

DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE

La fréquence des affections de l'appareil urinaire des ruminants est difficile à estimer, peu de publications sont consacrées à son évaluation.

De rares données acquises auprès d'abattoirs comptabilisent les lésions rénales responsables de saisies d'organes ou de saisies totales lors de l'inspection des viandes, mais les chiffres obtenus ne reflètent pas la réelle prévalence des affections rénales. En effet, ne sont pris en compte que les animaux destinés à l'abattage donc apparemment cliniquement sains, et non les animaux malades ou morts de telles affections.

D'autres chiffres probablement plus proches de la réalité ont été obtenus auprès des universités vétérinaires de Géorgie et du Tennessee. Dans un article de synthèse sur les affections rénales des bovins [97], Fetcher rapporte 22 cas cliniques d'affection rénale aiguë sur 800 admissions en trois ans dans la première université, et 25 animaux avec des lésions rénales à l'autopsie (dont seulement 13 avaient été diagnostiquées ante-mortem) sur 640 admissions dans la deuxième. Ces chiffres datent des années 1980 et ont probablement évolué depuis, mais aucune étude ne précise la prévalence actuelle de telles affections chez les ruminants en général.

I. Les affections des reins et des uretères

Des études sur les affections rénales des bovins ont été menées grâce aux données d'inspection des viandes à l'abattoir. En 1983, une étude sur les maladies rénales des bovins observées dans un abattoir de Dublin [212] montre que sur les 4166 bovins abattus entre 1979 et 1980, les reins ont été saisis sur 173 carcasses pour cause de répugnance, soit 4,2% des animaux abattus. Les adultes sont plus atteints que les jeunes. La lésion la plus communément observée est la néphrite interstitielle localisée, suivie des kystes rénaux, de la lipofuscinose, de la pyélonéphrite, de l'amyloïdose, de la glomérulonéphrite et enfin de l'atrophie rénale.

Une étude plus ancienne réalisée par Amatredjo *et al.* en Australie en 1976 [9] a mis en évidence un taux de saisie des reins de 3,8% par an, en accord avec les observations de Monaghan et Hannan [212]. Cependant, leurs observations étaient axées sur la présence de signes de néphrite, dans l'optique d'une étude épidémiologique sur la leptospirose bovine. Par contre, Monaghan et Hannan rapportent que Zhirik a calculé en 1974 une fréquence de saisie de seulement 1,8% en Moldavie. Les données d'abattoir ne fournissent donc pas une estimation univoque et intemporelle de la fréquence de ces affections.

I. 1) Affections congénitales

La plupart des malformations congénitales de l'appareil urinaire des ruminants se manifestent tôt dans la vie de l'animal, cependant certaines affections peuvent passer cliniquement inaperçues jusqu'à l'âge adulte. Ces malformations congénitales, bien que beaucoup plus rares que les autres affections du système urinaire, doivent entrer dans le diagnostic différentiel d'un jeune animal présentant des signes d'affection rénale ou des mictions anormales [267].

Les malformations congénitales sont peu fréquentes chez les ovins [169]. Une étude réalisée en Australie par Dennis sur une période de 3 ans et publiée en 1974 [73] sur la mortalité périnatale de 4417 agneaux a mis en évidence 401 agneaux malformés, soit 9,1% de la population étudiée. Les malformations congénitales arrivent en troisième position des causes non infectieuses de mortalité néonatale, loin derrière la famine (46,4%) et les dystocies (18,5%), mais devant les prédateurs (2,7%), le froid (2,1%), un état pathologique (0,9%) et des déficits nutritionnels (0,5%). Cette étude, reprise en 1979 [74], a montré que 5,7% de ces malformations congénitales impliquaient le tractus urinaire seul (et 8% les tractus urinaire et génital), soit 23 cas ou 0,5% des pertes totales observées (0,7% pour les malformations à la fois urinaires et génitales) (Tableau 2). La plupart des agneaux atteints étaient mort-nés. Les mâles sont trois fois plus atteints que les femelles [74].

Toutefois, dans sa conclusion, l'auteur précise que l'incidence des malformations a été surestimée par la demande de présentation d'animaux malformés durant les deux dernières années de l'étude. Il évalue l'incidence réelle de ces malformations à 1% voire 2% des causes de mortalité néonatale.

Une étude sur trois ans, publiée en 1980, réalisée en Ecosse dans 10 élevages ovins par Johnston *et al.* [159] estime quant à elle que les défauts congénitaux sont une cause mineure de décès des agneaux. En effet, sur les 2205 agneaux morts dans ces élevages pendant la période d'étude, 26 présentaient des malformations congénitales, soit 1,18% des décès.

Tableau 2 : Malformations du tractus urinaire recensées sur 32 agneaux au cours de l'étude de Dennis [74].

Malformations	Nombre d'agneaux
Agénésie rénale	
- unilatérale	12
- bilatérale	1
Hydronéphrose	
- unilatérale	2
- bilatérale	2
Rein kystique	
- unilatéral	4
- bilatéral	2
Rein polykystique unilatéral	1
Dysgénésie rénale	
- unilatérale	5
- bilatérale	1
Persistance du canal de l'ouraue	1

La prévalence de telles affections chez les caprins n'est pas connue. Les publications à ce propos sont rares chez les caprins [169].

La découverte de malformations du tractus urinaire doit conduire le vétérinaire à examiner scrupuleusement les autres appareils. En effet, 73% des malformations uro-génitales congénitales chez l'agneau sont associées à des malformations d'autres organes [267]. Les néphropathies congénitales sont le plus fréquemment associées aux malformations génitales [20].

I. 1. a) Agénésie rénale

▪ Définition

L'agénésie rénale correspond à l'absence congénitale d'un ou des deux reins.

▪ Epidémiologie

Il s'agit de la néphropathie congénitale la plus observée dans l'espèce ovine avec 13 cas sur 30 agneaux atteints de néphropathies congénitales au cours de l'étude réalisée par Dennis [74] (Tableau 2). Elle est le plus fréquemment unilatérale, avec 12 cas d'agénésie unilatérale contre un cas d'agénésie rénale bilatérale dans cette même étude.

▪ Etiologie

L'agénésie rénale est associée à un défaut de développement du bourgeon urétérique (voir Première partie I. 1. c). En conséquence, l'induction de la différenciation du blastème métanéphrique, nécessaire à la formation des tubes rénaux, n'a pas lieu [199].

- Expression clinique

Les agneaux pourvus d'un seul rein peuvent vivre et croître, à condition que ce rein soit correctement fonctionnel, et bien qu'ils soient probablement plus sensibles au stress. Souvent il s'agit de découvertes d'abattoir [20].

Un cas d'agénésie rénale a été décrit par Höfliger en 1971 [139] sur une vache de race brune de 10 ans préparée pour une dissection pédagogique d'animal normal. Le rein droit était manquant. La dissection de la vache a révélé une hypertrophie compensatrice du rein gauche. La vache ne présentait pas de symptômes.

- Lésions

Concernant la vache de l'étude suisse [139], des modifications ont été notées dans la conformation abdominale, notamment au niveau de la disposition des lobes hépatiques, le processus caudé du lobe caudé n'ayant plus de rein droit en contact avec lui. La surrenale droite est présente donc des vaisseaux de petite taille quittent l'aorte à droite pour l'irriguer, mais l'artère et la veine rénales droites sont absentes, ainsi que l'uretère droit. L'artère rénale gauche est de taille importante. Le rein gauche présente une hypertrophie marquée. Il mesure 24 cm de long, ce qui reste inférieur à la limite supérieure normale (19 à 25 cm). Sa largeur est de 10,5 cm contre 7,6 cm chez une vache-témoin. Son épaisseur est de 9,8 cm contre 6,8 cm chez la vache-témoin. L'auteur précise que le trocart ruminal employé lors de la fixation des tissus sur animal debout a été mis en place plus précocement chez la vache étudiée et chez la vache-témoin, d'où un aplatissement du rein gauche de la vache-témoin par les gaz ruminiaux issus de la fermentation.

L'intérêt doit donc être davantage porté sur les masses rénales [139]. Le poids du rein gauche unique est de 1230g, contre 710g chez la vache témoin. Il est intéressant de noter que le poids global des reins chez un bovin se situe entre 1,2 et 1,5 kg, donc le rein gauche pèse à lui seul le poids de deux reins normaux. L'aspect de la surface du rein est fortement modifié. Les lobes du pôle crânial et de la partie caudo-médiale du rein sont de taille deux fois supérieure à la normale, et forment des bosses massives et bien délimitées entre elles.

L'uretère du rein hypertrophié est également anormal [139]. En le décrivant de sa partie distale vers sa partie proximale, on remarque plusieurs divisions. Il se divise d'abord en une branche latérale et une branche médiale. La branche latérale, de forme tubulaire, donne une branche crâniale qui draine la partie crâniale du rein, et une branche caudale qui draine la partie caudale du rein. La branche médiale est très dilatée et en forme d'ampoule, et donne elle-même une branche qui draine le pôle postérieur du rein et une autre qui s'infléchit médialement et donne de nombreuses ramifications.

Un autre cas d'agénésie rénale a été décrit en 1989 par Dunham *et al.* [86] chez un veau femelle de race Holstein, âgé d'un jour présenté initialement pour atrésie de l'anus. L'autopsie a révélé l'absence du rein, de l'uretère et de la surrenale du côté gauche. Le rein controlatéral était dysplasique. Le veau présentait par ailleurs des lésions utérines et intestinales.

I. 1. b) Fusion rénale (« Rein en fer à cheval »)

▪ Définition

La fusion rénale ou « rein en fer à cheval » est une anomalie du développement du tractus urinaire haut dans laquelle les pôles caudaux des deux reins sont liés par un isthme de parenchyme [157].

Dans une étude de Prieur et Dargatz [235], un veau de deux jours présentant des anomalies congénitales multiples présentait une fusion rénale au niveau des pôles crâniens.

▪ Epidémiologie

Cette affection est rare chez les bovins [157].

▪ Etiologie

Il s'agit d'une anomalie du développement. Au cours du développement normal des reins, le métanéphros migre crânialement depuis la région pelvienne jusqu'à sa position définitive, tout en effectuant une rotation de manière à ce que l'uretère prenne une orientation normale. Puis les reins se tournent de manière à ce que les uretères soient médiaux et les axes des reins divergent. Si les reins entrent en contact durant la rotation, ils peuvent fusionner, ce qui se produit en général entre les pôles caudaux [157].

▪ Expression clinique

Un cas de fusion rénale a été décrit chez un veau de 10 jours par Jeong *et al.* en 2003 [157]. Le veau était présenté pour imperforation anale, et suite à l'échec de la chirurgie l'autopsie a révélé de nombreuses malformations congénitales dont une fusion rénale et urétérale, et une communication recto-vésicale.

La fonction rénale n'est en général pas affectée chez les animaux à rein en fer à cheval, mais ces animaux sont davantage prédisposés à l'hydronéphrose.

▪ Lésions

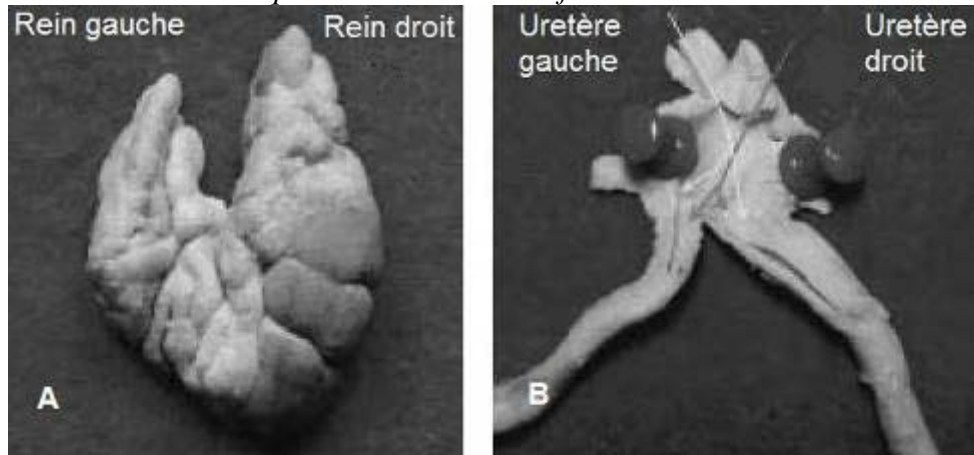
- **Macroscopiques :**

Le rein en fer à cheval se situe en région sous lombaire. Les reins sont asymétriques : le rein droit mesure 11 cm de long contre 7 cm pour le rein gauche. Le rein gauche et la moitié crâniale du rein droit sont petits et ont une surface rugueuse et ondulée avec une capsule fortement adhérente. Une discrète hydronéphrose concerne la partie crâniale du rein droit. Les trois lobules droits restants sont hypertrophiés [157].

Les hiles sont médiaux, et les uretères se situent caudalement à l'isthme. Les uretères sont fusionnés crânialement et bifurquent caudalement. L'isthme est constitué d'un lobule hyperplasique et d'un lobule hypoplasique (Photo 1) [157].

Photo 1: Rein en fer à cheval (d'après [157]).

*A : Les reins sont fusionnés par leur pôle caudal. Le rein gauche et la moitié crâniale du rein droit sont atrophiés et de surface ondulée. Les autres lobes du rein droit sont hypertrophiés ;
B : Les uretères sont fusionnés dans leur partie crâniale et bifurquent caudalement. Les lumières urétérales communiquent à l'endroit de la fusion.*



- Microscopiques :

Dans les lobules hypoplasiques, on observe une néphrite interstitielle. Le tissu interstitiel est infiltré par des cellules inflammatoires au niveau cortical et sous capsulaire. Plusieurs foyers de nécrose sont observés. Les tubules sont dilatés et remplis de cellules inflammatoires et de bactéries. L'isthme est constitué de parenchyme rénal. La séparation entre ses deux lobules est marquée par du tissu fibreux [157].

I. 1. c) Reins plurilobés chez les petits ruminants

▪ Définition

Si les reins sont physiologiquement plurilobés chez les bovins, la présence d'une telle lobation chez les petits ruminants correspond à une malformation congénitale. Chez les caprins et les ovins, le rein normal adulte est unipyramidal avec une crête rénale unique (voir II. 1).

▪ Epidémiologie

Cette malformation semble rare, compte-tenu de faible nombre de publications qui la décrivent [276].

▪ Etiologie

L'hypothèse avancée par les auteurs est la suivante [276]. Les tubes rénaux proviennent du bourgeon urétérique qui pénètre dans le blastème métanéphrique (voir I. 1). Les tubes collecteurs exercent ainsi une influence chimique qui induit la différenciation du tissu du blastème en néphrons. Il est possible que le lobe surnuméraire soit dû à un développement anormal à ce stade.

- Expression clinique

La chèvre décrite dans l'étude de Singh et Das [276] ne présentait pas de symptômes et sa malformation a fait l'objet d'une découverte fortuite à l'inspection post-mortem à l'abattoir.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

L'atteinte peut être uni- ou bilatérale. Le rein malformé peut être bilobé ou plurilobé. Dans le cas décrit par Singh et Das [276], seul le rein gauche est affecté et il est bilobé. Une fissure profonde partage le rein en deux lobes de même taille. Des bandes de collagène relient les deux parties au milieu en traversant la fissure. Une section sagittale du rein montre une médulla et une crête rénale toutes deux discontinues. Le bassinnet montre une zone de striction au niveau de la fissure mais il s'étend latéralement dans les deux lobes.

- **Microscopiques :**

L'observation de coupes histologiques montre que le lobe surnuméraire présente une majorité de tubes et de corpuscules non fonctionnels [276]. Les tubes rénaux manifestent différents stades d'atrophie menant à la formation de débris. Certains glomérules sont hyalinisés et la membrane basale est épaissie. Les cellules de la macula densa et les cellules mésangiales sont hyperplasiques dans certains corpuscules. Une infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel est notée. Celui-ci est chargé de fibres de collagène, surtout au niveau de la jonction cortico-médullaire. L'autre lobe rénal est normal.

I. 1. d) Dysgénésie ou dysplasie rénale

- Définition

La dysplasie rénale correspond à un développement désorganisé du parenchyme rénal dû à une différenciation anormale et se caractérise histologiquement par la persistance de structures anormales telles que du cartilage ou de l'os au sein du parenchyme (rare chez les animaux [289]), du mésenchyme indifférencié, des tubes collecteurs et des glomérules fœtaux ou immatures et une organisation lobaire anormale avec notamment un tissu interstitiel fibreux [300].

- Epidémiologie

La dysplasie rénale est plutôt bien documentée dans l'espèce ovine, mais les cas rapportés dans l'espèce bovine sont peu nombreux, cette maladie étant rare dans cette espèce [300].

- Etiologie

Une anomalie embryonnaire d'origine génétique est suspectée. Cependant cette maladie peut affecter les reins à tout stade de la néphrogénèse. C'est pourquoi Ushigaki *et al.* [300] suggèrent l'implication d'infections virales telles que le virus de la diarrhée virale bovine-

maladie des muqueuses (BVD-MD), ou une hypovitaminose A ou encore une occlusion mécanique des uretères chez le fœtus ou l'animal nouveau-né.

Dans l'étude de Dunham *et al.* [86], la dysplasie du rein droit est associée à de nombreuses autres malformations congénitales urogénitales et intestinales, notamment à l'agénésie du rein gauche et de son uretère. Aucun lien de ces anomalies avec le virus BVD-MD n'a jamais été décrit.

Partant de la constatation que la consanguinité favorise l'apparition de la maladie, Ohba *et al.* [216] rapportent dans une communication publiée en 2001 les résultats de l'analyse génétique des pédigrées de 78 bovins de race Noire Japonaise atteints. Plus de mille bovins ayant un lien de parenté avec les bovins atteints ont été étudiés génétiquement et cliniquement. L'étude a montré des résultats en concordance significative avec une transmission génétique autosomique récessive simple.

En 2005, Okada *et al.* [217] ont étudié 37 veaux de 2 à 65 mois d'âge, de race Noire Japonaise atteints d'une délétion sur le gène codant pour la Claudine-16. Ces veaux montrent notamment des lésions de dysplasie rénale, dues à un mauvais développement des néphrons. Cette maladie est transmise selon un mode autosomal récessif.

La pathogénie des lésions supputée par les auteurs est la suivante. La claudine-16 fait partie d'une famille de 18 protéines formant les jonctions serrées intercellulaires. Elle fait communiquer les cellules de l'épithélium tubulaire rénal entre elles tout en assurant l'étanchéité de cet épithélium. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'altération de ces protéines fragilise les jonctions intercellulaires, ayant pour conséquence une fuite du contenu liquidien tubulaire à travers l'épithélium. Ceci cause l'atrophie des tubules rénaux et l'inflammation du tissu interstitiel. Ainsi, les lésions primaires sont la dysplasie tubulaire rénale et la réduction du nombre de néphrons, tandis que les lésions secondaires sont la fibrose interstitielle et l'infiltration lymphocytaire.

Toutefois en 2007, Sugiyama *et al.* [289] rapportent les mêmes lésions qu'Okada *et al.* [217], mais sans déficience génétique en claudine-16. D'autres mécanismes doivent rester donc à explorer.

Concernant l'espèce ovine, une étude réalisée en 1993 par O'Toole *et al.* [220] décrit une dysplasie rénale survenue dans deux troupeaux anglais. La maladie semble être transmise selon un mode héréditaire autosomique dominant à pénétrance complète.

▪ Expression clinique

Le cas décrit par Dunham *et al.* [86] était présenté à un jour d'âge pour atrésie de l'anus. C'est au cours de l'examen nécropsique après l'échec de la chirurgie de l'anus que la découverte a eu lieu. Aucun symptôme urinaire n'avait été détecté.

Ushigaki *et al.* [300] ont étudié un cas de dysplasie rénale chez un bovin de race noire japonaise âgé de 6 jours. L'animal, outre le fait de présenter une hypoplasie de l'os maxillaire, avait pour seuls symptômes une insuffisance rénale, objectivée par une urémie et une créatinémie augmentées et une calcémie diminuée.

Dans l'étude d'Okada *et al.* [217], les veaux atteints de déficience en claudine-16 présentent une insuffisance rénale sévère (urée et créatinine sanguines élevées), des retards de croissance, une diarrhée incoercible et une prolifération exagérée des sabots (pour les plus jeunes animaux atteints).

Chez les agneaux atteints de dysplasie rénale dans l'étude d'O'Toole *et al.* [220] les signes cliniques décrits sont les suivants. Certains agneaux sont mort-nés, d'autres naissent faibles, d'autres encore naissent en bon état général, mais parfois avec une urémie élevée. Les agneaux nouveau-nés sont réticents à se lever ou à bouger, têtent faiblement et ont un poil humide. Les animaux nés avec des signes cliniques ne survivent pas. Ceux qui survivent croissent normalement.

▪ Lésions

Il est généralement admis que la présentation de la dysplasie (lésions observées) reflète l'étape de la néphrogenèse durant laquelle la lésion initiale a eu lieu [86]. Ainsi, une lésion survenue pendant l'organogenèse précoce aura pour conséquence une altération du développement du blastème et des conduits métanéphriques, conduisant à une métaplasie cartilagineuse, à la formation de conduits primitifs et à un développement anormal des néphrons.

- **Macroscopiques :**

Les reins atteints sont atrophiés (Photo 2) [86] [217] [300] dans le cas d'insuffisance rénale sévère [217]. Ils peuvent être de taille conforme aux normes [217]. Leur consistance est dure [86]. Le rein peut avoir une surface ondulée [86]. La capsule peut être fortement adhérente à la surface subcapsulaire, rugueuse, granuleuse [217] et cavitaire [86]. Le cortex rénal est décoloré [217] : il est jaunâtre [300] ou gris [86].

Photo 2 : Aspect macroscopique des reins dysplasiques du veau Noir Japonais (d'après [300])
Les reins sont nettement atrophiés et présentent de nombreux kystes dilatés de taille variée.



De nombreux kystes de 1 à 8 mm de diamètre sont parfois visibles, les plus grands étant remplis d'un liquide clair [300]. La jonction cortico-médullaire est presque indiscernable [86] [300]. Le cortex est composé de lobules atrophiés et de tailles variables (le parenchyme est aminci dans les cas d'insuffisance rénale sévère [217]) avec de larges calices blancs et fibreux

qui s'ouvrent sur un bassinnet dilaté et rempli de liquide. Le rapport cortico-médullaire est de $\frac{1}{4}$ [86].

La partie proximale de l'uretère est parfois dilatée sur les 8 premiers centimètres, avec un contenu liquidien et présente une zone de discontinuité atrésique avec la partie distale de l'uretère qui est atrophiée et non perméable. Des lésions intestinales et une dilatation utérine peuvent également être présentes [86].

Sugiyama *et al.* [289] ont décrit les lésions rénales de six bovins de race Noire Japonaise âgés de 28 à 59 mois, présentant une dysplasie rénale sans déficience en claudine-16 (quatre des six bovins sont homozygotes normaux et deux sont hétérozygotes). Macroscopiquement, les lésions ne sont pas différenciables de celles de bovins déficients en claudine-16.

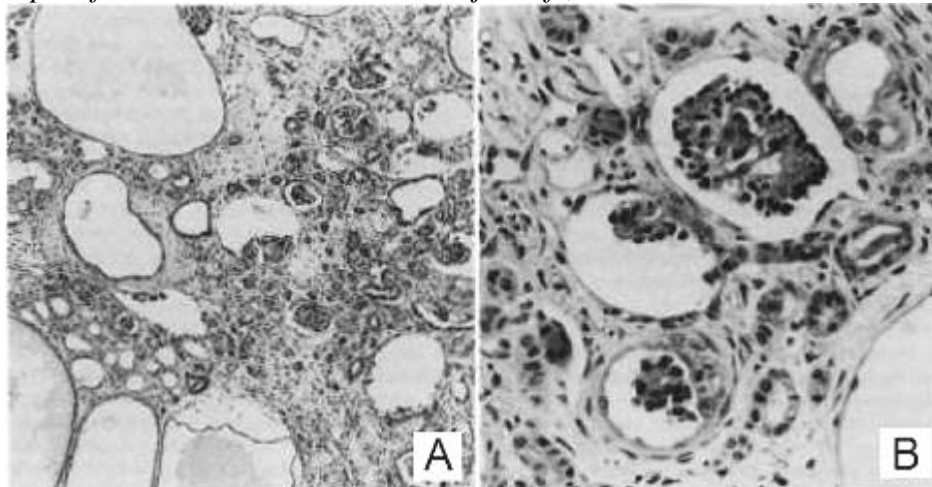
Dans l'étude ovine [220], les lésions se limitent à l'appareil urinaire. La plupart des agneaux affectés présentent des reins de petite taille (le poids équivaut à 11% du poids normal, leur longueur atteint 25% de la longueur normale, et le volume est égal à 10% des valeurs normales), pâles, et finement réticulés. Sur la surface de coupe, les reins sont tachetés par des cristaux d'oxalates. Plusieurs reins possèdent des kystes corticaux de 0,5 à 2mm de diamètre, une médulla petite et une dilatation pyélique. La vessie est absente chez la plupart des agneaux. Plus rarement, les reins peuvent être élargis avec de nombreux kystes liquidiens dans le cortex rénal, la médulla étant absente.

- Microscopiques :

Les reins du veau Noir Japonais [300] sont caractérisés par la présence d'un grand nombre de kystes de tailles variées, de mésoenchyme persistant, de petits canaux immatures, de tissu conjonctif prolifératif et de glomérules immatures (Photo 3). Le cas a été qualifié de « dysplasie rénale multikystique ».

Photo 3 : Lésions microscopiques de dysplasie rénale multikystique (d'après [300])

A : Kystes de dilatation irrégulière, glomérules atrophiés dans des capsules de Bowman kystiques, et prolifération modérée du tissu conjonctif ; B : Glomérules immatures.



L'examen microscopique du cortex rénal révèle des foyers multiples et discrets de tubules primitifs entourés par un stroma mésoenchymateux mou [86]. On note également de la

fibrose interstitielle multifocale [86] [217], et un infiltrat inflammatoire mononucléaire [86] ou lymphocytaire [217] est observé dans le stroma fibrotique.

Il a été observé un nombre réduit de glomérules dans les reins des animaux atteints par rapport aux témoins [217]. Certains sont atrophiés, d'autres sont hypertrophiés [217]. Des glomérules immatures sont présents [86] [217]. Des zones de sclérose sont observées au niveau des glomérules matures, avec des adhésions à la capsule de Bowman [86]. Au niveau des glomérules atrophiés, une fibrose périglomérulaire et un épaississement de la membrane basale sont observés [217]. Autour de ces glomérules, les tubes contournés proximaux présentent un rétrécissement de leur lumière et un épaississement de leur membrane basale [217]. Ces glomérules atrophiés se retrouvent plutôt dans le cortex périphérique [217].

Les glomérules hypertrophiés montrent une hypertrophie des touffes de capillaires par l'hyperplasie des cellules mésangiales [86] et de leur membrane basale [217]. De plus leur capsule de Bowman est dilatée [217]. De nombreux tubules alentours sont dilatés voire kystiques et bordés par un épithélium prismatique pseudo-stratifié très hyperplasique qui obstrue parfois leur lumière [86].

Okada *et al.* [217] ont défini un ensemble de trois lésions caractéristiques de la déficience en claudine-16 : 1) animaux nés avec un degré variable de maturation des glomérules ; 2) la taille des reins est normale dans le cas moyen mais diminuée dans les cas avancés à cause de l'atrophie du parenchyme et de la fibrose ; 3) les néphrons immatures tendent à être dégénérés et détruits tandis qu'on observe en contrepartie une hypertrophie compensatrice des glomérules matures.

Les six bovins non déficients en claudine-16 [289] montrent des lésions focales allongées parcourant le cortex rénal et s'achevant dans la zone externe de la médulla. Ces lésions comprennent des tubules immatures, de petits tubules de forme irrégulière avec un épaississement de la membrane basale, des cellules mésenchymateuses ressemblant à des fibroblastes dans le tissu interstitiel proéminent, des glomérules petits et atrophiés avec de la fibrose périglomérulaire et un épaississement de la membrane basale et enfin des glomérules immatures. Le nombre total de glomérules est significativement inférieur à la normale, et des glomérules hypertrophiés sont répartis dans le cortex rénal.

Finalement, les génotypes des animaux des deux études sont indistingables par le phénotype lésionnel [289]. Ces lésions amènent à une définition un peu plus précise des lésions de dysplasie rénale, qui sont caractérisées par : 1) des glomérules et des tubules immatures ; 2) une réduction du nombre de glomérules ; 3) une hypertrophie des glomérules ; 4) une atrophie tubulaire et glomérulaire accompagnée d'une fibrose interstitielle et d'une infiltration lymphocytaire ; 5) une dilatation kystique des tubules rénaux.

L'analyse microscopique des reins dysplasiques des agneaux [220] ne permet de distinguer que des tubes contournés proximaux et des tubes collecteurs. Les anses de Henlé, les tubes contournés distaux et la macula densa sont remplacés par des tubules faiblement différenciés (les cellules épithéliales ne présentent pas ou peu de microvillosités, et leur cytoplasme est pauvre en organites) avec une lumière collabée ou obstruée par des débris cellulaires. Les tubes contournés proximaux sont dilatés ou kystiques et bordés de cellules vacuolisées sous forme d'épithélium prismatique simple à stratifié. Les néphrons sont élargis avec une lumière plus ou moins occluse. Des inclusions cytoplasmiques rondes de 15 µm de

diamètre sont visibles dans l'épithélium tubulaire rénal et dans des cellules interstitielles. Des oxalates sont identifiés dans les lumières tubulaires. Les glomérules présentent peu de modifications, avec une dilatation des capsules de Bowman et un épaississement de la paroi de la capsule de Bowman.

