 1	Aucun traitement de fond n = 1
	Doxycycline (10 mg/kg/J) n = 13	AS (60 à 90 mg/kg/J) n = 1			
Prednisolone (2 à 4 mg/kg/J)	3	1	1	-	-
Méthylprednisolone (2 à 4 mg/kg/J)	9	-	-	-	-

Tableau XXI : Récapitulatif des traitements de fond administrés aux animaux hospitalisés atteints de PRCA

	Immunosuppresseurs n = 18/19			Pas d'immunosuppresseur n = 1/19	
	Association à un antibiotique n = 14		Seuls n = 4	Doxycycline seule (10 mg/kg/J) n = 1	Aucun traitement de fond n = 0
	Doxycycline (10 mg/kg/J) n = 13	AS (60 à 90 mg/kg/J) n = 1			
Prednisolone (2 à 4 mg/kg/J)	2	-	1	-	-
Méthylprednisolone (2 à 4 mg/kg/J)	10	1	2	-	-
Méthylprednisolone (1,5 à 3 mg/kg/J) + ciclosporine (10mg/kg/J)	1	-	1	-	-

8. Suivi à court terme de l'animal

8.1. Traitements prescrits

Le détail du type de traitement prescrit selon le groupe est présenté dans le **Tableau XXII**. Sur les 40 individus de l'étude, 39 d'entre eux (98 %) ont reçu de la prednisolone en mono ou bithérapie. Un seul individu n'a pas reçu de traitement du fait d'une décision d'euthanasie précoce en raison d'une dégradation de l'état général par décompensation cardiaque.

Trente-quatre individus (87 %) ont reçu la prednisolone en monothérapie. Pour les cinq individus ayant reçu la prednisolone en bithérapie (13 %), celle-ci était associée à de la ciclosporine pour quatre d'entre eux et à du chlorambucil pour un individu. La médiane de dosage en prednisolone était de 3 mg/kg/J qu'elle ait été prescrite en mono ou bithérapie. Pour 30 individus (75 %), une antibiothérapie à la doxycycline à 10 mg/kg/j a également été initiée.

Tableau XXII : Récapitulatif du type de thérapie prescrite selon les individus atteints de PIMA et PRCA

Prednisolone (1 à 4 mg/kg/J) n = 39/40	Monothérapie n = 34	PIMA n = 20
		PRCA n = 14
Bithérapie n = 5	PRCA n = 5	PIMA n = 0
		Ciclosporine (10 mg/kg/J) n = 4
		Chlorambucil (2 mg/chat 1J/2) n = 1

8.2. Réponse au traitement à 30 jours

Un résumé des réponses au traitement des individus dont la réponse à 30 jours était connue, est fourni dans la **Figure 22**.

Pour 10 des 40 individus de notre étude, la réponse au traitement à 30 jours n'était pas connue : neuf individus n'ont pas eu de suivi au CHUV ou alors celui-ci était incomplet et le suivi du vétérinaire traitant n'a pas été transmis. Concernant le 10^{ème} individu, il a été euthanasié avant l'initialisation du traitement.

Pour les 30 autres individus dont le suivi à 30 jours était connu, il y avait 15 individus atteints de PIMA et 15 individus atteints de PRCA. Le pourcentage de réponse au traitement à 30 jours était de 87 % et celui-ci était identique entre les individus atteints de PIMA et de PRCA ($p = 1$; Odds Ratio = 1 [0,06 ; 15,77]_{95%}). Lorsque les individus montraient une réponse à 30 jours, la durée nécessaire à cette réponse n'était significativement pas différente entre les individus atteints de PIMA et de PRCA ($p = 0,3217$; Odds Ratio = 0,19 [0,004 ; 2,48]_{95%}). Parmi les quatre individus n'ayant pas montré de réponse au traitement à 30 jours, trois d'entre eux sont décédés, dont un par arrêt cardio-respiratoire, un par décision d'euthanasie et le dernier de cause inconnue.

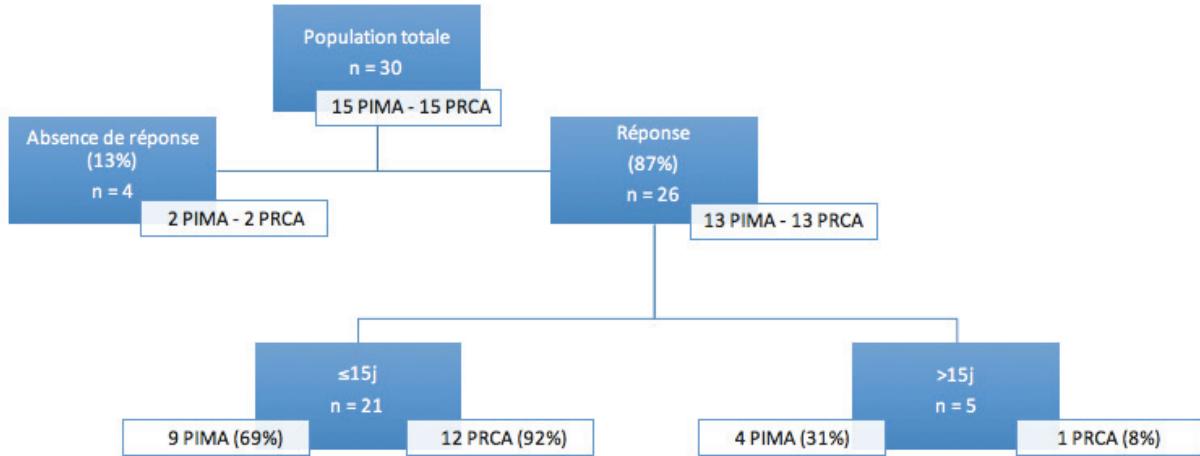


Figure 22 : Organigramme de la répartition des réponses au traitement à 30 j selon les individus atteints de PIMA et PRCA

8.3. Survie à 30 jours

La survie à 30 jours était connue pour 36 individus (19 PIMA et 17 PRCA) et le taux de mortalité n'était significativement pas différent entre les individus atteints de PIMA (11 %) et PRCA (12 %) ($p = 1$; Odds ratio = 0,89 [0,06 ; 13,63]_{95%}). Le taux de mortalité pour la population totale (n = 36) à 30 jours était de 11 % (n = 4).

9. Devenir de l'animal

Le devenir à six mois et un an de l'animal était connu pour 32 individus de l'étude (population totale : n = 32).

9.1. Suivi à six mois

Le devenir de l'animal à six mois n'était significativement pas différent entre les individus atteints de PIMA et PRCA (**Tableau XXIII**). Pour la population totale, le taux de rémission à six mois était de 75 %.

Tableau XXIII : Répartition du devenir de l'animal à six mois selon les individus atteints de PIMA et PRCA

	PIMA n = 17	PRCA n = 15	P-value	Odds ratio
Rémission	13 (76 %)	11 (73 %)	1	1,18 [0,17 ; 7,98] _{95%}
Rechute	1 (6 %)	1 (7 %)		0,88 [0,01; 73,49] _{95%}
Décès	3 (18 %)	3 (20 %)		0,86 [0,09 ; 7,69] _{95%}

9.2. Suivi à un an

Le devenir de l'animal à un an n'était significativement pas différent entre les individus atteints de PIMA et PRCA (**Tableau XXIV**). Pour la population totale, le taux de rémission était identique à celui de six mois. À un an, 25 individus étaient encore en vie, soit un taux de survie de 78 % pour les individus de notre étude.

Tableau XXIV : Répartition du devenir de l'animal à un an selon les individus atteints de PIMA et PRCA

	PIMA n = 17	PRCA n = 15	P-value	Odds Ratio
Rémission	12 (71 %)	12 (80 %)	0,6911	0,61 [0,08 ; 3,99] _{95%}
Rechute	1 (6 %)	0	1	∞ [0,02 ; ∞] _{95%}
Décès	4 (23 %)	3 (20 %)		1,22 [0,17 ; 10,14] _{95%}

IV. DISCUSSION

1. Données démographiques

Notre étude, qui se déroulait sur 10 ans, a permis de mettre en évidence 40 individus présentant une anémie centrale dysimmunitaire dont 19 PRCA et 21 PIMA. À titre de comparaison, le nombre de chats ayant consulté au CHUV entre 2014 et 2024, pour tout motif de consultation confondu, était de 24 151 individus soit une prévalence de 0,002 pour cette affection. Cette affection était donc peu commune, et les chats atteints étaient majoritairement des jeunes chats, avec une médiane d'âge de 1,7 ans. Cela corrobore avec la littérature : dans l'étude de Maldonado-Moreno et al. (2023), la prévalence de cette affection est de 0,003 et la médiane d'âge des chats atteints oscille entre 1,5 à 2 ans selon les études (Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023; Viviano, Webb 2011). Dans notre étude, les chats du groupe PIMA étaient significativement plus âgés que les chats du groupe PRCA (médianes respectives de 2 ans et 1 an). Par ailleurs, une plus grande disparité autour de cette médiane était observée chez les individus du groupe PIMA, avec un âge maximum de 13,5 ans contre trois ans pour le groupe PRCA.

