



Déficiencia en ácido fólico (vit B₉) d'origine médicamenteuse chez un mini bélier hydrocéphale

Esther van Praag

L'association du lévétiracétam, un anticonvulsif, et de l'antibiotique triméthoprime-sulfaméthoxazole, peut entraîner une déficiencia en ácido fólico.

Les lapins et béliers nains sont devenus des animaux de compagnie populaires car il est facile de les garder en appartement. Ils sont aussi appréciés pour la rondeur de leurs têtes et de leur corps, qui rappelle celui de jeunes animaux (Figure 1). Leur poids se situe entre 1 et 1,25 kg pour les races à oreilles droites et entre 1,4 et 1,7 kg pour les races à oreilles tombantes (béliers).

La sélection de lapins pour leur petite taille à partir de la race hermine a introduit des

tares héréditaires, comme le gène létal du nanisme ('n') et celui de la malocclusion dentaire (Figure 2). Toutes les races de lapins nains sont affectées : les nains à oreilles droites, les béliers nains, le nain néerlandais, le mini-Rex, le lapin nain satin, le nain Hotot, le Polonais, et le lapin nain angora (Jersey Wooley). Le gène du nanisme 'n' est dominant par rapport au gène de la taille normale 'N'. Ainsi en accouplant deux vrais lapins nains porteurs



Figure 1 : Véritables lapins nains à oreilles droites ou tombantes (bélier), tous porteurs hétérozygotes du gène létal du nanisme. (Photos : A. van Praag)

des gènes 'Nn', la descendance sera théoriquement composée de :

- 50% d'hétérozygotes 'Nn'. Ce sont de véritables lapins nains, porteurs du caractère du nanisme et du gène létal 'n' qu'ils pourront à leur tour transmettre à une partie de leur descendance.
- 25% d'homozygotes 'NN'. Ce sont de faux nains ou hybrides de nains, leur taille est petite, mais leurs oreilles sont plus longues et leur corps est plus long. Leur poids peut atteindre 2.5 kg.
- 25% d'homozygotes 'nn'. Ces nouveau-nés sont appelés doubles-nains (Figure 2). Ils sont plus petits que les autres nouveau-nés de la nichée et ont une croissance lente et difficile. Ils ont des anomalies ou déformations : peau transparente ou inexistante, crâne enflé et/ou hydrocéphalie, minuscules oreilles, déformation des pattes avant, hanches

peu développées, croisement et paralysie des pattes-arrière, saillie anormale du globe oculaire hors de l'orbite (exophtalmie). La plupart meurent peu après la naissance. Seuls quelques rares doubles-nains atteignent l'âge adulte. Ils souffrent en général de multiples problèmes de santé.

Hydrocéphalie néonatale

L'hydrocéphalie est la conséquence d'un déséquilibre entre la production de liquide céphalorachidien et de son drainage hors du cerveau. L'accumulation du liquide dans les ventricules cérébraux et l'espace sous-arachnoïdien a plusieurs origines :

- Obstruction en cas d'hydrocéphalie non communicante (obstructive),
- Absorption insuffisante en cas d'hydrocéphalie communicante (non obstructive).



Figure 2 : Le nain homozygote 'nn' (double-nain, à gauche) a une taille plus petite et présente diverses déformations, un crâne enflé, minuscules oreilles, déformations aux pattes avant et des hanches peu développées. (Photo : Gilles Python)



Figure 3 : Nichée de lapereaux âgés de 4 jours. Celui du centre (flèche) montre une élévation du crâne caractéristique de l'hydrocéphalie. (Photo : Sabrina Martinez).

Cette anomalie neurologique sévère est souvent observée chez les doubles-nains (Figure 3).

Une autre cause d'hydrocéphalie néonatale est une overdose en vitamine A chez la lapine durant la gestation.

L'hydrocéphalie néonatale peut aussi être acquise après infection du fœtus par le parasite protozoaire *Toxoplasma gondii*, par un traumatisme intra-placental ou par une maladie durant la gestation.