- Diagnostic

La dysplasie rénale multikystique observée chez le bovin de l'étude d'Ushigaki *et al.* [300] et chez les agneaux de l'étude de O'Toole *et al.* [220] doit être distinguée des reins polykystiques. Les principales différences tiennent à la taille des reins : elle est diminuée en cas de dysplasie (et les reins peuvent être difformes) et augmentée en cas de reins polykystiques ; et à la composition tissulaire du rein : le rein dysplasique contient du mésenchyme persistant et des conduits métanéphriques immatures.

- Traitement et prévention

Le traitement n'est pas envisageable. En ce qui concerne l'étude menée sur les agneaux [220], le changement de bélier reproducteur a permis de stopper la production d'agneaux dysplasiques. Compte-tenu de l'origine génétique suspectée [217], il semble important pour prévenir la maladie de repérer les reproducteurs à l'origine d'animaux dysplasiques et de les écarter de la reproduction.

I. 1. e) Kystes rénaux et reins polykystiques

- Epidémiologie

Les kystes rénaux correspondent à la néphropathie congénitale la plus fréquente chez les bovins [97] et à la deuxième néphropathie congénitale en fréquence chez les ovins [74]. Dans l'étude de Dennis [74], quatre agneaux avaient deux reins kystiques, deux avaient un rein kystique, et un agneau avait un rein polykystique (sur 30 agneaux atteints de néphropathies congénitales) (Tableau 2).

La littérature ne documente que deux cas de reins polykystiques chez les caprins : un cas chez une chèvre Nubienne étudié par Krotec *et al.* [174] en 1996 et un cas chez une chèvre pygmée relaté par Newman *et al.* [215] en 2000. Un cas survenu en 2004 chez un cerf de Virginie est décrit par Palmer et Carpenter [222].

- Etiologie

La maladie résulte soit d'une incapacité des néphrons en développement à joindre leur tube collecteur, soit de la formation de kystes dans les néphrons rudimentaires. La formation de kystes provient de l'accumulation d'urine dans les néphrons qui sont isolés de leur système de tubes collecteurs [199].

La PKD (maladie polykystique rénale) chez les ovins est une maladie héréditaire. Une étude de Johnstone *et al.* [160] publiée en 2005 s'intéresse au mode de transmission de la maladie dans une race de moutons néo-zélandaise. L'étude concerne deux élevages connus pour avoir une haute prévalence de PKD, où sont réalisés des accouplements programmés

pendant deux ans. Les résultats obtenus sont en accord avec une transmission autosomale récessive.

Au cours de cette étude, les reins, le foie, le pancréas et l'épididyme sont atteints.

La mutation impliquée est supposée affecter un gène dont le produit agit sur un segment du système mésonéphrique durant le développement embryonnaire. En effet, les tissus rénaux atteints dérivent des tubes métanéphriques et du conduit mésonéphrique, tandis que l'épididyme dérive des tubes excréteurs et des tubes collecteurs du glomérule embryonnaire géant du mésonéphros antérieur. L'atteinte du foie et du pancréas, deux organes dérivant de l'endoderme et trouvés également kystiques, conduit à l'hypothèse d'une altération, pendant la période embryonnaire, du conduit à l'origine de l'ampoule commune des conduits pancréatique et cholédoque reliant les deux organes au duodénum [160].

La PKD existe chez l'homme sous la forme autosomique récessive (ARPKD) engendrant des enfants mort-nés ou décédés durant les premières semaines de vie, et sous la forme autosomique dominante (ADPKD), retrouvée chez l'adulte et d'évolution plus lente [222]. La forme animale ressemble à l'ARPKD. Les hommes affectés par l'ARPKD ont une mutation dans le gène nommé « rein polykystique et maladie hépatique-1 ». Ce gène code pour une protéine, la fibrocystine ou polyductine, exprimée dans les reins, le foie et le pancréas adultes et fœtaux et qui serait probablement un récepteur liant une protéine impliquée dans la différenciation des canaux collecteurs et biliaires [222].

▪ Expression clinique

Les animaux présentant des kystes volumineux peu nombreux atteignent l'âge adulte généralement sans signes cliniques. Il s'agit alors de découvertes fortuites à l'abattoir ou l'autopsie. L'étude de Monaghan et Hannan [212] sur les maladies rénales vues à l'abattoir de Dublin a ainsi mis en évidence 45 cas de reins kystiques (23 vaches de plus de 3 ans, 19 bœufs et 3 génisses de 2 ou 3 ans) sur les 4166 bovins abattus (26% des 173 reins saisis pour répugnance).

Les veaux et agneaux à reins polykystiques sont mort-nés ou meurent peu de temps après la naissance [97] [160]. Un cas de PKD est décrit par Palmer et Carpenter [222] concernant un cervidé. Le faon malade était mort-né. Cependant un bœuf de 3 ans a présenté un rein polykystique à l'inspection post-mortem à l'abattoir de Dublin [212]. La PKD ovine correspondant à des agneaux homozygotes mutés est une maladie létale [160]. Pourtant, quatre cas ont fait l'objet de découvertes fortuites à l'abattoir. Johnstone *et al.* [160] suggèrent alors l'existence d'une autre mutation du même gène, moins grave, ou de l'implication supplémentaire de gènes secondaires ou encore de la responsabilité d'une autre mutation sur un autre gène dont le mode de transmission différerait du premier.

Les agneaux atteints présentent une distension abdominale et de gros reins sont palpables et apparaissent parfois comme un renflement dans les flancs.

L'étude de Krotec *et al.* [174] sur une chèvre nubienne âgée de 3 semaines présentée pour dépression, retard de croissance, distension abdominale progressive et stéatorrhée a mis en évidence une masse pendulaire en région abdominale ventrale crâniale. Les analyses de laboratoire (numération formule sanguine, concentration sérique en protéines et ammoniac) ne révèlent pas d'anomalies.

Newman *et al.* [215] ont quant à eux étudié le cas d'un chevreau Pygmée mâle d'un mois. Il présentait une distension abdominale progressive depuis la naissance, de l'hématurie depuis une semaine, des selles molles en faible quantité depuis 3 jours. Le chevreau est vif, alerte, et sensible aux stimuli extérieurs. Une hyperthermie, une tachycardie et une tachypnée sont notées. L'abdomen est tendu, rond et douloureux à la palpation. Une masse abdominale crâniale est palpée. Une toux et des bruits inspiratoires augmentés sont rapportés.

Les analyses réalisées (numération formule sanguine, biochimie sanguine, analyse d'urine, radiographies et échographie abdominales) ont révélé une anémie, une leucocytose avec légère neutrophilie, une augmentation de la bilirubine et de l'urée sanguines, une diminution en protéines totales, albumine, sodium, magnésium et aspartate transaminase sanguins. L'urine obtenue par miction spontanée est trouble, jaune, isosthénurique, hématurique et légèrement protéinurique. Des leucocytes et des érythrocytes sont visibles par analyse du culot urinaire. Aucune infection n'est mise en évidence. Les radiographies et l'échographie révèlent une rénomégalie avec hydronéphrose bilatérale.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Les kystes peuvent apparaître volumineux et peu nombreux ou petits et multiples. Ils ont une capsule lisse et sont remplis d'un liquide pâle. Les nombreux petits kystes des reins polykystiques leur confèrent une apparence spongieuse (Photo 4), avec une augmentation de volume prononcée par rapport à un rein normal [169]. Ils doivent être distingués des kystes acquis suite à une obstruction des voies urinaires au niveau tubulaire ou urétéral.

Chez les agneaux atteints de PKD [160], les reins sont de hypertrophiés (35 à 140mm de long) (Photo 5). La capsule rénale est tendue. Le parenchyme a une consistance ferme à cause des multiples kystes de 1 à 5 mm de diamètre remplis de liquide. Ces kystes sont visibles à travers la capsule et sur la surface de coupe (Photo 6). En région médullaire, ils sont plutôt fusiformes. Le bassinet et les calices sont présents, bien qu'imparfaitement formés. Concernant la vessie, elle apparaît comme une structure tubulaire cylindrique de faible diamètre, avec une surface séreuse sans plis. Il n'y a pas d'urine dedans.

Photo 4 : Coupe d'un rein polykystique d'un faon atteint de PKD (d'après [222])

Le rein est hypertrophié, avec de nombreux kystes de formes et de tailles variées.

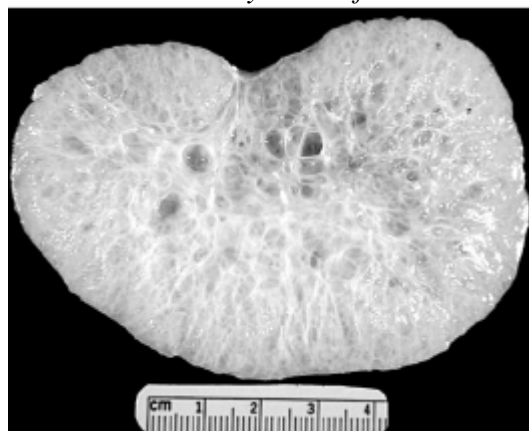


Photo 5 : Reins hypertrophiés chez un agneau atteint de polykystose rénale (d'après [160])

La paroi abdominale a été enlevée et les intestins refoulés sur la gauche de l'animal. Les reins sont indiqués par les flèches.

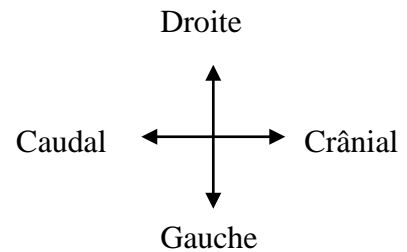
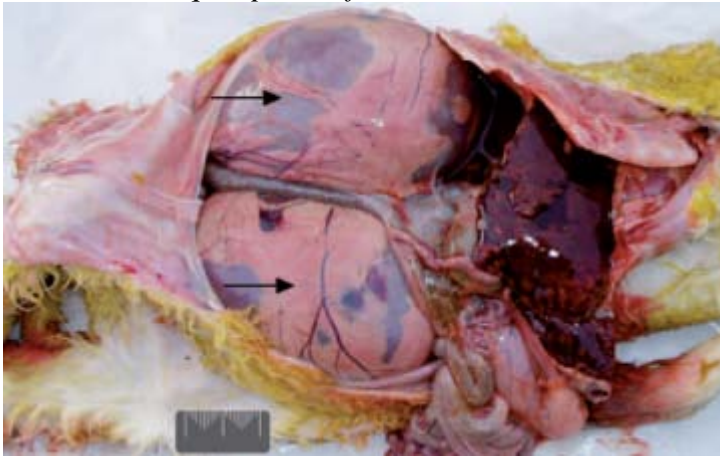


Photo 6 : Coupe transversale en région hilare de rein polykystique d'agneau (d'après [160]).

Les nombreux kystes font protrusion au niveau de la surface de coupe et font disparaître la jonction cortico-médullaire et la démarcation entre les papilles rénales. On reconnaît un bassinnet rudimentaire. Sur la photo en haut à gauche, prise à la même échelle (barre=2cm), la jonction cortico-médullaire est encore visible, bien que l'architecture de la région du bassinnet soit complètement remaniée.



Les lésions autres que rénales incluent des modifications du foie, du pancréas et de l'épididyme. La surface du foie apparaît dépolie et parcourue de cordons fibreux. Les conduits biliaires et le conduit cholédoque sont dilatés. Le pancréas est très altéré. Les conduits pancréatiques sont dilatés et forment un réseau dans le pancréas, modifiant l'aspect lobulé de l'organe. L'épididyme est kystique [160].

Dans l'étude de Krotec *et al.* [174], l'autopsie de la chèvre montre un foie et un pancréas de taille augmentée, avec présence de kystes de diamètre supérieur à 1 cm et 0,5 cm respectivement. Les reins ne présentent pas d'anomalies macroscopiques.

Au contraire, dans l'étude de Newman *et al.* [215], les reins sont gros, brun pâle, et présentent une hydronéphrose bilatérale apparaissant à la section. Le parenchyme est boursoufflé et un exsudat transparent en exsude. Les tubules corticaux sont soulignés par la dilatation kystique. La vessie est peu remplie. Le foie est jaune pâle et présente à sa surface des taches brunes coalescentes de 0,5 à 1cm de diamètre. Les conduits biliaires sont dilatés et contiennent de la bile. Ils sont accentués par la présence de tissu blanc et ferme au sein du parenchyme. Aucune lésion pancréatique n'est notée.

- Microscopiques :

Dans l'étude de Johnstone sur les agneaux [160], l'architecture rénale est déformée par les tubules kystiques. Ces kystes forment des alvéoles bordés par des cellules cubiques. Ils sont séparés par des quantités variables de stroma interstitiel qui forme des trabécules étroites dans lesquels des tubules sains et des glomérules et tubules immatures sont identifiés. Les kystes sont plutôt concentrés en zone corticale et s'étendent profondément dans la médulla, où ils sont bordés par un épithélium plus semblable à celui des canaux collecteurs normaux. Les reins du faon [222] présentent ces mêmes lésions.

Des kystes sont observés dans le foie et le pancréas. Leurs structures microscopiques sont nettement altérées par la présence de ces kystes et la dilatation des voies biliaires et pancréatiques. La lumière de l'épididyme est distendue et remplie de liquide [160].

Dans l'étude de Krotec *et al.* [174], le foie de la chèvre contient de multiples structures kystiques qui élargissent les espaces-porte, et sont ceints par un épithélium prismatique et des cellules caliciformes. Les kystes forment un réseau et sont bordés par un tissu conjonctif contenant des infiltrats légers à modérés de lymphocytes, macrophages et neutrophiles. Le pancréas contient de nombreux conduits dilatés bordés par un épithélium prismatique et des cellules caliciformes.

Concernant le cortex rénal, il comprend des colonnes de tubules dilatés, légèrement tortueux qui s'étendent du cortex subcapsulaire à la jonction cortico-médullaire. Les tubules collecteurs allant de la jonction cortico-médullaire à l'épithélium pyélique présentent une dilatation kystique nette. Les glomérules et les tubules proximaux ne sont pas atteints [174].

Dans l'étude de Newman *et al.* [215], les lésions les plus importantes sont retrouvées dans le foie et les reins. Les tubules rénaux corticomédullaires et médullaires sont dilatés et bordés par un épithélium prismatique épaissi. Le tissu interstitiel rénal est œdémateux par endroits et contient des fibroblastes réactifs et du tissu conjonctif fibreux et œdémateux. Les glomérules et les tubules proximaux ne présentent pas d'anomalies.

Les lésions hépatiques sont des conduits biliaires bordés par un épithélium prismatique et des cellules caliciformes. Les conduits montrent en section des projections papillaires dans leur lumière et un tissu conjonctif fibreux environnant augmenté, avec des fibroblastes réactifs et des infiltrats lymphocytaires. Les espaces-porte sont étroits à cause de l'atrophie parenchymateuse. Des plages de nécrose hépatique sont identifiées [215].

- Traitement

Dans le cas de kystes rénaux, si les adultes atteints présentent des signes cliniques de douleur abdominale, distension de l'abdomen, hématurie et insuffisance rénale progressive, une néphrectomie unilatérale peut être envisagée [97] à la condition expresse que le rein controlatéral soit suffisamment fonctionnel.

I. 1. f) Hydronéphrose

Pour les généralités concernant l'hydronéphrose, se référer au paragraphe I. 5. b). Seules les particularités de l'hydronéphrose congénitale sont abordées ci-dessous.

- Définition

Il s'agit du remplacement du tissu rénal par un kyste rempli de liquide [181].

- Epidémiologie

Cette affection touche davantage les ovins [181].

- Etiologie

La cause la plus probable est une obstruction de l'uretère (ou une obstruction dans le système de conduits) qui conduit à une rétention d'urine dans le rein. Cela cause une destruction du tissu rénal par la toxicité et la pression de l'urine. L'hydronéphrose survient souvent suite à une malformation de l'uretère qui empêche son ouverture vers la vessie. Une autre cause envisagée serait le défaut d'abouchement des tubes des néphrons avec les tubes collecteurs, extrémités terminales du bourgeon urétérique [181].

I. 1. g) Oxalose rénale néonatale

- Définition

L'oxalose rénale correspond à l'accumulation de cristaux d'oxalates dans les reins. Elle est due à un déficit dans la phase d'excrétion du métabolisme des oxalates [116].

- Epidémiologie

En 1974, Schiefer et Moffatt [264] ont étudié l'association entre avortements bovins et oxalose rénale sur 1509 fœtus. La prévalence de cristaux d'oxalates dans les reins obtenus de 545 des 1509 avortons est de 47,2% (257 fœtus atteints). De plus, les cristaux d'oxalates ont été retrouvés dans les reins de 27 veaux nouveau-nés sur 121 cas de morts néonatales entre un et 30 jours (22,3%). Seuls deux cas parmi ces veaux ont présenté de tels cristaux après l'âge de 2 semaines et demie. Parmi les causes infectieuses d'avortement pour lesquelles des reins fœtaux ont pu être analysés, l'oxalose rénale a été identifiée dans 29 avortements bactériens sur 54, 14 avortements sur 73 dus à l'IBR, 4 sur 10 dus au PI₃ et 7 sur 26 avortements mycotiques. Parmi les causes non infectieuses d'avortement, les cristaux d'oxalates ont été

retrouvés dans 2 cas sur 6 cas de gémellité, 18 sur 27 cas d'anomalies congénitales, et 175 sur 328 (53,3%) avortements d'origine indéterminée.

L'oxalose rénale semble donc associée en particulier aux avortements d'origine indéterminée, aux malformations congénitales et aux avortements de cause bactérienne.

Gopal, Liepold et Cook [116] ont réalisé en 1978 une étude sur 142 veaux morts en périodes pré- et périnatales. Les reins des spécimens ont été étudiés macroscopiquement et microscopiquement. L'étude a révélé que 56 des 142 veaux (39%) avaient des cristaux d'oxalates. Parmi eux, 34 présentaient d'autres anomalies congénitales (6 animaux sur 10), seules ou multiples. Les malformations congénitales le plus souvent rencontrées seules avec l'oxalose rénale sont l'atélectasie pulmonaire (4/34), l'hydrocéphalie (4/34) et la surdité (3/34). Douze animaux sur 34 ont des malformations multiples, l'association la plus courante étant l'arthrogrypose-palatoschisis-scoliose.

L'oxalose rénale est donc associée à la présence d'autres anomalies congénitales.

▪ Etiologie

Chez les herbivores domestiques, l'oxalose rénale a pour causes une ingestion excessive d'oxalates dans les plantes, un dysfonctionnement rénal secondaire à une lésion, une intoxication à l'éthylène glycol, ou un défaut du métabolisme [116] (voir I. 6. a)

Schiefer et Moffatt [264] ont montré en 1974 une association entre une hépatopathie et l'oxalose rénale chez des fœtus bovins issus d'avortements. L'étude porte sur 539 avortements. Vingt-deux des avortons présentent un foie hypertrophié, pâle et bosselé. Aucun agent pathogène n'a été identifié. Parmi ces avortons, 21 présentent une oxalose rénale. Chez les autres avortons sans hépatopathie, 119 présentent une oxalose. L'auteur suppose que des anomalies vasculaires comme une sténose de l'aorte peuvent avoir causé les lésions hépatiques. Il place l'oxalose rénale comme une prédisposition potentielle à ces anomalies vasculaires. Toutefois l'origine de l'oxalose n'est pas expliquée.

La question qui se pose est la possibilité pour les oxalates de traverser la barrière placentaire pour atteindre les reins fœtaux suite à l'ingestion par la mère durant la gestation.

En 1976, une étude de Schieffer, Hewitt et Milligan [265] a donné des résultats intéressants sur le sujet. L'essai a été réalisé sur des brebis gestantes. Trois groupes de brebis ont été formés : un groupe recevant de faibles quantités d'acide oxalique (6g par animal par jour), un groupe recevant de fortes quantités d'acide oxalique (12g par animal par jour) et un groupe témoin. Dans chaque groupe recevant de l'acide oxalique, trois groupes sont formés : un groupe en reçoit du début de la gestation au 76^{ème} jour, un groupe du 76^{ème} jour au part et un groupe du début à la fin de la gestation. Les résultats concernant l'oxalose rénale sont les suivants. Aucun avortement ni malformations ne sont apparus. Deux des 5 agneaux nés de mères nourries avec de faibles quantités d'acide oxalique du 76^{ème} au dernier jour ont eu des cristaux d'oxalate, ainsi que quatre des six agneaux du groupe équivalent à haut niveau d'acide oxalique. Dans les groupes ayant reçu de l'acide oxalique durant toute la gestation, deux agneaux sont positifs dans le lot d'acide oxalique en faible quantité et 4 agneaux sont positifs dans le lot nourri avec de fortes quantités d'acide oxalique.

Cette étude suggère que les oxalates ont traversé la barrière placentaire, à des degrés divers selon la quantité administrée aux mères. L'absence d'avortements ou de malformations peut s'expliquer par une sensibilité différente des ovins à la toxicité des oxalates par rapport aux bovins, par l'utilisation de sels d'oxalates inadaptés à l'étude, ou par une dose expérimentale trop faible pour provoquer de tels effets. De plus il est à noter que les animaux recevaient une alimentation de bonne qualité minérale, avec un apport suffisant en eau, conditions peu favorables à l'apparition de cristaux. La dernière hypothèse avancée est l'absence de sensibilité du fœtus aux oxalates présents dans la nourriture maternelle, avec production endogène de cristaux d'oxalates, selon un mécanisme non élucidé.

Seize ans plus tard, Rhyan *et al.* [243] ont étudié cinq veaux de la race américaine Beefmaster atteints d'oxalose rénale. Ces veaux étaient de race pure, provenaient de troupeaux différents du sud-est et du nord-est des Etats-Unis, et étaient issus de parents sains. Les rations alimentaires des différents troupeaux sont différentes et aucune exposition à des oxalates exogènes n'est rapportée. Tous ces éléments sont en faveur d'un défaut métabolique héréditaire rare, transmis selon un mode autosomique récessif. Il s'agirait donc d'une hyperoxalurie primaire.

L'hyperoxalurie primaire désigne les anomalies héréditaires du métabolisme aboutissant à une oxalose rénale sévère engendrant la mort par insuffisance rénale. Elle est décrite chez l'homme sous deux à trois formes (type I : déficit en alanine-glyoxylate-aminotransférase hépatique ; type II : déficit en D-glycérate déshydrogénase ; voire type III : défaut d'absorption des oxalates) et correspond à une anomalie héréditaire autosomique récessive du métabolisme du glyoxylate [243].

- Expression clinique

Les symptômes présents chez les cinq veaux de l'étude de Rhyan *et al.* [243] sont les suivants. Les veaux sont âgés de 2 jours à un mois. Les symptômes communs sont une léthargie, une faiblesse musculaire, une déshydratation, une anorexie et de la diarrhée. Deux veaux présentent une alopecie de la tête, l'un d'eux est alopecique des membres également. Les cinq veaux sont morts suite à leur admission dans la structure de soins.

- Examens complémentaires

Des analyses sanguines sont réalisées sur les cinq veaux [243]. L'un d'eux montre une leucocytose neutrophilique, un est anémique avec un nombre de globules blancs normal. Deux veaux sont hypocalcémiques, hyperphosphatémiques, et ont des concentrations en urée et créatinine sanguines augmentées. L'un de ces deux veaux a des activités d'aspartate transaminase et de créatinine kinase élevée, une hyperbilirubinémie, une hypoglobulinémie, une hyponatrémie, une hypochlorémie, une concentration en CO₂ basse et un trou anionique élevé. Les concentrations en urée, créatinine, phosphore et le trou anionique sont compatibles avec une maladie rénale en fin d'évolution. L'hypocalcémie serait due à une chélation du calcium sanguin par les oxalates.

L'urine des deux veaux est acide et contient des protéines, du glucose et du sang. Le culot contient des cellules blanches, des cylindres et quelques cristaux de carbonate ou amorphes, mais pas de cristaux d'oxalates.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Elles se limitent aux lésions rénales [243]. Les reins sont pâles et durs. Les médullaires rénales sont fines et les calices sont dilatés et contiennent de nombreux calculs granuleux, petits et jaunes pâles.

- **Microscopiques :**

Elles sont communes aux cinq veaux [243] et ne concernent que les reins. Les calices sont dilatés, le parenchyme médullaire est moins important que la normale. La plupart des tubules rénaux corticaux et médullaires sont fortement distendus et contiennent des débris cristallins biréfringents, correspondant à des cristaux d'oxalates de calcium (technique de Pizzolato). Par endroits, l'épithélium tubulaire est vacuolisé, parois dégénéré voire absent autour des cristaux d'oxalate. On remarque une hyperplasie focale légère à modérée de cet épithélium. Des cristaux sont également retrouvés dans le tissu interstitiel fibrosé et dans le cytoplasme des cellules épithéliales.

- Diagnostic

Dans l'étude de Rhyan *et al.* [243], l'insuffisance rénale caractérisée par l'abattement, la déshydratation, l'anorexie et la diarrhée chez des animaux nouveau-nés et par les analyses biochimiques sanguines sont les seuls signes qui peuvent évoquer la maladie. L'observation histologique de cristaux rénaux d'oxalates de calcium confirme le diagnostic d'oxalose rénale. La technique décrite par Pizzolato [230] permet d'identifier ces cristaux : ils donnent une réponse négative à la réaction de von Kossa mais noircissent par traitement avec une solution de nitrate d'argent dans du peroxyde d'hydrogène concentré. Ce test semble assez spécifique pour les cristaux d'oxalate de calcium, les autres cristaux donnant une réponse négative à la réaction de von Kossa ne réagissant pas avec cette solution.

- Traitement

Les déficits en enzymes hépatiques de l'hyperoxalurie de type I chez l'homme sont traités par une greffe de foie [68]. Aujourd'hui, les avancées scientifiques ont permis d'identifier avec précision les mutations génétiques responsables de l'hyperoxalurie de type I, et donc de tenter le développement d'un traitement qui ciblerait spécifiquement les effets de ces mutations [69]. De tels traitements ne sont pas accessibles aux animaux de rente.

I. 1. h) β -mannosidose

- Définition

La β -mannosidose caprine a été identifiée pour la première fois sur des chèvres nubiennes (variété de chèvres domestiques) par Jones et Dawson en 1981 [162]. L'affection a été identifiée chez des bovins de race Salers en Amérique du Nord et en Nouvelle Zélande au début des années 1990. Chez les bovins, elle est phénotypiquement proche de l' α -mannosidose, maladie autosomique récessive très anciennement décrite dans la littérature, qui affecte les bovins de race Angus et apparentés, et a été décrite chez des bovins Galloway [92].

Il s'agit d'un déficit congénital héréditaire autosomal récessif en β -mannosidase lysosomale, qui est l'hydrolase de la dernière étape du catabolisme glycoprotéique. Cela conduit à une accumulation de di- et tri- saccharides dans les cellules du cerveau et des reins [189].

- Epidémiologie

Une étude de dosage de l' β -mannosidase chez 1494 bovins Salers a montré 23% des bovins porteurs de la mutation [49].

- Expression clinique

Chez les caprins et les bovins, les symptômes nerveux sont les seuls éléments du tableau clinique. Toutes les données bibliographiques s'accordent sur un même schéma de symptômes [49] [130] [175] [1]. Une étude de Kumar *et al.* [175] sur dix chevreaux atteints vise à définir la présentation clinique de la maladie. Une étude de Bryan *et al.* [49] sur 14 veaux de race Salers atteints de β -mannosidose a montré des signes cliniques similaires. La maladie concerne des animaux à la naissance et se manifeste par les signes suivants : un décubitus latéral dont le relever est impossible, des tremblements intentionnels modérés à marqués [49] [175], possibilité d'obtenir des mouvements volontaires normaux sur les postérieurs [49], des mouvements incontrôlés de balancements de la tête, de discrets tremblements de la tête intensifiés lors de tentatives de relever, parfois un opisthotonos [49], des mouvements oculaires semblables à du nystagmus [49] [175] avec rotation ventro-médiale des yeux [49], une réduction de la fente palpébrale [49], un réflexe palpébral présent mais une réaction de clignement à la menace absente [49], une surdité [175], un syndrome de Horner bilatéral [175], des contractures des carpes, une hyperextension des articulations des postérieurs, une peau épaissie [175], un crâne en forme de dôme [49] [175] et un discret brachygnathisme supérieur [49].

Les contractures du carpe se sont révélées beaucoup moins fréquentes chez les veaux par rapport aux chevreaux (un seul veau sur 14 atteint).

L'électro-encéphalogramme n'a pas révélé d'anomalies sur les trois chevreaux testés, et les radiographies du crâne et des os longs n'ont pas révélé de lésions expliquant les symptômes.

Dans une étude de Healy *et al.* [130] en 1991 sur 9 veaux Salers atteints, un veau était capable de marcher, et certains répondaient à des stimuli visuels ou auditifs. Les réflexes patellaire, périnéal, de succion, et de flexion (à la douleur) sont préservés.

L'issue est toujours fatale, et accélérée par l'absence de soins intensifs [175].

- Examens complémentaires

Les analyses de laboratoire sur les caprins atteints [175] (hématologie, dosage de la triiodothyronine et de la thyroxine, biochimie sanguine) ne révèlent pas d'anomalies autres que l'augmentation considérable de la concentration en phosphatases alcalines sur un des animaux. L'analyse d'urine révèle une excrétion massive de glucides, riche en mannose et N-acétylglucosamine.

Malgré les lésions rénales observées, aucune répercussion sur la fonction rénale n'a été mise en évidence par les différentes études.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Les veaux étudiés [49] ont tous des reins de taille nettement augmentée et de couleur vert pâle. Le cortex rénal est hypertrophié et vert pâle. De petits kystes rénaux de 0,2 à 1 cm de diamètre, remplis de liquide et répartis au hasard dans le rein peuvent être rarement observés. Le poids des reins est 3,6 fois plus élevé que des reins normaux au même âge.

Les lésions autres que rénales consistent en une thyromégalie et un foie jaunâtre et friable aux bords arrondis. Le cerveau est mou et blanc terne. Une discrète hydrocéphalie dilate les ventricules latéraux. On constate une perte marquée de substance blanche cérébrale et cérébelleuse, avec démarcation peu marquée entre substance blanche et substance grise et effondrement des gyri cérébraux. Les gyri persistants ont une substance blanche apparaissant grise et gélatineuse et réduite en largeur. L'aspect du cerveau est en partie dû à un déficit en myéline [49].