La proportion de mâles et femelles de la population étudiée était identique (50 %). Ces résultats diffèrent avec les résultats de la littérature, dans laquelle une étude montrait une prévalence de femelles (63 %) (Maldonado-Moreno et al. 2023) tandis qu'une autre mettait en évidence une prévalence de mâles (67 %) (Black et al. 2016). Ces

trois résultats réunis ne sont donc pas en faveur d'une prédisposition de sexe particulière dans ces affections. Par ailleurs, il n'existait pas de différence significative liée au sexe entre les groupes PIMA et PRCA, suggérant que ces deux entités ne sont pas liées au sexe.

La majorité des individus (85 %) de notre étude n'était pas composée de chats de race, à l'instar des études précédentes (Maldonado-Moreno et al. 2023 ; Black et al. 2016). La race Maine Coon était cependant représentée par un individu dans chacune des trois études. A titre de comparaison, 315 chats de race Maine Coon, non atteints d'anémie centrale dysimmunitaire, ont consulté au CHUV entre 2014 et 2024, amenant à un risque relatif de 1,9 pour cette race. Notre étude pourrait suggérer une prédisposition modérée de la race Maine Coon à développer une anémie centrale dysimmunitaire. Aucune différence significative liée à la race entre les groupes PIMA et PRCA n'a été objectivée.

La taille réduite des populations étudiées, des situations géographiques distinctes ainsi que l'absence de population témoin de référence selon les études peuvent affecter l'analyse de ces résultats.

2. Manifestations cliniques

Dans notre étude, les symptômes rapportés par les propriétaires étaient non spécifiques. Les principaux symptômes étaient l'abattement (98 %) et l'anorexie ou dysorexie (73 %). La fréquence de ces signes cliniques ne variait pas d'un groupe à l'autre (PRCA ou PIMA).

Dans la littérature, les symptômes rapportés chez les chats atteints sont sensiblement les mêmes et sont retrouvés dans des proportions similaires (Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023). En revanche, notre étude rapportait des cas de vomissements (20 %) non recensés dans les autres études chez le chat, mais retrouvés dans des études chez le chien dans des proportions proches (7 et 21 %) (Assenmacher et al. 2019). Il est à noter que les effectifs des autres études félines étaient plus réduits que la nôtre et que celles des études canines, ce qui peut expliquer l'absence de ce signe clinique.

Dans notre étude, les principales anomalies relevées à l'examen clinique étaient des muqueuses pâles (95 %), un SSPG (75 %) ainsi qu'une tachypnée (63 %),

conséquences systémiques de l'anémie. Ces anomalies étaient également retrouvées dans la littérature dans des proportions similaires (Black et al. 2016).

Dans notre étude, la présence d'un SSPG à l'auscultation cardiaque était significativement plus fréquente dans le groupe PRCA que PIMA, ce qui est cohérent avec les résultats relevés à l'hémogramme et la sévérité de l'anémie (voir paragraphe suivant).

3. Anomalies biologiques

3.1. Hématologie

Dans notre étude, tous les individus présentaient une anémie modérée à sévère, hypo à non régénérative, majoritairement normochrome avec une thrombopénie très fréquemment objectivée à l'automate, mais seulement confirmée pour 35 % de la population totale au frottis sanguin.

Chez les individus du groupe PRCA, cette anémie, au moment du diagnostic, était plus sévère, avec une médiane de l'hématocrite à 5,6 % contre 8,2 % chez les individus du groupe PIMA. De plus, le caractère non-régénératif était plus marqué dans le groupe PRCA avec une médiane en réticulocytes absolu de 3,5 K/ μ L contre 18,1 K/ μ L dans le groupe PIMA. Ceci est corroboré par la polychromatophilie notée au frottis sanguin, plus fréquente dans le groupe PIMA, témoignant de la régénération.

La numération leucocytaire était plus élevée dans le groupe PRCA mais celle-ci restait majoritairement dans les valeurs usuelles. Quatre leucocytose et trois neutropénies ont été objectivées au frottis mais n'étaient pas significativement liées à un groupe.

Par ailleurs, dans le groupe PIMA, l'anémie était majoritairement macrocytaire tandis qu'elle était majoritairement normocytaire pour le groupe PRCA.

La littérature rapporte des données similaires avec une médiane d'hématocrite, dans de précédentes études chez les chats atteints d'anémie centrale dysimmunitaire, variant de 7 à 10 % (Maldonado-Moreno et al. 2023; Black et al. 2016). L'étude de Weiss (2008) confirme une sévérité plus marquée de l'anémie chez les individus atteints de PRCA, avec une moyenne d'hématocrite, dans son étude, de 7 % pour ce groupe contre 13 % pour les individus atteints de PIMA. Le caractère majoritairement macrocytaire chez les individus du groupe PIMA de notre étude a également été décrit dans la littérature chez ces individus et interprété comme étant le résultat d'un artéfact, causée par dû à une agglutination (Kohn et al. 2006).

Si des cytopénies telles qu'une neutropénie ou thrombopénie sont bien décrites dans la littérature chez les chats atteints de PIMA (Weiss 2008), seul un cas de

thrombopénie a été objectivé chez les chats atteints de PRCA (Weiss 2008). Cela diffère donc des résultats de notre étude.

3.2. Biochimie

Dans notre étude, plus de 50 % des individus du groupe PIMA montrait une hyperprotidémie par hyperglobulinémie. Dans les précédentes études portant sur des cas d'anémie centrale dysimmunitaire chez le chat, les hyperprotidémies par hyperglobulinémie ont été peu recensées (Viviano, Webb 2011; Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023). Cependant, celles-ci ont souvent été décrites chez les chats atteints d'AHMI primaire, 56 % des individus dans l'étude d'Hébert (2020), témoins d'une stimulation chronique du système immunitaire (Kohn et al. 2006). Notre étude corrobore cette information chez les individus atteints de PIMA, les investigations menées ayant exclu d'autres causes d'hyperglobulinémie.

Dans le groupe PIMA, une hyperbilirubinémie modérée a également été recensée majoritairement. Dans l'étude de Maldonado-Moreno et al. (2023), des cas d'hyperbilirubinémie ont également été rapportés.

Dans les deux groupes PIMA et PRCA, une augmentation de la concentration en AIAT était très fréquente avec des médianes respectives de 106 et 123,5 UI/L. Dans l'étude de Black et al. (2016), une augmentation en AIAT était également fréquemment observée et considérée comme le reflet de l'hypoxie tissulaire causée par l'anémie.

Dans notre étude, une hypokaliémie a été relevée chez, pratiquement, tous les individus ayant eu un ionogramme (86 %), proportion similaire retrouvée dans l'étude de Black et al. (2016) et mise en lien avec l'anorexie/dysorexie.

4. Autres examens complémentaires

4.1. Test de Coombs

Dans notre étude, parmi les 27 individus ayant eu un test de Coombs, celui-ci était positif pour 11 d'entre eux (41 %). Cette positivité au test était plus fréquente dans le groupe PIMA ($n = 9$; 60 %) que le groupe PRCA ($n = 2$; 17 %). Parmi les individus positifs au test, quatre d'entre eux (tous atteints de PIMA) avaient une hyperbilirubinémie associée, signe d'hémolyse, témoignant d'une réponse à médiation immune dirigée à la fois contre les précurseurs érythroïdes et les érythrocytes matures comme décrit dans la littérature (Stokol, Blue, French 2000). Pour les autres individus

positifs au test (5 PIMA et 2 PRCA), une réaction post-transfusionnelle est suspectée. Certains des individus testés avaient reçu un traitement immunosuppresseur par le vétérinaire référent : cela a pu participer aux résultats négatifs des tests de Coombs.

4.2. Imagerie médicale

Dans notre étude, l'examen radiographique du thorax a mis en évidence une forte proportion de cardiomégalie (96 %). Cette anomalie était également rapportée dans les études de Black et al. (2016) ainsi que dans celle de Maldonado-Moreno et al. (2023) mais dans des proportions plus faibles (respectivement 69 et 30 %). En l'absence de signe de cardiopathie à l'échocardiographie, cette cardiomégalie est suspectée d'être la conséquence d'un mécanisme hémodynamique compensatoire de l'anémie (Wilson et al. 2010).

L'examen échographique abdominal des individus de notre étude a lui mis en évidence des hépatomégalies (35 %), splénomégalies (39 %) ainsi que des adénomégalies (39 %), anomalies également recensées dans l'étude de Maldonado-Moreno et al. (2023) dans des proportions similaires. Ces anomalies ont été suspectées comme une conséquence de l'anémie et de son caractère dysimmunitaire et/ou de la transfusion sanguine, en l'absence de mise en évidence d'autres causes (inflammatoire, tumorale etc.). En outre, des signes moins recensés dans la littérature, tels que des signes de néphropathie bilatérale (23 %) ainsi que des épanchements péritonéaux (32 %) ont été rapportés dans notre étude.

