

## DEUXIÈME PARTIE

\*\*

Etiologie et présentation clinique de quelques  
syndromes hémorragiques décrits chez les ruminants



## **2. Etiologie et présentation clinique de quelques syndromes hémorragiques décrits chez les ruminants**

### **2.1. Affections liées à un trouble de l'hémostase primaire**

#### **2.1.1. Thrombocytopénie**

##### **2.1.1.1. Pancytopénie néonatale bovine (PNB)**

La pancytonéonatale bovine est une maladie décrite récemment dans des troupeaux européens, qui a émergé à partir de 2008 avec des cas décrits en France, en Allemagne, en Irlande, au Royaume-Uni, en Belgique et aux Pays-Bas (Pardon *et al.*, 2010).

C'est une thrombocytopénie à médiation immune.

- **Etiologie**

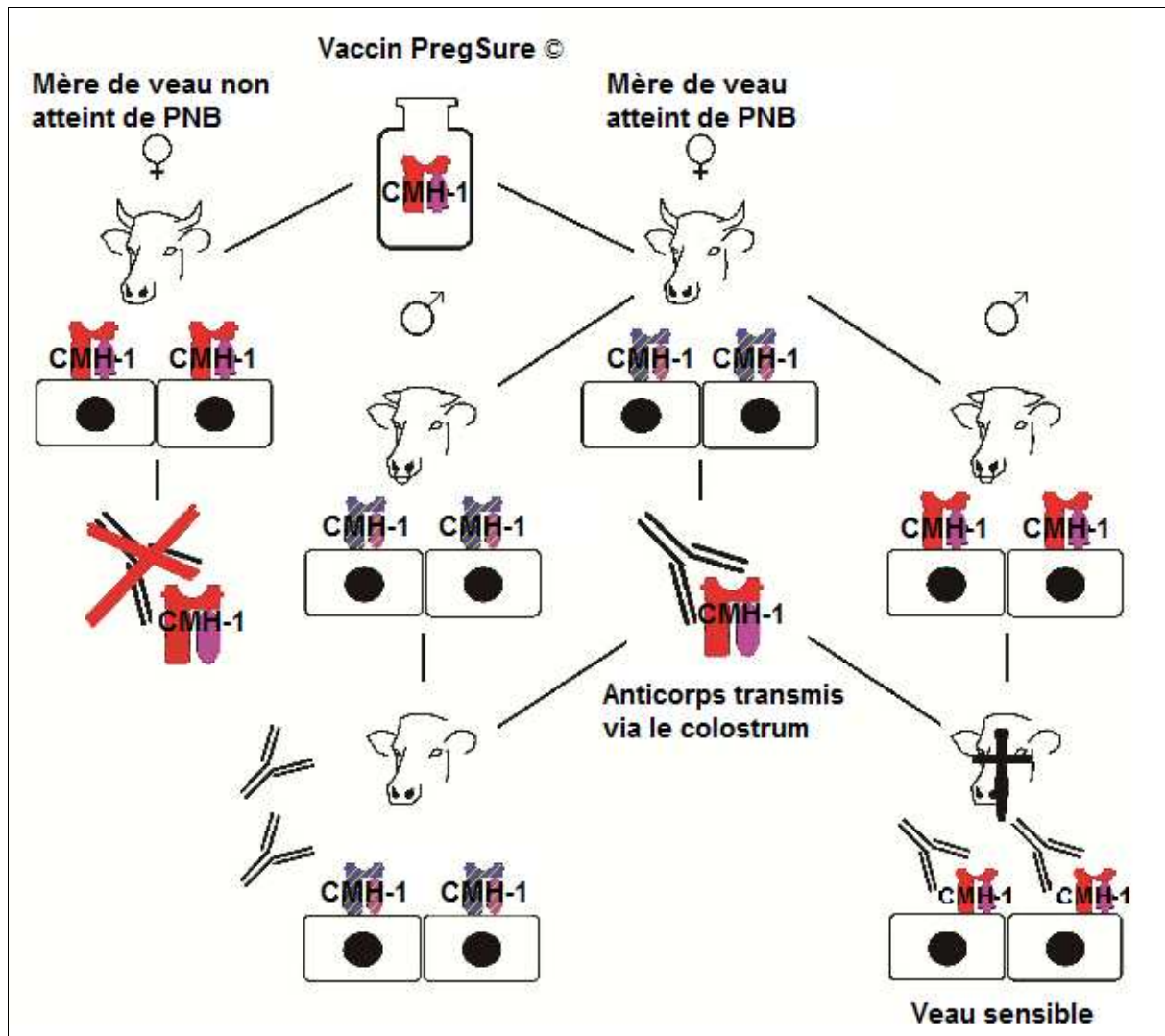
La pancytopénie néonatale est liée à la vaccination des mères par un vaccin inactivé dirigé contre la BVD, le Pregsure© (Pfizer), retiré du marché en France en 2010.