Les lésions rénales macroscopiques ne sont pas décrites chez les caprins. L'hydrocéphalie marquée par une dilatation importante des ventricules cérébraux et une diminution de la substance blanche due à un déficit en myéline est rapportée par Kumar *et al.* [175].

- **Microscopiques :**

L'observation microscopique la plus remarquable est la vacuolisation importante du cytoplasme de multiples types cellulaires [49] [189]: neurones, cellules folliculaires thyroïdiennes et macrophages dans les tissus lymphoïdes (thymus, rate, nœuds lymphatiques mésentériques et plaques de Peyer jéjunales). Healy *et al.* [130] ont noté de plus une vacuolisation du cytoplasme des cellules épithéliales pancréatiques.

Au niveau rénal, la plupart des cellules épithéliales des tubules corticaux ont un cytoplasme vacuolisé avec plus ou moins de vacuoles de diamètres divers. Les cellules épithéliales des tubules contournés proximaux et distaux ont montré des vacuoles petites et multiples, de centre clair et de contours flous. Les vacuoles peuvent fusionner et distordre les contours cellulaires mais la forme du noyau n'est pas affectée. Les cellules épithéliales de la capsule de Bowman sont occasionnellement vacuolisées. Les cellules épithéliales des tubules médullaires ont aussi une vacuolisation cytoplasmique, mais elle est beaucoup moins prononcée que dans le cortex. Les cellules endothéliales du rein sont parfois vacuolisées [49].

I. 1. i) Glomérulonéphrite mésangiocapillaire

Les glomérulonéphrites des ruminants sont abordées plus loin, et sont classiquement des affections secondaires à un foyer inflammatoire (voir I. 4. a). Il s'agit ici d'une forme particulière qui atteint les agneaux de race Landrace-Finois. Ses spécificités sont traitées dans ce paragraphe.

- Définition

La glomérulonéphrite mésangiocapillaire désigne une atteinte congénitale d'agneaux de race pure Landrace-Finnois [169] [267].

- Epidémiologie

La maladie a été mise en évidence par Angus *et al.* [169] en 1973 dans un groupe d'ovins de race Landrace-Finnois appartenant au Moredun Research Institute en Ecosse. En 1979, Angus et Gardiner [17] ont mis en évidence l'affection sur deux agneaux issus du croisement de brebis de race Landrace-Finnois avec des béliers de race Dorset, donc l'affection n'est pas limitée à un seul groupe d'ovins d'une seule race.

L'étude des produits issus des accouplements dans le lot de moutons de Moredun a montré l'existence de béliers « transmetteurs » et de brebis « à risque », c'est-à-dire ayant déjà donné naissance à des agneaux atteints. Concernant les animaux à l'origine du troupeau, sur les trois béliers utilisés, deux ont le même père et la moitié des brebis ont un grand père commun. Des croisements ont ensuite été effectués entre un bélier et les premières agnelles obtenues, sachant que le bélier avait le même grand père que 11 des 19 brebis originelles. Un certain degré de consanguinité est ainsi créé dans ce troupeau. Une origine génétique est donc facilement suspectée [17] [272].

En 1981, Young *et al.* [323] ont tenté de mettre en évidence le mode de transmission de la maladie. Ils ont étudié le troupeau de Moredun, et effectué différents croisements entre les brebis à risque et les béliers transmetteurs. Les résultats de leur étude sur cinq ans ont montré une forte influence génétique dans l'incidence de la maladie. Une transmission héréditaire récessive aurait été la plus probable, mais Young *et al.* ont échoué à la démontrer. Ils ont envisagé une expression polygénique de la maladie ou un mode de transmission dominant avec des survivants occasionnels, sans obtenir de meilleurs résultats. Le fait que des moutons d'autres races aient pu transmettre la maladie, et que des agneaux de race croisée aient été malades, est également surprenant et complique d'autant plus le modèle.

En 1986, la maladie a été mise en évidence chez trois agneaux croisés Landrace-Finnois au Canada [104]. La maladie n'est donc pas uniquement localisée au troupeau de Moredun. Toutefois, l'affection reste rare, et Young *et al.* [323] supposent que le grand nombre de cas observés à Moredun (une soixantaine) est dû aux phénomènes de dérive et de sélection, qui ont rendu la maladie fréquente dans le troupeau.

- Etiologie et pathogénie

Selon Young, Gardiner a proposé en 1976 que la maladie se caractérise par un déficit en facteur C3 du complément, et par une accumulation de complexes immuns dans les glomérules rénaux, suite à l'ingestion après la naissance d'anticorps spécifiques d'antigènes rencontrés en période néonatale [323].

Le facteur C3 du complément est produit aux niveaux systémique et local (dans le rein). En 2006, Sheerin *et al.* [272] ont utilisé un modèle expérimental de souris déficientes en facteur C3 pour effectuer des transplantations rénales croisées entre les souris déficientes et les souris saines. Ils ont ainsi montré que les souris déficientes transplantées avec un rein de souris saine ont développé une glomérulonéphrite sévère, alors que les souris saines greffées

avec un rein déficient en facteur C3 ont conservé un rein structurellement et fonctionnellement intact. Les auteurs en concluent que le facteur C3 systémique est primordial pour empêcher l'accumulation de complexes immuns dans les glomérules. Le facteur C3 produit localement n'est que peu efficace dans ce rôle.

- Expression clinique

Contrairement à l'affection atteignant les adultes, les agneaux ne présentent pas d'œdèmes [15]. Les quatre agneaux retrouvés morts, avant l'âge de quatre mois, avec des lésions glomérulaires aiguës n'ont pas exprimé de symptômes. Les trois agneaux décrits par Frelie *et al.* [104] sont morts entre un et trois mois d'âge, sans signe prémonitoire. Les auteurs en ont conclu que la durée d'expression clinique de la maladie est courte [15]. Certains agneaux développent des signes nerveux.

Ainsi, les signes cliniques dominants sont l'anorexie et les troubles nerveux, avec des reins palpables hypertrophiés [323].

- Examens complémentaires

Les auteurs rapportent une hypoalbuminémie et une urémie sévèrement augmentée concernant les agneaux exprimant cliniquement la maladie. La calcémie est diminuée, et la phosphatémie est augmentée, surtout en phase terminale de la maladie, avant la mort de l'animal. Le magnésium et le glucose montrent des concentrations sériques inchangées par rapport aux animaux témoins. Une albuminurie est constatée [15].

La culture bactériologique à partir des reins des agneaux affectés ne met en évidence qu'*Escherichia coli* chez seulement deux agneaux.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Dans les cas d'atteinte fatale ou avancée, les reins sont pâles et hypertrophiés. Les reins font jusqu'à trois fois leur poids normal [15]. La capsule rénale s'enlève facilement pour dévoiler une surface lisse piquetée de taches rouges ou jaunes de 1 à 2 mm de diamètre. Le cortex rénal est dur et également piqueté sur toute sa profondeur. Un seul agneau présente des épanchements thoracique et péricardique. Des lésions nerveuses sont visibles.

- **Microscopiques :**

Les lésions sont celles d'une glomérulonéphrite mésangiocapillaire [15]. Ainsi, les agneaux morts ou ayant montré des signes d'insuffisance rénale présentent des altérations glomérulaires marquées. Une prolifération marquée des cellules mésangiales et une augmentation de la matrice mésangiale sont mises en évidence. Ceci conduit à l'oblitération de la lumière de plusieurs capillaires. Seuls les capillaires à la périphérie des lobules restent perméables. Les glomérules prennent alors une apparence hypercellulaire et plurilobée. Une infiltration leucocytaire de polynucléaires est constatée. De la fibrine est déposée dans la membrane basale endothéliale, donnant un aspect épaissi aux parois capillaires. Des foyers florissants de cellules épithéliales capsulaires sont visibles, comprimant le glomérule. Des études ont montré que cette prolifération est due à la libération de facteurs chimiques par les neutrophiles, monocytes et plaquettes présents dans la lumière de la capsule. Ces facteurs

peuvent également provoquer des discontinuités dans la membrane basale glomérulaire et une perte de l'intégrité de la capsule de Bowman [20].

La lumière de la capsule peut être distendue par des protéines sériques, de la fibrine ou du sang [20]. Une fibrose interstitielle peut être remarquée. Les tubes urinaires peuvent être atrophiés et contenir des débris colloïdes [16].

L'observation en microscopie à fluorescence montre que les immunoglobulines se localisent préférentiellement le long de la paroi externe des capillaires et au bord des lobules glomérulaires. Des dépôts similaires sont visibles dans la paroi des branches artérielles rénales de taille moyenne. La fluorescence est faible voire absente dans les régions mésangiales [16].

L'observation au microscope électronique montre que le mésangium est hypertrophié et hypercellulaire et contient des dépôts granuleux noirs et amorphes. Des dépôts similaires sont constatés dans la paroi des capillaires. Ces dépôts denses aux électrons, également constatés par Frelier *et al.* [104], sont des immunoglobulines et du facteur C3 [20]. Les cytopodes des podocytes sont fusionnés par endroits [16].

Une étude d'Angus *et al.* [18] en 1980 sur huit agneaux nouveau-nés, dont quatre sont morts avant l'âge de quatre jours, a conclu que le processus pathologique de la glomérulonéphrite mésangiocapillaire est initié avant la naissance de l'animal.

- Diagnostic

Le diagnostic se fonde sur l'anamnèse, les signes cliniques et les modifications histologiques [20]. Le diagnostic peut se faire sur le sérum des agneaux, en mesurant la concentration en facteur C3 [272]. L'examen histologique d'une biopsie rénale conduit également au diagnostic [20].

- Prévention

Il faut écarter de la reproduction les mâles et les femelles ayant donné naissance à des agneaux atteints [20].

I. 1. j) Ectopie urétérale

- Définition et épidémiologie

L'ectopie urétérale est une malformation congénitale rare caractérisée par un abouchement en position anormale d'un ou des deux uretères [267]. Un uretère ectopique extramural s'abouche au tractus urinaire inférieur caudalement au trigone. Un uretère ectopique intramural pénètre dans la séreuse en une position normale, mais chemine dans la paroi vésicale et s'abouche finalement au tractus génito-urinaire distalement à la vessie [106].

L'uretère ectopique peut s'aboucher à l'urètre (le plus fréquent [106]), au vagin, au col de la vessie ou caudalement au trigone vésical chez les femelles. Chez le mâle, l'uretère ectopique peut déboucher dans l'urètre, le conduit déférent, ou les vésicules séminales [267].

- Etiologie

Cette anomalie résulte d'une mauvaise différenciation des conduits métanéphriques et mésonéphriques pendant le développement embryonnaire [122].

Normalement, le conduit métanéphrique provient d'une évagination caudale du conduit mésonéphrique puis les conduits se divisent. Le conduit métanéphrique migre crânialement pour donner l'uretère et le conduit mésonéphrique donne le tractus génital. Une défaillance dans la séparation des deux conduits aboutit à la formation d'un uretère ectopique.

- Expression clinique

Un cas d'ectopie urétérale est rapporté par Hammer *et al.* [122] sur une génisse Holstein âgée de deux semaines. Le signe clinique principal est l'incontinence urinaire. La perte d'urine en gouttes depuis la naissance engendre une inflammation du périnée, de la queue et de la face médiale des membres postérieurs. Les gouttes tombent de manière intermittente de la vulve, mais des mictions normales sont constatées. Le veau est en bon état général, alerte, et mange bien. La palpation abdominale met en évidence une vessie de petite taille.

Chez la femelle, une infection urinaire persistante peut être constatée.

Les signes cliniques chez le mâle sont une inflammation du prépuce et de l'abdomen ventral [267]. Parfois le mâle ne présente pas d'incontinence car l'uretère peut s'aboucher proximement au sphincter externe de l'urètre et il en résulte un remplissage rétrograde de la vessie [122] [181].

Souvent, la malposition de l'uretère entraîne un mauvais développement de sa paroi et de celle de l'urètre, aboutissant à une occlusion partielle de l'uretère, et ayant pour conséquence fréquente une hydronéphrose [181].

- Diagnostic

Les analyses sanguines réalisées par Hammer *et al.* [122] (hémogramme et biochimie) ne révèlent aucune anomalie, sauf une augmentation du fibrinogène. Les analyses d'urine sont normales. Des radiographies sans produit de contraste de l'abdomen ne montrent pas d'anomalie.

Le diagnostic se fait par urographie intraveineuse avec produit de contraste ou par endoscopie des voies urinaires [267].

La mise en évidence de l'ectopie urétérale par urographie de contraste devrait combiner une urographie intraveineuse avec une pneumo-cystographie pour augmenter la probabilité de localiser l'abouchement de l'uretère [106]. Une anesthésie générale est conseillée pour cette manipulation. Chez les petits ruminants femelles, le cathétérisme des voies urinaires se fait directement grâce à la visualisation de l'ostium externe de l'urètre. La vessie est vidangée puis remplie à 80% d'air. Ce protocole est impossible chez les mâles du fait de l'impossibilité de cathétériser l'urètre. Après le gonflement de la vessie, le produit de contraste est injecté et les clichés radiographiques sont réalisés à intervalles de 3 à 5 minutes. Le cheminement normal de l'uretère est caractérisé par une direction caudale à partir du rein, puis une incurvation ventrale, crâniale et médiale pour pénétrer dans la vessie.

Chez les animaux de plus grande taille, l'injection intraveineuse de carmin d'indigo (0,8% en ampoule, à la dose de 0,25mg/kg en intraveineuse) suivie immédiatement d'une urétroscopie et d'une cystoscopie peut permettre de mettre en évidence un uretère ectopique [106]. En effet, ce produit est rapidement excrété par le rein et colore l'urine en bleu. Les orifices urétéraux sont identifiés grâce à la coloration de l'urine.

La pyélographie intraveineuse pratiquée par Hammer *et al.* [122] avec 100ml de diatrizoate de sodium en injection intraveineuse a mis en évidence des calices rénaux élargis dans le rein gauche (hydronéphrose), et un hydro-uretère gauche, qui court-circuite le trigone vésical pour s'aboucher dans le vagin. L'endoscopie n'a pas permis d'identifier le lieu exact d'abouchement de l'uretère.

▪ Traitement

Le traitement est chirurgical. Il consiste en la transposition de(s) l'uretère(s) ectopique(s) dans la vessie avec une tunnelisation sous-muqueuse ou d'autres techniques d'anastomose urétéro-vésicale [122] [267].

Lors d'ectopie urétérale bilatérale, l'anastomose urétéro-vésicale ou l'urétéro-néocystostomie sont les deux seules options thérapeutiques [106]. Les complications les plus fréquentes incluent un retard à la cicatrisation à cause de la tension sur la suture et une sténose de la jonction vésico-urétrale.

Lors de l'intervention chirurgicale sur uretère ectopique extramural, l'uretère est ligaturé et sectionné caudalement à la vessie [106]. L'artère urétrale est ligaturée par une cystostomie ventrale. Une pastille de paroi vésicale est découpée dans la paroi dorsale. Une pince est passée à travers l'orifice formé et attrape l'uretère pour le faire pénétrer dans la vessie. L'extrémité terminale de l'uretère est sectionnée puis spatulée en faisant une incision longitudinale de 1 cm sur un côté. La muqueuse de l'uretère est suturée à la muqueuse vésicale avec des points simples séparés au fil résorbable. L'uretère ne doit pas être tourné et la vascularisation vésicale doit être préservée. La vessie et la paroi abdominale sont refermées de façon classique.

Lors d'uretère ectopique intramural, une cystotomie est également réalisée [106]. Une incision est faite dans la paroi vésicale et dans la lumière urétérale. La paroi de l'uretère et sa muqueuse sont suturées à la muqueuse vésicale. Une sonde est ensuite passée caudalement dans le nouvel orifice urétral. La sonde facilite l'identification de la portion de l'uretère toujours connectée à l'orifice ectopique distal à la vessie. Cette portion de l'uretère est identifiée et doublement ligaturée le plus près possible du nouvel orifice intravésical créé.

En cas d'ectopie urétérale unilatérale, le traitement peut être la néphrectomie du rein ipsilatéral [122], à la condition expresse que le rein controlatéral soit correctement fonctionnel et structurellement intact. Ceci est vérifié par une analyse biochimique sanguine et par échographie ou pyélographie intraveineuse [267]. La néphrectomie est moins technique que l'anastomose urétéro-vésicale et a une morbidité moindre [106].

Suite à la néphrectomie unilatérale, les écoulements d'urine du veau étudié [122] ont cessé et il urine normalement. Douze mois plus tard, la génisse se porte bien, ne montre aucun signe d'incontinence ni d'infection et a eu une croissance normale.

Les éventuelles complications postopératoires qui peuvent survenir sont des adhésions abdominales, des infarctus intestinaux, une incontinence persistante, une péritonite, un écoulement mucopurulent de l'uretère et la formation d'un sérome.

I. 2) Néphropathies néonatales

I. 2. a) **La néphrose aiguë de l'agneau nouveau-né**

▪ Définition

Il s'agit d'un syndrome chez l'agneau, caractérisé par une atteinte sévère des tubules rénaux (néphrose) et des concentrations sériques élevées en urée, créatinine (insuffisance rénale aiguë) et leucine-amino-peptidase, décrit en 1974 par Benson et Williams [33]. La maladie apparaît selon un mode aigu. L'issue est toujours fatale.

▪ Epidémiologie

La maladie ne survient qu'au printemps et en début d'été chez des agneaux âgés de deux à quatre mois au pâturage [20]. Dans l'étude de Benson et Williams [33], qui concerne 96 agneaux atteints pendant une période de 7 ans, 89% des agneaux atteints de cette maladie sont reçus en mai et juin. Les deux tiers des agneaux sont âgés de 2 à 3 mois.

Des agneaux âgés de 10 jours à quatre semaines peuvent également être atteints, selon les rapports des services d'inspection vétérinaires sur les agneaux atteints d'insuffisance rénale aiguë [20].

Il n'a pas été montré de prédisposition de race ou de sexe, ni d'influence de l'alimentation ou de la gestion de troupeau. La maladie apparaît sporadiquement, 1 à 2% des agneaux pouvant être affectés dans un troupeau [20].

Dans une étude d'Angus *et al.* [19], réalisée sur 48 agneaux atteints d'insuffisance rénale aiguë, l'âge moyen des animaux affectés est de 38 jours (31 agneaux de moins de 28 jours, âge le plus élevé : 84 jours). Quarante des 48 agneaux sont atteints de néphrose. Les mâles semblent plus sensibles que les femelles. Les éleveurs associent l'incidence de la maladie à certaines pâtures, d'autres pâtures étant considérées comme exemptes de maladie.

▪ Etiologie

La cause de cette affection est inconnue, bien que les lésions évoquent une origine toxique [20].

Benson et Williams [33] ont trouvé des associations avec de la diarrhée, une mauvaise croissance malgré un apport alimentaire convenable, ou un traitement anthelminthique de routine ou spécifiquement ciblé contre des espèces de *Nematodirus*, ou même la nématodirose elle-même. Angus *et al.* [19] ont montré que lors de nématodirose, l'absence de réponse des agneaux à un traitement anthelminthique faisait partie de l'anamnèse de l'animal. Toutefois, les agneaux de moins de 28 jours ne peuvent pas avoir contracté cette infection. Le parasitisme intestinal n'est pas à l'origine de l'affection rénale, ni les compléments minéraux.

Benson et Williams [33] ont proposé une participation de l'ischémie rénale due à la diarrhée et à la déshydratation dans la pathogénie de la néphrose. Mais la diarrhée n'est pas systématique, et un processus néphrotoxique est privilégié par Angus *et al.* [19]. L'implication de la toxine ϵ de *Clostridium perfringens* type D ou d'une autre toxine bactérienne est suspectée. Toutefois une étude citée par Angus et Hodgson [21] sur quatre agneaux néphrotiques a montré que tous étaient négatifs pour cette toxine de *Clostridium perfringens* type D. Enfin, les lésions décrites par Angus et Hodgson [21] seraient compatibles avec une intoxication par les métaux lourds.

- Expression clinique

Dans l'étude de Benson et Williams [33] les agneaux reçus vivants sont en mauvais état général, l'abdomen est creux et l'arrière de l'animal est souillé. Ils sont abattus, anorexiques et présentent parfois du ténésme. La dégradation de l'état général est rapide et des signes nerveux peuvent apparaître peu avant la mort.

Les signes cliniques les plus courants dans l'étude d'Angus *et al.* [19] sont une maladie d'évolution courte (un à trois jours), débutant par de l'abattement et une réticence à téter chez les agneaux jeunes (moins de 28 jours) alors que les agneaux malades plus âgés restent souvent alertes et mangent normalement. La température rectale se situe dans les normes usuelles. Les agneaux atteints deviennent faibles et ont des mouvements incoordonnés (« syndrome de l'agneau saoul »), l'effondrement et le décubitus surviennent peu de temps après. Certains agneaux manifestent une atteinte des nerfs périphériques. La moitié de l'effectif a de la diarrhée. Le taux de létalité approche 100%.

- Examens complémentaires

Les analyses sanguines (hématologie et biochimie) [19] [33] ont révèlent une augmentation marquée de l'urémie (sept [19] à quatorze [33] fois plus élevée que chez les agneaux sains) et de la créatininémie (trois fois plus élevée que la normale). La leucine aminopeptidase atteint plus de trois fois ses valeurs normales. Il s'agit d'une enzyme hépatique. En absence d'atteinte du foie, son augmentation traduit une altération de la fonction tubulaire rénale [33].

Une augmentation de l'hématocrite est notée chez les animaux cliniquement malades par rapport aux asymptomatiques. Certains agneaux montrent une leucocytose neutrophilique. La calcémie est diminuée, la phosphatémie et la chlorémie sont augmentées. La concentration plasmatique en protéines est augmentée, avec surtout une augmentation de la globuline [19].

L'urémie et l'hyperphosphatémie signent une atteinte glomérulaire. La valeur de la kaliémie dans les normes usuelles indique une lésion tubulaire, car sinon les agneaux seraient oliguriques et hyperkaliémiques. L'hyperchlorémie et la faible concentration en bicarbonates montrent une acidose métabolique, et combinée à l'hypertriglycémie et au changement du ratio calcium/phosphore, elle signe un état de choc toxique. L'hémoconcentration, due à l'insuffisance circulatoire rénale, est responsable de l'augmentation de l'hématocrite et des protéines totales [19].

Les différentes affections à l'origine de l'insuffisance rénale aiguë de l'étude d'Angus *et al.* [19] n'ont pas pu être distinguées sur le plan clinique ni sur le plan hématologique.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Les reins sont hypertrophiés et pâles, parfois marbrés [19] [33]. Ils sont œdémateux. Un calcul réalisé par Benson et Williams avec les données de Littlejohn *et al.* considérant que le poids des reins d'un agneau de 8 semaines représente 0,45% du poids vif montre que chez 11 des agneaux le poids des reins est plus de deux fois supérieur à la normale. Les reins des agneaux les plus jeunes peuvent ne pas montrer de modifications macroscopiques [19]. A la section le cortex rénal apparaît hypertrophié et pâle. Le bassinnet est œdémateux [33].

Des signes d'entérite sont observés sur les agneaux diarrhéiques [19] [33].

Des bactéries coliformes et des cryptosporidies ont été retrouvées dans les selles des agneaux de 7 à 10 jours [19].

Des ascaris, surtout du genre *Nématodirus*, et des cestodes sont retrouvés dans les intestins, ainsi que des coccidies [33].

- **Microscopiques :**

Les lésions de néphrose sont caractérisées par une dilatation importante des tubules rénaux corticaux [19] [33], ce qui est plus marqué chez les agneaux plus âgés. Les tubules atteints sont bordés par un épithélium aplati et sont souvent identifiés comme des tubules contournés proximaux. Une nécrose de l'épithélium tubulaire est parfois mise en évidence avec perte de la bordure en brosse, et une dégénérescence vacuolaire ou granuleuse est parfois notée.

De nombreux tubules corticaux et médullaires atteints contiennent des débris de protéines coagulées et de fibrine, avec parfois des érythrocytes ou des neutrophiles. De rares cristaux d'oxalate de calcium sont visibles [19]. Une infiltration lymphocytaire, mononucléaire et plasmocytaire est observée [33]. Aucune lésion glomérulaire n'est notée, sauf un contenu protéique dans quelques capsules de Bowman. Benson et Williams [33] ont noté des glomérules déformés. Une augmentation de la taille du tissu conjonctif péri-tubulaire est parfois observée.

Ces résultats suggèrent que la néphrose de l'agneau est une combinaison de dégénérescence tubulaire et glomérulaire, mais n'est pas due à un processus inflammatoire.

En 1990 Angus et Hodgson ont étudié plus précisément les lésions ultra-structurales de néphrose sur 18 agneaux atteints âgés de 1 à 6 semaines [21]. Tous les agneaux présentés montrent des lésions de néphrose. Le principal critère pour ce diagnostic est la présence de nombreux débris de matériel hyalin ou floconneux dans des tubules corticaux et médullaires dilatés. Le matériel floconneux possède certaines caractéristiques tinctoriales de la fibrine. La vacuolisation et la dégénérescence granuleuse des tubules corticaux sont très répandues, et chez certains agneaux, les capsules de Bowman sont dilatées par un matériel protéique.

L'observation au microscope électronique [21] montre des signes de dégénérescence tubulaire aiguë. Ces modifications prédominent au niveau des tubules contournés proximaux et distaux mais sont absentes des tubules droits et collecteurs. Différents degrés de dégénérescence des cellules épithéliales tubulaires sont définis (discrète, modérée et sévère).

Le long des tubules, cette dégénérescence est plus souvent discrète (multiples vacuoles cytoplasmiques et formation de gouttelettes lipidiques) ou modérée (multiples vacuoles cytoplasmiques, réticulum endoplasmique dilaté, pycnose nucléaire, perte des microvillosités apicales) que sévère (nécrose et cytolyse complètes). La cytolyse lors de dégénérescence sévère concerne des cellules isolées ou des groupes de cellules adjacentes. Le tubule contient alors de nombreux débris cellulaires. La membrane basale tubulaire n'est jamais affectée. Les tubules contournés proximaux et distaux proches de ceux subissant une dégénérescence aiguë montrent une prolifération définie en trois degrés également (discrète : formation de vésicules cytoplasmiques apicales dans certaines cellules ; modérée : vésicules apicales étendues dans de nombreuses cellules, occlusion partielle ; sévère : occlusion totale par les vésicules apicales). Le stade de prolifération discrète est plus répandu que les stades modéré et sévère. Certains tubules présentent à la fois des modifications liées à la dégénérescence et à la prolifération.

Neuf des 18 agneaux [21] présentent des lésions glomérulaires. L'atteinte des glomérules reste focale. Les modifications observées sont une augmentation de taille et une perte de la fenestration de l'endothélium capillaire, avec une proéminence apparente des cellules mésangiales dans la lumière capillaire, engendrant une occlusion partielle. Certains cytopodes podocytaires sont fusionnés. Des modifications dégénératives plus sévères sont observées, notamment de la nécrose endothéliale, une hypertrophie des cytopodes et une fuite de matériel protéique dans les capsules de Bowman. Des lésions chroniques peuvent être visibles, incluant l'occlusion complète des capillaires par la prolifération des cellules mésangiales, le dédoublement de la membrane basale par la proéminence du cytoplasme des cellules mésangiales. Une fusion des cytopodes est également observée dans ces glomérules.

Les lésions tubulaires sont compatibles avec une exposition continue à un toxique ou une toxine pendant probablement plusieurs jours [21].

- Traitement

Aucune réponse n'a été notée suite à des traitements antibiotiques, chimiothérapeutiques, coccidiostatiques ou anthelminthiques. Une réponse positive a été ressentie suite à l'utilisation d'un stéroïde anabolisant, l'acétate de trenbolone, sans que les raisons aient pu en être données [19].

I. 2. b) Maladie du rein pulpeux ou entérotoxémie

- Définition

L'entérotoxémie est une infection bactérienne due à la toxine de *Clostridium perfringens* type D [183].

- Epidémiologie

L'entérotoxémie due à *Clostridium perfringens* type D est une maladie d'importance économique et sanitaire mondiale en élevage ovin et caprin [209].

Les clostridies associées ont une répartition ubiquitaire dans l'environnement, particulièrement dans le sol [183]. *Clostridium perfringens* type D se trouve en faible nombre

dans le tractus intestinal des ovins et dans le sol contaminé par des fèces. Sa répartition est mondiale. En général, l'apparition de la maladie est due à un changement brutal de ration, en particulier lorsque des concentrés riches en glucides rapidement fermentescibles sont introduits subitement dans la ration. Les meilleurs agneaux sont les plus touchés [183]. Les pertes peuvent atteindre 10 à 15% durant des épisodes sévères.

En général, l'évolution d'une maladie clostridienne est tellement rapide que l'animal est retrouvé mort ou mourant avant d'avoir pu tenter un traitement [183].

L'entérotoxémie est de loin la plus fréquente des maladies causées par *Clostridium perfringens* [183]. C'est également la cause la plus fréquente de mort subite chez les caprins à différents âges [209]. Paradoxalement, seulement 0,18% des agneaux (4 agneaux sur les 2205 au total) et 3 des 52 moutons, morts dans l'étude de Johnston *et al.* [159] se sont vus diagnostiquer la maladie.

La maladie se rencontre chez les agneaux âgés de 4 à 10 semaines, chez les agneaux à l'engrais ayant un fort indice de consommation, ou chez les agneaux en finition de 6 mois et plus. Les adultes peuvent être affectés sporadiquement, et jusqu'à 10% du troupeau peut être atteint. Les béliers juste avant la reproduction semblent plus sensibles [183].

La maladie n'est pas contagieuse mais l'exposition de plusieurs animaux aux mêmes facteurs de risque peut engendrer l'apparition de cas simultanés dans un élevage [48].