5. Myélogramme et biopsie osseuse

Dans notre étude, l'analyse du myélogramme a mis en évidence une prévalence d'hyperplasie érythroïde parmi les individus du groupe PIMA. Pour la moitié de ces individus, une dysplasie avec left-shift érythroïde était rapporté au myélogramme et moins fréquemment une asynchronie de maturation était également rapportée.

Par ailleurs, l'analyse du myélogramme a révélé une prévalence d'aplasie complète parmi les individus du groupe PRCA.

Une lymphocytose à petits lymphocytes a été rapportée dans les deux groupes, mais était plus fréquente chez les individus du groupe PRCA. Des signes de myélodysplasie et d'érithrophagocytose ont également été rapportés dans les deux groupes.

Ces résultats concordent avec les analyses des myélogrammes des individus atteints de PIMA et PRCA décrites dans la littérature (Weiss 2008; Black et al. 2016; Maldonado-Moreno et al. 2023).

Par ailleurs, sur les trois biopsies réalisées, aucune altération pathologique n'a été mise en évidence à l'inverse de ce qui a été décrit dans l'étude de Weiss (2008).

6. Traitement

Dans notre étude, au cours de l'hospitalisation, la majorité des individus (77 %) a nécessité une à deux transfusions sanguines. Cela corrobore avec les résultats des études de Black et al. (2016) et Maldonado-Moreno et al. (2023), où 86 à 93 % des individus ont nécessité une à trois transfusions. Malgré une anémie plus sévère rapportée par l'hémogramme chez les individus du groupe PRCA, ces derniers n'ont pas été plus transfusés que les individus du groupe PIMA. Cela confirme donc que la décision d'initialisation d'une transfusion sanguine se base davantage sur l'état clinique de l'animal que son hématocrite.

La majorité des individus de notre étude a reçu de la prednisolone en monothérapie (87%) à une médiane de 3 mg/kg/j. Pour les individus ayant reçu de la prednisolone en bithérapie, les molécules associées étaient la ciclosporine à 10 mg/kg/j et le chlorambucil à 2 mg/chat 1 j/2. Cela corrobore avec les thérapies initialisées dans les études de Black et al. (2016) ; Maldonado-Moreno et al. (2023), où 86 à 93 % des individus ont bénéficié de glucocorticoïdes en monothérapie à des doses médianes similaires (2,5 et 3 mg/kg/j). En outre, pour la ciclosporine utilisée en bithérapie, le dosage décrit dans les études de Black et al. (2016), Maldonado-Moreno et al. (2023) et Viviano, Webb (2011) variait de 4,7 à 20 mg/kg/j ce qui diffère de notre étude. Cette différence met en évidence une absence d'uniformité dans la gestion thérapeutique de ces affections entre les cliniciens, ainsi qu'une certaine variabilité dans la réponse des chats atteints aux traitements immunsupresseurs.

Dans notre étude, la réponse à ces traitements à 30 jours était connue pour 30 individus, avec un taux de réponse de 87 % pour les deux groupes. La rapidité de la mise en place de cette réponse n'était pas liée à un certain groupe et cette réponse était inférieure à 15 jours pour 81 % des répondants. En comparaison, dans l'étude de Maldonado-Moreno et al. (2023), sur les 30 individus, seuls 60 % des individus ont montré une réponse au traitement et la durée médiane de cette réponse était de 13 jours (5-63 jours). Notre étude soulignait donc une meilleure efficacité thérapeutique.

7. Suivi à court et long-terme

Dans notre étude, le devenir des individus à court-terme et long-terme ne différait pas entre les individus du groupe PIMA et PRCA.

Le taux de mortalité à 30 jours post-diagnostique était de 11 % pour la population étudiée ($n = 36$).

A six mois, 75 % des individus dont le suivi était connu ($n = 32$), étaient en rémission et ce taux restait inchangé à un an. A la fin de l'année de suivi, seuls trois cas de rechutes ont été observés, dont deux à six mois et un à un an, et le taux de mortalité était de 22 %.

Dans la littérature, l'étude de Maldonado-Moreno et al. (2023) a mis en avant une mortalité à 30 jours de 23 % et celle de Black et al. (2016) de 20 %. Ces taux de mortalité à court terme sont supérieurs à celui trouvé dans notre étude.

Dans les précédentes études, le nombre de rechutes était bien supérieur à celui recensé dans notre étude, allant de 27 à 75 % de rechutes selon les études (Stokol, Blue 1999; Viviano, Webb 2011 ; Black et al. 2016 ; Maldonado-Moreno et al. 2023). Cette différence semble s'expliquer par la différence de temps de suivi. En effet, dans notre étude, nous n'avons suivi les individus que sur un an ce qui a pu impacter le nombre de rechutes répertoriées : pour un des individus de notre étude dont un suivi sur trois ans était disponible, deux rechutes ont été observées à deux et trois ans.

8. Limites et perspectives de l'étude

Cette étude comporte plusieurs limites dont les principales sont le faible nombre de cas inclus et son caractère rétrospectif qui conduit à différents biais notamment liés à des données partielles ou absentes ainsi qu'à l'absence d'une standardisation des protocoles diagnostiques, thérapeutiques et du suivi des paramètres étudiés.

En effet, cette étude présente un biais d'information : la collecte des données s'est effectuée à partir des comptes-rendus dans le logiciel Sirius®, celle-ci était donc dépendante de la qualité et de l'exhaustivité de ces derniers. La plupart des individus de l'étude ont été pris en charge initialement au service d'urgence et soins intensifs (SIAMU) avant d'être transférés au service de médecine interne. Or, au SIAMU, les analyses réalisées sont consignées directement dans les comptes-rendus par les étudiants, sans être systématiquement enregistrées sur la page dédiée aux analyses dans Sirius®. De ce fait, les comptes-rendus de certains individus contenaient des données incomplètes avec des résultats d'examens complémentaires pas toujours

intégrés dans l'onglet « Analyses » du dossier des individus, compliquant ainsi l'exploitation et la fiabilité des données, sans compter le fait que les analyses réalisées au SIAMU font appel parfois à des automates ou techniques différents de ceux utilisés par le laboratoire de biologie.

Ce biais d'information était renforcé par la longue période d'inclusion de l'étude (2014-2024) : la standardisation des comptes-rendus a évolué au cours de celle-ci entraînant une hétérogénéité dans le niveau de détail et de précision des informations. De plus, les examens cliniques des animaux à l'admission et certains examens complémentaires sont opérateurs dépendants, entraînant un biais d'observation, de mesure et par conséquent d'information. Enfin, la longue période d'inclusion de cette étude rétrospective a également conduit à une perte de vue des individus considérable, ayant pu impacter les résultats sur le devenir de l'animal.

Tous les individus de l'étude n'ont été soumis aux mêmes examens complémentaires, notamment en ce qui concerne les examens d'imagerie et la recherche de maladie infectieuse. De ce fait, certains individus ont pu être inclus dans l'étude sans une exclusion exhaustive de causes sous-jacentes. Par ailleurs, les chats dont le diagnostic final était incertain (myélogramme non diagnostique et non réponse au traitement) ont été exclus de l'étude. Le choix des critères d'inclusion de l'étude a pu donc être à l'origine d'un biais de sélection. En outre, ce risque de biais de sélection est accentué par le fait que les cas de l'étude proviennent d'un centre de réfééré.

Au vu des différences des caractéristiques initiales entre le groupe PIMA et PRCA, des anomalies liées à ces entités, ainsi qu'aux différences quant à la réponse au traitement et au devenir de l'animal entre notre étude et les précédentes, il serait très pertinent de réaliser d'autres tests statistiques plus performants. Il serait notamment intéressant de rechercher des facteurs pronostics via le test du Log-Rank ainsi que d'établir des courbes de survie via la méthode de Kaplan-Meier en fonction du groupe PIMA et PRCA, mais aussi des traitements utilisés pour en comparer leur efficacité.

La réalisation d'une étude multicentrique apparaît pertinente pour enrichir et compléter les résultats de notre étude. Elle permettrait d'élargir l'effectif de l'étude afin d'obtenir une puissance statistique accrue et renforcer la fiabilité des résultats et de réduire les biais liés aux pratiques spécifiques d'un seul centre.

Enfin, une étude prospective s'avérerait optimale, même si plus compliquée à réaliser. Elle permettrait notamment de limiter les biais d'information et de sélection inhérents à notre étude en définissant un protocole uniformisé, notamment pour les examens complémentaires, ainsi qu'en planifiant un suivi des individus plus homogène.