Le virus inactivé utilisé dans le vaccin est cultivé sur des cellules de rein bovines, ce qui conduit à la présence d'un marqueur cellulaire CMH-1 dans le vaccin (Deutskens *et al.*, 2011). Chez les mères qui possèdent des allotypes de CMH-1 présents dans le vaccin, cette contamination vaccinale n'induit pas une réponse immunitaire ; chez les mères n'en possédant pas, il y a formation d'anticorps dirigés contre l'allotype de CMH-1 présent dans le vaccin. Si le veau possède l'allotype de CMH-1 présent dans le vaccin, les anticorps maternels transférés lors de la buvée colostrale entraînent une aplasie médullaire à l'origine du syndrome hémorragique (l'allotype est là transmis par le père). Si le veau ne possède pas d'allotype de CMH-1 contenu dans le vaccin, il n'y a pas développement d'une pancytopénie.

CMH-1 est un marqueur cellulaire présent sur toutes les cellules nucléées. Dans le cas de la PNB, seules les cellules hématopoïétiques et de la moelle osseuse sont affectées, ce qui n'est pas encore expliqué (Assad *et al.*, 2012 ; Friedrich *et al.*, 2011).

Le schéma de transmission des anticorps issus de l'article de Deutskens *et al.* (2011) est présenté par la suite (figure 4).

Figure 4 : Mode de transmission des anti-corps dirigés contre CMH-1 (Deutskens *et al.*, 2011).



- **Signes cliniques observés**

L'étude de Pardon *et al.* (2010) distingue trois stades de maladie auquel il faut rajouter un stade subclinique défini uniquement par une thrombopénie (Bell, 2011) :

- Stade sub-clinique : thrombocytopénie sans signe clinique associé (médiane  $66 \times 10^9$  plaquettes / L dans l'étude de Bell (2011))
- Stade I : maladie peu avancée  
état général satisfaisant, appétit conservé, température rectale élevée (39,5 à 40,8 °C dans l'étude), muqueuses roses, manifestations des anomalies de coagulation inconstantes (pétéchies (1 / 6 cas) , hématomes, méléna (2/6 cas)).
- Stade II : atteinte de l'état général  
décubitus, fièvre (2/6 cas) ou hypothermie (1/6 cas), méléna, muqueuses pâles et pétéchies, saignements transcutanés modérés (figure 5) et intermittents, plus fréquents

au niveau des yeux ou des oreilles, épistaxis (1/6 cas), saignements aux points d'injections (4/6 cas)

– Stade III : stade terminal

décubitus latéral permanent, abattement marqué (figure 6), muqueuses pâles et pétéchies (figure 7), température inconstante (hypothermie – 25 % cas 35 à 37°C / hyperthermie -25 % cas 40- 40,5 °C / normothermie dans 50 % des cas ), ecchymoses (2 animaux).

Figures 5 : Saignements spontanés multiples sur un veau Prim'Holstein suspect de PNB.  
Photo : Dr Van der Massen L.



Figure 6 : Saignements spontanés et abattement marqué chez un veau Blanc Bleu Belge atteint de PNB. Photo : Dr Théron L. (Faculté Vétérinaire Ulg)



Figure 7 : Pâleur de la muqueuse oculaire et hématome scléral chez ce même veau.  
Photo : Dr Théron L. (Faculté Vétérinaire Ulg)



L'étude de Schelcher *et al.* (2009) rapporte également quelques cas d'affections concomitantes, des bronchopneumonies, des omphalites et des septicémies.

### **Profil de coagulation :**

Les temps de coagulation des animaux atteints de PNB sont normaux à augmentés dans l'étude retrospective de Pardon *et al.* (2010). Le temps de prothrombine est légèrement augmenté dans tous les cas ; le temps de thromboplastine partielle activée l'est dans seulement 25 des cas. La numération sanguine révèle une thrombocytopénie et une leucopénie marquée, une anémie inconstante, une fibrinogénémie normale à augmentée.

Les animaux atteints de PNB présentent (selon la définition de Pardon *et al.* (2010):

- une leucopénie marquée  $< 3.0 \times 10^9 / L$  ;
- une thrombocytopénie  $< 100 \times 10^9 / L$  ;
- une aplasie médullaire à la cytologie avec absence de mégacaryocytes (ou diminution dans l'étude de Schelcher *et al.*, (2009)).