- Etiologie et pathogénie

L'entérotoxémie ou « maladie du rein pulpeux » est due à la toxine ϵ de *Clostridium perfringens* type D [183].

Dans des conditions favorables, en particulier en présence d'amidon ou de glucides, la bactérie se multiplie rapidement, produisant une pro-toxine non toxique, qui est convertie en toxine ϵ , étale, sous l'action de la trypsine. De grandes quantités de toxines doivent s'accumuler dans le tractus intestinal avant que la toxine ne soit absorbée. La toxine augmente la perméabilité capillaire dans de nombreux organes et tissus, notamment la muqueuse intestinale, permettant une absorption rapide [183] [209]. Les lésions rénales, l'hyperglycémie, l'hypertension et les œdèmes s'ensuivent [209]. L'endothélium vasculaire dégénère, provoquant des œdèmes dans différents organes incluant le cerveau, et des fuites de protéines. Une stimulation du système nerveux central est rapidement suivie d'une dépression. Le foie exerce une néoglucogenèse intense, responsable d'une hyperglycémie et d'une glycosurie [183] [209].

- Expression clinique

La maladie est suraiguë, avec une mort survenant parfois dans les deux heures après le début des symptômes [183]. La plupart du temps les animaux sont retrouvés morts en décubitus latéral. Les symptômes qui peuvent être observés sont une ataxie évoluant vers le décubitus, avec opisthotonos et convulsions, avec ou sans nystagmus. Si l'animal survit un peu, une dépression sévère et une diarrhée sont des signes constants [183].

- Lésions

- **Macroscopiques :**

L'animal présente en général une bonne condition physique, mais si l'autopsie est retardée, la décomposition est rapide. La peau prend une coloration pourpre, et les organes montrent des signes de toxémie, avec une congestion des vaisseaux sanguins et une dyspigmentation des muscles. Un épanchement péricardique jaune paille avec ou sans caillots de fibrine est observé, avec des hémorragies du péricarde et de l'endocarde. L'œdème pulmonaire est fréquent. De l'épanchement péritonéal teinté de sang et des hémorragies viscérales sont constatés dans la cavité abdominale. La muqueuse intestinale présente des zones congestives.

De façon caractéristique, les reins sont mous et « pulpeux » [183]. A l'autopsie, le cortex et la médulla ont parfois visiblement perdu certaines zones [209]. Si les reins sont placés sous un jet d'eau, le parenchyme se délite [183]. Si l'autopsie est réalisée suffisamment précocement après la mort de l'animal, le rein peut ne pas présenter cette lésion, qui est attribuée à l'autolyse accélérée de la carcasse. Un refroidissement rapide du cadavre peut ralentir cette autolyse [266]. Le rein pulpeux est en général absent chez les bovins et les caprins, bien qu'il soit parfois rapporté [209].

Photo 7 : « Rein pulpeux » de chèvre (d'après [209])

Noter l'autolyse avancée de l'organe, conservé dans le formol (échelle en centimètres)



- **Microscopiques :**

Les reins présentent plusieurs foyers hémorragiques dans le parenchyme rénal, de larges zones de nécrose de coagulation dans le cortex et la médulla, affectant les glomérules, les tubules rénaux et les tubes collecteurs [209]. La toxine peut détruire complètement les tubules rénaux, et les lésions correspondent à celles de la nécrose tubulaire aiguë (voir I. 6. c).

- Diagnostic

Le diagnostic se fait grâce aux commémoratifs (non vaccination des mères ou absence de rappel avant la mise bas [20]), l'historique d'une mort subite sans signes prémonitoires, et

sur les lésions vues à l'autopsie [183]. L'isolation de la toxine dans le contenu intestinal est possible [20] [183]. Des cultures anaérobies mettent en évidence une culture pure de *C. perfringens* type D [183].

- Traitement et prévention

Le traitement est impossible compte-tenu de la rapidité d'évolution de la maladie [183]. La vaccination est nécessaire pour prévenir l'apparition de la maladie [183]. Les moutons sont protégés contre la maladie quand des vaccins de pouvoir immunogénique élevé sont utilisés avec un protocole adapté. En pratique, deux injections de primo-vaccination espacées de 28 à 42 jours protègent l'animal pendant un an. Pour les brebis reproductrices, une vaccination avant l'accouplement puis un rappel juste avant la mise bas sont recommandés [20]. Les agneaux issus de mères non vaccinées nécessitent l'administration d'un sérum hyper-immun avec la première dose vaccinale, injecté de l'autre côté de l'animal par rapport au vaccin [20].

Chez les caprins, en revanche, la vaccination est moins efficace car elle produit des titres en anticorps plus bas et de plus courte durée. Des rappels tous les trois à quatre mois s'avèrent nécessaires après la primo-vaccination en deux injections [209].

Des transitions alimentaires doivent être respectées. Si des céréales sont distribuées, le grain entier doit être donné pour ralentir le passage du rumen vers l'abomasum et le jéjunum. Ces mesures réduisent l'incidence de la maladie, sans la prévenir complètement puisque le germe est ubiquiste et normalement présent dans l'intestin [183].

I. 2. c) Néphroblastome

- Définition

Il s'agit d'une tumeur embryonnaire qui provient des cellules du blastème rénal métanéphrique primitif. Elle est aussi nommée tumeur de Wilms. La tumeur existe au sein du tissu rénal fonctionnel sous un état primitif peu différencié. C'est une tumeur retrouvée chez le fœtus et chez l'animal jeune, rarement chez des animaux plus âgés [129] [172] [320]. En fait, la tumeur est congénitale et se développe pendant la vie fœtale, mais n'est pas détectée avant l'apparition ultérieure de signes cliniques, ou même avant l'autopsie ou l'examen post-mortem à l'abattoir [205].

Elle est en général unilatérale, unique ou multiple (masses de taille variable), encapsulée et se présente comme une masse importante qui métastase rarement dans le poumon et dans le foie [129] [205] [320]. Elle se situe le plus souvent dans le cortex rénal, et peut s'étendre à travers la capsule rénale et adhérer à la paroi abdominale [205].

- Epidémiologie

Cette tumeur est fréquemment identifiée chez le porc ou le poulet, et rarement chez les ruminants [248]. Quelques cas ont été décrits chez les ovins, notamment dans une publication de Headley *et al.* en 2006 [129]. Trois cas chez un fœtus ovin [248], un mouton et une brebis adulte avaient précédemment été décrits [169]. Plusieurs cas ont été décrits chez les bovins, notamment un fœtus [172], un veau de 2 mois [281], un taureau de 3 ans [320] et une vache de 10 ans (à l'abattoir) [259].

- Etiologie

Chez le chien, le gène suppresseur de tumeur *WT1*, situé sur le chromosome 11p13 est le « gène de la tumeur de Wilms » et est associé au néphroblastome [205]. L'étiologie chez les ruminants n'est pas rapportée.

- Expression clinique

Les symptômes du néphroblastome sont directement liés à l'emplacement de la tumeur primitive.

Kirkbride et Bicknell [172] rapportent le cas d'un avortement à six mois de gestation. Deux cas précédemment décrits dataient également l'avortement sur fœtus à néphroblastome vers six mois de gestation. Le fœtus ovin [248] a été avorté à 3 mois de gestation. L'avortement était dû à une salmonellose.

Dans l'étude de Yamamoto *et al.* [320], le taureau affecté est âgé de trois ans et de race Noire Japonaise. Il est présenté pour anorexie, fièvre, perte de poids, diarrhée et dyspnée discrète d'apparition progressive en un mois avant de devenir mourant.

Le veau de 2 mois de race Hariana autopsié par Srivastava *et al.* [281] faisait partie d'un lot d'autopsies de 147 veaux morts. Ses symptômes ne sont pas précisés.

La brebis atteinte étudiée par Headley *et al.* [129] est âgée de deux ans. Elle est morte soudainement après une émaciation et une distension abdominale progressives. Les données ante-mortem n'étaient pas accessibles.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

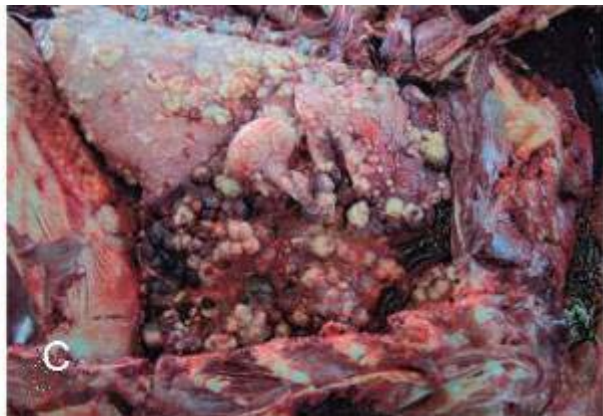
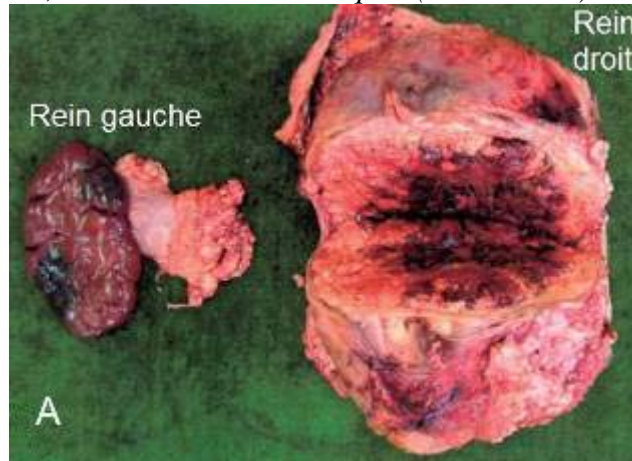
Le néphroblastome peut avoir lieu sans métastases [172] [281]. Un épanchement péritonéal modéré de liquide jaune paille [281] parfois teinté de sang [172], et un œdème gélatineux de la graisse péricardique et périrénale sont observés [281]. Le rein est rose pâle, spongieux et peut avoir perdu sa lobation [172]. Les lobes antérieurs du rein peuvent présenter des nodules grisâtres de 2 à 4 mm de diamètre. Ces nodules sont enchâssés partiellement dans le parenchyme du cortex rénal et forment des adhérences avec la capsule [281].

Les lésions observées par Yamamoto *et al.* [320] sont les suivantes (Photo 8). Le bovin présente une myriade de nodules de 1 à 5 centimètres de diamètre, blancs à rosés, élastiques et parfois confluents, disséminés sur l'omentum et le mésentère surtout, puis au niveau du diaphragme et des séreuses du foie, de la rate et du tractus gastro-intestinal. Il en existe aussi au niveau thoracique dans les poumons, les plèvres, le médiastin, le péricarde et la face thoracique du diaphragme. Le mésentère et l'omentum sont épaissis. Un épanchement séro-hémorragique et des caillots de sang sont présents dans l'abdomen. Un épanchement pleural est également noté. Une masse de taille importante (40×30×30cm), ovale, massive et incomplètement encapsulée se tient en lieu et place du rein tumoral. La masse a une surface rugueuse, rosée avec des hémorragies focales. La capsule est épaisse de 1 à 2 cm. Le centre de

la masse est jaune-blanchâtre, nécrotique et hémorragique. Le reste du rein, au bassinet dilaté, est inclus dans la partie antérieure de la masse.

Photo 8 : Néphroblastome avec métastases chez un taureau de trois ans (d'après [320])

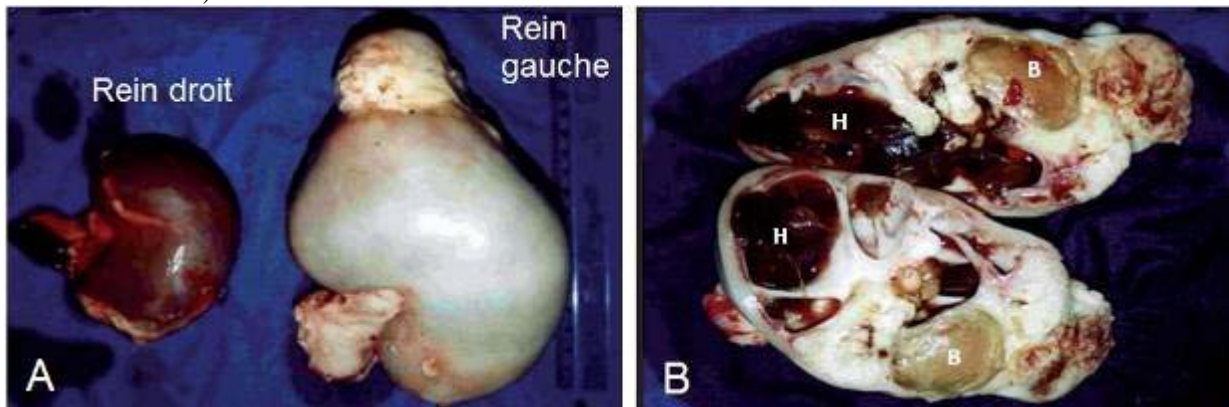
A : Le rein droit est devenu une masse importante (comparé au rein gauche, de taille normale) avec des hémorragies et des plages de nécroses centrales extensives ; B : Métastases abdominales ; C : Métastases thoraciques (vue latérale).



Les lésions présentées par la brebis [129] sont les suivantes (**Photo 9**). Le rein droit est de taille légèrement augmentée. Le rein gauche est hypertrophié, blanchâtre, avec une protrusion nodulaire faisant saillie au pôle crânial. Sa section révèle de larges zones kystiques et hémorragiques engendrant une atrophie compressive, une désorganisation rénale marquée et une absence prononcée de démarcation cortico-médullaire. Le parenchyme rénal restant est de consistance molle à ferme, blanchâtre avec une zone dure, osseuse, focale, au niveau de la jonction cortico-médullaire. Les poumons présentent des nodules et des zones calcifiées.

Photo 9: Reins de brebis atteinte de néphroblastome (d'après [129])

A : Vue externe des deux reins ; B : Rein gauche tumoral (H : zones kystiques hémorragiques, B : tissu osseux).



- Microscopiques :

Les modifications caractéristiques du néphroblastome sont le mélange désorganisé de tissu mésenchymateux et de tissu épithélial embryonnaire [172] [205] [281], avec comme marque la plus impressionnante la présence de glomérules embryonnaires (ou pseudo-glomérules ou pro-glomérules) composés de touffes de cellules épithéliales qui s'invaginent dans une lumière bordée de cellules pauvres en cytoplasme. Ces structures montrent différents degrés de différenciation [195] [205] [281]. Les glomérules embryonnaires sont entourés par des tubules irréguliers avec une lumière de taille variable [205] [281].

Une observation classique est la prolifération de cellules épithéliales, au centre de laquelle se trouvent des tubules et des glomérules partiellement développés. Toutes ces structures sont entourées par des quantités variables de stroma mésenchymateux lâche [205] [281]. Les cellules épithéliales sont hyper chromatiques [172] et hyperplasiques, et ont une forme cuboïde à prismatique [248] [281]. Leurs noyaux sont hyper-chromatiques et contiennent un ou plusieurs nucléoles [259]. La fréquence de mitoses est élevée (ou relativement augmentée [172]) et de la nécrose focale peut être observée [248] [259].

Des foyers de cellules indifférenciées et prolifératives, sans cytoplasme visible sont dispersées dans la tumeur [205] [259]. Ces cellules indifférenciées peuvent contenir des espaces ouverts et délimiter une lumière. On observe plus rarement des structures kystiques bordées par un épithélium cubique ou pavimenteux, avec ou sans présence de mucus, de cellules épithéliales desquamées ou de kératine [172] [205]. Chez les ruminants les éléments du mésenchyme ont tendance à être aussi développés que les composants épithéliaux. Il peut y avoir des zones de prolifération fibreuse intense, et des zones de métaplasie musculaire ou, plus rarement, cartilagineuse ou osseuse [195] [205].

Le néphroblastome ovin est composé principalement de feuillets, d'ilots et de cordons de cellules polygonales blastémales avec des trabécules de stroma fibreux [129] [320]. Ces cellules blastémales sont compactées et leurs limites sont peu discernables. Elles ont un noyau ovale et clair, avec de proéminents nucléoles et un cytoplasme éosinophile réduit. Quelques structures tubulaires composées d'une seule couche de cellules prismatiques sont également observées parmi les cellules blastémales en feuillets [320].

A certains endroits de la masse, des structures tubulaires au contenu liquidien sont observées. Des structures gloméruloïdes avasculaires sont disséminées parmi ces éléments épithéliaux [320]. Le tout est entouré de tissu conjonctif fibreux très prolifératif [129]. Cet arrangement donne un aspect nodulaire à la tumeur, qui montre en d'autres endroits un aspect plus infiltrant et agressif [129].

De la nécrose et des hémorragies sont observées dans les éléments blastémaux. Des mitoses sont observées dans les éléments blastémaux et épithéliaux. Un tissu stromal fibreux se développe comme le tissu blastémal. Il est d'apparence mucoïde par endroits, avec la rare présence de structures osseuses. Les structures métastatiques contiennent du tissu blastémal et du tissu stromal [320].

Tous ces éléments sont en faveur d'un processus néoplasique prolifératif et agressif. La croissance continue des cellules tumorales peut être responsable de la rupture de la capsule et de la dissémination des cellules tumorales dans la cavité péritonéale [320].

- Diagnostic

L'analyse immunohistochimique est nécessaire pour identifier le type tumoral en cause. La fixation de la vimentine (tissu stromal conjonctif) et de la cytokératine (tissus dérivés de l'épithélium) par différentes structures rénales est caractéristique du néphroblastome tel qu'il a été décrit dans l'espèce canine [129] [195] [205] [320].

I. 2. d) **Stéphanurose (« Ver du rein »)**

- Définition

Il s'agit d'une maladie exotique due à *Stephanurus dentatus*. Elle affecte surtout les porcs mais elle peut atteindre des veaux de manière occasionnelle [293].

- Epidémiologie

Les zones concernées par l'affection sont les pays tropicaux et subtropicaux d'Afrique, les Antilles, le Brésil, Hawaï, les Philippines, l'Australie et l'Europe du Sud où a lieu l'élevage de porcs [293].

Les œufs émis par le porc éclosent et donnent lieu à des larves de stade I. Celles-ci se développent, dans de bonnes conditions de chaleur et d'humidité, en larves de stade III qui sont infestantes. La transmission se fait par ingestion de larves infestantes ou de manière transcutanée. Chez l'hôte elles atteignent le foie où elles restent un certain temps avant d'entamer leurs migrations [293].

- Expression clinique

Les parasites restent à l'état larvaire chez les veaux. Ils créent des lésions hépatiques lors de leurs migrations et peuvent engendrer une thrombose des vaisseaux abdominaux, provoquant la mort. Les larves peuvent s'encapsuler n'importe où dans l'organisme hôte, avec une grande préférence pour tout le tissu rénal [293].

Les symptômes sont principalement de l'anémie, de l'ascite et une croissance insuffisante malgré un apport alimentaire normal. De nombreuses infections sont asymptomatiques [293].

- Lésions

L'autopsie peut révéler des lésions nécrotiques de thrombose des vaisseaux mésentériques et une hypertrophie des nœuds lymphatiques mésentériques. Parfois des hémorragies et des abcès pulmonaires et rénaux sont observés [293].

- Diagnostic

Il doit inclure la notion de veaux pâturant sur des espaces avec des porcs infectés. Un test d'immunodiffusion peut être utilisé. Les animaux présentent une éosinophilie marquée [293].

- Traitement

Le fenbendazole à hautes doses peut être efficace [293].

- Prévention

Il faut éviter que les veaux pâturent sur les mêmes espaces que les porcs [293].

I. 3) Affections d'origine infectieuse

I. 3. a) Pyélonéphrite

- Définition

La pyélonéphrite est une inflammation du bassinet et du parenchyme rénal. Elle s'accompagne souvent d'une urétérite et d'une cystite [252]. Cette inflammation est en général due à une infection. Les germes le plus souvent mis en cause chez les bovins et les ovins sont *Corynebacterium renale* et *Escherichia coli* [169] [78]. D'autres germes, nombreux, peuvent être à l'origine de l'infection. Rosenbaum *et al.* [252] ont également isolé les germes *Arcanobacterium pyogenes*, et dans une moindre mesure, *Corynebacterium cystidis*, *Corynebacterium spp*, *Streptococcus spp*, et *Enterococcus faecalis*. Chez les ovins, une infection par *Corynebacterium pseudotuberculosis* est également possible [20]. L'infection à *C. renale* est plus rare dans cette espèce mais a été diagnostiquée [133].

- Epidémiologie

Il s'agit de la maladie rénale la plus souvent diagnostiquée chez les bovins [262]. Les infections primitives du tractus urinaire sont par contre rares chez les petits ruminants [169].

Dans leur étude sur les maladies rénales détectées à l'abattoir, Monaghan et Hannan [212] ont compté 6 reins saisis pour pyélonéphrite. La prévalence s'élève donc à 3,5% des reins rejetés, ou encore 0,14% du nombre total de carcasses examinées. Tous les reins atteints proviennent de vaches adultes (0,37% des vaches examinées). Les génisses et les mâles ne sont pas atteints.

En 2005, Rosenbaum *et al.* [252] ont publié une étude sur la prévalence des pyélonéphrites dans un abattoir de Pennsylvanie (Etats-Unis). Deux-mille-quatre-cent-vingt-six vaches laitières ont été examinées au cours de trois inspections post-mortem. Vingt et un reins ont été saisis pour pyélonéphrite, soit une prévalence de 0,87%.

Au cours de leur étude sur sept troupeaux Israéliens de vaches Holstein, Markusfeld *et al.* [192] ont étudié la prévalence des pyélonéphrites chez 2089 vaches dans les 5 à 12 jours post-partum. La prévalence annuelle obtenue est de 1,6%. Ils ont aussi montré que les vaches multipares étaient plus atteintes que les primipares. Les odds ratios calculés pour les vaches ayant leur premier, deuxième, troisième ou quatrième veau et plus concernant la pyélonéphrite et en comparaison de l'ensemble des vaches étudiées sont ainsi de 0.1, 2.3, 0.8 et 2.2 respectivement. Ils ont par contre montré que les vaches qui n'ont pas développé d'affection utérine suite au vêlage avaient un odds ratio de 8,9 pour le développement d'une pyélonéphrite, en comparaison des vaches avec des maladies utérines, ayant reçu un traitement antibiotique en post-partum.

L'étude du calendrier des vêlages comparé à la date d'apparition des cas dans un des élevages a permis d'établir que l'intervalle moyen entre le vêlage et le développement d'une pyélonéphrite est de 82,8 jours. La plupart des cas de pyélonéphrite sont survenus entre décembre et mars. De même, Yeruham *et al.* [321] ont mis en évidence que sur les 19 vaches atteintes d'infections du tractus urinaire, 11 avaient vêlé dans les 90 jours qui ont précédé la maladie.

Les germes en cause sont nombreux mais ceux le plus souvent mis en cause sont *C. renale* et *E. coli*. *Corynebacterium renale* a été retrouvée chez des vaches apparemment saines lors d'une étude menée par Hiramune *et al.* [135] au Japon. Les auteurs ont montré une forte corrélation entre l'isolement de *C. renale* chez les vaches apparemment saines et la présence de cas de pyélonéphrites dans le troupeau. Trois types de *C. renale* ont été définis, avec des caractéristiques différentes : le type I n'est retrouvé chez les vaches saines (et chez des vaches atteintes) que dans les troupeaux où des cas de pyélonéphrite ont été enregistrés, le type II est retrouvé chez les vaches saines dans des troupeaux avec ou sans cas de pyélonéphrite, le type III n'est isolé que chez des vaches malades de pyélonéphrite. Plus tard, Hiramune *et al.* [136] ont mis en évidence une différence de pouvoir pathogène entre les trois types : le type III inoculé dans la vessie provoque une hémorragie sévère, une dégénérescence épithéliale et une ulcération de la muqueuse vésicale. Avec les souches I et II, ces modifications sont observées mais sont moins graves. Une pyélonéphrite chronique et une urétrite sont observées chez certaines vaches inoculées avec le type I ou le type III.

Les trois types de *C. renale* se différencient ainsi par leurs besoins nutritionnels, leurs pili, leur pouvoir lysogène, leur répartition entre les vaches saines et malades et leur pouvoir pathogène.

La réponse en anticorps n'est détectée par immunodiffusion que dans les cas de pyélonéphrites, ce qui est suggéré par les auteurs comme pouvant être un élément de différenciation d'une pyélonéphrite et d'une cystite [136].

Les trois types de *Corynebacterium* responsables des pyélonéphrites et cystites bovines ont ensuite été dénommés *C. renale* (type I), *C. pilosum* (type II) et *C. cystidis* (type III). *C. pilosum* fait partie de la flore normale du vestibule du vagin. *C. cystidis* n'est jamais isolé chez des vaches saines mais est isolé du prépuce de taureaux. Ces bactéries sont capables d'adhérer fortement aux cellules épithéliales vulvaires, et une transmission par le milieu extérieur à partir des vaches malades doit donc être envisagée. Leur survie dans le milieu extérieur a donc été étudiée par Hayashi *et al.* [128], dans différents échantillons de sols prélevés en élevage, passés à l'autoclave, inoculés avec les différentes colonies et incubés à 30°C. Ils ont montré que *C. renale* et *C. cystidis* pouvaient survivre 56 et 63 jours respectivement dans un échantillon de sol de l'aire d'exercice d'une ferme expérimentale, et que *C. pilosum* avait quant à lui une survie de 210 jours dans un tel sol. Dans les sols de pâtures, de terrain de courses ou dans le sable, la survie des bactéries est plus courte.

Ainsi l'hypothèse sur la transmission des bactéries est la suivante. Les bactéries sont excrétées dans l'urine et les sécrétions vaginales des vaches infectées, elles survivent longtemps dans le milieu extérieur et peuvent à partir du sol infecter indirectement des vaches saines en s'attachant étroitement aux cellules épithéliales vulvaires grâce à leurs pili [128]. Les bactéries peuvent également être transmises par contact direct, lors de la saillie ou lors de sondages vésicaux dans de mauvaises conditions d'hygiène, ce qui reste leur mode de transmission principal [97]. Elles provoquent ensuite une pyélonéphrite par infection rétrograde du tractus urinaire. L'infection ascendante du tractus urinaire est favorisée par la mise-bas, les traumatismes de la muqueuse vaginale et/ou urétrale ou l'obstruction urinaire (engendrant une stagnation de l'urine), à cause du portage fréquent des germes au niveau du vestibule du vagin [97]. Elle peut également survenir à partir d'un cordon ombilical infecté ou d'une persistance de l'ourauche chez le jeune [20].

Le rôle des pili des *Corynebacterium* a été beaucoup étudié pour comprendre le mécanisme de l'infection ascendante du tractus urinaire. Hayashi *et al.* [127] ont étudié *in vitro* la capacité de *C. renale* et *C. pilosum* à se lier aux cellules épithéliales du tractus urinaire. Ils ont montré que *C. renale* s'attache mieux aux cellules épithéliales de la vulve, puis à celles de l'uretère et du bassin, tandis que *C. pilosum* a une meilleure adhérence aux cellules épithéliales de la vulve, puis du vestibule du vagin. Ceci explique que ces deux germes ont comme cible tissulaire la vulve, puis que *C. renale* provoque plus souvent des pyélonéphrites que *C. pilosum*, qui est considéré comme faisant partie de la flore du vestibule du vagin. L'adhésion aux cellules épithéliales vésicales diminue avec l'acidification de l'urine, d'où l'intérêt de l'utilisation d'acidifiants urinaires dans le traitement.

▪ Etiologie et pathogénie

La contamination rénale par infection ascendante du tractus urinaire est le mode de contamination attribué à *C. renale* et *E. coli* chez les ruminants [241]. La voie hématogène (néphrite suppurative embolique) est également possible, bien que moins fréquente, comme c'est le cas quand il existe une bactériémie à *Salmonella spp*, *Actinomyces pyogenes* [267], *Pseudomonas aeruginosa* [97], *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp* [20], ou, chez les petits ruminants, *Corynebacterium pseudotuberculosis* [20].

Lors de contamination rénale par voie hématogène, les bactéries contaminent le rein en sortant des capillaires au niveau du glomérule ou du réseau capillaire périrubulaire, et des abcès se développent rapidement. Parfois les lésions rénales ne sont qu'une conséquence d'une arthrite septique par exemple [20].

Les hémorragies, les dépôts de fibrine et la nécrose épithéliale engendrées par l'infection rénale peuvent entraîner une obstruction intermittente de l'uretère ou du rein, qui peut engendrer les signes de coliques observés chez certaines vaches. Une fois que la pyélonéphrite est installée, la nécrose des épithéliums papillaire et tubulaire entraîne une accumulation de débris cellulaires dans le bassinet, une perte de la masse de néphrons fonctionnels, la formation d'abcès, une fibrose et une modification de la forme du rein. Le pH élevé dû aux uréases bactériennes et la stagnation de l'urine contenant des débris cellulaires sont alors des facteurs favorisant la formation de calculs urinaires [267].

▪ Expression clinique

Les signes cliniques généraux qui accompagnent la pyélonéphrite sont ceux d'une affection abdominale douloureuse. Les signes quasi-constants sont une anorexie ou une baisse de l'appétit et un amaigrissement [46] [179] [241] [299] [311] [321], une chute de la production laitière [321], un abattement [299][311] [321] et des signes de coliques [46] [241] [299]. Les signes inconstants sont du bruxisme [46] [179], une congestion des vaisseaux scléaux [46] [299], ou une énophtalmie [311]. La motilité ruminale peut être normale [179] ou diminuée à absente [46] [299] [311]. Les fréquences cardiaque et respiratoire sont augmentées ou non, les animaux peuvent être légèrement hypothermes [46] [179] [299], normothermes [241] ou hyperthermes [46] [241] [311], et les muqueuses peuvent être congestionnées ou pâles [46], selon l'évolution de l'état de choc.

Les signes urinaires sont variés et inconstants : ainsi, si la plupart des auteurs notent une pyurie et une hématurie, certains auteurs constatent une strangurie [46] [241] [311], parfois une polyurie [241] [299] ou une pollakiurie [46].