CONCLUSION

Les anémies centrales dysimmunitaires chez le chat représentent des affections rares et complexes, caractérisées par une dysrégulation immunitaire ciblant les progéniteurs et précurseurs érythroïdes au sein de la moelle osseuse hématopoïétique. Ces affections incluent principalement deux entités : les érythroblastopénies isolées ou PRCA (*Pure Red Cell Aplasia*) et la PIMA (*Precursor-targeted Immune-Mediated Anemia*). Leur pathogénie repose sur des mécanismes immunitaires distincts et encore mal connus. Les investigations cliniques et paracliniques restent essentielles pour établir un diagnostic précis. Si de précédentes études ont comparé les chats atteints de PRCA et de PIMA sur certaines caractéristiques (analyse du myélogramme, devenir de l'animal), notre étude rétrospective offre une étude descriptive et comparative plus complète entre individus atteints de PRCA et de PIMA (données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, traitements et survie).

Les anémies centrales dysimmunitaires sont des affections majoritairement du jeune chat. Notre étude a cependant mis en évidence que les chats atteints de PRCA étaient significativement plus jeunes que ceux atteints de PIMA. A ce jour, aucune prédisposition raciale ou de sexe n'a été objectivée. Ces affections sont caractérisées par une anémie non- régénérative, plus sévère chez les individus atteints de PRCA, avec un taux d'hématocrite et un nombre absolu de réticulocytes significativement plus faibles. Notre étude a également mis en avant une fréquence significativement plus importante d'un souffle systolique à l'examen clinique chez ces individus, témoignant de la sévérité plus marquée de l'anémie. Cette différence de sévérité pourrait engendrer un diagnostic plus tardif chez les individus atteints de PIMA, hypothèse corroborée par l'âge plus avancé des individus et par l'hyperglobulinémie majoritairement relevée, pouvant témoigner d'une stimulation immunitaire chronique.

Le myélogramme ou l'examen histologique de la moelle osseuse constitue l'examen de choix afin de discriminer les deux entités. Cependant, leurs réalisations sont parfois complexes et les échantillons pas assez qualitatifs pour autoriser le diagnostic. Dans ces cas-là, ou en cas de limites budgétaires ne permettant pas la réalisation des examens, un test de Coombs devrait être systématiquement proposé, notre étude ayant démontré qu'un test positif était significativement plus fréquent chez les individus atteints de PIMA.

Le traitement de ces affections repose sur un traitement de soutien et une thérapie

immunosuppressive adaptée. La réponse aux traitements, la rémission clinique et le taux de mortalité ne semblent pas différer entre les deux entités. Des études portant sur des effectifs plus importants seront toutefois nécessaires afin de confirmer ces données et d'évaluer l'efficacité des différents traitements.

Le caractère rétrospectif de l'étude conduit à de nombreuses limites, une étude multicentrique ou prospective est recommandée afin de les réduire.

BIBLIOGRAPHIE

ABELLA-BOURGÈS, N., TRUMEL, C., CHABANNE, L. et DIQUÉLOU, A., 2005. Myélogramme et biopsie de moelle osseuse. *EMC - Vétérinaire*. juin 2005. Vol. 2, n° 2, pp. 74-95. DOI 10.1016/j.emcvet.2005.05.001.

ABKOWITZ, J. L., HOLLY, R. D. et GRANT, C. K., 1987. Retrovirus-induced feline pure red cell aplasia. Hematopoietic progenitors are infected with feline leukemia virus and erythroid burst-forming cells are uniquely sensitive to heterologous complement. *The Journal of Clinical Investigation*. 1 octobre 1987. Vol. 80, n° 4, pp. 1056-1063. DOI 10.1172/JCI113160.

ABKOWITZ, J.L., KADIN, M.E., POWELL, J.S. et ADAMSON, J.W., 1986. Pure red cell aplasia: lymphocyte inhibition of erythropoiesis. *British Journal of Haematology*. mai 1986. Vol. 63, n° 1, pp. 59-67. DOI 10.1111/j.1365-2141.1986.tb07495.x.

ABKOWITZ, J.L., HOLLY, R.D. et ADAMSON, J.W., 1987. Retrovirus-induced feline pure red cell aplasia: The kinetics of erythroid marrow failure. *Journal of Cellular Physiology*. 1987. Vol. 132, n° 3, pp. 571-577. DOI 10.1002/jcp.1041320322.

ABKOWITZ, J.L, 1991. Retrovirus-induced feline pure red blood cell aplasia: pathogenesis and response to suramin. *Blood*. 1 avril 1991. Vol. 77, n° 7, pp. 1442-1451. DOI 10.1182/blood.V77.7.1442.1442.

AGAR, N. S. et BOARD, P. G., 1983. Red cell lifespan. In : *Red blood cells of domestic mammals*. Amsterdam ; New York : Elsevier ; New York, NY : Sole distributors for the USA and Canada, Elsevier Science. pp. 67-132. ISBN 978-0-444-80455-6.

AGLIETTA, M., SANAVIO, F., STACCHINI, A., MORELLI, S., FUBINI, L., SEVERINO, A., PASQUINO, P., VOLTA, C., BRETTI, S. et TAFUTO, S., 1993. Interleukin-3 in vivo: kinetic of response of target cells. *Blood*. 1 octobre 1993. Vol. 82, n° 7, pp. 2054-2061.

ASSENMACHER, T.D., JUTKOWITZ, L.A., KOENIGSHOF, A.M., DE A LUCIDI, C. et SCOTT, M.A., 2019. Clinical features of precursor-targeted immune-mediated anemia in dogs: 66 cases (2004-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 2019. Vol. 255, n° 3, pp. 366-376. DOI 10.2460/javma.255.3.366.

BACEK, L.M. et MACINTIRE, D.K., 2011. Treatment of primary immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in two cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2011. Vol. 21, n° 1, pp. 45-49. DOI 10.1111/j.1476-4431.2010.00606.x.

BACHA, W.J., BACHA, L.M. 2012. Chapitre 6 - Blood. In : *Color Atlas of Veterinary Histology*.3rd edition. Wiley-Blackwell. pp. 110-147.

BARFIELD, D. et ADAMANTOS, S., 2011. Feline blood transfusions: A pinker shade of pale. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. janvier 2011. Vol. 13, n° 1, pp. 11-23. DOI 10.1016/j.jfms.2010.11.006.

BELLIER, S. et CORDONNIER, N., 2010. Les valeurs usuelles en hématologie vétérinaire. *Revue*

Francophone Des Laboratoires. mars 2010. Vol. 2010, n° 420, pp. 27-42. DOI 10.1016/S1773-035X(10)70419-6.

BLACK, V., ADAMANTOS, S., BARFIELD, D. et TASKER, S., 2016. Feline non-regenerative immune-mediated anaemia: features and outcome in 15 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 août 2016. Vol. 18, n° 8, pp. 597-602. DOI 10.1177/1098612X15588800.

BOES, K.M. et DURHAM, A.C., 2017. Bone Marrow, Blood Cells, and the Lymphoid/Lymphatic System1. In : ZACHARY, James F. (éd.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease (Sixth Edition)* [en ligne]. Mosby. pp. 724-804.e2. [Consulté le 17 mai 2024]. ISBN 978-0-323-35775-3. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357753000138>

BONAGURA, J.D., et TWEDT, D.C., 2009. Chapitre 56 - Blood-Typing and Crossmatching. In : *Kirk's Current Veterinary Therapy*. pp. 260-265.

BURTON, A.G., 2017. Hemolymphatic. In : *Clinical Atlas of Small Animal Cytology* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 107-154. [Consulté le 4 juillet 2024]. ISBN 978-1-119-33162-9. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119331629.ch4>

BYERS, C.G., 2017. Diagnostic bone marrow sampling in cats. Currently accepted best practices. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 juillet 2017. Vol. 19, n° 7, pp. 759-767. DOI 10.1177/1098612X17714356.

CALLAN, M., 2022. Red Blood Cell Transfusion in the Dog and Cat. In : Schalm's Veterinary Hematology, pp. 908-913. ISBN 978-1-119-50050-6.

CALLAN, M.B. et RENTKO, V.T, 2003. Clinical application of a hemoglobin-based oxygen-carrying solution. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 novembre 2003. Vol. 33, n° 6, pp. 1277-1293. DOI 10.1016/S0195-5616(03)00119-0.

CANTRILL, HERBERT, L., WALTMAN, STEPHEN, R., PALMBERG, PAUL, F., ZINK, HARRY, A. et BECKER, BERNARD, 1975. In Vitro Determination of Relative Corticosteroid Potency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 1975. Vol. 40, n° 6, pp. 1073-1077. DOI 10.1210/jcem-40-6-1073.

CARR, J.H., 2021a. Chapitre 2 - Hematopoiesis. In : *Clinical Hematology Atlas*. 6th edition. Elsevier Health Sciences. pp. 12-16.

CARR, J.H., 2021b. Chapitre 3 - Erythrocyte maturation. In : *Clinical Hematology Atlas*. 6th edition. Elsevier Health Sciences. pp. 17-30.