Étiologies des différentes épilepsies

Les crises épileptiques observées chez les lapins sont de type partiel avec la perception consciente de l'environnement ou de type général avec la perte de la perception consciente de l'environnement.

Leurs étiologies sont multiples. En cas d'hydrocéphalie, l'accumulation de liquide céphalorachidien non drainé dans le cerveau

entraîne une augmentation de la pression intracrânienne. Dans ce cas l'administration d'omeprazole permet parfois de diminuer la fréquence des crises.

Les crises d'épilepsie peuvent également être secondaires à un processus évolutif au niveau du cerveau : néoplasie (tumeur cérébrale), maladies du métabolisme ou infections virales ou bactériennes. D'autres causes fréquentes de crises épileptiques chez le lapin sont les infections de parasites du système nerveux comme les protozoaires *Encephalitozoon cuniculi* ou *Toxoplasma gondii* ou une infection par le vers nématode *Baylisascaris procyonis*.

Une origine idiopathique ou traumatique ne peut pas être exclue.

Différents médicaments sont administrés au lapin, afin de contrôler les crises épileptiques. La plupart perdent en efficacité

au cours du temps et les doses doivent être augmentées.

Interférence avec le métabolisme de l'acide folique

Lévétiracétam

Le lévétiracétam est un anticonvulsif de la classe des pyrrolidines. Il est à usage humain, mais est aussi administré aux chiens, chats et lapins souffrant de crises épileptiques réfractaires aux autres médicaments antiépileptiques. Il est utilisé seul ou en association avec le phénobarbital ou le bromide de potassium.

Chez le lapin, le lévétiracétam diffuse rapidement dans les tissus à des concentrations similaires à celles trouvées dans le sang, à l'exception du tissu adipeux et de la lentille oculaire. Elle est plus élevée dans les reins ce qui s'explique par le fait que ces organes sont impliqués dans l'élimination de ce médicament. Au niveau du cerveau, l'absorption du lévétiracétam est linéaire et en fonction de la dose. Il se répand dans tout le tissu cérébral.

Son action est rapide et il semble bien toléré. Des réactions adverses sérieuses ont parfois été observées chez l'homme :

- Perte de poids,
- Insuffisance hépatique,
- Pancréatite,
- Baisse du nombre de globules blancs totaux (leucopénie), des granulocytes neutrophiles (neutrophilie) et des plaquettes (pancytopénie) avec une possible dépression de la moelle osseuse,
- Réduction du nombre de globules rouges.
- Diminution des niveaux des vitamines B₈ (biotine), B₉ (acide folique) et B₁₂.

Lorsque ce médicament est utilisé pour contrôler les crises épileptiques chez un animal, il est donc impératif de faire des bilans sanguins réguliers.

Antibiotiques

Certains antibiotiques comme le triméthoprime-Sulfamethoxazole interfèrent avec le métabolisme de l'acide folique, augmentant le risque d'anémie et, dans des cas sévères, de leucopénie. Cet antibiotique peut aussi avoir des effets néphrotoxiques, et affecter le fonctionnement des reins. Dans ce cas, l'élimination d'autres médicaments administrés au patient est retardée. Il en résulte une élévation de leur concentration dans le sang avec de potentiels effets toxiques systémiques sévères, voire mortels.

Lorsque le triméthoprime-sulfa est administré avec d'autres médicaments agissant sur l'acide folique, il est impératif de faire un bilan sanguin (hémogramme et des tests des fonctions hépatiques et rénales) régulièrement et de l'analyser avec attention afin de détecter rapidement une déficience en acide folique.