L'examen transrectal met en évidence de façon quasi-systématique un rein gauche de volume et de taille augmentés avec perte de la lobation caractéristique et un uretère gauche palpable car dilaté. L'uretère droit est parfois également dilaté. La palpation du rein peut être douloureuse [299] ou non [46].

Rebhun *et al.* [241] sont de l'avis que l'examen par voie vaginale des uretères permet de détecter une dilatation urétérique avec plus de sensibilité que la palpation transrectale.

▪ Examens complémentaires

Une bandelette urinaire met en évidence une protéinurie constante, ainsi qu'une hématurie. La densité urinaire indique une urine isosthénurique. L'analyse bactériologique de l'urine met en évidence une bactériurie systématique chez les animaux n'ayant pas reçu d'antibiotiques [241] [46] [321], et absente chez ceux qui ont déjà été traités avant leur hospitalisation [299]. La pyurie et l'hématurie sont confirmées au niveau microscopique, ainsi que la présence de débris cellulaires.

L'analyse biochimique du sang indique une augmentation de l'urémie et de la créatinémie lorsque l'atteinte rénale est bilatérale, montrant des signes d'insuffisance rénale. Ces valeurs peuvent être augmentées lors d'atteinte unilatérale, mais elles le sont alors significativement moins [46]. Les modifications des concentrations ioniques marquent également cette insuffisance rénale : hyponatrémie, hypochlorémie, hypocalcémie, hyperphosphatémie [299].

L'analyse hématologique montre des résultats variables, avec parfois des signes d'inflammation (hyperfibrinogénémié, neutrophilie, [46] [179] [241]), une augmentation de la concentration en protéines totales et en albumine [46] [299] et/ou une anémie [46].

L'échographie permet d'évaluer l'état du rein droit qui n'est pas accessible par palpation transrectale, à moins d'être extrêmement augmenté en volume [179]. Une sonde échographique de 2,5 à 5 MHz doit être utilisée [99]. L'examen échographique du rein gauche par voie transrectale peut également être intéressant dans le but d'évaluer ses lésions, mais aussi pour pouvoir comparer les deux reins et ainsi évaluer la part des modifications pathologiques dans la formation de l'image obtenue [179]. Elle se réalise à l'aide d'une sonde de 5,5 MHz par exemple [99]. L'échographie de la vessie permet de différencier une atteinte rénale d'une cystite [99].

Les modifications qui peuvent être observées à l'échographie des reins sont une dilatation d'un ou des deux uretères, des lésions kystiques dans un ou les deux reins et une dilatation du sinus rénal. La présence d'un contenu hyperéchogène hétérogène dans le sinus ou de structures focales hyperéchogènes dans le parenchyme ou le sinus (calculs) sont des images anormales qui peuvent être observées [46] [99] [299]. La jonction cortico-médullaire peut être indistincte, et le cortex rénal peut apparaître hétérogène [99].

Toutefois, les deux reins peuvent être augmentés en volume sans modification de l'image échographique [46] [299], de même que l'image échographique peut être modifiée sans augmentation du volume rénal palpable [99].

- Lésions

- **Macroscopiques :**

A l'autopsie ou à l'inspection des viandes, les reins sont hypertrophiés, la capsule rénale est parfois épaissie et adhérente au cortex sous jacent. La palpation montre des zones fluctuantes [254].

Les lésions de pyélonéphrite sont caractérisées par la présence de multiples foyers jaune-blanchâtres de 1 à 2 mm de diamètre répartis sur toute la surface du rein. Ces lésions s'étendent à travers le cortex jusqu'à la médulla. Le bassinet et l'uretère sont dilatés et remplis d'une substance caséuse et purulente [169] [241].

La muqueuse pyélique est gris sale, striée de taches hémorragiques et recouverte d'un enduit blanc grisâtre. Les papilles nécrosées sont séparées de la médulla par un liseré congestif. La médulla apparaît congestionnée, striée par des travées purulentes [254]. Elle peut être atrophiée sous la pression due à l'extension du bassinet. Le cortex rénal est irrégulièrement strié. Progressivement, le parenchyme rénal s'atrophie et se fibrose pour donner une pyonéphrose : le rein devient une poche de pus (Photo 10).

Photo 10 : Rein atteint de pyélonéphrite (cliché : Unité d'anatomie pathologique ENVA)
Extérieurement, le cortex rénal est marbré. Le rein est kystique, fluctuant à la palpation. En section, le cortex est atrophié, le bassinet est dilaté par un liquide urineux et purulent. Une lithiase est observée.



- **Microscopiques :**

L'examen histopathologique confirme la présence d'une pyélonéphrite suppurée [241]. Une néphrite interstitielle est mise en évidence par l'infiltration des neutrophiles. La fibrose intertubulaire et l'infiltration monocyttaire peuvent être sévères. Dans le cas d'une pyélonéphrite d'origine hémotogène des lésions glomérulaires peuvent être observées [169].

Les trois critères histologiques utilisés par Rosenbaum *et al.* [252] pour objectiver la présence de pyélonéphrite sont les suivants : la présence d'une érosion de la papille avec une inflammation suppurée et non suppurée, et une érosion ou une dénudation de l'épithélium ; la présence de tubules médullaires ou corticaux bordés par un épithélium atténué ou nécrotique et contenant de l'épithélium nécrosé, des protéines, de la fibrine, des débris cellulaires, des neutrophiles et des monocytes ; la présence de cet infiltrat dans le tissu interstitiel. La réaction du tissu interstitiel est très marquée dans le cortex selon l'étude de Monaghan et Hannan [212], avec une infiltration mononucléaire, une atrophie tubulaire, une fibrose interstitielle et des modifications glomérulaires.

▪ **Diagnostic différentiel**

Les coliques peuvent avoir pour origine des troubles du tractus gastro-intestinal, mais ceux-ci n'entraînent pas de modifications urinaires. L'hématurie peut être due à l'hématurie enzootique, mais l'anémie est alors plus prononcée, et il y a absence de pyurie ou de bactériurie. Les coliques, l'hématurie et la dysurie peuvent être des symptômes d'urolithiase obstructive. Toutefois, l'urolithiase obstructive survient davantage chez les mâles, tandis que la pyélonéphrite est en général une affection des femelles [267].

Une cystite peut entraîner des symptômes urinaires proches de la pyélonéphrite. L'examen transrectal des reins peut aider à différencier les deux entités, qui peuvent coexister chez un individu [36] [311].

- Traitement

- **Médical :**

Lors d'infection rénale subaiguë, le plus souvent due à *C. renale*, le traitement antibiotique de choix est la pénicilline. Elle doit être administrée par voie intraveineuse les premiers jours puis si le cas s'améliore un relais à la pénicilline procaine par voie intramusculaire doit être pris pendant 2 à 4 semaines. Dans le cas d'une pyélonéphrite subaiguë, une fluidothérapie intraveineuse est aussi nécessaire pour combattre la déshydratation, forcer la diurèse et rincer les voies urinaires [78].

Lors d'une pyélonéphrite chronique, l'examen bactériologique des urines est une étape essentielle dans le but d'instaurer une antibiothérapie adaptée au germe en cause [241].

Compte tenu du mode de transmission de la maladie, l'isolement des animaux atteints est conseillé, ainsi que la désinfection soignée des locaux contaminés [267].

- **Chirurgical :**

Des animaux de valeur qui n'ont qu'un seul rein atteint sont de bons candidats pour la néphrectomie. Toutefois il faut absolument s'assurer du bon fonctionnement du rein controlatéral avant l'intervention. Concrètement, il faut mesurer l'urémie et la créatinémie [78]. Toutefois une augmentation de ces deux paramètres n'a lieu que si 75% des néphrons sont atteints. Par conséquent une valeur dans les normes ne garantit pas que la lésion n'est qu'unilatérale. Une échographie des reins permet de contrôler l'intégrité du parenchyme en complément de l'analyse biochimique [179].

- Pronostic

Le pronostic des pyélonéphrites aiguës traitées avec une antibiothérapie à long terme est bon, sauf en cas de persistance d'anomalies fonctionnelles ou mécaniques du tractus urogénital. Lors de passage à la chronicité, le pronostic est réservé, puisque des abcès peuvent se développer ou une perte totale du parenchyme peut survenir. Les vaches atteintes d'une pyélonéphrite chronique ont davantage de risques de développer une insuffisance rénale par infection bilatérale [241].

Une enquête de terrain française, menée par le Groupement Technique Vétérinaire (GTV) de Bourgogne entre 1997 et 1998 a tenté de mettre en évidence des facteurs pronostiques concernant les pyélonéphrites, en se basant sur l'observation d'un total de 51 cas cliniques suivis par 21 vétérinaires praticiens [31]. Les praticiens établissent pour chaque animal à la visite initiale (J_0) un « score clinique général » fondé sur trois critères (état général, état corporel, appétit) et un « score clinique urinaire » fondé sur quatre critères (dysurie, urine, rein gauche, uretère). Chaque critère se voit attribuer une note de 1 à 3 selon des paramètres préétablis. Une analyse urinaire par bandelettes réactives est réalisée à chaque visite, ainsi que des mesures d'urée et de créatinine plasmatiques. Un examen bactériologique de l'urine est réalisé à J_0 sur l'urine prélevée par sondage.

Le traitement entrepris est à base de ceftiofur (1mg/kg/jour en intramusculaire pendant 5 jours) et de Lespedesia ® (*Lespedeza capitata*) pendant 3 jours. Selon l'état de l'animal et les

indications du praticien, les animaux reçoivent une perfusion de 20 litres de NaCl 0,9%, du dextrose ou du sorbitol, des antispasmodiques ou des acidifiants urinaires.

Si une Corynebactérie est isolée sur l'urine à J₀, l'antibiothérapie est poursuivie avec de la pénicilline G pendant au moins 8 jours, sinon le ceftiofur est conservé.

Au cinquième jour (J₅) le praticien évalue l'évolution clinique : amélioration ou détérioration de l'état de l'animal. Les scores cliniques général et urinaire sont réévalués à J₃₀.

L'étude a montré que les scores cliniques général et urinaire à J₀ des vaches mortes au cours de l'étude sont nettement supérieurs à ceux des vaches ayant survécu. Ceci constitue donc un premier facteur pronostic. L'analyse des résultats d'urémie et créatinémie montre que les vaches mortes malgré le traitement ont une urémie moyenne de 1g/l à J₀ et de 0,8g/l à J₅. Ces valeurs sont plus élevées que celles des vaches ayant survécu ou ayant été abattues. Elles pourraient donc servir à établir un pronostic vital. Au final seules 21 des 51 vaches sont guéries ou en voie de guérison à J₃₀, montrant un pronostic tout de même réservé pour cette maladie.

Dans l'étude de Markusfeld *et al.* [192] l'odds ratio pour les vaches mortes à cause de leur pyélonéphrite ayant une urémie supérieure à 1g/l est de 60 en comparaison des vaches avec une urémie inférieure. De même l'odds ratio pour les vaches ayant une créatinémie supérieure à 15mg/l mortes ou abattues à cause de leur pyélonéphrite est de 104 en comparaison des vaches avec une créatinémie inférieure.

I. 3. b) Leptospirose

▪ Définition

La leptospirose est une maladie bactérienne causée par un spirochète du genre *Leptospira* [36]. Elle atteint l'homme et de nombreuses espèces de mammifères, et fait partie des zoonoses infectieuses majeures [13]. Elle affecte, entre autres, les reins et se manifeste par une néphrite interstitielle aiguë avec hémoglobinurie [51].

▪ Epidémiologie

La répartition de la maladie est mondiale, tous les continents sont atteints, seuls les sérogroupes varient [13]. Certains sérovars de *Leptospira* sont des agents de zoonose et représentent donc un risque professionnel pour les éleveurs et les personnel d'abattoir par exemple [83]. La leptospirose est inscrite en liste B de l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE) [13].

Une étude Néo-zélandaise publiée en 2008 de Dorjee *et al.* [83] réalisée dans un abattoir d'ovins vise à déterminer la prévalence des deux sérovars principaux responsables de la maladie (*L. borgpetersenii* sérovar Hardjobovis et *L. interrogans* sérovar Pomona) chez les agneaux. Sur les 2758 agneaux examinés (examen aléatoire de 30 animaux dans une bande prise au hasard), 5,7% sont séropositifs à un ou deux des sérovars. L'analyse par bandes ou par exploitation montre que 44,2% des 95 bandes et 44,9% des 89 exploitations représentées montrent des signes d'infection. Le sérovar *L. Hardjobovis* est retrouvé significativement plus souvent que le sérovar *L. Pomona*. Le premier est endémique dans la région, tandis que le deuxième apparaît sporadique. Sur deux années consécutives, la prévalence de la séropositivité peut varier. Les auteurs suggèrent qu'une pluviométrie importante, combinée à

un mauvais drainage des sols humides peut augmenter l'incidence de la maladie. Ceci est en accord avec des études précédentes.

Malgré le peu de données publiées, l'atteinte rénale due à la leptospirose semble être assez rare chez les bovins [267]. Une étude de 1991 de Miller *et al.* [207] réalisée aux Etats-Unis sur 5142 reins et 5111 échantillons de sang collectés dans des abattoirs vise à déterminer la prévalence de *Leptospira interrogans* chez les bovins adultes. L'étude a montré que 1,7% des reins ont permis d'isoler un leptospire et 0,8% des reins ont permis de visualiser un leptospire par immunofluorescence. Quarante-neuf pourcents des sérums montrent des anticorps contre un sérovar de *Leptospira interrogans*. L'isolement de leptospires est plus fréquent chez les bovins allaitants que chez les laitiers, et plus fréquent chez les mâles que chez les femelles. Les résultats combinés de la culture bactérienne et de l'immunofluorescence montrent que 2% des bovins sont des porteurs rénaux de leptospires. Le sérovar le plus fréquemment isolé est Hardjo, suivi de Pomona et Grippotyphosa.

L'étude des relations entre la prévalence de *Leptospira interrogans* et des facteurs régionaux, climatiques et saisonniers a ensuite été réalisée à partir de ces résultats [208]. L'étude a montré que l'isolement et la séroprévalence pour les *Leptospira* sont plus importants dans les états du sud-est, du centre sud et de la côte Pacifique des Etats-Unis. Les auteurs ont échoué à montrer une différence significative entre le mois ou la saison d'étude et le taux d'isolement de *Leptospira*. Toutefois, la séroprévalence est significativement plus élevée en toute saison qu'au printemps. Les différences entre les taux d'isolement bactérien entre les régions tiennent plus aux différences de températures moyennes qu'à une différence de précipitations moyennes.

La pression infectieuse générale est maintenue par les rongeurs sauvages. Les sources virulentes sont toutes les espèces capables de multiplier la bactérie. Les matières virulentes se trouvent au contact de l'animal excréteur (urine, lait) ou dans le milieu extérieur (eaux souillées) [13].

Les bactéries sont éliminées dans l'urine et le lait (et le contenu utérin) pendant les trois à quatre mois qui suivent l'infection [97]. Lors d'infection urogénitale chronique, l'excrétion se fait par l'urine, les sécrétions vaginales et utérines, le placenta, les tissus fœtaux et le sperme. Les spirochètes peuvent survivre plus de quatre mois dans un environnement humide légèrement alcalin [13] [14] [267]. Un pH inférieur à 6 ou supérieur à 8 et une température inférieure à 7-10°C ou supérieure à 34-36°C sont des conditions défavorables à leur développement [14]. Elles ne supportent pas la congélation entre -70°C et 0°C [13]. Elles se concentrent dans les eaux douces, en période estivale et en milieu aride [13].

La contamination se fait par les muqueuses, par piqure ou par voie cutanée. Une transmission par voie vénérienne est possible. Le développement de l'infection dépend de la dose infectieuse [13].

▪ Etiologie et pathogénie

Les agents en cause sont des sérovares de l'espèce *Leptospira interrogans*, bactérie aérobic stricte, très mobile dans le milieu extérieur. *L. interrogans* compte 22 sérogroupes et 123 sérovares. La nomenclature du genre *Leptospira* est très complexe [195].

Globalement, les principaux sérovars impliqués en pathologie rénale **bovine** sont **Hardjo**, **Pomona** et plus rarement **Grippotyphosa**. Des études ont montré que les sérovars les plus courants chez les **ovins** dans le monde en 2007 sont **Sejroe**, **Grippotyphosa** et **Pomona** [273]. En 1983, Kimberling et Arnold [169] citaient plutôt Pomona, Icterohemorragica et Hardjo. De nombreux sérovars sont isolés chez les ovins et les bovins, et des isolements actuels peuvent encore montrer l'implication de nouvelles espèces dans l'étiologie de la leptospirose, comme en témoigne l'étude de Silva *et al.* [273], réalisée en 2007, qui a mis en évidence pour la première fois un sérovar de *Leptospira noguchii* chez des moutons au Brésil.

La pénétration du germe se fait au niveau des muqueuses oculaire, buccale, nasale, vaginale ou péniennne. Une peau abrasée ou macérée dans l'eau peut aussi laisser passer la bactérie. Après 6 à 8 jours d'incubation, la bactériémie qui survient est caractérisée par une hyperthermie durant 12 à 48 heures [123], une excrétion des leptospires dans le lait et des dommages fonctionnels des organes internes, surtout chez les jeunes. La bactérie dissémine dans l'organisme vers le foie, les reins, les méninges et l'œil [13]. Au bout de plusieurs jours, des anticorps opsonisants sont produits, qui aident à éradiquer l'infection de la plupart des organes. Les leptospires peuvent se localiser dans la glande mammaire, les reins ou le tractus génital, où ils sont relativement protégés du système immunitaire [267].

▪ Expression clinique

Selon le pouvoir pathogène du sérotype, l'immunité de l'animal, les conditions d'environnement et le niveau d'exposition, la leptospirose peut être aiguë, subaiguë, chronique ou inapparente [13] [97] [267]. L'infection par le sérovar Hardjo, bien adapté aux bovins, entraîne rarement une maladie aiguë et sévère. S'ils sont présents, les symptômes des bovins sont en général modérés lors d'infection aiguë. Une infection urogénitale persistante, latente se développe suite à cette phase aiguë et les pertes observées sont surtout dues aux effets sur la reproduction (avortement, retour irrégulier en chaleurs) [267]. Ainsi, l'infection par les leptospires des animaux de production n'est souvent perceptible qu'au niveau du cheptel, par les conséquences économiques des mauvaises performances de reproduction [13]. Une maladie aiguë et sévère des reins est plutôt caractéristique d'une infection par un sérovar peu adapté à l'hôte (Pomona ou Grippotyphosa). Cette forme concerne surtout les veaux [267].

La **forme aiguë** survient chez les veaux infectés par le sérovar Pomona (ou Grippotyphosa [267]). Elle se caractérise par une septicémie initiale qui se manifeste sous la forme d'une fièvre, accompagnée de lésions des endothéliums et de pétéchies, d'une hémolyse intravasculaire, d'une hémoglobinurie, d'une anémie, d'un ictère, aboutissant souvent à la mort de l'animal [97] [123]. Les bovins adultes expriment plutôt une **forme subaiguë** lors d'infection au sérovar Pomona. Les symptômes sont alors les mêmes que dans la forme aiguë (hémolyse, néphrite interstitielle et néphrose tubulaire) mais moins graves, avec en plus une agalactie, une mammite et un avortement possibles [267]. Les lésions rénales engendrées par la septicémie (lésions endothéliales, anoxie anémique, néphrose hémoglobinurique) sont irréversibles. L'excrétion de germes qui s'ensuit peut durer quatre mois. La **forme chronique** de l'infection se caractérise par des avortements, qui sont précédés ou non de signes cliniques plusieurs semaines auparavant, pendant la phase de septicémie. Les avortements surviennent en deuxième moitié de gestation. En cas de **forme subclinique**, on n'observe qu'une élévation du niveau d'anticorps [97].

L'infection par le sérovar Hardjo ne concerne que les vaches en gestation ou en lactation. La bactérie ne se multiplie en effet que dans l'utérus ou la mamelle. Cette infection ne donne pas de signes urinaires. Elle se caractérise par une apparition aiguë de fièvre, anorexie, réticence au mouvement, mammite flasque de tous les quartiers et avortement [97]. La fièvre, l'agalactie et la mammite sont regroupées sous la dénomination du « syndrome de la mamelle flasque » [267]. Infertilité, avortements, et naissance de veaux faibles sont des symptômes typiques de l'infection au sérovar Hardjo [267]. De même que lors de l'infection au sérovar Pomona, l'avortement peut survenir plusieurs semaines après la mammite ou être le seul symptôme de la maladie [97].

L'infection chez les ovins correspond à la forme aiguë de l'infection des veaux par le sérovar Pomona [169]. Les avortements chez la brebis surviennent dans les 8 dernières semaines de gestation. Lorsque la réponse immunitaire se développe, les bactéries se localisent dans les tubes contournés distaux du cortex rénal. La bactériémie peut durer 60 jours.

- Examens complémentaires

L'analyse d'urine montre une albuminurie constante lors des atteintes rénales, et la présence de nombreux cylindres urinaires [13].

Les modifications dans les analyses hématologiques sont modérées dans les cas ne présentant pas une hémoglobinurie. Dans le cas de l'hémolyse intravasculaire aiguë, ces modifications sont sévères, et caractérisées par une anémie modérée à marquée. Le taux d'hémoglobine dans le sang peut être normal à cause de l'artefact créé par l'hémoglobinémie liée à l'hémolyse intravasculaire [195]. Une leucopénie transitoire est suivie d'une leucocytose plutôt granulocytaire [13].

La biochimie sanguine montre une élévation des enzymes hépatiques signant une cytolyse, et une augmentation de l'urémie et de la créatinémie [13].

- Lésions

- **Macroscopiques :**

La carcasse d'un animal mort en phase aiguë de leptospirose est caractérisée par un ictère modéré et une anémie sévère. Il peut y avoir absence d'hémorragies, ou au contraire présence d'ecchymoses nombreuses sur les séreuses et dans le tissu sous cutané. Les poumons sont pâles, œdémateux et hypertrophiés. Les septa sont élargis par un liquide teinté par la bilirubine. Le foie est hypertrophié, friable, anémique, teinté par la bile [195]. Les lésions sont une hépatite aiguë focale, des microabcédassions, et une cholangiohépatite modérée [169], mais ces lésions ne sont pas toujours visibles macroscopiquement. Des hémorragies peuvent y être vues [195].

Les reins sont hypertrophiés, tuméfiés, flasques et congestionnés. Ils prennent une teinte très sombre lors de crise hémolytique. Ils présentent ensuite une surface hétérogène qui varie en coloration du brun foncé au noir, avec des foyers de nécrose [51] [195]. L'examen de reins de bovins guéris ne montre que des taches corticales blanchâtres, mal définies, évoquant des

foyers de néphrite interstitielle [36]. Ce sont les seules lésions visibles chez un animal guéri [195]. Des kystes de 1 à 5 mm de diamètre peuvent être identifiés dans le cortex [169].

Les « reins à macules » (Photo 11) des veaux nouveau-nés pourraient ainsi être le résultat d'une leptospirose congénitale due au sérovar Hardjo [195]. Plusieurs études ont été réalisées sur l'association des reins à macules présentés à l'abattoir et l'infection à *Leptospira spp.* Uzal *et al.* [301] ont montré en 2002 que ces lésions focales de néphrite interstitielle chronique chez les bovins ne sont pas associées avec l'infection à *Leptospira spp.* En 2009, une étude de Dorjee *et al.* [84] sur les ovins a montré que les reins à macules sont significativement associés à une sérologie positive pour *Leptospira spp.*, et que l'élévation du titre de positivité signe l'augmentation du nombre de taches blanches. Cependant, la sensibilité et la valeur prédictive positive (calculée avec une faible prévalence de l'infection) des reins à macules pour indiquer une séropositivité à *Leptospira spp.* sont faibles.

Des reins à macules mis en évidence à l'abattoir ne permettent donc pas de préjuger du statut sérologique ou bactériologique des animaux examinés vis-à-vis de *Leptospira spp.*

Photo 11 : Rein à macules chez un veau (cliché : ENVT)
Noter les nombreux foyers blanchâtres de néphrite interstitielle.



- Microscopiques :

Les modifications histologiques lors de leptospirose ne sont ni spectaculaires, ni spécifiques. L'œdème pulmonaire est visible à l'histopathologie. Des zones de nécrose focale sont visibles dans le foie, autour des acini, et témoignent de l'anoxie anémique sévère. Les cellules de Kupfer sont hyperplasiques et chargées d'hemosidérine et les triades portales sont modérément infiltrées de cellules. Dans le cas rare de l'infection par le sérovar Ictérohaemorrhagiae une nécrose du foie et une dissociation des cordons hépatocytaires peuvent être constatées [195].

L'examen microscopique du rein révèle une néphrite interstitielle chronique active et diffuse [169]. Dans la forme aiguë fatale de la maladie, on observe souvent des modifications dégénératives marquées au niveau de l'épithélium des tubes rénaux corticaux. Ces modifications varient en sévérité d'un œdème à une nécrose et une desquamation. L'épithélium desquamé produit des débris dans les tubes rénaux, qui s'ajoutent aux débris hyalins dus à l'albuminurie et l'hémoglobinurie et au sang lié à l'hémorragie. La pigmentation par de l'hémoglobine intracellulaire et des pigments biliaires ne devient évidente qu'après deux jours d'évolution. Les tubes sont regroupés en grappes. Le tissu interstitiel est distendu

par du liquide, infiltré par des lymphocytes et des monocytes. Dans le cas de la présentation aiguë de la maladie, les bactéries peuvent être mises en évidence par des colorations appropriées dans le foie et dans le rein, où elles apparaissent dans l'épithélium tubulaire et en grappe dans la lumière tubulaire [195].

Dans la forme cicatricielle et dans la forme subclinique, les leptospires se localisent en micro-colonies dans le rein. Celles-ci se situent dans les tubes rénaux (exceptionnellement dans le tissu interstitiel), et disséminent dans l'urine.

L'inflammation non suppurée est confinée au cortex. Les lymphocytes et les plasmocytes prédominent. Au cours de la cicatrisation des tissus, ces cellules inflammatoires diminuent en nombre. L'épithélium tubulaire prend un aspect atypique, les cellules régénératrices produisant des syncytiums similaires aux cellules géantes observées lors de réactions à un corps étranger [195].

- Diagnostic différentiel

La leptospirose doit être distinguée des affections entraînant une hémoglobinurie, un ictère et/ou une anémie : la babésiose (affection estivale dans les régions à tiques [14]), l'anaplasmose, l'intoxication au chou fourrager et au colza, l'hémoglobinurie post partum (anamnèses et hypophosphorémie [14]) et l'hémoglobinurie bacillaire (présence de *Clostridium* [14]) [36]. Chez les ovins, il faut la différencier de l'intoxication chronique au cuivre, qui provoque une crise hémolytique aiguë qui peut elle-même engendrer des dysfonctionnements rénaux [169].

- Diagnostic

Le diagnostic est en partie orienté par les aspects épidémiologiques de la maladie. En effet, dans un cheptel où l'infection est subclinique ou inapparente, le portage rénal des leptospires n'exclue pas un taux d'infection qui peut atteindre 20 à 80 % du cheptel en fonction de l'espèce. Le développement d'infections concomitantes servira alors de révélateur de l'infection. Les animaux nouvellement introduits dans ces cheptels traduisent également l'infection. Ainsi, l'observation de la catégorie d'animaux atteints (nouvellement introduits ou primipares) oriente le diagnostic. En outre, le constat d'une infestation par les rats, d'un contact avec des eaux douces abritant des rongeurs ou la pâture sur des espaces où pullulent de nombreux micromammifères peuvent orienter le diagnostic [13].

Le diagnostic de laboratoire est néanmoins nécessaire pour confirmer la suspicion. L'examen de l'urine, de tissu rénal ou du sédiment urinaire par microscopie à fond noir, microscopie à phase de contraste, immunofluorescence, réaction d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) peuvent confirmer le diagnostic [13] [36] [169] [267]. La coloration par la méthode de Levaditi ou la coloration de Whartin Starry est nécessaire pour observer directement la bactérie [13]. La culture bactériologique de l'urine ou à partir d'échantillons de rein peut aussi permettre de détecter la bactérie [169]. Toutefois elle n'est pas très utilisée en pratique car elle est fastidieuse et dure plusieurs semaines voire plusieurs mois [13]. Elle peut ne donner de résultats définitifs qu'au bout de six mois [169]. Cependant, l'obtention d'une culture est un diagnostic de certitude et permet d'identifier la souche en cause [13].

Aujourd'hui, le test de microagglutination (MAT) est le test de référence pour la leptospirose chez les bovins. Il s'agit d'un test sérologique spécifique de sérovar. Les titres considérés comme significatifs sont supérieurs à 1/100 [195]. Lors d'infection avec le sérovar Pomona, on attend une augmentation du titre en anticorps. Lors d'infection avec le sérovar

Hardjo, cette augmentation peut ne pas être perçue après l'avortement, même sur deux tests couplés.

Ainsi, lors d'infection aiguë, on réalise deux prises de sang à 2 ou 3 semaines d'intervalle pour mettre en évidence une augmentation du titre en anticorps. Lors d'infection chronique, les symptômes (troubles de la reproduction) surviennent plusieurs semaines après le moment de l'infection, et alors le titre en anticorps est soit déjà établi, soit proche de son plateau. On n'observera donc pas d'augmentation du titre en anticorps chez les animaux présentant des troubles. Par contre, compte-tenu de la particularité de la présence silencieuse de la maladie au sein du troupeau, le prélèvement et l'examen sérologique sur un échantillon représentatif d'animaux apparemment sains peut être d'une grande information. Il faut enfin garder en mémoire ce qui est indiqué par André-Fontaine : « les animaux n'exprimant pas cliniquement la leptospirose développent, généralement, des titres plus élevés que ceux présentant des symptômes » [13].