CARRÉ, I., 2001. *La transfusion sanguine chez le chat*. Thèse d'exercice. Toulouse, France : École nationale vétérinaire. 126p.

CHABANNE, L., 2023. Anémies immunologiques. In : CEAV Médecine interne : Hématologie - Immunologie - Rhumatologie, Novembre 2023, VetAgro Sup - Campus Vétérinaire de Lyon, p.22.

CHALHOUB, S., LANGSTON, C. et EATROFF, A., 2011. Anemia of Renal Disease: What it is, what to do and what's new. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 septembre 2011. Vol. 13, n° 9, pp. 629-640. DOI 10.1016/j.jfms.2011.07.016.

CHUZEL, T. Service de Médecine, 2003. Hématologie du chien et du chat. Les frottis sanguins : ses apports et ses limites. *Point Vétérinaire (France)* [en ligne]. 2003. Vol. 34, n° 235. [Consulté le 4 janvier 2025]. Disponible à l'adresse : <https://agris.fao.org/search/en/providers/122439/records/64723b8e53aa8c89630305d8>

CRESPEAU F., 2000. Myélogramme chez le chat. In : *Les indispensables de l'animal de compagnie, Cancérologie*. Paris: PMCAC editor. pp. 101-106.

CUI.D., 2011. Chapitre 8 - Blood and Hemopoiesis. In : *Atlas of histology with Functional and Clinical Correlations*. pp. 134-154

DJALDETTI, M., BLAY, A., BERGMAN, M., SALMAN, H. et BESSLER, H., 2003. Pure red cell aplasia--a rare disease with multiple causes. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. octobre 2003. Vol. 57, n° 8, pp. 326-332. DOI 10.1016/j.biopha.2003.08.001.

DUNN, J. K., SEARCY, G. P. et HIRSCH, V. M., 1984. The diagnostic significance of a positive direct antiglobulin test in anemic cats. *Canadian Journal of Comparative Medicine: Revue Canadienne De Medecine Comparee*. octobre 1984. Vol. 48, n° 4, pp. 349-353.

EURELL, J.A. et FRAPPIER, B.L, 2006. Blood and bone marrow. In : *Dellmann's Textbook of veterinary histology*. 6. pp. 61-78.

FISCH, P., HANDGRETINGER, R. et SCHAEFER, H.E, 2000. Pure red cell aplasia. *British Journal of Haematology*. 2000. Vol. 111, n° 4, pp. 1010-1022. DOI 10.1111/j.1365-2141.2000.02429.x.

FOUQUET, G., 2019. *Régulation de l'érythropoïèse : rôle des récepteurs à la transferrine et d'un phytoestrogène*.

FUJIWARA, T., 2017. GATA Transcription Factors: Basic Principles and Related Human Disorders. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2017. Vol. 242, n° 2, pp. 83-91. DOI 10.1620/tjem.242.83.

GRAHAM-MIZE, C. A. et ROSSER, E. J., 2004. Bioavailability and activity of prednisone and prednisolone in the feline patient. *Veterinary Dermatology*. 2004. Vol. 15, n° s1, pp. 7-10. DOI 10.1111/j.1365-3164.2004.00410_2-6.x.

GRINDEM, C.B., NEEL, J.A. et JUOPPERI, T.A., 2002. Cytology of bone marrow. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 novembre 2002. Vol. 32, n° 6, pp. 1313-1374. DOI 10.1016/S0195-5616(02)00052-9.

GRIOT-WENK, M. E. et GIGER, U., 1995. Feline transfusion medicine. Blood types and their clinical importance. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. novembre 1995. Vol. 25, n° 6, pp. 1305-1322. DOI 10.1016/s0195-5616(95)50156-1.

HADDAD, J.L., ROODE, S.C. et GRINDEM, C.B., 2020. 27 - Bone Marrow. In : VALENCIANO, Amy C. et COWELL, Rick L. (éd.), *Cowell and Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat (Fifth Edition)* [en ligne]. St. Louis (MO) : Mosby. pp. 468-506. [Consulté le 2 mai 2024]. ISBN 978-0-323-53314-0. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323533140000274>

HALDANE, S., ROBERTS, J., MARKS, S.L., ET AL., 2004. Transfusion medicine. . 2004. Vol. 26, n° 7, pp. 502-518.

HALLORAN, P.F., 1996. Molecular mechanisms of new immunosuppressants. *The Journal of Clinical and Translational Research*, février 1996. Vol. 10, n° 1 Pt 2, pp. 118-123.

HARVEY, J.W., 2011. Bone marrow examination. In : *Veterinary Hematology: A Diagnostic Guide and Color Atlas*. Elsevier Health Sciences. pp. 234-258. ISBN 978-1-4377-0173-9.

HAYS, K., 1990. Physiology of normal bone marrow. *Seminars in Oncology Nursing*. février 1990. Vol. 6, n° 1, pp. 3-8. DOI 10.1016/s0749-2081(05)80127-5.

HÉBERT, M., 2020. *Les anémies hémolytiques à médiation immune félines: synthèse bibliographique et étude rétrospective des cas présentés au CHUVA entre 2012 et 2020*. Thèse d'exercice. France : École nationale vétérinaire d'Alfort. p.151

HIGGS, D.R et WOOD, W.G, 2010. Erythropoiesis. In : *Postgraduate Haematology* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 12-25. [Consulté le 17 mai 2024]. ISBN 978-1-4443-2316-0. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781444323160.ch2>

HOFFBRAND, 2015. Chapitre 2 - Erythropoiesis and general aspects of anaemia. In : *Hoffbrand's Essential Haematology*. 7th edition, Wiley-Blackwell, Iowa. pp. 12-25.

JAIN, N.C, 1986. The hematopoietic system. In : *Schalm's Veterinary Haematology*. 4. Lea and Febiger. pp. 350-387.

JAIN, N.C, 1993. Examination of the blood and the bone marrow. In : *Essentials of veterinary haematology*. Philadelphia: Lea and Febiger. pp. 1-18.

JAVINSKY, E., 2012. Chapter 25 - Hematology and Immune-Related Disorders. In : *The Cat : Clinical Medicine and Management* [en ligne]. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 643-703. [Consulté le 17 mai 2024]. ISBN 978-1-4377-0660-4. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437706604000259>

JOLY, A., 2023. *Le métabolisme comme nouvelle approche pour étudier la régulation de l'erythropoïèse humaine*. Thèse d'exercice. France : Faculté de pharmacie de Montpellier. p.121

KIM, M.Y., YAN, B., HUANG, S. et QIU, Y., 2020. Regulating the Regulators: The Role of Histone Deacetylase 1 (HDAC1) in Erythropoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 11 novembre 2020. Vol. 21, n° 22, pp. 8460. DOI 10.3390/ijms21228460.

KOHN, B., WEINGART, C., ECKMANN, V., OTTENJANN, M. et LEIBOLD, W., 2006. Primary immune-mediated hemolytic anemia in 19 cats: diagnosis, therapy, and outcome (1998-2004). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 1, pp. 159-166. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[159:pihaic]2.0.co;2.

KRANTZ, S.B., 1991. Erythropoietin. *Blood*. 1 février 1991. Vol. 77, n° 3, pp. 419-434. DOI 10.1182/blood.V77.3.419.419.

LUCAS, D., 2021. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Current Opinion in Hematology*. janvier 2021. Vol. 28, n° 1, pp. 36. DOI 10.1097/MOH.0000000000000621.

LUCIDI, C.A., 2022. Precursor-Targeted Immune-Mediated Anemia and Pure Red Cell Aplasia in Dogs and Cats. In : *Schalm's Veterinary Hematology* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 307-312. [Consulté le 29 avril 2024]. ISBN 978-1-119-50053-7. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119500537.ch38>

LUCIDI, C.A., GERLACH, J.A., JUTKOWITZ, A.S., MICHAEL, A., 2021. Immunoglobulin G and phosphatidylserine in regenerative and nonregenerative immune-mediated anemias of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2021. Vol. 35, n° 6, pp. 2713-2721. DOI 10.1111/jvim.16278.

MALDONADO-MORENO, A., SETH, M., MONTI, P. et MILLER, R., 2023. Clinical findings, treatment and outcome in cats diagnosed with precursor-targeted immune-mediated anaemia in a referral hospital in the UK: 30 cases (2010-2021). *Veterinary Record Open*. décembre 2023. Vol. 10, n° 2, pp. e70. DOI 10.1002/vro2.70.

MAYANI, H., GUILBERT, L. J. et JANOWSKA-WIECZOREK, A., 1992. Biology of the hemopoietic microenvironment. *European Journal of Haematology*. novembre 1992. Vol. 49, n° 5, pp. 225-233. DOI 10.1111/j.1600-0609.1992.tb00053.x.

MCCULLOUGH, S., 2003. Immune-mediated hemolytic anemia: understanding the nemesis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 novembre 2003. Vol. 33, n° 6, pp. 1295-1315. DOI 10.1016/j.cvsm.2003.08.003.