### **Lésions nécropsiques**

A l'autopsie les animaux atteints de PNB présentent des hémorragies généralisés (pétéchies, ecchymoses, hémorragie) (Pardon *et al.*, 2010), des muqueuses pâles.

Les hémorragies sont visibles sur la peau, le tissu sous-cutané, les séreuses, les muqueuses externes. Dans certains cas, on retrouve un hémothorax, un hémopéritoine, une hémarthrose sur une ou plusieurs articulations (figures 8 et 9).

L'étude de Schelcher *et al.* (2009) rapporte également des lésions inflammatoires retrouvées ponctuellement sur certains animaux (lésions de bronchopneumonie, d'entérite fibrino-nécrotique, d'omphalite).

Figure 8 : Suffusions à la surface du cœur chez un veau charolais mort de PNB.  
Photo : Dr Meyus A.

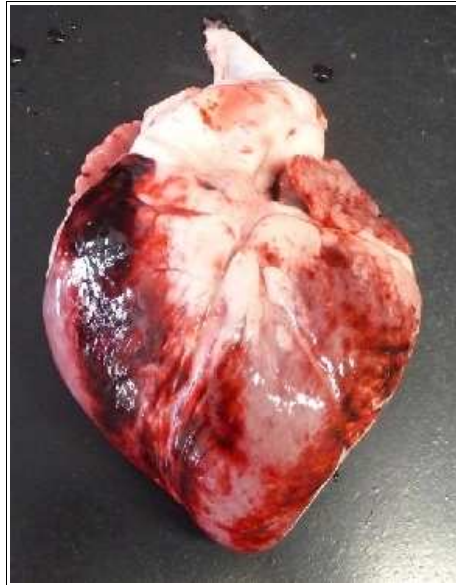


Figure 9 : Hémorragies sous-cutanées aux sites de ponctions au niveau de la jugulaire chez ce même animal. Photo : Dr Meyus A.



- **Diagnostic différentiel**

Les autres principales causes de syndrome hémorragique à envisager chez le veau sont (Collin, 2000)

- un infection par le virus du BVD ;
- un déficit génétique en FXI ;
- une intoxication par des anti-vitamine K ;
- une CIVD consécutive à une infection ;
- une infection par certaines souches de *E. coli*.

- **Traitement**

Dans les études rétrospectives, différents traitements ont été utilisés :

- antibiotiques (céphalosporines, fluoroquinones, sulfamides, pénicillines, macrolides) ;
- anti-inflammatoires ;
- transfusion (2 /22 cas dans l'étude de Pardon *et al.* (2010)).

L'efficacité des différents traitements n'a pas été démontrée. La transfusion des veaux dans l'étude de Pardon *et al.* (2010) a été suivie d'une amélioration spectaculaire de l'état général des malades à court terme sans amélioration de la thrombopénie et de la leucopénie.

Au vu du mécanisme de la maladie et du pronostic sombre pour des animaux atteints, on peut envisager :

- l'euthanasie pour la animaux de faible valeur en stade avancé (des rémissions ont cependant été décrites en l'absence de traitement (Pardon *et al.*, 2010)) ;
- des anti-inflammatoires stéroïdiens à dose immuno-suppressive ;
- des antibiotiques pour prévenir les sur-infections (Schelcher *et al.*, 2009) ;
- une transfusion lors d'anémie sévère.

Avec le retrait du vaccin incriminé, la PNB est amenée à disparaître. Pour les veaux issus de mères ayant produit des veaux atteints de PNB, il pourrait être judicieux de remplacer le colostrum maternel par du colostrum de synthèse ou provenant d'une vache non vaccinée avec le Pregsure©.

- **Pronostic**

Le pronostic est mauvais lors de PNB, le taux de mortalité pouvant dépasser 90 % (91 % des 22 veaux hospitalisés dans l'étude de Pardon *et al.* (2010)).



### 2.1.1.2. Diarrhée Virale Bovine (BVD)

Jusqu'à l'apparition de nouvelles formes hémorragiques dans les années 90, l'infection par le virus de la diarrhée virale bovine était rattachée à la maladie des muqueuses, des troubles de la reproduction et des maladies néonales et respiratoires. Les premiers cas de syndromes hémorragiques liés au virus de la diarrhée virale bovine sont décrits à partir de 1989 en Amérique du Nord sur des veaux et des adultes puis en Europe chez des jeunes animaux (Collin, 2000).