▪ Traitement

Une **antibiothérapie** doit être mise en œuvre rapidement. Les leptospires sont très sensibles aux antibiotiques. L'antibiotique choisi doit avoir une bonne diffusion dans le rein [13]. Le traitement doit durer trois jours au maximum avec la streptomycine, à cause de sa toxicité potentielle, et plus longtemps pour les autres antibiotiques, en fonction de la sévérité de la maladie et de la réponse au traitement [234].

Chez les ovins, Kimberling et Arnold [169] recommandent la streptomycine (1g/45kg deux fois par jour), l'oxytétracycline ou la chlortétracycline (11mg/kg/j pendant 3 à 6 jours en injection parentérale, ou 2mg/kg/j pendant 7 jours dans l'aliment).

Pour les bovins en phase aiguë, un traitement à base d'oxytétracycline (10 à 15mg/kg deux fois par jour en intramusculaire) et de dihydrostreptomycine (12,5mg/kg deux fois par jour en intramusculaire) est recommandé. Pour les bovins en phase chronique, une injection unique de dihydrostreptomycine (25mg/kg en intramusculaire) semble être efficace pour stopper le portage rénal [234]. L'OIE retient d'ailleurs l'utilisation de la streptomycine comme moyen de limiter le portage des leptospires pour les animaux exportés [13]. Toutefois la streptomycine n'abolit pas le portage du sérovar Hardjo, ce qui remet en cause ces recommandations [234].

On peut aussi utiliser de l'oxytétracycline (20mg/kg en intramusculaire ou sous cutané, deux fois à 10 jours d'intervalle) [267].

Une étude de 1997 de Smith *et al.* [277] sur des bovins expérimentalement infectés avec *Leptospira borgpetersenii* sérovar Hardjo et traités avec une injection unique d'amoxicilline (15mg/kg) a montré que l'amoxicilline pouvait se substituer à la dihydrostreptomycine. En 2001, une étude d'Alt *et al.* [8] sur des bovins infectés expérimentalement avec le même sérovar a confirmé l'efficacité de la dihydrostreptomycine combinée à la pénicilline G (25mg/kg en une injection intramusculaire) dans le traitement de la leptospirose, mais elle a également montré que l'oxytétracycline (20 mg/kg, une injection intramusculaire), la tilmicosine (10 mg/kg, une injection sous-cutanée), et le ceftiofur (2,2 à 5mg/kg/j en intramusculaire pendant 5 jours, ou 20mg/kg/j en intramusculaire pendant 3 jours) étaient efficaces dans ce rôle. Ces traitements annulent l'excrétion urinaire de leptospires.

Le choix de l'antibiotique doit ainsi prendre en compte son coût, son innocuité (l'oxytétracycline peut avoir des effets néphrotoxiques [267]) et son temps d'attente.

Une **transfusion** de sang peut être utile dans le cas du syndrome aigu chez le veau [36].

L'isolement animal atteint et la désinfection des locaux dont des mesures à ne pas négliger compte tenu du mode de transmission de la maladie.

- Pronostic

Le pronostic est déterminé par la virulence de l'agent pathogène impliqué, l'immunité du sujet infecté et l'extension des lésions rénales, donc la précocité de mise en œuvre du traitement [169] [267]. Les cas présentant une urémie élevée ont un pronostic réservé puisque cela indique que plus de 75% des néphrons sont affectés et le traitement de cette phase aiguë est suivi d'une néphrite interstitielle chronique et d'une fibrose [267].

- Prévention

La prévention de la maladie repose surtout sur des mesures sanitaires : contrôle de la population de rongeurs (simple lors d'élevage hors sol, difficile lors d'élevage en plein air) [14], éviction des contacts avec les animaux infectés (y compris d'autres espèces) par la mise en quarantaine par exemple [13] [169], réforme des animaux infectés [36], dépistage des bovins achetés. En France, seuls les taureaux d'insémination sont règlementairement contrôlés [13].

Une métaphylaxie à l'aide d'oxytétracycline peut être conseillée sur tous les bovins du troupeau ou sur un bovin nouvellement introduit [267].

Une vaccination pourrait être envisagée [169], mais elle n'est pas disponible en France. Elle est réalisée sur les bovins dans d'autres pays Européens au moyen d'un vaccin inactivé adjuvé monovalent (séovar Hardjo en général). Les vaccins utilisés aux Etats-Unis et au Canada sont des préparations multivalentes. La vaccination limite l'impact des troubles de la reproduction des bovins. Elle limite également l'excrétion des leptospires donc la pression d'infection, sans pour autant assurer un blanchiment de l'animal concernant le portage rénal [13].

I. 3. c) Conidiobolomycose

- Définition, étiologie

La conidiobolomycose [274] est une mycose provoquée par un champignon de la classe des Zygomycètes, de l'ordre des Entomophthorales et du genre *Conidiobolus*. Il s'agit d'une maladie exotique des pays tropicaux ou subtropicaux. Les espèces affectant les animaux sont *C. coronatus*, *C. lamprauges* et *C. incongruus*. Elles provoquent chez le mouton une mycose nasale, parfois diagnostiquée sous le terme de tumeur ethmoïdale enzootique.

- Epidémiologie

Une étude sur soixante moutons présentant des lésions évocatrices de la maladie a été menée par Silva *et al.* [274] au Brésil, dans 25 fermes. L'agent causal est *Conidiobolus*

coronatus. L'incidence annuelle moyenne dans la région étudiée est de 2,8%. La plupart des animaux sont âgés de 1 à 5 ans.

- Expression clinique

La maladie est caractérisée par du jetage nasal séreux ou muco-hémorragique et une dyspnée avec une respiration bruyante et difficile. La plupart des moutons présentent une asymétrie crânio-faciale due à l'exophtalmie d'un œil (Photo 12). Chez ces animaux l'œil présente également une augmentation du volume du globe, une cécité, une kératite et une ulcération de la cornée. Un abattement marqué ou du pousser au mur sont parfois observés. Les moutons s'amaigrissent. La maladie dure entre 1 et 5 semaines. L'issue est toujours fatale [274].

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Une masse volumineuse, friable, blanchâtre ou jaune, de consistance irrégulière et granuleuse est observée au niveau de l'ethmoïde. L'orbite est le plus souvent affectée, ainsi que parfois la plaque criblée et les sinus frontaux. Le septum nasal est dévié et le pharynx et le larynx contiennent un exsudat jaune-blanchâtre nauséabond (Photo 12).

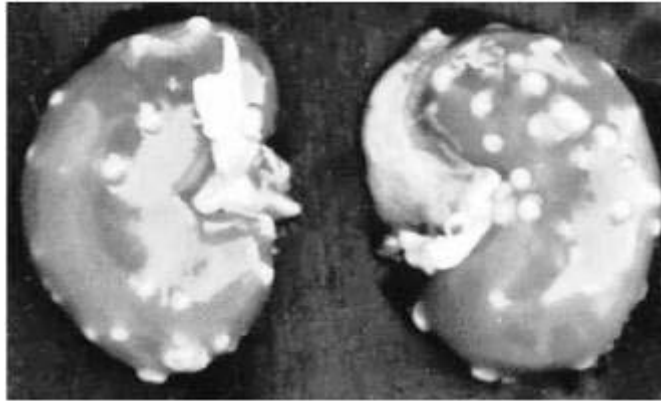
Photo 12 : Mouton atteint de conidiobolomycose (d'après [274])

Noter le jetage nasal, l'asymétrie faciale, l'exophtalmie et la buphtalmie de l'œil droit et la kératite et l'ulcération de la cornée.



Deux des moutons de l'étude de Silva *et al.* [274] ont des lésions rénales multifocales caractérisées par la présence de nodules blanchâtres au centre gris à rouge, de consistance dure et mesurant 0,5 à 3 cm de diamètre (Photo 13).

Photo 13: Reins d'un mouton atteint de conidiobolomycose (d'après [274])
Noter la présence de nodules blanchâtres de 0,5 à 3 cm de diamètre.



- **Microscopiques :**

Les lésions microscopiques sont multifocales, parfois coalescentes et correspondent à des granulomes au centre nécrotique, contenant des hyphes fongiques entourés de matériel éosinophile de Splendore-Hoeppli. Ces lésions nasales sont retrouvées au niveau des poumons, des méninges, des reins, du cœur, de la vésicule biliaire et de certains nœuds lymphatiques. Des zones de congestion et d'hémorragies sont observées. Des lésions de vascularite, de thrombose et de nécrose de coagulation sont notées dans certains vaisseaux. L'épithélium nasal est parfois ulcéré [274].

Au niveau rénal, la réaction granulomateuse détruit le parenchyme, engendrant une glomérulonéphrite granulomateuse. Les lésions observées sont une dégénérescence tubulaire, des débris hyalins, une dilatation tubulaire et une néphrite interstitielle avec infiltration par des monocytes et fibrose. Des hyphes de 8 à 30 micromètres d'épaisseur sont observés à la coloration de Gomori [274].

La maladie rencontrée en Australie, causée par *C. incongruus*, ne donne pas de lésions autres que celles de l'ethmoïde, de l'encéphale et des nœuds lymphatiques [274].

I. 3. d) Tuberculose

▪ Définition

La tuberculose est une zoonose infectieuse majeure due à différentes bactéries du genre *Mycobacterium*. Sur le plan réglementaire, il s'agit d'une maladie légalement réputée contagieuse (MRC) [32].

▪ Epidémiologie

La France est officiellement indemne de tuberculose. La prévalence de l'infection en France en 2005 était de 0,016% des élevages bovins [32].

Les matières virulentes sont variées et dépendent de la localisation du foyer tuberculeux [32]. Le bacille dispose d'une bonne persistance dans le milieu extérieur (2 à 5 mois). La

transmission est horizontale, directe (par contact) ou indirecte, par voie vénérienne, cutanée ou plus rarement conjonctive [32].

- Etiologie

La tuberculose bovine est le plus souvent due à *Mycobacterium bovis*, et plus rarement à *M. tuberculosis* ou *M. avium*. Chez les petits ruminants, les germes le plus souvent en cause sont *M. bovis*, *M. avium*, *M. tuberculosis* (rare) et, chez les caprins, *M. caprae* [32].

- Expression clinique

La tuberculose est une maladie chronique d'évolution lente avec des poussées aiguës aggravant la situation. Les signes cliniques dépendent des organes affectés et ne sont pas spécifiques. Ils s'accompagnent de signes généraux (abattement, amaigrissement) en fin d'évolution [32].

- Lésions

Les lésions rénales sont toujours d'origine hématogène [254].

Les lésions rénales lors de tuberculose miliaire aiguë [254] sont la présence à la surface du rein et en zone corticale d'une multitude de granulations miliaires ou submiliaires, blanc-grisâtre ou grises, sans auréole congestive (Photo 14). Des lésions des nœuds lymphatiques peuvent être observées.

Photo 14 : Tuberculose miliaire aiguë (cliché : Unité d'anatomie pathologique ENVA)



Lors de tuberculose chronique, le rein montre des nodules de taille variable, peu nombreux. Les lésions les plus volumineuses sont caséuses et/ou calcifiées. Les nœuds lymphatiques présentent un aspect similaire (Photo 15) [254].

Photo 15 : Tuberculose nodulaire chronique et lymphadénite caséuse satellite (cliché : Unité d'anatomie pathologique ENVA)



Lors de tuberculose exsudative, l'autopsie met en évidence la caséification massive d'un ou de plusieurs lobes rénaux (Photo 16). Le foyer caséux peut rarement se ramollir et s'ouvrir dans le bassinet. Cette forme de tuberculose se rencontre dans les stades les plus tardifs de la généralisation de la maladie [254].

Photo 16 : Tuberculose lobaire caséuse et lymphadénite caséuse du ganglion du hile du rein (cliché : Unité d'anatomie pathologique ENVA)



- Diagnostic

Le diagnostic est nécropsique, bactériologique, histopathologique ou allergique. Les tests allergiques utilisables sont l'intradermo-tuberculation simple ou comparative [32].

- Traitement

Le traitement antibiotique est interdit chez les animaux [32].

La découverte de lésions de tuberculose à l'abattoir conduit à la saisie totale de la carcasse [254].

I. 3. e) Toxoplasmose

▪ Définition

La toxoplasmose est une zoonose due à un protozoaire, *Toxoplasma gondii*, qui peut affecter tout type de vertébré. Ce parasite est réputé pour être plus pathogénique pour les ovins, mais il peut également causer une maladie importante chez les bovins [293].

▪ Epidémiologie

La maladie est de répartition mondiale [293]. La toxoplasmose disséminée est extrêmement rare chez les ruminants, et elle affecte rarement les reins [169].

▪ Etiologie et pathogénie

Toxoplasma gondii est un parasite à cycle dixène. L'hôte définitif est le chat, qui se contamine en ingérant de la viande contaminée d'un hôte intermédiaire. Après l'ingestion, les kystes infectants sont digérés, libérant un grand nombre de bradyzoïtes. Après des phases de schizogonie et de gamétogonie, des ookystes sont rejetés dans le milieu extérieur dans les fèces, une dizaine de jours après l'infection. Le chat excrète des ookystes pendant environ 2 semaines. Ces ookystes ont une persistance très longue dans l'environnement (17 mois sur une pâture), et sont infectants pour les hôtes intermédiaires. Chez l'hôte intermédiaire les ookystes sporulés perdent leur paroi pour libérer huit sporozoïtes qui traversent la paroi intestinale pour atteindre la circulation sanguine et les nœuds lymphatiques. Ce sont alors des tachyzoïtes. Ces tachyzoïtes sont disséminés dans l'organisme où ils pénètrent dans les cellules de différents organes pour effectuer une multiplication asexuée. L'hôte intermédiaire exprime alors des symptômes. Après chaque multiplication la cellule cible se rompt, libérant de nouveaux tachyzoïtes. Au bout de quelques jours l'hôte développe une résistance et la multiplication des tachyzoïtes cesse pour laisser la place à la formation de kystes à la multiplication plus lente, contenant de nombreux bradyzoïtes. Ces kystes sont la forme infectante pour l'hôte définitif. Ils sont détruits par la cuisson (30 secondes à 70°C) et la congélation [293].

▪ Expression clinique

Le signe clinique classique de la toxoplasmose est l'avortement, avec des lésions caractéristiques du placenta et du fœtus, suite à une évolution subclinique voire asymptomatique de la maladie [125] [203]. Plusieurs études décrivent une toxoplasmose disséminée chez des chèvres [125] [203], chez un veau [95], ou même chez des antilopes [50] [270].

Lors d'atteinte disséminée, le tableau clinique est très peu spécifique et est dominé par l'abattement, la faiblesse [50] [95] [125] [203], l'anorexie, la perte de poids [125] [203], voire la cachexie et l'émaciation [95] [270]. De l'incoordination motrice peut se manifester [50]. L'animal peut mourir subitement [270] ou après une phase symptomatique de quelques jours [203] à quelques semaines [95].

- Lésions

- **Macroscopiques :**

De nombreux organes sont atteints, en particulier les poumons, le foie, la rate, les reins, le pancréas, les nœuds lymphatiques et le cœur.

Les poumons sont œdématisés et congestionnés [50] [95] [203]. La rate et le foie sont congestionnés et montrent des zones de nécrose [50] [125] [203] [270]. Des foyers de nécrose sont retrouvés dans de nombreux organes abdominaux, notamment la vessie [203].

Les reins sont hypertrophiés et hémorragiques [125], et présentent de nombreuses stries blanches corticales [125] [203].

- **Microscopiques :**

L'examen microscopique des reins montre une glomérulonéphrite nécrosante aiguë sévère [203] ou une néphrite interstitielle focale [95]. L'infiltration par des cellules inflammatoires, l'œdème interstitiel, la vascularite nécrosante et l'extravasation de fibrine sont constants [50] [95] [125] [203]. Des foyers corticaux de nécrose tubulaire sont parfois visibles [125].

Les kystes à bradyzoïtes sont visibles dans ou à proximité des foyers de nécrose [95] [125] [203]. Les bradyzoïtes sont parfois intracellulaires par exemple dans les cellules épithéliales tubulaires [125].

- Diagnostic

Le diagnostic est orienté par la présence d'éléments épidémiologiques. Ainsi, la présence de chats parfois malades sur l'exploitation est un élément qui peut orienter le diagnostic [125] [203].

L'autopsie a été une étape clé du diagnostic dans tous les cas décrits, avec des lésions fréquentes de nécrose focale dans plusieurs viscères [293]. L'examen histopathologique met en évidence la présence de kystes à bradyzoïtes de *Toxoplasma gondii* dans de nombreux tissus et organes (muscle, poumon, foie, rate, rein, intestin...) [50] [95] [125] [203] [270].

Un diagnostic peut également être réalisé par sérologie. L'immunofluorescence indirecte ou la méthode ELISA sont deux techniques possibles. La méthode ELISA permet de distinguer une infection aiguë ou chronique grâce à l'utilisation d'anticorps IgM ou IgG. Sa simplicité de réalisation en fait une méthode de choix [293].

- Traitement

Le traitement proposé par Taylor et Andrews [293] est l'utilisation de la pyriméthamine et de sulfonamides comme la sulfadiazine ou la sulfadimidine. Toutefois les résultats sont décevants. En effet, ces médicaments affectent les tachyzoïtes mais pas les bradyzoïtes.

- Pronostic

Il est sombre lors de toxoplasmose disséminée, compte-tenu de l'évolution de la maladie et de l'impossibilité d'éliminer le parasite de l'hôte intermédiaire [293].

- Prévention

Chez les ovins des études ont montré une certaine efficacité du monensin dans la prévention de la maladie, mais il n'y pas d'études chez les bovins concernant cette molécule. Des études *in vivo* sur des souris et *in vitro* ont montré que le monensin réduit le pouvoir infectant et la viabilité des bradyzoïtes dans les deux systèmes étudiés [64]. Cet effet est temps-dépendant et concentration-dépendante, et débute à de faibles concentrations.

Des mesures importantes de prévention consistent enrayer le cycle de la maladie en évitant la souillure des aliments avec des déjections félines et en éliminant les carcasses des animaux atteints [293].

I. 3. f) Encéphalitozoonose

- Définition et étiologie

L'encéphalitozoonose est une maladie causée par un protozoaire intracellulaire obligatoire : *Nosema cuniculi* (anciennement *Encephalitozoon*) [225]. Il s'agit d'une zoonose [61].

- Epidémiologie

Cette affection semble très rare chez les ruminants et n'a été décrite que chez une chèvre [169]. La transmission s'effectue par ingestion ou inhalation.

Une inoculation expérimentale à des chèvres [225] a montré que ces animaux sont sensibles au parasite.

Une étude de Čisláková *et al.* [61] en Slovaquie, a montré chez 48 chèvres d'un élevage intensif, en provenance du Danemark, parmi lesquelles des problèmes de reproduction avaient été montré, que 6 étaient séropositives pour le parasite en immunofluorescence indirecte. Des spores du parasite ont été mises en évidence chez ces animaux. Le parasite est ainsi suspecté d'avoir engendré les troubles de la reproduction.

- Expression clinique

Le parasite est responsable d'une maladie chronique, d'évolution le plus souvent asymptomatique, affectant le système nerveux central et périphérique, les reins et les uretères [61]. Souvent la maladie reste asymptomatique et les lésions sont des découvertes fortuites [169] [225].

- Lésions

Les lésions observées sont uniquement rénales, et consistent en une néphrite chronique interstitielle focale. Le rein montre des stries et des petits points blancs dans le cortex [169] [225].

L'examen microscopique montre une atrophie tubulaire focale, un remplacement par du tissu conjonctif et une infiltration par des monocytes [169]. Des agrégats interstitiels de lymphocytes, de macrophages et de plasmocytes sont parfois constatés dans le cortex juxta médullaire et dans la médulla, autour des tubules atrophiés et nécrosés [225]. Des parasites sont visualisés dans l'épithélium tubulaire médullaire et dans la lumière tubulaire [169].

- Diagnostic

L'examen histopathologique ou la sérologie conduisent au diagnostic [61] [225].

I. 4) Affections inflammatoires secondaires à un foyer infectieux

I. 4. a) Glomérulonéphrite

- Définition

Il s'agit d'une affection du glomérule rénal secondaire à un foyer infectieux [51].

- Epidémiologie

Dans l'étude de Monaghan et Hannan dans un abattoir de Dublin [212] un seul animal sur les 4166 inspectés a eu ses reins saisis pour glomérulonéphrite. Il s'agissait d'une vache âgée. L'affection semble assez rare chez les bovins [80].

La glomérulonéphrite proliférative spontanée chez les petits ruminants semble au contraire assez fréquente. En effet, dans une étude de Lerner et Dixon sur 347 moutons réalisée en Angleterre et aux Etats-Unis, 90% d'entre eux ont montré des lésions de glomérulonéphrite. Les agneaux de moins de trois mois ne sont pas atteints [169] [182]. Une étude réalisée deux ans plus tard visant à déterminer la fréquence d'une telle affection dans d'autres espèces animales a montré sur 25 bœufs et 4 chèvres d'abattoir que la glomérulonéphrite spontanée affecte 23 bœufs et toutes les chèvres [182].

Des lésions de glomérulonéphrite ont été associées à la toxémie de gestation chez la brebis [169].

- Etiologie et pathogénie

La glomérulonéphrite résulte de plusieurs mécanismes pathologiques. Elle peut être due au dépôt de complexes immuns issus d'un foyer infectieux dans la membrane basale glomérulaire, ou bien à la formation d'anticorps dirigés contre un antigène exogène présent au niveau de la membrane basale, ou contre la membrane basale elle-même [314], qui se déposeraient dans cette membrane basale [97]. Selon Wiseman *et al.* [314], la distinction entre le dépôt de complexes immuns et celui d'anticorps peut se faire par

immunofluorescence microscopique : les dépôts de complexes immuns se caractériseraient par des granules d'immunoglobuline dans les tissus glomérulaires, tandis que le dépôt d'anticorps dans la membrane basale apparaîtrait comme un dépôt linéaire d'immunoglobuline le long des parois capillaires.

Les lésions glomérulaires apparaissent suite à l'attaque des tissus glomérulaires ainsi fixés par le système immunitaire, via le complément et les leucocytes. Cela lèse la barrière de filtration glomérulaire, engendrant une fuite des protéines plasmatiques, en particulier de l'albumine, dans l'urine [25].

Cette condition est donc souvent associée à un foyer infectieux, à l'origine de complexes immuns, par exemple une métrite, une mammite ou une arthrite [51] [263]. Assié *et al.* [25] ont décrit une glomérulonéphrite associée à une broncho-pneumonie chronique. Cutlip *et al.* [67] ont montré que sur quatre bovins cliniquement sains, infectés de manière persistante par le virus de la diarrhée virale bovine, tous présentaient des lésions de glomérulonéphrite. Elle a été associée au virus car l'antigène a été mis en évidence par immunofluorescence dans les glomérules, et parfois dans le cytoplasme des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins du tissu interstitiel et dans les cellules épithéliales des tubes contournés. Le virus apparaît dans le cytoplasme des cellules mésangiales et endothéliales et dans la membrane basale des glomérules.

Rebhun a constaté l'apparition de la maladie chez deux génisses et un taureau appartenant à la même lignée. Les symptômes sont apparus vers 18 à 30 mois d'âge et les animaux sont morts après une lente évolution de la maladie. Une origine génétique a alors été suspectée [80]. Un dépôt anormal d'anticorps a également été mis en évidence dans un groupe de jeunes génisses de 5 à 8 mois sans lien de parenté. Les animaux avaient tous reçu un antisérum dans les premiers jours de leur vie [80].

Plusieurs études ont montré un lien entre la maladie et des infestations parasitaires. Ainsi, Marques *et al.* [193] ont montré chez onze buffles d'eau naturellement infestés par *Fasciola hepatica* (grande Douve du foie) que des complexes immuns se sont déposés au niveau du glomérule rénal, engendrant des lésions de glomérulonéphrite membranoproliférative chez sept buffles et de glomérulonéphrite mésangioproliférative chez trois autres. Un seul des onze buffles ne présente pas de lésion glomérulaire. Sur les neuf buffles témoins (non infectés par *F. hepatica*) deux présentent des lésions de glomérulonéphrite, mais la recherche d'immuns complexes et d'antigènes de *F. hepatica* par immunofluorescence et analyse immunohistochimique se sont révélées négatives dans ces reins, à l'inverse de ce qui est constaté chez les buffles atteints de fasciolose.

Cette association entre le développement d'une glomérulonéphrite et une infestation parasitaire a également été montrée chez des ovins atteints d'hydatidose [6]. De plus, Majid et Winter [191] ont décrit une glomérulonéphrite chez deux agneaux âgés de moins de trois mois, suite à une coccidiose.

Lors de glomérulonéphrite spontanée, Lerner, Dixon et Lee ont montré que les lésions étaient dues à un dépôt d'immuns complexes et non à des anticorps dirigés contre la membrane basale [182].

- Expression clinique et examens complémentaires

La glomérulonéphrite proliférative spontanée d'évolution lente et progressive est généralement subclinique chez les petits ruminants adultes. Les brebis atteintes de toxémie de gestation sont léthargiques et faibles, et peuvent présenter une glomérulonéphrite avec protéinurie et azotémie. Celles qui n'ont pas les symptômes neurologiques associés à la toxémie de gestation ont une urémie plus élevée que celles présentant des troubles neurologiques, mais la glomérulonéphrite ne donne pas de symptômes particuliers [169].

La glomérulonéphrite chez les bovins est en général asymptomatique [82], mais si elle s'exprime, le tableau clinique associé est celui d'un **syndrome néphrotique**. Ainsi, les lésions glomérulaires engendrent une fuite de protéines dans l'urine (protéinurie massive et constante), responsable d'une hypoprotéïnémie avec hypoalbuminémie, ayant pour conséquences des œdèmes déclives et une diarrhée plus ou moins constante [263]. Plusieurs cas de syndrome néphrotique associé à une glomérulonéphrite ont été décrits dans la littérature. En 1980, une génisse de 18 mois atteinte de pyélonéphrite et glomérulonéphrite [314], en 1987, une vache de 5 ans anorexique avec une diarrhée profuse et une métrite récente [82], en 2009, une vache de 3 ans avec une diarrhée aiguë, un œdème de l'auge et des muqueuses pâles [214].

Ces animaux présentaient un amaigrissement [82] [314], de la diarrhée, et un œdème sous-mandibulaire [82] [214] [314] ou même un œdème de toute la face ventrale du corps et au niveau des viscères (intestins, plis abomasaux) et des collections liquidiennes importantes dans les cavités naturelles (hydrothorax, épanchement péricardique, ascite [214]) [82]. Les examens sanguins et urinaires révèlent une protéinurie massive [314] ou modérée [82] [214] et une hypoalbuminémie marquée [314] à sévère [82], avec des proportions en protéines dans les urines similaires à celles dans le plasma [314].

Stummer *et al.* [288] ont mis en évidence une présentation clinique particulière chez une chèvre atteinte de glomérulonéphrite et de néphrite interstitielle. La chèvre a développé un syndrome néphrotique, ce qui a entraîné l'apparition d'un chémosis bilatéral sévère. Le chémosis était le motif de consultation, et le syndrome néphrotique a été diagnostiqué grâce aux signes cliniques et aux résultats d'examens sanguins et urinaires.

Murray et Sharpe [214] ont mis en évidence une leucocytose [314] neutrophilique et une hyperfibrinogénémie, avec une urémie normale, alors que Doré *et al.* [82] ont mis en évidence une légère augmentation de l'urémie, mais pas de la créatinémie. Wiseman *et al.* [314] ont également constaté une anémie modérée, qui caractérise les cas chroniques [80], par insuffisance de production d'érythropoïétine par le rein.

Bien qu'aucun des auteurs de ces cas cliniques n'ait mesuré la cholestérolémie, Maxie et Newman [195] décrivent l'hypercholestérolémie dans le tableau du syndrome néphrotique. L'hypothèse des auteurs est que la production accrue de protéines par le foie suite à l'hypoprotéïnémie est responsable de cette hypercholestérolémie.

L'examen transrectal révèle une douleur importante à la palpation du rein gauche dans le cas étudié par Assié *et al.* [25]. La lobation rénale a disparu et le rein présente une surface lisse. La taille du rein est normale à légèrement augmentée.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Les reins peuvent être macroscopiquement normaux [25]. Ils sont en général pâles, hypertrophiés [314], et la surface de coupe est luisante. Des infarctus hémorragiques bien délimités peu nombreux peuvent être visibles [82]. Lors d'épisodes aigus, les glomérules inflammés peuvent apparaître sous la forme de petits points très fins, rouges, très denses, régulièrement répartis dans le cortex rénal [254]. Un exsudat purulent peut être observé [82]. Une ligne de décoloration jaunâtre peut se former à la jonction cortico-médullaire [214].

Souvent les lésions de l'animal se limitent aux reins. Les autres lésions dépendent du foyer inflammatoire à l'origine de la production des complexes immuns.

- **Microscopiques :**

Les lésions microscopiques consistent en une prolifération cellulaire au niveau du glomérule rénal, qui devient hypercellulaire [25]. La coloration au bleu de toluidine permet de mettre en évidence une membrane basale glomérulaire épaissie de façon discontinue [67] [314], une prolifération des cellules mésangiales [67] et une augmentation de la matrice mésangiale [82] [191]. Les podocytes peuvent être hypertrophiés [82] [214]. Une infiltration leucocytaire plus importante que la normale est constatée [67] [191]. Des zones de fibrose infiltrées par des monocytes et des plasmocytes sont visibles dans le tissu interstitiel cortical [82] [214] [314]. Les glomérules dans ces zones montrent des degrés variables d'atrophie et de dégénérescence, avec un épaississement de la capsule de Bowman [314]. L'observation par microscopie électronique à transmission montre une fusion des cytopodes des podocytes [191] [214] [314]. La lumière de la capsule de Bowman et de certains tubules peut être distendue par un contenu urinaire éosinophile, témoignant de la protéinurie [82] [214] [314]. Des débris hyalins peuvent être perçus dans les cellules épithéliales tubulaires qui peuvent être vacuolisées [82] [214].