MENARD, M., 2013. *Les anémies centrales chez le chat*. Thèse d'exercice. France : École nationale vétérinaire d'Alfort. p.27

MESSICK, J.B., 2023. A Primer for the Evaluation of Bone Marrow. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 janvier 2023. Vol. 53, n° 1, pp. 241-263. DOI 10.1016/j.cvsm.2022.08.002.

MOONIM, M.T. et PORWIT, A., 2011. CHAPTER 3 - Normal bone marrow histology. In : PORWIT, Anna, MCCULLOUGH, Jeffrey et ERBER, Wendy N. (éd.), *Blood and Bone Marrow Pathology (Second Edition)* [en ligne]. Edinburgh : Churchill Livingstone. pp. 45-62. [Consulté le 11 mai 2024]. ISBN 978-0-7020-3147-2. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702031472000031>

MORISHITA, K., SUGAWARA-SUDA, M., YAMAZAKI, J., SASAKI, N., NAKAMURA, K., OHTA, H. et TAKIGUCHI, M., 2023. Evaluation of responses to immunosuppressive therapy in dogs with suspected non-regenerative immune-mediated anaemia: 11 cases (2012-2018). *Journal of Small Animal Practice*. 2023. Vol. 64, n° 8, pp. 527-534. DOI 10.1111/jsap.13614.

MUIR, W.W. et WELLMAN, M.L., 2003. Hemoglobin solutions and tissue oxygenation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003. Vol. 17, n° 2, pp. 127-135. DOI 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02423.x.

MUTA, K., KRANTZ, S. B., BONDURANT, M. C. et WICKREMA, A., 1994. Distinct roles of erythropoietin, insulin-like growth factor I, and stem cell factor in the development of erythroid progenitor cells. *The Journal of Clinical Investigation*. juillet 1994. Vol. 94, n° 1, pp. 34-43. DOI 10.1172/JCI117327.

MYLONAKIS, M.E. et HATZIS, A., 2014. Practical bone marrow cytology in the dog and cat. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 1 juillet 2014. Vol. 65, pp. 181-196.

NECTOUX, A., GOY-THOLLOT, I. et GUIDETTI, M., 2018. Les groupes sanguins du chat : nouveautés. *Pratique Vet*. 15 avril 2018. Vol. 53, pp. 162-164.

OLVER, C.S., 2022. Erythropoiesis. In : *Schalm's Veterinary Hematology* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 149-157. [Consulté le 3 mai 2024]. ISBN 978-1-119-50053-7. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119500537.ch19>

PAPAYANNOPOULOU, T. AND MIGLIACCIO, A.R., 2013. Chapitre 24- Biology of erythropoiesis, erythroid differentiation and maturation. In : *Hematology Basic Principles and Practice*. Elsevier Health Sciences. pp. 258-279.

PALTRINIERI, S., 2014. The diagnostic approach to anaemia in the dog and cat. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*. 2014. Vol. 65, n° 3, pp. 149-164. DOI 10.12681/jhvms.15529.

PENNY, R. H. C., 1974. The bone marrow of the dog and cat*. *Journal of Small Animal Practice*. septembre 1974. Vol. 15, n° 9, pp. 553-562. DOI 10.1111/j.1748-5827.1974.tb06535.x.

PEPPING, J., 1999. Phosphatidylserine. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 15 octobre 1999. Vol. 56, n° 20, pp. 2038, 2043-2044. DOI 10.1093/ajhp/56.20.2038.

PESCHLE, C., MARMONT, A. M., MARONE, G., GENOVESE, A., SASSO, G. F. et CONDORELLI, M., 1975. Pure red cell aplasia: studies on an IgG serum inhibitor neutralizing erythropoietin. *British Journal of Haematology*. août 1975. Vol. 30, n° 4, pp. 411-417. DOI 10.1111/j.1365-2141.1975.tb01855.x.

PICKER, L.J. et SIEGELMAN, M.H., 1999. Lymphoid tissues and organs. In : *Fundamental Immunology*. 4. PA Lippincott-Raven. pp. 479-531.

PILOD, L., 2016. *Les groupes sanguins félin: actualités et études d'une population à VetAgro Sup campus vétérinaire de Lyon*. Thèse d'exercice. Marcy-l'Étoile, Rhône ; France :

PIRES DOS SANTOS, A., CHRISTIAN, J.A., 2022. Chapitre 22 - Erythrokinetics and Erythrocyte Destruction. In : *Schalm's Veterinary Hematology* [en ligne]. pp. 172-180. [Consulté le 3 octobre 2024]. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.vetagro-sup.fr/doi/10.1002/9781119500537.ch22>

PORWIT, A., MCCULLOUGH, J., ERBER, W.N., 2011. Chapitre 2- Normal bone marrow cells : development and cytology. In : *Blood and bone marrow pathology*. pp. 22-24.

RAMIREZ, D.A., COLLINS, K.P., ARADI, A.E., CONGER, K.A. et GUSTAFSON, D.L., 2019. Kinetics of Cyclophosphamide Metabolism in Humans, Dogs, Cats, and Mice and Relationship to Cytotoxic Activity and Pharmacokinetics. *Drug Metabolism and Disposition*. 1 mars 2019. Vol. 47, n° 3, pp. 257-268. DOI 10.1124/dmd.118.083766.

RASKIN, R.E. et MESSICK, J.B., 2012. Bone Marrow Cytologic and Histologic Biopsies: Indications, Technique, and Evaluation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 janvier 2012. Vol. 42, n° 1, pp. 23-42. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.10.001.

RIEDER, J. et MISCHKE, R., 2018. Immunsuppressive Therapie bei Hunden und Katzen. Eigenschaften von Wirkstoffen und ihre Anwendung bei verschiedenen immunvermittelten Erkrankungen. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere / Heimtiere*. avril 2018. Vol. 46, n° 2, pp. 105-118. DOI 10.15654/TPK-180274.

SCHERMER, S., 1967. *The Blood Morphology of Laboratory Animals*. 3. Davis, Philadelphia, PA. p.200.

SÉBAHOUN, G., 2005. *Hématologie clinique et biologique*. 2nd edition. Paris : Arnette, p.578.

SHERDING, R.G., 1994. *The cat diseases and clinical management*. 2nd ed. Churchill Livingstone, New York. p.1674.

SLOVAK, J.E. et VILLARINO, N.F., 2018. Safety of oral and intravenous mycophenolate mofetil in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. février 2018. Vol. 20, n° 2, pp. 184-188. DOI 10.1177/1098612X17693521.

STACY, N.L. et HARVEY, J.W., 2017. Bone Marrow Aspirate Evaluation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 janvier 2017. Vol. 47, n° 1, pp. 31-52. DOI 10.1016/j.cvsm.2016.07.003.

STACY, N.L. et HARVEY, J.W., 2022. Structure of the Bone Marrow. In : *Schalm's Veterinary Hematology* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 18-26. [Consulté le 2 mai 2024]. ISBN 978-1-119-50053-7. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119500537.ch3>

STAHELIN, H., 1986. Cyclosporin A. Historical background. In : *Progress in Allergy*. Karger, Bâle. pp. 19-27.

STOCKHAM, S.L., SCOTT M.A., 2008. *Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology*. 2nd ed.

Wiley-Blackwell, Iowa. p.928

STOKOL, T. et BLUE, J.T., 1999. Pure red cell aplasia in cats: 9 cases (1989-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1999. Vol. 214, n° 1, pp. 75-79.

STOKOL, T., BLUE, J.T. et FRENCH, T.W., 2000. Idiopathic pure red cell aplasia and nonregenerative immune-mediated anemia in dogs: 43 cases (1988-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 2000. Vol. 216, n° 9, pp. 1429-1436. DOI 10.2460/javma.2000.216.1429.

TANG, P. et WANG, H., 2023. Regulation of erythropoiesis: emerging concepts and therapeutic implications. *Hematology*. 31 décembre 2023. Vol. 28, n° 1, pp. 2250645. DOI 10.1080/16078454.2023.2250645.

THRALL, M. A., 2022. Classification of and diagnostic approach to Anemia. In : *Veterinary hematology and clinical chemistry* [en ligne]. 3rd. Wiley-Blackwell. pp. 135-138. [Consulté le 17 mai 2024]. Disponible à l'adresse : <https://alex.vetagro-sup.fr/Record.htm?idlist=1&record=19449559124912677319>

THRALL, M.A., 2012. Erythrocyte morphology. In : *Veterinary hematology and clinical chemistry*. 2nd. Wiley-Blackwell. pp. 61-74.

THRALL, M.A., 2022. Erythrocyte Production, Function and Morphology. In : *Veterinary Hematology, Clinical Chemistry and Cytology*. 3rd. John Wiley & Sons, Inc. pp. 87-99.