Déficience en acide folique

Une déficience en acide folique est accompagnée de différents effets secondaires comme :

- Perte de l'appétit et perte de poids,
- Irritation des muqueuses,
- Inflammation de la langue, entraînant un gonflement et un changement de couleur et de forme (glossite),
- Faiblesse généralisée,
- Soif permanente et envie de boire.
- Troubles digestifs, gastrite, diarrhée,
- Malabsorption intestinale, déficiences nutritives, par ex. en fer, induisant une carence de fer, même si la relation entre l'acide folique et le métabolisme du fer reste peu compris.
- Problèmes cardiovasculaires.

En cas de déficience sévère, le niveau des globules blancs et de plaquettes sanguines est également affecté et diminue.

Mini-bélier hydrocéphale : historique

Le mini bélier mâle est âgé de 4 ans. Il pèse 1.56 kg. Les radiographies du crâne montrent la présence de fluide dans le cerveau (hydrocéphalie), une agénésie congénitale du point lacrymal (petites ouvertures dans le coin interne des paupières, par lesquelles s'écoulent le liquide lacrymal), une malocclusion sévère des incisives et des dents jugales, et des abcès au niveau des racines dentaires. Les incisives mandibulaires et quelques molaires sont absentes. La croissance coronaire et l'usure des dents jugales (prémolaires et molaires) est irrégulière et un traitement dentaire est effectué régulièrement pour éliminer les spicules et autres élongations (Figure 4). Le bélier présente aussi un jetage oculaire et nasal, et des étternuements. Le jetage muco-purulent oculaire et nasal est devenu plus grave avec le temps. Il a développé une otite de l'oreille externe.

Une déformation de la colonne vertébrale de type lordose est observée sur la radiographie thoracique. Il souffre en outre de problèmes digestifs, avec des épisodes de stase récurrents. Un lien entre ces troubles et les différents médicaments administrés n'a pas été étudié.

Les crises épileptiques dont souffre ce bélier sont de type partiel : elles sont isolées ou se répètent à intervalles d'une heure pendant 12 heures. Les crises durent 30 secondes durant lesquelles le bélier reste éveillé et conscient de son environnement.

Après une augmentation de la fréquence des crises épileptiques, le lapin bélier a commencé une monothérapie de lévétiracétam. Au départ la dose de cet anti-convulsant était de 100 mg/ml. Comme

l'efficacité a diminué avec le temps, la dose a été augmentée.

Au moment du premier bilan sanguin, le bélier reçoit les médicaments suivants :

- Keppra, 181 mg/ml, TID;
- Gabapentin, sevrage - 0.8 mg/kg, BID;
- Simethicone pour enfant, TID;
- Metacam 0.45-0.6 mg/kg, QD;
- Triméthoprime-Sulfamethoxazole, 25 mg/kg Sulfa et 5 mg/kg triméthoprime, BID;
- Cisapride, sevrage - 0.35mg/kg, une fois par semaine.

Le lapin-bélier a reçu de la pénicilline par injection durant 5 jours, 4 jours avant le bilan sanguin, suivi du chloramphénicol pendant 2 jours, 2 jours avant le bilan, puis d'enrofloxacin. Les deux premiers traitements ont été interrompus après avoir observé une diminution de l'appétit.

Premier bilan sanguin

Paramètres biochimiques

Les valeurs biochimiques des fonctions hépatiques et rénales sont dans les normes.

<u>Fonction hépatique</u>		
	Mesure	Normal
ALK phosphatase	35	0-150 U/l
Alanine aminotransférase (ALT)	81	10-110 U/l
Aspartate aminotransférase (AST)	19	< 105 U/l
Albumine	4.2	3.5-5.0 g/dl
Globuline	2.6	1.5-2.7 g/dl
<u>Fonction rénale</u>		
Azote uréique sérique (BUN)	18	6-20 mg/dl
Créatinine	0.9	0.7-2.0 mg/dl
BUN/Créatinine	20	