L'observation en immunofluorescence montre les dépôts d'immunoglobulines, soit le long de la membrane basale du glomérule [314], soit également dans le mésangium [191].

On distingue ainsi deux types de glomérulonéphrite : celle caractérisée par la prédominance d'une prolifération des cellules mésangiales, appelée glomérulonéphrite mésangioproliférative [82], et celle caractérisée par la prédominance d'une prolifération de la membrane basale, appelée glomérulonéphrite membranoproliférative [214].

- Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la glomérulonéphrite inclut les maladies à l'origine d'une hypoprotéinémie (œdème sous cutané) et de diarrhée chronique avec amaigrissement et baisse de la productivité. Chez les bovins, il faut donc la différencier de l'**amyloïdose**, l'ostertagiose de type 2, la fasciolose, l'insuffisance cardiaque congestive, la paratuberculose, une déficience en cuivre, une infection par le virus de la diarrhée virale bovine (BVD), la salmonellose et une intoxication au séneçon de Jacob (*Senecio jacobaea*) [214].

- Diagnostic

Dans tous les cas décrits, le diagnostic a été établi en post-mortem par l'examen microscopique de coupes histologiques des reins. Une biopsie rénale sur les cas suspects est donc conseillée [80]. L'échographie n'est que peu informative mais elle permet de guider la biopsie [80].

- Traitement et pronostic

Aucun traitement spécifique n'a été décrit chez les ruminants. En général les lésions sont avancées lors du diagnostic [80], et le pronostic est sombre en cas d'insuffisance rénale installée [80] [267].

Les cas diagnostiqués précocement ou en phase aiguë doivent recevoir un traitement de soutien de la fonction rénale et un traitement antibiotique spécifique ciblé contre l'infection à l'origine de la glomérulonéphrite.

I. 4. b) Amyloïdose

- Définition

L'amyloïdose chez les bovins est due à un dépôt extracellulaire, sous forme de feuillets β -plissés antiparallèles, de protéines fibrillaires en double hélice, insolubles, dans le rein, le tractus gastro-intestinal, le foie, et les glandes surrénales. Les bovins atteints d'amyloïdose rénale présentent en général un syndrome néphrotique responsable d'une émaciation chronique. Les symptômes quasi-constants sont une diarrhée chronique aqueuse ne régressant sous aucun traitement, une perte de poids et un œdème ventral (auge, poitrine et/ ou abdomen) [78] [158] [213] [271] [319].

- Epidémiologie

C'est une affection sporadique qui touche les bovins de plus de 4 ans [78] [158] [213] [271] [319]. L'incidence de la maladie semble augmenter avec l'âge de l'animal [117].

L'étude de Monaghan et Hannan [212] sur les affections rénales des bovins abattus à Dublin entre 1979 et 1980 a montré que sur 1620 vaches abattues, 4 présentent des lésions d'amyloïdose rénale, soit 0,2% des animaux inspectés, ou encore 3,2% des reins saisis. Un taureau sur les 7 abattus présente cette même affection.

Plusieurs cas ont été décrits chez des ruminants sauvages, notamment des gazelles Dorcade (*Gazella dorcas*) [245], des gazelles des montagnes (*Gazella gazella*), des mouflons canadiens (*Ovis canadensis*) [204] [170] et sept mouflons de Dall (*Ovis dalli*) [170].

Les cas décrits chez les petits ruminants domestiques sont peu fréquents, bien que la maladie semble commune, et concernent en général des animaux isolés [204].

- Etiologie et pathogénie

La substance amyloïde est constituée de protéines fibrillaires d'amyloïde et de substance

inter-fibrillaire, qui est constituée de tissu conjonctif et de sérum [119].

C'est la structure particulière en feuillets β -plissés des fibrilles d'amyloïde qui donne à cette substance ses caractéristiques : résistance à la protéolyse, insolubilité, faible antigénicité, fixation (de couleur verte) du rouge Congo et biréfringence en lumière polarisée. Certains auteurs parlent de β -fibrillose pour désigner tous les processus pathologiques au cours desquels sont déposées dans l'espace extracellulaire des protéines présentant cette conformation tridimensionnelle [158]. L'analyse biochimique des fibrilles d'amyloïde a permis d'identifier différents groupes de substance amyloïde, avec chacune sa fraction protéique majeure propre [119]. Cette fraction protéique majeure a pour origine un précurseur protéique spécifique.

Lors d'amyloïdose secondaire, la protéine majeure est la protéine AA, son précurseur est la protéine sérique SAA.

L'amyloïdose primaire comprend celle d'origine immunoglobulique, celle d'origine du système APUD, et l'amyloïdose sénile. La protéine majeure de l'amyloïde d'origine immunoglobulique est la protéine de la chaîne légère de la région variable des immunoglobulines, propre à chaque individu. Elle est nommée AL. Son précurseur est une paraprotéine. Elle est chimiquement proche de la protéine AA. L'amyloïde d'origine du système APUD est constitué de pro-hormones ou hormones et de polypeptides, qui ont pour origine les polypeptides produits par les cellules du système APUD. L'amyloïde sénile est décrite dans l'amyloïde cardiaque de l'homme comme étant constituée de la protéine A_{SCA} [119].

D'autres nombreuses protéines peuvent être à l'origine d'amyloïdose chez l'homme. Chez les animaux domestiques, toutes ces formes d'amyloïdes ne sont pas identifiées [75]. Il est intéressant de remarquer que la protéine retrouvée lors d'encéphalopathies spongiformes transmissibles comme la tremblante des petits ruminants et dans certains cas d'ESB chez les bovins est une forme de protéine amyloïde, l'APrP^{Sc} [271].

Huit formes d'amyloïde sont décrites chez les animaux (plus d'une vingtaine sont décrites chez l'homme) [204]. La forme d'amyloïdose la plus courante chez les animaux est l'amyloïdose réactive systémique d'apparition spontanée (amyloïdose secondaire). Chez l'homme, elle survient en concomitance avec une maladie inflammatoire chronique et se caractérise par la présence de protéine amyloïde AA. Cette protéine amyloïde AA correspond à un fragment aminé terminal d'une protéine de la phase aiguë nommée protéine amyloïde A sérique ou SAA. Les protéines de la phase aiguë incluent des protéines de la coagulation, des protéines du complément, des protéines de transport, des inhibiteurs de protéases et d'autres protéines qui sont synthétisées par le foie et libérées dans la circulation lors d'une lésion tissulaire. Elles jouent probablement un rôle important dans le processus inflammatoire et les réparations tissulaires après une lésion [75].

Lors d'une lésion, les concentrations sériques de plusieurs de ces protéines augmentent jusqu'à atteindre deux à trois fois leur valeur de base, mais l'augmentation des concentrations en protéine C réactive et en SAA est la plus importante. La concentration en SAA peut atteindre 100 à 500 fois sa valeur de base. Cette augmentation intervient lors de troubles néoplasiques, inflammatoires et traumatiques. La production hépatocytaire de SAA est stimulée par la libération d'interleukine 1 par les macrophages. La SAA est transportée par les HDL puis se dépose dans différents tissus [75].

La SAA est dégradée par les hépatocytes. Au niveau rénal, elle est filtrée par le glomérule et réabsorbée par les cellules épithéliales des tubules proximaux qui la dégradent en acides aminés [75].

Il a été prouvé que la SAA servait de précurseur à la protéine amyloïde AA. Les monocytes contiennent à leur surface des protéases qui dégradent d'abord la SAA en un intermédiaire « AA-like » puis en petits peptides solubles. La deuxième étape est déficiente chez certains individus, ce qui les prédispose au développement de l'amyloïdose. Ainsi, normalement, lors d'un stimulus lésionnel, des précurseurs protéiques (SAA) sont libérés en grande quantité dans la circulation et sont dégradés en produits solubles. Lors d'une surproduction de SAA avec altération des capacités de dégradation, les fibrilles d'amyloïde s'accumulent. Il a été montré que ces capacités de dégradation par les cellules de Küpffer sont altérées chez les souris atteintes d'amyloïdose [75].

Le sérum normal présente une propriété de dégradation de l'amyloïde A. chez les patients atteints d'amyloïdose et d'une maladie inflammatoire, cette propriété est diminuée. Ceci est corrélé avec la diminution de la concentration sérique en albumine, qui peut contribuer à cet effet. Le processus inflammatoire lui-même empêche l'arrêt de l'accumulation d'amyloïde A par la surproduction de SAA, mais aussi des inhibiteurs de protéases [75].

La présence d'un foyer inflammatoire ou suppuré n'est identifiée que dans la moitié des cas par Murray *et al.* [213] mais dans tous les cas par Johnson et Jamison [158]. Sur 25 cas d'amyloïdose systémique bovine étudiés par Yamada *et al.* [319], 13 présentent un ou plusieurs foyers inflammatoires, et aucun foyer inflammatoire n'a pu être identifié chez cinq des bovins. Les animaux restants n'ont pas été examinés de manière exhaustive. Sur les 21 moutons et la chèvre étudiés par Ménsua *et al.* [204], et les 12 moutons étudiés par Fernández *et al.* [96], tous souffrent d'une maladie sous jacente. Tous les mouflons de l'étude de Kingston *et al.* [170] présentent un foyer inflammatoire (Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats de la recherche de foyers inflammatoires primaires dans les cas d'amyloïdose rénale

Auteurs, année	Nombre et espèce des animaux	Nombre d'animaux présentant un foyer inflammatoire	Type de maladie inflammatoire identifiée
Murray <i>et al.</i> [213], 1972	8 bovins	3	- 2 vaches : mammites - mammite et déplacement de caillette à gauche - bronchopneumonie nécrosante
Kingston <i>et al.</i> [170], 1982	7 mouflons	7	- 6 mouflons : pneumonie chronique - 2 mouflons : néphrite interstitielle chronique
Johnson et Jamison [158], 1984	6 bovins	6	- hépatite et entérite - mammite récurrente - mammite et néphrite interstitielle chronique - endométrite et adhésions péritonéales - salpingite et BVD - métrite
Ménsua <i>et al.</i> [204], 2003	21 ovins 1 caprin	20	- 16 moutons : pneumonie gangreneuse - abcès abdominaux - pseudotuberculose - polyarthrite suppurée - urolithiase - 1 non déterminé - chèvre : agalactie contagieuse
Fernández <i>et al.</i> [96], 2003	12 ovins	12	- 9 moutons : pneumonie gangreneuse - polyarthrite suppurée - urolithiase chronique - mammite suppurée et lymphadénite caséuse
Yamada <i>et al.</i> [319], 2006	25 bovins	13	- 5 mammites chroniques - 4 pneumonies chroniques - endométrite - 2 cystites - 2 abcès hépatiques - 2 arthrites

En 2008, une étude d'Elitok (O.M. et B.) et Unver [91] tente de mettre en évidence un lien entre processus inflammatoire chronique et amyloïdose. Quatre-vingt-deux bovins de races croisées sont étudiés. Dix-huit vaches souffrent de mammite, 11 de métrite, 30 de réticulo-péritonite traumatique (RPT) et 23 de pododermatite. Dix vaches saines servent de contrôle. Les vaches sont malades depuis au moins douze jours et en moyenne plus de 20 jours. Des analyses sanguines (hématologie et biochimie) et urinaires sont réalisées. Une biopsie rénale est pratiquée sur chaque animal. Les biopsies montrent que cinq des animaux sont atteints d'amyloïdose rénale (prévalence de 6%). Le foyer inflammatoire n'est mentionné que pour trois d'entre eux : deux sont atteints de réticulo-péritonite traumatique et un de pododermatite.

En comparaison des animaux-témoins, tous les animaux malades, surtout ceux atteints de mammite et RPT, ont une leucocytose et une lymphocytose et une augmentation des concentrations sanguines en créatinine, urée, ASAT, PAL et GGT. Leur concentration sérique en protéines est basse. La concentration sérique en SAA est augmentée. Les analyses d'urine révèlent une protéinurie et une densité urinaire diminuée. Les concentrations urinaires en urée, GGT, PAL, ASAT et créatinine sont augmentées. Une polyurie, une cristallurie et une pyurie légères sont notées. Toutes ces modifications sont plus marquées chez les animaux atteints d'amyloïdose. Ceux-ci présentent un syndrome néphrotique [91].

Concernant la SAA, son efficacité diagnostique par rapport à l'amyloïdose est discutée du fait de son augmentation possible sous l'effet d'un stress. Les auteurs précisent que 60% des vaches de l'étude ont vêlé récemment, ce qui peut avoir généré du stress et augmenté la concentration en SAA. L'étude conclut que les bovins atteints de mammite, métrite, RPT ou pododermatite présentent une prévalence élevée d'amyloïdose en réponse au processus inflammatoire [91].

La localisation des dépôts d'amyloïde varie selon l'espèce animale. Chez les bovins, ils concernent les reins, la rate, le foie, le tractus gastro-intestinal et les surrénales [75]. Une étude de Kawahara *et al.* [164] recherche les facteurs déterminant la localisation de ces dépôts. Une étude précédente a établi que la SAA se dépose en l'état entre les cellules et est ensuite dégradée en protéine AA par les protéines de surface des macrophages. Les capacités de liaison de la SAA avec les principaux composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, collagène type I, heparan sulfate) et avec l'albumine et l'amyloïde sérique P (SAP) sont étudiées. La SAA a une affinité nettement plus marquée pour la fibronectine par rapport aux autres composants.

La fibronectine stimule la diffusion, le déplacement et la différenciation des cellules mésenchymateuses et peut se lier à certaines cellules ou à la matrice extracellulaire. Elle stimule l'opsonisation des macrophages auxquels elle peut se lier. La quantité de fibronectine augmente au cours des phases aiguës des réactions tissulaires, donc pendant la phase qui précède les dépôts amyloïdes [164].

Les auteurs concluent que la fibronectine joue un rôle déterminant dans le développement de l'amyloïdose en œuvrant comme un lien entre la SAA et la surface cellulaire des macrophages. Par ailleurs, la SAP, l'héparine et l'heparan sulfate peuvent se lier à la fibronectine et donc participer à la pathogénie de l'amyloïdose par cette liaison [164].

Les dépôts d'amyloïde dans les glomérules rénaux altèrent leur capacité de filtration par rupture de la barrière de filtration [245]. Il en résulte une hypoalbuminémie qui diminue la pression oncotique intravasculaire, d'où l'apparition des œdèmes [213]. Les dépôts d'amyloïde dans le tissu interstitiel périrubulaire peuvent entraîner une ischémie et une atrophie des néphrons due à la pression, puis une cicatrisation ultérieure et la perte de fonction rénale [245].

Les dépôts d'amyloïde dans le tractus gastro-intestinal jouent probablement un rôle majeur dans l'apparition de la diarrhée sévère [213], en coaction avec les œdèmes. La perte de poids est secondaire à la diarrhée et à la perte protéique néphropathique. Des thromboses rénales ou pulmonaires peuvent apparaître en conséquence de la perte rénale de facteurs anticoagulants de faible poids moléculaire [267].

▪ Expression clinique

Huit cas d'amyloïdose rénale bovine ont été décrits par Murray *et al.* en 1972 [213] et six cas ont été étudiés par Johnson et Jamison en 1984 [158]. Les animaux affectés sont âgés de plus de quatre ans. Les symptômes sont similaires, et comprennent toujours une diarrhée profuse et incoercible d'apparition brutale et le plus souvent un œdème ventral au niveau de l'auge, du sternum ou de l'abdomen. La maladie est apyrétique. Un amaigrissement et des contractions ruminales irrégulières et faibles sont décrits [213]. Un « ping » (son de résonance tympanique) est perçu en région paralombaire droite [158]. L'appétit est en général conservé.

La prise de boisson est parfois augmentée [213], les animaux peuvent être déshydratés (une légère déshydratation de 5% est notée) [158]. Un souffle cardiaque systolique dans l'aire d'auscultation aortique est perçu chez trois vaches [213]. Les animaux sont fréquemment en période péripartum [158] [213].

L'évolution est plus ou moins rapide, avec un stade final de décubitus, au cours duquel la vache continue de manger [213]. Dans tous les cas, un rein gauche élargi est palpé par exploration transrectale.

Fernández *et al.* [96] ont étudié la maladie sur 12 ovins. Seuls trois d'entre eux présentent une protéinurie supérieure à 0,3g/l. Chez ces trois ovins, les signes cliniques observés sont un mauvais état général, une détérioration de la laine et des symptômes respiratoires. De même au cours d'une étude précédente, Ménsua *et al.* [204] ont constaté des symptômes non spécifiques, qu'ils ont rattachés principalement à la pneumonie gangreneuse : anorexie, léthargie, amaigrissement et dyspnée.

▪ Examens complémentaires

La biochimie sanguine montre une hypoprotéïnémie due à une hypoalbuminémie, et une forte augmentation de l'urémie [158] [213] et de la créatinémie [158], non corrigées par la réhydratation. Ces résultats montrent une insuffisance rénale avancée. Dans l'étude ovine de Fernández *et al.* [96] les animaux ont une protéinémie normale malgré l'hypoalbuminémie, due à la forte augmentation des immunoglobulines. L'urémie ainsi que la phosphatémie et la kaliémie sont augmentées, mais la créatinémie et la calcémie ne sont pas modifiées. L'hyperphosphatémie témoigne d'une diminution du débit de filtration glomérulaire.

L'hémogramme est normal. Seul le fibrinogène est augmenté [158], en conséquence d'un processus inflammatoire chronique [267].

L'analyse d'urine montre une protéinurie massive [96] [158] [213], parfois une hématurie, et une densité faible [158] [96] malgré la protéinurie et l'hématurie. La protéinurie est due à une perméabilité glomérulaire anormale qui conduit à une filtration des macromolécules dans des quantités supérieures aux capacités de réabsorption des tubules. Une excrétion urinaire de créatinine peut être constatée, avec un ratio protéinurie sur créatinine urinaire élevé malgré un rapport créatinine urinaire sur créatinine sanguine normal [96]. Le sédiment urinaire contient des cellules épithéliales, des débris cellulaires et des minéraux amorphes [96].

La présence d'œdèmes déclives, dans un contexte d'amaigrissement, avec une protéinurie massive et constante associée à une hypoprotéïnémie avec hypoalbuminémie caractérisent un **syndrome néphrotique** [263].

Une étude de Kim *et al.* [168] vise à déterminer l'excrétion urinaire d'amyloïdes en cas d'amyloïdose bovine. Cinq vaches atteintes d'amyloïdose sont étudiées, ainsi que trois vaches atteintes de néphrite et huit vaches saines. L'analyse du sédiment urinaire au rouge Congo montre un résultat positif chez trois des vaches à amyloïdose et une vache saine. L'analyse au microscope électronique montre des fibrilles d'amyloïde dans les cinq cas d'amyloïdose et chez la même vache saine. Des dépôts amyloïdes ont par ailleurs été retrouvés lors de l'autopsie d'une vache saine. La présence de dépôts d'amyloïde rénaux médullaires et

d'amyloïdes dans les urines n'est donc pas spécifique de l'amyloïdose. Ce phénomène est décrit dans l'espèce humaine.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

L'examen post-mortem des bovins atteints met en évidence des reins une fois et demie à deux [158] voire trois [213] fois plus gros que la normale. Ils sont tuméfiés, granuleux et extrêmement fermes à la coupe et à la manipulation [213]. Leur couleur est très pâle [271], jaune [271] à brun-jaunâtre [158] [213] (Photo 17). Lorsqu'ils sont atteints de manière prédominante par rapport à la médulla rénale, les glomérules sont facilement identifiables sur la surface de coupe car ils ressortent comme des grains de sel avec une apparence claire et homogène [158] [213]. Des foyers miliaires et des striations blanc-jaunâtres sont visibles dans le cortex rénal [271].

Photo 17 : Reins d'une vache atteinte d'amyloïdose [271].

Noter les foyers miliaires jaunâtres nombreux et de distribution homogène.



L'œdème sous-cutané est marqué et affecte l'auge, la poitrine et l'abdomen [158] [213]. Dans la plupart des cas un épanchement abdominal parfois considérable est observé [213]. Des épanchements pleural et péricardique sont parfois constatés, ainsi qu'une réticulo-péritonite traumatique [158]. Les replis abomasaux, le mésentère et les intestins sont épaissis par l'œdème [158] [213].

Les lésions décrites chez 21 moutons et une chèvre examinés à l'abattoir ou autopsiés au cours d'une période de 5 ans par Ménsua *et al.* [204] sont similaires à celles observées dans le cas d'amyloïdose rénale bovine affectant principalement les glomérules rénaux. Toutefois seuls les reins sont atteints. Ils apparaissent anormaux, bien que de taille comprise dans les normes usuelles. Leur surface est pâle et lisse et contient des foyers miliaires jaune-blanchâtres (Photo 18). Ces foyers peuvent être dispersés à travers le parenchyme ou nombreux et coalescents. Dans ce dernier cas le rein prend un aspect blanchâtre homogène. A la section ces mêmes foyers miliaires sont observés dans le cortex rénal, ainsi que des striations rectilignes radiales de la même couleur (Photo 19). La médulla ne présente pas de lésions macroscopiques, sauf chez deux moutons où elle est pâle à cause d'un dépôt massif d'amyloïde.

Photo 18 : Rein ovin atteint d'amyloïdose sévère (d'après [204])
Surface pâle et nombreux foyers miliaires jaunâtres, de distribution homogène.



Photo 19 : Section de cortex rénal d'un ovin atteint d'amyloïdose (d'après [204])
Nombreux foyers et striations corticales blanc-jaunâtres. Cette apparence macroscopique correspond à une néphrose sévère atteignant les tubules contournés proximaux



L'observation des reins des gazelles atteintes [245] montre qu'ils sont atrophiés et durs. La surface rénale n'est pas uniforme et présente des zones brun-pâle irrégulières, coalescentes et en relief alternant avec des dépressions brun-rouge foncé. La capsule rénale est facilement ôtée. A la surface de coupe, la médulla est ferme, pâle, jaune-blanc avec de fines stries radiales allant de la papille à la jonction cortico-médullaire. Une nécrose de la papille est parfois mise en évidence. Le cortex prend une apparence grossièrement granuleuse. Des stries radiales blanches sont parfois visibles de la jonction cortico-médullaire à la capsule. Des kystes corticaux de 0,2 à 1 cm de diamètre sont parfois observés. Certains reins présentent des lésions discrètes ou absentes.

- **Microscopiques :**

Les lésions microscopiques classiques chez les bovins incluent des dépôts d'amyloïde localisés surtout au niveau des membranes basales des tubules de la médulla rénale, et dans une moindre mesure dans les glomérules rénaux [117]. Dans l'étude de Gruys en 1977 [117] les lésions étaient majoritairement médullaires. Ces dépôts médullaires ont été classés en quatre types pathologiques : A, B, C et D. Le type A correspond à des reins grossièrement normaux exceptée la présence de foyers inflammatoires subaigus à chronique. Le type B correspond à des reins hypertrophiés et jaune pâle, de surface granuleuse. Le type C correspond à des reins hypertrophiés et bruns montrant des foyers d'inflammation interstitielle chronique diffuse. Le type D comprend des reins grossièrement normaux. Le type E

correspond aux dépôts majoritairement glomérulaires. Seuls six reins sur plus de mille présentent des lésions du type E.

Dans leur étude sur 36 bovins atteints d'amyloïdose rénale, Gruys et Timmermans [119] ont compté cinq bovins avec des lésions surtout glomérulaires pour 31 bovins avec des lésions surtout médullaires. Ces lésions médullaires prédominantes sont également celles décrites par Senturk et Ozyigit sur une vache Holstein de six ans [271], et par Rideout *et al.* [245] chez 17 gazelles.

Le tissu interstitiel médullaire est élargi par la protéine amyloïde AA, qui est fixée autour des tubules médullaires et des tubes collecteurs [245]. Il est infiltré par des cellules mononucléaires [271]. Dans les reins peu affectés, le dépôt d'amyloïde est proéminent dans la membrane basale des tubules [245]. Dans les cas sévères, l'atrophie généralisée de l'épithélium ne laisse visible que les contours des tubules médullaires et des tubes collecteurs [245]. Les dépôts ont lieu à la fois dans la membrane basale et dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires [271]. Les dépôts amyloïdes ont tendance à être homogènes au sein de la médulla, mais diminuent progressivement à l'approche de la jonction cortico-médullaire. Rarement, des dépôts d'amyloïde dans la paroi des gros vaisseaux rénaux peut être visualisé, ou encore des dépôts périlitubulaires corticaux [245]. Les glomérules sont épargnés [245], même si l'on note parfois un épaississement du feuillet pariétal de la capsule de Bowman [271]. Les tubules médullaires (et dans une moindre mesure corticaux) contiennent des débris hyalins protéiques [271].

La papille rénale peut présenter une nécrose de coagulation. Rarement, les tubules médullaires et le tissu interstitiel peuvent être minéralisés [245].

Dans le cortex, une atrophie et une dilatation tubulaire, une fibrose périglomérulaire et interstitielle et des foyers d'infiltration interstitielle de lymphocytes, plasmocytes et macrophages sont observés [271]. Les tubules contiennent souvent des débris éosinophiliques et hyalins [245]. Certains reins montrent des dépôts d'immuns complexes dans le mésangium. Une fusion des podocytes est rarement constatée [245]. Une nécrose de coagulation concernant tout un lobe rénal peut être observée [271]. Les glomérules et les tubules sont impliqués dans cette nécrose [271]. Des hémorragies sont visibles dans les capsules de Bowman [271].

Les lésions décrites par Murray *et al.* [213], Johnson et Jamison [158] et Elitok et Unver [91] sont celles d'une forme moins fréquente, avec des dépôts d'amyloïde surtout glomérulaires et secondairement médullaires. Cette forme est la plus typique chez les petits ruminants [204].

Des dépôts d'amyloïde sont observés dans les glomérules rénaux. Tous les glomérules sont affectés, à des degrés divers [214]. Dans les cas avancés, les glomérules sont élargis et l'amyloïde forme des dépôts globuleux, ce qui entraîne parfois une oblitération de la lumière des capillaires glomérulaires [158] [214]. L'amyloïde se dépose dans les parois capillaires et le mésangium [91]. Au sein des dépôts amyloïdes, les noyaux des cellules mésangiales et endothéliales sont toujours visibles [214]. Dans la plupart des cas, tous les lobules glomérulaires sont affectés et le glomérule prend un aspect globuleux, acellulaire et exsangue. Lorsque les lésions sont plus focales, certains glomérules sont entièrement remplacés par de l'amyloïde, et d'autres montrent une hyper-prolifération des cellules mésangiales et dans d'autres encore le mésangium est épaissi par de l'amyloïde [158] qui empiète sur les anses

capillaires [214]. Les dépôts sont surtout situés dans les membranes basales des capillaires glomérulaires et du mésangium [204]. Selon certains auteurs, la substance amyloïde présente dans le mésangium semble se déposer entre la membrane basale et l'endothélium des capillaires donnant l'impression d'un endothélium épaissi [204] [214]. Parfois la lumière capillaire est complètement occluse par la substance amyloïde [204] [214]. Un léger œdème des podocytes et une fusion des cytopodes sont observés [204]. Les dépôts amyloïdes sont moins fréquents dans la membrane basale des capillaires interstitiels et des tubules [204].

Dans tous les cas, la capsule de Bowman est épaissie et fibrosée et contient de la substance amyloïde entre les fibres de collagène [214]. Dans certains cas la capsule de Bowman est dilatée par une substance protéique [158] [214], et dans d'autres elle est très réduite par l'hypertrophie des lobules glomérulaires [204] [214]. La moitié des capsules de Bowman sont non reconnaissables à cause de l'hypertrophie glomérulaire marquée [158].

Des altérations tubulaires majeures sont observées [214]. Le cytoplasme apical des cellules épithéliales est vacuolisé, surtout au niveau des tubules contournés proximaux [204] [214]. L'épithélium des tubes contournés proximaux peut être hypertrophié, et les cellules qui le composent peuvent présenter une dégénérescence intra-cytoplasmique granuleuse hyaline [204]. Beaucoup contiennent des débris hyalins en grande quantité [204] [214]. De nombreux tubules sont dilatés par un contenu protéique avec parfois présence de leucocytes et de cellules épithéliales, et sont bordés par un épithélium étiré, aplati [158] [214], alors que dans d'autres tubules et en particulier les tubules collecteurs, l'épithélium est hyperplasique [214].

Le tissu interstitiel est épaissi [158]. Une fibrose interstitielle est visible à des degrés divers [214]. Lorsqu'elle est marquée la densité en glomérules est augmentée [214]. Des dépôts interstitiels d'amyloïde sont mis en évidence [158], surtout dans la médulla [214]. Une infiltration modérée de cellules mononucléaires (plasmocytes, cellules lymphoïdes, mastocytes) est observée en agrégats autour des glomérules [91] [204] [214].

Parfois la médulla rénale est affectée par des dépôts amyloïdes multifocaux, localisés autour des vaisseaux droits et des plexus veineux, avec une atrophie et une disparition des tubules collecteurs adjacents et des anses de Henlé. L'intima et la média des artères arquées sont également infiltrées par de l'amyloïde [204]. Des dépôts de substance amyloïde sont observés dans tous les vaisseaux rénaux, au niveau de l'endothélium et de l'adventice [214].

L'observation de l'intestin montre un œdème avec séparation de l'épithélium et de la lamina propria. Dans l'intestin grêle les villosités sont irrégulières et grossies par une dilatation des vaisseaux chylifères. De la substance amyloïde est mise en évidence dans la lamina propria, dans la sous-muqueuse et entre les faisceaux musculaires de la musculature externe. Ces dépôts sont marqués à proximité des vaisseaux sanguins et lymphatiques [214].

Des dépôts amyloïdes sont parfois retrouvés également dans d'autres organes : la zone fasciculée des surrénales [158] [204] [213], dans les espaces de Disse hépatiques (dans les capillaires sinusoides au niveau de la périphérie des lobules), [158] [204] [213], dans la média de vaisseaux extra-rénaux, autour des follicules lymphoïdes spléniques, dans la paroi des sinus veineux de la pulpe rouge splénique, dans les sinus et follicules des nœuds lymphatiques et dans le tractus digestif [204]. Ces dépôts engendrent altération de l'architecture de ces organes [158] [213].