TOHDA, S., NARA, N., TANIKAWA, S., IMAI, Y., MURAKAMI, N. et AOKI, N., 1992. Pure red cell aplasia following autoimmune haemolytic anaemia. Cell-mediated suppression of erythropoiesis as a possible pathogenesis of pure red cell aplasia. *Acta Haematologica*. 1992. Vol. 87, n° 1-2, pp. 98-102. DOI 10.1159/000204728.

TRAVLOS, G.S., 2006. Normal Structure, Function, and Histology of the Bone Marrow. *Toxicologic Pathology*. 1 août 2006. Vol. 34, n° 5, pp. 548-565. DOI 10.1080/01926230600939856.

TRUMEL, C., BOURGES-ABELLA, N. et DIQUELOU, A., 2004. Syndrome anémique en hématopathologie. *EMC - Vétérinaire*. 1 août 2004. Vol. 1, n° 4, pp. 154-174. DOI 10.1016/j.emcvet.2004.05.001.

VIVIANO, K.R., 2013. Update on immununosuppressive therapies for dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. septembre 2013. Vol. 43, n° 5, pp. 1149-1170. DOI 10.1016/j.cvsm.2013.04.009.

VIVIANO, K.R., 2022. Glucocorticoids, Cyclosporine, Azathioprine, Chlorambucil, and Mycophenolate in Dogs and Cats: Clinical Uses, Pharmacology, and Side Effects. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mai 2022. Vol. 52, n° 3, pp. 797-817. DOI 10.1016/j.cvsm.2022.01.009.

VIVIANO, K.R. et WEBB, J.L., 2011. Clinical Use of Cyclosporine as an Adjunctive Therapy in the Management of Feline Idiopathic Pure Red Cell Aplasia. *Journal of Feline Medicine and*

Surgery. 1 décembre 2011. Vol. 13, n° 12, pp. 885-895. DOI 10.1016/j.jfms.2011.07.007.

WARDROP, K.J., 2005. The Coombs' test in veterinary medicine: past, present, future. *Veterinary Clinical Pathology*. 2005. Vol. 34, n° 4, pp. 325-334. DOI 10.1111/j.1939-165X.2005.tb00057.x.

WARDROP, K.J., 2012. Coombs' testing and its diagnostic significance in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2012. Vol. 42, n° 1, pp. 43-51. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.09.005.

WEISS, D. J., 1986. Antibody-mediated suppression of erythropoiesis in dogs with red blood cell aplasia. *American Journal of Veterinary Research*. décembre 1986. Vol. 47, n° 12, pp. 2646-2648.

WEISS, D. J., 2008. Bone Marrow Pathology in Dogs and Cats with Non-Regenerative Immune-Mediated Haemolytic Anaemia and Pure Red Cell Aplasia. *Journal of Comparative Pathology*. 1 janvier 2008. Vol. 138, n° 1, pp. 46-53. DOI 10.1016/j.jcpa.2007.10.001.

WHITE, C., REINE, N. 2009. Feline nonregenerative anemia : diagnosis and treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 31(7), pp.1-11. [Consulté le 10 juillet 2024]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23710511/>.

WILSON, H.E., JASANI, S., WAGNER, T.B., BENIGNI, L., MILNE, J.R., STOKES, A.L. et LUIS-FUENTES, V., 2010. Signs of left heart volume overload in severely anaemic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2010. Vol. 12, n° 12, pp. 904-909. DOI 10.1016/j.jfms.2010.06.010.

WINZELBERG OLSON, S. et HOHENHAUS, A.E., 2019. Feline non-regenerative anemia: Diagnostic and treatment recommendations. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juillet 2019. Vol. 21, n° 7, pp. 615-631. DOI 10.1177/1098612X19856178.

WOOLHEAD, V.L., SZLADOVITS, B., CHAN, A., SWANN, J.W. et GLANEMANN, B., 2021. Breed predispositions, clinical findings, and prognostic factors for death in dogs with nonregenerative immune-mediated anemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2021. Vol. 35, n° 1, pp. 252-260. DOI 10.1111/jvim.15986.

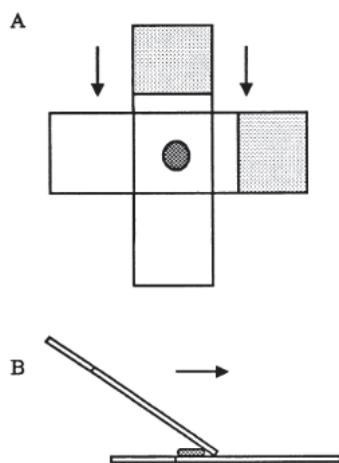
WU, H., LIU, X., JAENISCH, R. et LODISH, H. F., 1995. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or the erythropoietin receptor. *Cell*. 6 octobre 1995. Vol. 83, n° 1, pp. 59-67. DOI 10.1016/0092-8674(95)90234-1.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Réalisation du myélogramme (Stacy, Harvey 2017; Penny 1974; Abella-Bourgès et al. 2005; Byers 2017; Grindem, Neel, Juopperi 2002)

Liste du matériel
Scalpel
Aiguille de type Rosenthal ou Illinois de 16 à 18 G
Lames de microscope (minimum cinq)
Seringues stériles +/- gouttes d'EDTA 4 %

Étapes de réalisation
1.Tonte et désinfection du site
2.Incision en regardé du site de ponction
3.Introduction de l'aiguille par mouvements de « vissage et dévissage »
4.Retrait du mandrin remplacé par une seringue
5.Aspirer du suc médullaire (0,4 à 0,5 mL)
6.Expulsion de l'échantillon prélevé sur lame
7.Étalement selon la technique du frottis sanguin (B) ou d'étirement entre deux lames perpendiculaires (A) (<i>voir schéma ci-dessous</i>)
8.Séchage à l'air libre avec inclinaison verticale



ANNEXE 2 : Interprétation du myélogramme

1. Qualité du prélèvement

Pour qu'un frottis soit de bonne qualité, il doit présenter de nombreux spicules de moelle osseuse répartis de façon homogène. Les cellules doivent être disposées en différentes monocouches et doivent être intactes et correctement colorées (Mylonakis, Hatzis 2014).

2. Cellularité du prélèvement

La cellularité correspond au pourcentage de cellules hématopoïétiques par rapport au tissu total, incluant le tissu adipeux. Celle-ci est calculée sur une moyenne de plusieurs lames observées (Messick 2023). Elle doit être impérativement évaluée en fonction de l'âge et des résultats de l'hémogramme complet de l'animal. En effet, chez les jeunes animaux, la moelle osseuse est composée de 75 % de cellules hématopoïétiques et 25 % de tissu adipeux. Puis, plus l'âge de l'animal est avancé plus le rapport tend à s'inverser : chez les jeunes adultes, la composition s'équilibre à 50 %, tandis que chez les animaux âgés, la composition est de 25 % de cellules hématopoïétiques et 75 % de tissu adipeux (Haddad, Roode, Grindem 2020). Si le pourcentage de cellules hématopoïétiques est au-dessus des valeurs usuelles, on parle alors de moelle osseuse hypercellulaire et s'il est en dessous, hypocellulaire (Raskin, Messick 2012).

3. Pourcentage des différentes lignées cellulaires

Type de cellule	Répartition normale chez le chat	
	D'après (Jain 1993)	D'après (Crespeau 2000)
Proérythroblaste	0,117 ± 0,29	0,4-3,7
Érythroblaste basophile	5,02 ± 2,10	1,6-7,8
Érythroblaste polychromatophile	17,57 ± 4,48	4,1-15,8
Érythroblaste éosinophile	5,54 ± 3,15	6,3-19,6
Myéloblaste	0,08 ± 0,16	0,4-2,6
Promyélocyte	1,74 ± 1,04	0,5-4,4
Myélocyte neutrophile	4,31 ± 2,49	2,4-12,6
Métamyélocyte neutrophile	10,06 ± 3,2	3,2-14,7
Band cell neutrophile	14,4 ± 1,4	8,6-20,1
Granulocyte neutrophile	12,86 ± 4,85	13,2-32,3
Myélocyte éosinophile	0,6 ± 0,42	0,3-3,6
Métamyélocyte éosinophile	0,54 ± 0,39	0,4-3,9
Granulocyte éosinophile	0,60 ± 0,20	0,2-5,4
Granulocyte basophile	0,0	0-0,5
Lymphocytes	16,13 ± 2,92	1,9-10
Plasmocytes	0,8 ± 0,6	0,2-4,5
Monocytes	0,77 ± 0,31	0,2-1,1
Macrophage	0,06 ± 0,10	-
Cellules non identifiées	0,49 ± 0,28	< 5 %

4. Évaluation des mégacaryocytes

La richesse de la lignée mégacaryocytaire est évaluée de manière semi-quantitative avec une échelle allant de 0 à +++. Une baisse de leur quantité est indicative d'une hypoplasie mégacaryocytaire, tandis qu'une augmentation indique une hyperplasie. L'examen des mégacaryocytes prend également en compte leur degré de maturation et leur morphologie. En conditions normales, la majorité (80 % ou plus) des mégacaryocytes sont matures, une maturation harmonieuse étant caractérisée par un nombre limité de cellules immatures et une prédominance de cellules matures. L'interprétation est conditionnée par la qualité du prélèvement, qui doit être de niveau optimal pour être fiable (Abella-Bourgès et al. 2005).