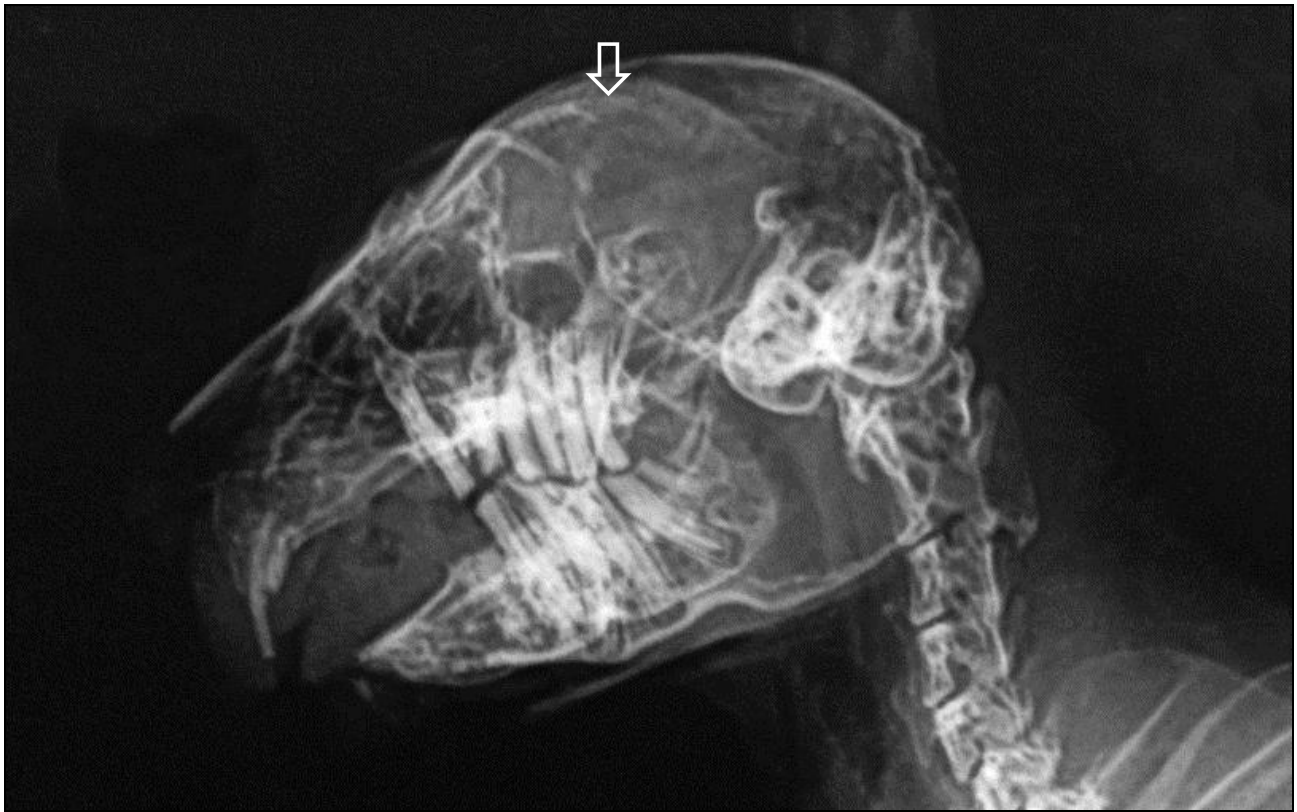


Figure 4 : Radiographies en incidence latérale et dorso-ventrale du crâne d'un mini bélier mâle souffrant d'hydrocéphalie et de crises épileptiques depuis sa naissance.

	Hémogramme	Valeur de référence	Unités
Globules rouges	5.87	4.37-6.21	10 ⁶ /ul
MCHC	33.1	30.0-36.1	g/dl
Polychromasie	modérée		
Globules blancs	4.8	5.0-11.8	10 ³ /ul
Monocytes	7	1-6	%
Neutrophiles segmentés	2.7	3.28-6.22	10 ³ /ul
Lymphocytes	1.6	2.42-4.62	10 ³ /ul

Table 1 : Résultats du premier hémogramme réalisé 3 jours après l'administration de lévétiracétam chez un bélier hydrocéphale souffrant de crises épileptiques partielles.