- **Etiologie**

Le virus de la BVD est un pestivirus appartenant à la famille des *Flaviviridae* ; les séquences ARN du virus permettent de distinguer deux génotypes, le génotype I et le II (Walz *et al.*, 1999). Selon les effets obtenus sur culture cellulaire, on distingue également des souches cytopathogènes et non cytopathogènes.

On peut distinguer plusieurs types d'infection au BVD (Cesbron *et al.*, 2007)

L'infection aiguë peut atteindre des bovins de tous âges, la gravité de l'atteinte variant selon le statut vaccinal des animaux et la souche incriminée.

L'infection transplacentaire peut conduire à une infection permanente chez les animaux à naître. Enfin la maladie des muqueuses est une forme observée lors de surinfection chez les animaux infectés permanents (Cesbron *et al.* 2007).

Les signes hémorragiques observés lors d'infection par le virus du BVD sont dus à une thrombopénie par consommation plaquettaire et une thrombopathie.

Lors d'infection par le BVD entraînant une thrombopénie, les mégacaryocytes observés sur les cytoponctions de moelle sont trouvés normaux dans l'étude de Cesbron *et al.* (2007), ce qui suggère une thrombopénie par consommation plaquettaire et non par défaut de production. L'intensité de la thrombopénie est variable ; les signes cliniques d'hémorragie spontanée apparaissent quand la concentration plaquettaire chute en dessous de 20 000/ $\mu$ L et peuvent survenir entre 20 000 et 50 000/ $\mu$ L (Russell, 2010).

Dans l'étude de Walz *et al.* (1999), les taux de thrombocyte mesurés peuvent être inférieurs à 2 000/ $\mu$ L ou au contraire être proches de 33 000/ $\mu$ L (taux auquel il n'y a pas théoriquement de manifestation clinique).

L'infection par le BVD II induit également une thrombopathie. Dans l'étude de Walz *et al.* (1999), après 12 jours d'infection chez des animaux inoculés expérimentalement, la vitesse d'agrégation plaquettaire et le taux d'agrégation maximal sont significativement diminués par rapport à des animaux sains. Cette diminution d'efficacité des plaquettes étant corrélée à une présence accrue en antigènes viraux à la surface de la plaquette, certains auteurs comme Walz *et al.* (2005) envisagent que la thrombopathie induite soit directement induite par la liaison entre le virus et la plaquette.

Concernant le BVD de type I, les cas rapportés de syndrome hémorragique font état d'une thrombopénie, mais les animaux inoculés expérimentalement ne développent pas de syndrome hémorragique ni de thrombopénie (Hamers *et al.* 2000).

- **Signes cliniques**

Des cas de syndromes hémorragiques associés au BVD ont été rapportés initialement outre Atlantique (Etats-Unis d'Amérique - Canada) à partir de souches de type II et se présentaient sous formes d'épizooties, touchant des jeunes animaux mais également des adultes (Rebhun *et al.*, 1989).

En Europe des cas isolés de syndrome hémorragique ont été décrits par la suite et sont imputables à des souches de type I. Les symptômes sont similaires à ceux observés avec le virus BVD de type II (Collin 2000), mais il n'est pas possible de les reproduire par inoculation, contrairement à ceux engendrés par le virus de type II (Hamers *et al.*, 2000) .

Les signes cliniques et les lésions rapportés suite à l'infection par le BVD sont :

- épistaxis, leucopénie, fièvre, hémorragie dans de multiples organes (Figures 13, 14, 15 et 16), saignement aux points d'injection et de piqûre d'insecte, diarrhée hémorragique, mort (Walz *et al.*, 1999)
- dyspnée, lésions de pneumonie aiguë lors d'infection expérimentale par une souche de type 2 (Hamers *et al.*, 2000)

Cesbron *et al* (2007) rapportent également le cas d'un taurillon de 3 semaines présentant à la fois des signes de maladies des muqueuses et un syndrome hémorragique. Les signes rapportés sont repris dans le tableau 5.

Tableau 5: Signes cliniques et nécropsiques d'un IPI ayant déclenché une MM et un syndrome hémorragique.

<b>Signe d'appel</b>	- J0 Abattement anorexie hyperthermie - J2 Écoulement de sang au niveau du fourreau et de l'anus, coagulation lente au point d'injection - J5 multiples saignements sur des zones de piqûre d'insecte, et au niveau des orifices naturels
<b>Signes nécropsiques</b>	Ulcères en coup d'ongles sur la muqueuses de l'oesophage Pétéchies et suffusion sur de nombreux organes (diaphragme, rumen, mésentère, muqueuse vésicale, fourreau, ...)