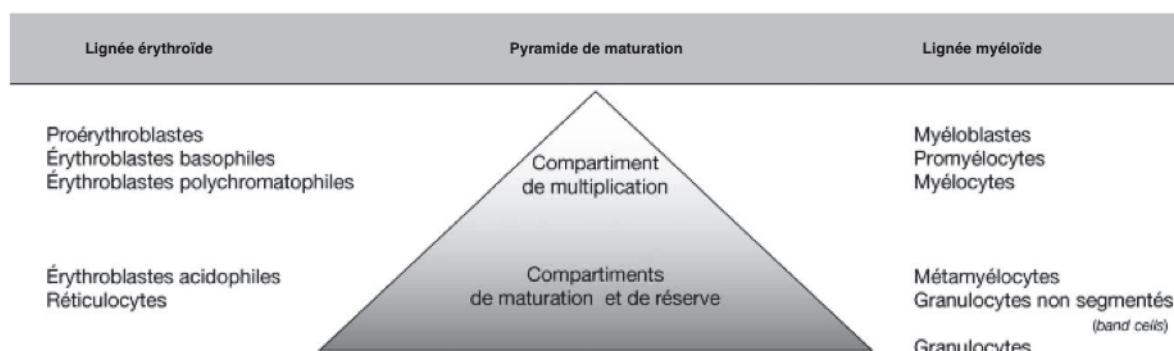
5. Rapport Myéloïde sur Érythroïde (M/E)

Le rapport M/E est défini par le nombre total de cellules myéloïdes sur le nombre total de cellules érythroïdes (Mylonakis, Hatzis 2014). Il est calculé en examinant au moins 500 cellules (Messick 2023).

Ce rapport est généralement compris entre 0,45 et 2,87 chez le chat (Burton 2017). Il permet d'évaluer l'équilibre entre le compartiment myéloblastique et le compartiment érythroblastique, de ce fait, il doit être calculé en fonction de la cellularité et peut être modifié en cas d'hyperplasie ou d'hypoplasie d'une des lignées cellulaires (Grindem, Neel, Juopperi 2002).

6. Maturation des lignées cellulaires

L'expansion normale des populations érythroïdes et myéloïdes se présente sous forme de pyramide ordonnée reflétant les proportions relatives des différents stades de maturation des cellules (Abella-Bourgès et al. 2005). Cette maturation peut être qualifiée de différents termes selon les anomalies observées : normale, bloquée, désordonnée ou néoplasique.



ANNEXE 3 : Considérations particulières selon le site de ponction de moelle osseuse

Sites de prélèvements	Considérations particulières
Tête de l'humérus	À éviter chez les animaux en croissance du fait de la proximité des plaques de croissance
Crête iliaque	Difficulté d'accès en cas d'animal obèse
Fosse trochantérienne	Difficulté d'accès en cas d'animal obèse, trop large ou trop musclé À éviter chez les animaux âgés du fait de la forte densité de l'os cortical

ANNEXE 4 : Modalités lors de transfusion sanguine chez le chat

1. Groupage sanguin

Chez le chat, il existe trois types de groupes sanguins qui constituent le système sanguin AB : le groupe A, B et AB (Griot-Wenk, Giger 1995). Contrairement au chien, le chat possède des anticorps, aussi appelés “allo-anticorps”, qui sont dirigés contre l’antigène du groupe sanguin qu’il ne possède pas : le groupe A a des allo-anticorps anti-B, le groupe B anti-A et le groupe AB n’en possède pas (Griot-Wenk, Giger 1995). Du fait de ce système, il est important de procéder à un groupage sanguin du chat receveur et du chat donneur ainsi qu’un cross match avant toute transfusion. Le groupage sanguin permet de détecter l’antigène du groupe sanguin qui se trouve à la surface de l’érithrocyte (Bonagura, Twedt 2009).



Exemple de groupage par immunochromatographie

D'après (Nectoux, Goy-Thollot, Guidetti 2018)

2. Cross-match

Chez les chats, le cross-match est essentiel si le groupage sanguin AB n'a pas été réalisé. Même avec un groupage AB effectué, il est quand même fortement recommandé avant toute transfusion, en raison de la présence d'antigènes tels que Mik, qui peuvent entraîner une allo-immunisation (Pilod 2016). Le cross-match, majeur et mineur, met en évidence de potentielles incompatibilités sérologiques (figure). Le cross-match majeur teste la présence d'anticorps dans le plasma du receveur contre les érythrocytes du donneur tandis que le cross-match mineur teste la présence d'anticorps dans le plasma du donneur contre les érythrocytes du receveur (Bonagura, Twedt 2009).

3. Choix du donneur

Afin de pouvoir être donneur, ce dernier doit répondre à différents critères (Haldane, Roberts, Marks, et al. 2004; Barfield, Adamantos 2011) :

Âgé entre 1 et 8 ans, en bonne santé, ≥ 5 kg
Correctement vacciné TCL (Typhus, Coryza, Leucose) (rappel datant d'au moins un mois)
Testé négatif au FIV, FeLV et à <i>Mycoplasma Haemofelis</i> au minimum (d'autres agents sont à tester selon la zone géographique)
Pas de traitement ou chirurgie datant de moins d'un mois
Hématocrite > 30-35 %
Deux mois entre deux dons de sang
Jamais transfusé
Compatible avec le receveur (groupage sanguin et cross-match réalisés et compatibles)

ANNEXE 5 : Produit sanguin de substitution : l'Oxyglobin®

L'Oxyglobin® est une solution conçue pour transporter l'oxygène, composée d'hémoglobine bovine polymérisée et ultra purifiée, diluée dans du Ringer Lactate® (Callan, Rentko 2003). Contrairement à la transfusion sanguine, qui nécessite des donneurs compatibles et des tests préalables, souvent longs, l'Oxyglobin® présente l'avantage d'être immédiatement disponible (Callan, Rentko 2003). Par ailleurs, l'Oxyglobin® peut également être conservée à température ambiante pendant des années.

Du fait de son fort pouvoir oncotique, l'Oxyglobin® présente un risque important de surcharge volémique qui peut se traduire par l'apparition d'un œdème pulmonaire ou d'un épanchement pleural (Callan, Rentko 2003). Par ailleurs, l'Oxyglobin® bloque l'effet vasodilatateur de l'oxyde nitrique, produit par les cellules endothéliales. De ce fait, elle peut provoquer une vasoconstriction, entraînant une augmentation de la pression artérielle systémique (Muir, Wellman 2003).

En raison de ces effets secondaires potentiels, il n'existe pas d'autorisation de mise sur le marché de l'Oxyglobin® chez le chat en France.

LES ANÉMIES CENTRALES DYSIMMUNITAIRES CHEZ LE CHAT : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHUVAC DE VETAGRO SUP DE 2014 À 2024

Auteur

DEIXONNE Iris

Résumé

Les anémies centrales dysimmunitaires chez le chat sont des affections rares, aux mécanismes encore mal connus et se divisent principalement en deux entités : la PRCA (Pure Red Cell Aplasia) et la PIMA (Precursor-Targeted Immune-Mediated Anemia). Elles se caractérisent par une anémie non-régénérative sévère, associée à des anomalies cliniques et biologiques et affectant de jeunes individus.

Notre travail se divise en deux parties avec une synthèse bibliographique portant sur les mécanismes, la méthode diagnostique et la gestion thérapeutique de ces affections, ainsi qu'une étude rétrospective de cas diagnostiqués au CHUVAC de VetAgro Sup entre 2014 et 2024.

L'étude rétrospective réalisée révèle certaines tendances similaires à celles retrouvées dans la littérature concernant ces affections. Cependant, elle met en exergue une sévérité biologique et clinique de l'anémie plus importante de la forme PRCA avec une population plus jeune que la forme PIMA. Les taux de mortalité semblent similaires entre les deux entités, mais différents de ceux retrouvés dans la littérature. Cette étude souligne donc l'importance d'une prise en charge diagnostique (myélogramme, biopsie osseuse, test de Coombs) et thérapeutique adaptée à ces affections et de ce fait, la nécessité d'études complémentaires, avec des effectifs plus importants et permettant de comparer l'efficacité des différents traitements.

Mots-clés

Anémie centrale dysimmunitaire, PIMA, PRCA, Hématologie, Chat

Jury

Président du jury : **Pr. RÉMY Denise**

Directeur de thèse : **Pr. CHABANNE Luc**

2^{ème} assesseur : **Dr. HUGONNARD MARINE**

Membre invité : **Dr. GIAMPAOLO Tiffany**