L'antibiotique triméthoprime-sulfaméthoxazole ne cause pas de dysfonctionnement du foie et des reins.

Le seul paramètre anormal est celui du phosphore, qui présente un niveau trop bas (2.6 mg/dl, normal : 4-6 mg/dl). Une explication est difficile car le niveau de calcium est normal. Il peut s'agir de l'usage de laxatifs, de troubles endocrines ou de problèmes respiratoires ou digestifs.

Hémogramme 1

Etude quantitative des globules blancs

Un test hématologique a révélé des changements des niveaux de globules blancs spécifiques (Table 1):

Monocytose : le nombre de monocytes est élevé, ce qui est indicatif de lésion de la moelle osseuse, mais aussi d'une infection chronique ou d'une affection cardiaque. Cette dernière est plausible après un traitement d'abcès des racines dentaire chez ce lapin. Les bactéries entrent dans la circulation sanguine lors de saignements et se logent dans le cœur.

Neutropénie : un nombre bas de neutrophiles est indicatif d'une affection sévère de la moelle osseuse ou être

secondaire à l'administration de pénicilline, du triméthoprime-sulfa ou du lévétiracétam.

Lymphopénie : un nombre très bas de lymphocytes est observé en cas d'une insuffisance immunitaire ou de dépression de la moelle épinière ou être d'origine médicamenteuse, comme le lévétiracétam.

Basopénie : un niveau bas de basophiles n'est pas indicatif de troubles de la santé et, de ce fait, n'est pas considéré comme importance médicale.

Le niveau des plaquettes dans le sang est normal.

Etude quantitative des globules rouges

Il n'y a aucun changement au niveau des érythrocytes.

Polychromasie : modéré. Les globules rouges ont une couleur bleu-gris, ce qui indique qu'ils sont libérés prématurément de la moelle osseuse dans le sang. Chez le lapin, la polychromasie n'est pourtant pas indicative de problèmes cliniques. En effet, la durée de vie des érythrocytes est relativement courte - 57 jours, et le renouvellement cellulaire est régulier. La présence de quelques cellules nucléés et de corps de Howell-Jolly est donc normale.

51 jours plus tard...

Le lapin de 1.56 kg présente une soif énorme et boit jusqu'à 0.6 litres par jour. Il urine beaucoup. Il a aussi développé une détresse respiratoire avec des périodes où il reste la nuque étendue vers le haut et une élévation de la tête vers le haut. Un examen clinique révèle que la langue est enflée et cyanosées et que le larynx est enflammé.

Hémogramme 2

Un nouvel hémogramme réalisé 51 jours après le premier.

Les paramètres biochimiques montrent des changements par rapport au premier test. Ainsi le niveau de l'alanine aminotransférase (ALT) est très élevé.

L'étude quantitative des globules blancs montrent que les niveaux sont redevenus normaux (Table 2). Au niveau des globules rouges, il y a une diminution de la quantité d'hémoglobine et de la concentration des globules rouges en hémoglobine (MCHC). La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, soit le taux moyen d'hémoglobine par hématie (MCV) est élevée, mais dans les normes (Table 2).

Les valeurs plus basses de l'hémoglobine

Paramètres biochimiques de l'hémogramme 2

ALK phosphatase	33	U/l
Alanine aminotransférase (ALT)	223	20-109 U/l
Aspartate aminotransférase (AST)	-	
Globuline	4.7	g/dl

(HGB) et de la concentration des globules rouges en hémoglobine (MCHC) peuvent indiquer un défaut de maturation des cellules sanguines pro-génitrices dans la moelle osseuse. Ce type d'anémie est observé, entre autres, en cas de :

- Syndrome myélodysplasique (SMD),
- Dépression de la moelle osseuse ou de saignements internes au niveau du système digestif (ulcères),
- Carences en fer, en acide folique (vit B₉) et/ou en vitamine B₁₂.
- Médicaments.