### **Profil de coagulation**

Lors d'infection expérimentale avec le BVDV de type II, une thrombopénie sévère (5/6 animaux) à moins de 100 000 plaquettes / mm<sup>3</sup>, une leucopénie et une neutropénie (5/6 animaux) sont rapportées. Une anémie est retrouvée chez la moitié des animaux (3/6) au treizième jour après l'inoculation (Cranwell, 2004).

### **Lésions nécropsiques**

Les lésions retrouvées à l'autopsie sont des ulcères sur les muqueuses digestives, une déshydratation, des lésions hémorragiques sur des organes internes (Figure 10), des suffusions et des pétéchies (figures 11 et 12) (Cesbron *et al.*, 2007 ; Hamers *et al.*, 2000) .

Des lésions de pneumonie aiguë associée à de l'œdème et une hépatisation sont retrouvées chez tous les animaux euthanasiés suite l'infection expérimentale par le BVDV de type II (Hamers *et al.*, 2000).

Figure 10 : Volumineux hématomes sous capsulaires sur les deux reins chez un taurillon atteint de BVD. Photo : Nicol J-M



Figure 11 : Pétéchies diffuses sur la caillette chez ce même animal. Photo : Nicol J-M.



Figure 12 : Multiples pétéchies sur le caecum chez ce même animal. Photo : Nicol J-M.



- **Diagnostic**

### Recherche du BVD

Le gold standard pour la recherche du BVD est l'isolement sur culture cellulaire (Saliki et Dubovi, 2004). Les autres méthodes disponibles (RT-PCR, ELISA) seront développées plus amplement dans la troisième partie.

Dans les cas de BVD publiés, plusieurs méthodes sont utilisées pour identifier le virus du BVD (tableau 6).

Tableau 6 : Méthodes utilisées pour établir un diagnostic de BVD dans plusieurs études.

Nom de l'étude	Méthode de recherche de BVD
Cesbron <i>et al.</i> (2007) (un veau et un taurillon)	- anticorps anti-BVD : ELISA p80 (négative) - antigène BVDV : Elisa p80 (positive ou négative) - rT PCR sur leucocyte et rate (positive) - isolement sur culture cellulaire (positive)
Collin (2000) (un veau)	- antigène BVDV : Elisa p80 – p125 à partir des échantillons de rate - biotypage après isolement et culture cellulaire
Hamers <i>et al.</i> (2000) (seize veaux)	- antigène BVDV : Elisa p80 - recherche d'anticorps neutralisants dirigés contre les souches Osloss et CD87

- **Diagnostic différentiel**

De même que pour la PNB, le diagnostic différentiel comporte le déficit congénital en FXI, l'intoxication aux anti-vitamines K, la CIVD consécutive à une infection par des bactéries Gram – et l'infection par certaines souches de *E. coli* (Collin, 2000).

La PNB ne présente que peu d'intérêt dans l'établissement du diagnostic différentiel dans la mesure où le vaccin responsable ayant été retiré du marché en Europe, il ne devrait théoriquement plus y avoir de nouveaux cas.

- **Traitement**

Les traitements utilisés dans l'étude de Rebhun *et al.* (1989) sont similaires à ceux employés sur les veaux atteints de PNB, à savoir perfusion, transfusion, antibiothérapie en prévention d'une éventuelle sur-infection.

Il est possible de protéger les cheptels en les vaccinant. Les vaccins vivants contre le virus BVD de type 1 entraînent une protection croisée contre les souches de type II. Les cas rapportés en Europe chez les animaux vaccinés seraient dus à une absence de protection vaccinale lors de vaccination avec des vaccins inactivés ou à une durée de protection vaccinale trop courte.

Idéalement pour assurer la protection des cheptels, il est nécessaire de vacciner contre un large spectre de souches, afin de limiter la pression de sélection du virus. Par ailleurs si l'on utilise un vaccin inactivé de type II, il protège contre une exposition expérimentale à des virus de type II. En contre partie si le vaccin utilisé est de type 1, les vaccins sont à refaire plus fréquemment.

- **Pronostic**

Les épidémies causées par le virus de type II en Amérique du Nord peuvent être associées à une morbidité et une mortalité très importantes ; le taux de mortalité peut atteindre 30 % y compris chez les adultes (Hamers *et al.*, 2000). La mortalité est également importante avec les souches de type I (Cesbron *et al.*, 2007).