Comme le marqueur ALK phosphatase est normal, une insuffisance hépatique est improbable. Seule, une élévation de l'alanine aminotransférase (ALT) est

	Hémogramme	Valeur de référence	Unités
Globules rouges	6.18	5-00-9.0	10 ¹² /l
Hémoglobine	11.4	12.7-16.3	g/dl
MCHC	26.2	30.0-38	g/dl
MCV	70	57-70	
Globules blancs	5.02	5.0-11.8	10 ⁹ /l
Monocytes	0.14	0-0.5	10 ⁹ /l
Neutrophiles	2.04	3.28-6.22	10 ³ /ul
Lymphocytes	56.6	0-100	%

Table 2 : Résultats du deuxième hémogramme réalisé 54 jours après l'administration de lévétiracétam chez un bélier hydrocéphale souffrant de crises épileptiques partielles.

observée, ce qui est indicatif d'une déficience en acide folique. Le traitement antibiotique a été arrêté 14 jours après le premier hémogramme. Néanmoins, 51 jours après le premier hémogramme, le bélier est toujours administré le lévétiracétam. Ces résultats, associé à ceux observés lors de l'examen clinique sont caractéristiques d'une déficience en acide folique.

Conclusion

L'examen clinique du bélier et l'analyse des bilans sanguins permettent de conclure qu'il souffre d'une **déficience sévère en acide folique** causée par l'anti-convulsant lévétiracétam ou par l'antibiotique triméthoprime-sulfa ou par un effet additif des deux médicaments.

Le cas présent démontre l'importance de connaître les effets secondaires des différents médicaments administrés à un animal, d'évaluer leurs interactions et les effets additifs toxiques voire mortels qu'ils peuvent entraîner.

Et de ne jamais administrer en même temps deux médicaments qui entraînent une déficience en acide folique dans le corps.

Remerciements

Tous mes remerciements à Gilles Python (Suisse), Michel Gruaz (Suisse), Arie van

Praag (Suisse), Sabrina Martinez (France) et Janet Geren (USA) pour la mise à disposition de leurs photos ou de leur aide.

Références

- Aydoğan H, Yalçın S, Karahan MA, Büyükfrat E. Pancytopenia associated with levetiracetam treatment in Lafora's disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2012;23(2):175.
- Benedetti MS, Coupeze R, Whomsley R, Nicolas JM, Collart P, Baltes E. Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog. Xenobiotica. 2004;34(3):281-300.
- Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy--a systematic review. BMC Vet Res. 2014;10:257.
- Elouni B, Ben Salem C, Biour M. Levetiracetam-induced pancytopenia. Ann Pharmacother. 2009;43(5):985.
- Gallerani M, Mari E, Boari B, Carletti R, Marra A, Cavallo M. Pancytopenia associated with levetiracetam treatment. Clin Drug Investig. 2009;29(11):747-51.
- Melillo A. Rabbit clinical pathology. J. Exot. Pet. Med. 2007;16:135-145.
- Muñana KR. Management of refractory epilepsy. Top Companion Anim Med. 2013;28(2):67-71.
- Packer RM, Nye G, Porter SE, Volk HA. Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic. BMC Vet Res. 2015;11(1):25.
- Patterson EN. Status epilepticus and cluster seizures. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2014;44(6):1103-12.
- Schnellbacher R, Beaufrère H, Vet DM, Arnold RD, Tully TN Jr, Mayer J, Divers SJ. Pharmacokinetics of Levetiracetam in Healthy Hispaniolan Amazon Parrots (Amazona ventralis) After Oral Administration of a Single Dose. J Avian Med Surg. 2014;28(3):193-200.

Faire un don



MediRabbit.com est financé uniquement par la générosité de donateurs.

Chaque don est apprécié et contribuera à la poursuite de la recherche sur la biologie et les maladies des lapins.

Merci