Une thrombose pulmonaire est mise en évidence chez deux vaches, un infarctus rénal chez une autre [213].

- Diagnostic

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse, les symptômes et les résultats des examens complémentaires (biochimie sanguine). Une analyse histopathologique peut être utile pour confirmer le diagnostic.

- Diagnostic différentiel

Les maladies responsables d'une diarrhée chronique, une hypoprotéïnémie, un amaigrissement et une diminution de la production doivent être considérées dans le diagnostic différentiel: une paratuberculose, un déficit en cuivre, une salmonellose, une infection par le virus BVD-MD, un parasitisme gastro-intestinal, une glomérulonéphrite.

La **glomérulonéphrite** est seule responsable avec l'amyloïdose d'une protéinurie prolongée. La distinction entre les deux affections nécessite une biopsie rénale sur l'animal vivant [80] [267].

- Traitement

L'amyloïdose est incurable [36]. La conduite à tenir la plus juste est de faire diminuer l'inflammation responsable de l'amyloïdose dès que l'affection est diagnostiquée, pour limiter les dépôts ultérieurs [158]. Toutefois, l'amyloïdose est irréversible, donc même si la cause primaire, c'est-à-dire le foyer inflammatoire, est traitée, les dépôts d'amyloïde persistent dans les tissus [267].

I. 5) Affections obstructives

I. 5. a) **Néphrolithiase et urétérolithiase**

La néphrolithiase et l'urétérolithiase correspondent à des présentations particulières de l'urolithiase. Il s'agit de la présence de calculs rénaux dans le bassinet ou dans l'uretère. Seules leurs spécificités seront abordées dans ce paragraphe. Pour les généralités sur l'urolithiase obstructive, se reporter au paragraphe *II. 3*).

- Epidémiologie

Une des spécificités de ces affections correspond à leur épidémiologie. Ainsi, si l'obstruction des voies urinaires basses n'atteint en général que les mâles, plusieurs cas d'obstruction urétérale uni- ou bilatérale ont été rapportés chez des femelles [267].

- Expression clinique

Les signes cliniques associés à une urétérolithiase obstructive sont des coliques avec étirements, cyphose, piétinement, effondrement et vocalisations [45] [140] [267]. Des efforts mictionnels et l'émission d'une urine claire teintée de sang sont également observés [140].

Divers, Reef et Roby [79] ont rapporté le cas d'une vache atteinte de néphrolithiase dont l'obstruction urétérale était intermittente. Cette vache n'avait comme signe clinique qu'une anorexie depuis 4 jours lors de son hospitalisation.

Dans l'étude de Braun *et al.* [45], deux vaches sur trois présentent des troubles digestifs : motilité intestinale réduite, atonie intestinale ou absence de défécation.

L'accumulation d'urine proximale au calcul peut distendre l'uretère qui devient palpable par voie transrectale ou vaginale. Sa paroi est épaissie. En cas de taille supérieure à celle d'un pois le traitement médical sera sans succès [140].

Des modifications de la palpation transrectale des reins peuvent également être senties. Dans le cas décrit par Divers, Reef et Roby [79] la vache présente un rein gauche de localisation anormalement ventrale, de petite taille, avec perte de la lobation. Le calcul est senti juste caudalement au rein. Lors d'une rechute de cette même vache, le rein droit est trouvé extrêmement hypertrophié, et s'étend du onzième espace intercostal à la fosse paralombaire.

La palpation transrectale d'un uretère dilaté, d'une structure remplie de liquide à la place du rein gauche ou d'une grosseur crânialement au col de l'ilium doivent conduire à un diagnostic d'urolithiase obstructive [45].

La présence d'un calcul dans le bassinet, même volumineux, s'il n'engendre pas d'obstruction à l'écoulement de l'urine, ne provoque pas de symptômes et est une découverte fortuite d'abattoir [140].

La néphrolithiase pourrait prédisposer les reins aux infections (pyélonéphrite), mais elle peut également être une conséquence de celles-ci [267]. Elle peut mener à la rupture de l'uretère ou du rein, engendrant un uropéritoine ou une accumulation rétropéritonéale d'urine.

▪ Examens complémentaires

L'échographie réalisée dans l'étude de Divers, Reef et Roby [79] montre que les deux reins présentent des images de structures hyperéchogènes dans les systèmes collecteurs rénaux, objectivant la présence bilatérale de calculs. Lors de la deuxième échographie, un épanchement périrénal est noté à droite. L'échographie a permis de mettre en évidence une rupture urétérale lors de la deuxième rechute de la vache. Les observations échographiques de Braun *et al.* [45] sont similaires aux précédentes.

L'urémie et la créatinémie augmentent si l'obstruction est bilatérale [79] [267]. Divers a noté également une hyperfibrinogénémie. L'activité de la gamma-glutamyl-transférase est augmentée, ainsi que la concentration sérique en protéines chez certaines vaches [49]. Une hypokaliémie est notée sur une vache, ainsi qu'une hyponatrémie et une hypocalcémie sur les autres. Toutes sont hypophosphatémiques [45]. L'analyse d'urine montre une hématurie macroscopique ou microscopique et la présence de cellules épithéliales pyéliquies [79] [45]. Une protéinurie peut être observée [45]. Tous ces résultats indiquent une insuffisance rénale.

▪ Traitement

Le traitement est celui d'un animal urémique si l'urémie est élevée (fluidothérapie...).

La levée de l'obstruction nécessite une urétérotomie [45] [140]. L'opération est réalisée sous anesthésie locale. Une incision d'environ 25 cm de long est réalisée dans la paroi abdominale du côté atteint, crânio-caudalement à partir de la dernière côte, immédiatement ventralement aux processus transverses des vertèbres lombaires. L'uretère et le calcul sont palpés. Une tentative est faite de pousser le calcul vers la vessie. Si elle est infructueuse, il faut ramener le calcul vers une zone facilement accessible au chirurgien car l'extériorisation de l'uretère est impossible. Des clamps sont placés sur l'uretère de chaque côté du calcul et servent à un aide opératoire pour maintenir l'uretère en place et proche de l'ouverture abdominale. L'uretère est incisé longitudinalement sur une longueur juste nécessaire pour faire sortir le calcul. Une fois le calcul extériorisé l'uretère est suturé au moyen de points simples séparés. La paroi abdominale est suturée de manière classique [45] [140].

Une néphrectomie peut s'avérer nécessaire (voir III. 3. a).

I. 5. b) Hydronéphrose

▪ Définition

L'hydronéphrose est une dilatation du bassinet avec atrophie progressive du parenchyme rénal [51].

▪ Etiologie

L'hydronéphrose est consécutive à l'obstruction des voies urinaires, gênant l'évacuation de l'urine du bassinet. Les causes de cette obstruction sont nombreuses : malformation congénitale [267], urolithiase [45], éversion de la vessie [105] ou encore lésion tumorale [56].

▪ Expression clinique

L'animal atteint est vif mais son état se détériore rapidement [56]. Il est en mauvais état corporel, anorexique [45] [56] (surtout envers les concentrés) et parfois polydipsique [56]. On remarque une augmentation de la fréquence des mictions [56], une dysurie [56] et une hématurie [45] [56]. L'examen transrectal met en évidence un rein gauche hypertrophié [56] [105]. L'uretère gauche peut être palpable car dilaté [45] [45] [56].

▪ Examens complémentaires

L'analyse biochimique sanguine met notamment en évidence une insuffisance rénale : augmentation de l'urémie, de la créatinémie [45] [56] [105], de l'activité de la γ -glutamyl-transférase, de la protéinémie, hypokaliémie ou hyperkaliémie, hyponatrémie [45], hypocalcémie [45] [105], hypophosphatémie [45], hypochlorémie et augmentation des bicarbonates [105].

L'analyse d'urine montre une protéinurie, une hématurie ou une hémoglobinurie légère à sévère [45] [56], une cylindrurie et une isosthénurie (inconstante) [45] [56].

L'échographie du rein gauche par voie transcutanée paralombaire droite met en évidence un cortex rénal aminci d'échogénicité normale, une médulla et un bassinet bien délimités, distendus et anéchogènes [56] ou des calices dilatés [56] [105]. La lobation rénale

peut avoir disparu [105]. L'uretère dilaté peut être visualisé [45]. Un épanchement périrénal peut être visible [45] [105]. La ponction de cet épanchement met en évidence de l'urine ou un liquide séro-hémorragique. Cet épanchement peut être dû à une rupture urétérale dans certaines circonstances [45].

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Les reins atteints sont hypertrophiés, dilatés [45] [56], tuméfiés et tendus [56]. L'uretère peut l'être également [45]. Les pyramides sont atrophiées, les calices sont dilatés [56] (Photo 20 et Photo 21).

Photo 20 : Rein bovin atteint d'hydronéphrose (cliché : ENVT)

Noter la dilatation des calices et de l'uretère, et l'atrophie des pyramides.



Photo 21 : Rein ovin atteint d'hydronéphrose (cliché : ENVT)

Noter l'atrophie marquée des pyramides.



- **Microscopiques :**

L'observation histopathologique du rein atteint peut montrer une néphrite interstitielle multifocale et une nécrose du cortex rénal [105]. Selon Chandler *et al.* [56] les tubes collecteurs sont dilatés et le cortex rénal présente une fibrose interstitielle diffuse, qui peut également atteindre la médulla. Certains lobes montrent une nécrose du cortex et une tuméfaction et une congestion des glomérules, tandis que dans d'autres lobes les glomérules

sont normaux mais les tubes proximaux présentent une dégénérescence et une nécrose avec un œdème marqué du tissu interstitiel.

- Diagnostic

La palpation transrectale d'une masse remplie de liquide à la place du rein gauche révèle la présence d'une hydronéphrose. Elle peut être associée à un hydro-uretère [45].

- Traitement

Le traitement consiste à lever l'obstruction des voies urinaires : réduction de l'éversion vésicale [105] ou suppression des calculs urétéraux par urétérotomie [45]. Lors de tumeur du trigone vésical [56] le traitement est impossible.

En cas d'urétérolithiase obstructive unilatérale, une néphrectomie unilatérale peut être envisagée pour lever la douleur abdominale [45].

- Pronostic

Compte-tenu de l'insuffisance rénale prononcée, de l'anorexie et de la dégradation progressive de l'état général de l'animal liées à l'avancement important des lésions d'hydronéphrose au moment du diagnostic, ainsi que de l'évolution de la cause primitive à l'origine de l'hydronéphrose, le pronostic est souvent mauvais et l'euthanasie est fréquente [45] [56] [105].

I. 6) Intoxications

Tableau 4 : Agents néphrotoxiques chez les ruminants (d'après [195] [267] [263])

Catégorie	Substances néphrotoxiques
Métaux	Arsenic Mercure Cadmium Thallium Plomb Zinc Bismuth Cuivre Molybdène [291]
Antimicrobiens	Aminoglycosides (néomycine, kanamycine, gentamicine, streptomycine, tobramycine, amikacine) Tétracyclines : oxytétracycline Sulfamides (rare : sulfapyridine, sulfathiazole, sulfadiazine) Amphotéricine B Polymyxine B Céphalosporines Ionophores (monensin)
Analgésiques	Anti-inflammatoires non stéroïdiens : phénylbutazone, flunixin-méglumine
Plantes	<i>Amaranthus retroflexus</i> (amarante réfléchie) <i>Quercus</i> spp. (chêne) <i>Terminalia oblongata</i> (bois jaune) [195] <i>Lilium</i> spp. (lis) [267], <i>Nartheicum ossifragum</i> (ossifrage) [195] <i>Isotropis</i> <i>Lantana camara</i> (lantana) [195] <i>Xanthium</i> spp. (lampourde) [267] <i>Cestrum diurnum</i> (galant de jour) [267] <i>Pinus ponderosa</i> (pin ponderosa) (néphrose en conjonction avec lésions hépatocellulaires et avortement [267]) <i>Philodendron</i> spp. (philodendron) [267] Plantes contenant des oxalates : <i>Rumex</i> spp (oseille), <i>Beta</i> (betterave), <i>Rheum raphonticum</i> (rhubarbe), <i>Halogeton glomeratus</i> (halogéton), <i>Sarcobatus vermiculatus</i> (sarcobatus vermiculé), <i>Oxalis</i> sp, <i>Chenopodium album</i> (chénopode blanc), <i>Salsola pestifer</i> (chardon de Russie). (<i>Portulacca oleracea</i> , <i>Trianthema portulacastrum</i> , <i>Threlkeldia proceriflora</i>)
Agents endogènes	Hémoglobine Myoglobine Oxalate de calcium Bile
Divers	Ethylène glycol Overdose de vitamine C parentérale Overdose de vitamine D parentérale Pentachlorophénol Mycotoxines : ochratoxine A, citrinine, fumonisine à hautes doses Paraquat Rodenticides à base de cholécalférol Méthoxyflurane Fluor

I. 6. a) Oxalose rénale

L'oxalose rénale a déjà été décrite chez les jeunes animaux (hyperoxalurie primaire) (voir I. 1. g). Seules sont abordées ici les autres formes d'oxalose rénale.

- Epidémiologie

Les intoxications par les oxalates peuvent survenir chez les bovins, mais sont plus fréquentes chez les ovins [98]. En effet, cette différence tient aux différents modes d'élevage. Ainsi, les moutons sont transportés sur de longues distances avant d'arriver sur leur lieu de pâture. A leur arrivée, ils mangent de grandes quantités de fourrage suite à la diète subie, et peuvent alors s'intoxiquer. Les troupeaux ovins sont aussi plus grands que les troupeaux bovins, ce qui réduit leur mobilité et donc leur sélectivité alimentaire [97].

- Etiologie et pathogénie

Chez les herbivores domestiques adultes, l'oxalose rénale a pour causes une ingestion excessive d'oxalates dans les plantes, un dysfonctionnement rénal secondaire à une lésion ou une intoxication à l'éthylène glycol (voir I. 6. b) [116]. Les ruminants peuvent tolérer d'assez grandes quantités d'oxalates si leur organisme y est habitué. Lors de changement brutal de ration, de diète ou de privation d'eau, la toxicité peut être potentialisée. Ainsi une dose d'oxalate soluble inférieure à 1% du poids vif est toxique pour un mouton s'il a subi une diète [169].

Les plantes contenant des oxalates sont citées en Tableau 4. Elles sont définies comme des plantes contenant plus de 10% de la matière sèche en oxalates [97]. Les graminées des genres *Cenchrus* [202], *Mesembryanthemum* [151], *Setaria* [269] et *Panicum* cultivées dans les zones tropicales et subtropicales, qui accumulent de grandes quantités d'oxalates, ont également été associées à l'oxalose rénale chez les ruminants. Les champignons *Aspergillus niger* et *A. flavus* peuvent produire de grandes quantités d'oxalates dans les aliments pour animaux. Un cas d'oxalose rénale en concomitance avec une aspergillose a été décrit chez un cervidé, sans que l'association entre les deux entités n'ait été faite [317]. Une dose importante d'acide ascorbique, précurseur des oxalates, a causé une néphrotoxiose aux oxalates chez une chèvre. Une déficience en vitamine B6 et une anesthésie au méthoxyflurane peuvent aussi provoquer une oxalose rénale [195].

Les plantes contenant des oxalates peuvent être divisées en deux groupes : celles dont la sève a un pH proche de 2 et celles dont la sève a un pH proche de 6. Les premières contiennent surtout de l'oxalate de potassium, les secondes des oxalates de calcium ou de magnésium insolubles ou des oxalates de sodium solubles. Ces groupes donnent des symptômes différents et ne conduisent pas au même traitement [97].

L'intoxication aux oxalates résulte de l'absorption de ces substances dans le rumen. Van Campen et James [303] ont étudié la pathogénie des lésions dues à l'intoxication par les oxalates. Ils ont administré à 12 agneaux une dose létale d'halogéon et ont euthanasié un agneau toutes les deux heures. Ils ont remarqué que les modifications se limitent au tractus gastro-intestinal, au tractus urinaire et au système vasculaire. Le premier changement observé est un œdème transitoire de la paroi du réseau, suivi d'un œdème de la paroi ruminale puis d'une ruminite hémorragique aiguë. Les oxalates passent dans la circulation sanguine où ils se combinent avec le calcium sérique. Il en résulte une hypocalcémie et la formation de cristaux insolubles qui se déposent. Les dépôts cristallins dans les parois des artérioles ruminales endommagent les vaisseaux, engendrant des hémorragies massives. Les cristaux se déposent très précocement dans les tubules rénaux, en région médullaire, de manière centrifuge à partir de la jonction avec le bassinet jusqu'à la jonction cortico-médullaire [97]. Il s'ensuit une nécrose vasculaire, des hémorragies, ou des obstructions tubulaires et une insuffisance rénale

aiguë [195]. Toutefois, les animaux qui meurent suite à l'intoxication par les oxalates meurent trop vite pour que cela soit attribué à la seule insuffisance rénale, même lors d'atteinte rénale sévère [303]. Ils montrent rarement une phase de tétanie, mais l'hypocalcémie intense engendre une faiblesse et une flaccidité marquées, et probablement une insuffisance cardiaque ou une asphyxie [97] [303]. Les oxalates interfèrent avec la déshydrogénase lactique et la déshydrogénase succinique, enzymes du métabolisme énergétique des glucides [97] [153]. Ceci peut contribuer à la pathogénie de la maladie [169].

James et Butcher [155] ont montré en 1972 sur 16 moutons, que les animaux sont capables de tolérer en administration chronique (pendant une centaine de jours) des doses d'oxalates capables de provoquer une intoxication mortelle en administration aiguë (jusqu'à 36% d'halogéton à 16,6% d'oxalates solubles). La transition alimentaire a été réalisée sur 5 jours. Les effets constatés sur les animaux sont modérés (diminution de l'appétit, augmentation de la prise de boisson, et donc diminution de la quantité de fèces et augmentation de la quantité d'urines). Les seules modifications biochimiques sanguines mises en évidence sont une légère hypocalcémie, une augmentation du phosphore sérique et une diminution du magnésium. Aucun dépôt d'oxalates n'est noté dans la paroi ruminale ou les tubes urinaires. L'hypothèse pour expliquer cela est que les oxalates ne sont pas absorbés par le rumen, ou alors en très faible quantité. Les auteurs en concluent que la transition vers une ration riche en oxalates nécessite une durée minimale, avec un apport suffisant en eau de boisson et une ration de bonne qualité.

Allison *et al.* [7] ont en effet montré qu'il existe des possibilités d'adaptation de la flore ruminale à la dégradation des oxalates. Ainsi, les auteurs ont préparé quatre moutons et une vache en leur insérant une fistule ruminale artificielle. Du contenu ruminal est prélevé tous les jours à partir du début de l'expérience. Une transition alimentaire est réalisée pour passer progressivement d'une ration à base de luzerne vers une ration contenant de l'halogéton (*Halogeton glomeratus*) à 12% d'acide oxalique. Les auteurs ont montré que le rumen a la capacité de s'adapter à des quantités croissantes d'oxalates dans la ration, suite à une période de transition alimentaire obligatoire de 3 à 4 jours. Cette capacité de dégradation diminue et s'annule rapidement après l'arrêt de l'administration d'oxalates. Les auteurs ont émis l'hypothèse à partir de l'étude des isolats de jus de rumen que la dégradation des oxalates est due à des bactéries ruminales anaérobies, dont la sélection permet une dégradation accrue d'oxalates. L'administration d'antibiotiques (pénicilline, néomycine, ou ceux-ci associés à la streptomycine) diminue cette activité.

Les oxalates peuvent par ailleurs se lier avec le calcium présent dans le rumen pour être éliminés dans les fèces [97] [169].

L'oxalose rénale a également été associée à une ration pauvre en calcium chez des taurillons à l'engrais [148]. Les auteurs supposent que la faible teneur en calcium de la ration a entraîné une forte lyse osseuse, menant à une augmentation de la concentration sanguine en hydroxyproline, un précurseur des oxalates.

▪ Expression clinique

Les signes cliniques observés chez les ruminants sont un abattement [224], de l'anorexie [76], de l'amaigrissement (en cas d'atteinte chronique) [200], des tentatives fréquentes de miction, une démarche ébrieuse voire ataxique [224], une faiblesse et une incoordination musculaires, un décubitus sternal avec un relever impossible [224] [269], une prostration et un

coma (inconstant) [151] [202], survenant 2 à 6 heures après l'ingestion. Ces signes initiaux sont attribués à l'hypocalcémie, due à la formation de complexes insolubles d'oxalates de calcium dans le sang.

De la diarrhée et une tétanie des muscles de la face sont observés chez une vache [269]. Des trémulations de la tête et du cou sont observées chez des brebis [224]. Un jetage nasal spumeux sanguinolent peut apparaître et une dyspnée se développe chez certains ovins [202] [224]. La motilité ruminale est très réduite et la température corporelle de l'animal chute [187] [269].

La mort peut survenir dans les 10 heures suivant l'ingestion. Certains animaux perdurent quelques jours avant de mourir, et développent des œdèmes sous cutanés de la poitrine et du fanon [269]. La mortalité peut atteindre 10% dans un troupeau ovin [195].

Lors d'intoxication chronique, des calculs d'oxalates peuvent se former dans le tractus urinaire et être responsables d'obstruction des voies urinaires chez le mâle [312]. Les symptômes de l'animal correspondent alors à ceux de l'urolithiase obstructive (voir II. 3).

- Examens complémentaires

Littlelike *et al.* [187] et James [153] ont étudié les modifications physiopathologiques suite à l'intoxication chronique expérimentale de moutons avec de l'halogéon. Ils ont montré que la calcémie diminue jusqu'à des niveaux très bas [269], provoquant la tétanie (inconstante) ou le coma et la mort de l'animal. La phosphatémie et la magnésémie augmentent au fur et à mesure que la calcémie diminue. Lors d'intoxication aiguë, James et Butcher [155] ont constaté au contraire que la magnésémie diminuait. Une hyperglycémie marquée peut apparaître lorsque l'hypocalcémie devient sévère. L'insulinémie reste anormalement basse, et augmente lors de perfusion intraveineuse de calcium, en accompagnement d'une diminution de la glycémie [187].

McKenzie *et al.* [202] ont constaté à plusieurs reprises une augmentation de l'urémie et de la créatinémie lors d'intoxications aiguës. Littlelike *et al.* [187] ont constaté une diminution de la créatinémie lors d'intoxication chronique. McIntosh [200] a relevé une augmentation de l'urémie lors d'intoxication chronique.

Dans des cas chroniques, une anémie peut survenir, accompagnée d'une diminution du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal [200].

Les pH ruminal et urinaire sont augmentés [154].

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Lors d'intoxication aiguë, les reins sont pâles et œdémateux [76] [202] [224] [269]. Du liquide exsude à la coupe [151] [224]. Des striations corticales sont parfois visibles [224], ainsi que des pétéchies sous capsulaires [269]. La muqueuse ruminale est hyperémique et la séreuse contient de nombreuses hémorragies pétéchiales [151]. Une ruminite catarrhale est parfois notée [76]. Des hémorragies sont parfois visibles sur le péritoine [76]. Un épanchement abdominal peut être présent [76]. Les nœuds lymphatiques mésentériques sont

hypertrophiés et œdémateux [76] [269]. Certains animaux souffrent d'entérite [76] hémorragique [269]. Le foie est modérément congestionné [202]. Un œdème et une congestion pulmonaire [76] [151] [269] peuvent accompagner un épanchement péricardique [151] [224] [269] et/ou pleural [76] [269] et des hémorragies ecchymotiques sur le péricarde [151]. De la mousse rosée peut être visible dans la trachée et les bronches [269]. Des pétéchies et ecchymoses sous cutanées sont rarement observées [269].

Lors d'intoxication chronique, les reins sont atrophiés, pâles et marbrés en surface. La pâleur est limitée au cortex. Le cœur est hypertrophié chez les animaux anémiés et des épanchements péricardique et péritonéal sont présents [200].

- **Microscopiques :**

L'examen histologique des reins montre une néphrose avec la présence de cristaux d'oxalates de calcium [151] dans les tubes corticaux [202] [224] [269]. Certains épithéliums tubulaires sont nécrotiques [202] et aplatis [224] et des débris hyalins sont présents dans certains tubes [202] [269]. Chez certains animaux les tubes urinaires sont distendus plus ou moins sévèrement et parfois jusqu'à la capsule de Bowman [202] [224]. Une fibrose interstitielle peut se développer [202], ainsi qu'un œdème et des hémorragies [269], avec une infiltration inflammatoire lymphocytaire et neutrophilique dans les cas plus avancés [202].

Une ruminite focale peut être vue [202], en association avec des cristaux d'oxalates de calcium [151] [224]. Une infiltration adipeuse du foie est parfois notée [76] [202].

▪ Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'anamnèse (présence de plantes contenant des oxalates dans la nourriture des animaux), les symptômes observés et leur mode d'apparition (nombre d'animaux concernés, chronologie...). Il est conforté par l'autopsie, qui révèle la présence de ces plantes dans le rumen, ainsi que des lésions très évocatrices. L'histologie confirme le diagnostic [224] [269].

▪ Traitement

L'efficacité d'un traitement en phase aiguë est limitée. Panciera *et al.* [224] ont tenté de soigner huit brebis atteintes. Le traitement consiste en l'administration d'hydroxyde de magnésium et de charbon activé per os, une solution électrolytique équilibrée par sondage gastrique et l'administration de gluconate de calcium et d'hydrochlorure de thiamine par voie parentérale. Une réponse favorable est obtenue 6 à 8 heures après le début du traitement. Deux des brebis ont rechuté et une est morte de pneumonie par aspiration de jus de rumen. Les cinq brebis restantes ont reçu une antibiothérapie à base de pénicilline procaïne et ont survécu.

D'autres auteurs ont mis en évidence l'intérêt pour la survie des moutons des sels de calcium en prévention ou en conjonction avec l'ingestion aiguë de doses toxiques d'halogéon [224]. Toutefois, Seawright *et al.* [269] ont tenté de sauver plusieurs vaches atteintes par l'administration parentérale d'une solution de borogluconate de calcium, magnésium, phosphate et dextrose, mais après une amélioration transitoire de leur condition, les animaux sont tous morts.

Un apport d'eau en très grande quantité est également efficace. Un traitement symptomatique pour contrer les déséquilibres hydroélectrolytiques, l'azotémie et les dommages tubulaires rénaux est indiqué [224].

Une prévention active consistant à éviter la présence de plantes contenant des oxalates dans l'alimentation (et donc à connaître ces plantes) est nécessaire [224].

- Pronostic

Le pronostic est réservé pour l'intoxication aiguë, qui est souvent létale [76] [151] [202] [224] [269], malgré le traitement. L'intoxication chronique décrite par McIntosh [200] n'a pas eu d'issue plus favorable, du fait des effets à long terme de l'intoxication sur la fonction rénale et sur les paramètres sanguins.

I. 6. b) Intoxication à l'éthylène glycol

- Epidémiologie

L'intoxication à l'éthylène glycol est très rare chez les ruminants, les cas rapportés sont peu nombreux [29] [97]. Les veaux pré-ruminants sont plus sensibles que les ruminants adultes [65].

- Etiologie et pathogénie

L'intoxication à l'éthylène glycol survient lors d'ingestion de produit antigel automobile ou de dégivreur de pare-brise [29] [37] [65]. Cependant, ce composé peut également se retrouver dans de nombreux solvants industriels, détergents, corrosifs, peintures et certains médicaments [29]. L'éthylène glycol, comptant souvent pour 95% du produit antigel, a un goût sucré qui entraîne généralement une ingestion volontaire de la part de l'animal [195].

L'éthylène glycol présente en lui-même une faible toxicité. Il est rapidement absorbé par le tractus digestif et est excrété pour sa majeure partie sous forme inchangée dans l'urine. Un faible pourcentage est transformé en glycéraldéhyde, qui est oxydé en acide glycolique, en glyoxylate et, au final, en oxalate. Le glycéraldéhyde et le glyoxylate sont des composés néphrotoxiques. Ils agissent en causant une déplétion en ATP et en détruisant les phospholipides et enzymes membranaires. D'autres produits finaux du métabolisme de l'éthylène glycol sont l'acide lactique, l'acide hippurique et le dioxyde de carbone [195].

La dose toxique par voie orale a été évaluée chez des bovins jeunes et adultes par administration expérimentale, par Crowell *et al.* [65]. Les jeunes sont plus sensibles que les adultes. Ainsi, une dose orale de 2ml/kg de poids vif suffit à provoquer une intoxication chez un veau pré-ruminant, tandis qu'une dose de 10ml/kg est nécessaire pour engendrer les mêmes symptômes chez les adultes ruminants. Un seul animal adulte, anémique et débilité, a manifesté des symptômes pour une dose inférieure à 10ml/kg (dose de 5ml/kg de poids vif). La différence entre les groupes d'âge est attribuée au développement du rumen. Ainsi, la flore ruminale métaboliserait l'éthylène glycol et empêcherait donc la toxicité de doses faibles.

- Expression clinique

L'intoxication à l'éthylène glycol se manifeste d'abord par les effets de ses métabolites et de l'accumulation d'acide lactique, de glycolate et glyoxylate entraînant une acidose aiguë, avant que les dépôts d'oxalates de calcium n'entraînent d'insuffisance rénale. Quelques heures après l'ingestion, l'animal montre de l'abattement, une ataxie et une diurèse osmotique. Au cours des douze heures suivantes, un œdème pulmonaire, une tachypnée et une tachycardie sont observés, liés à l'acidose métabolique aiguë. Une insuffisance rénale se développe au bout de un à trois jours si l'animal a survécu, à cause des effets tubulotoxiques des métabolites de l'éthylène glycol. Un œdème rénal sévère altère la circulation sanguine rénale et contribue à la néphrose et à l'insuffisance rénale. Le pH de l'ultrafiltrat diminue et les cristaux d'oxalates de calcium filtrés par le rein précipitent. Ainsi, après la phase aiguë de l'intoxication, la toxicité des oxalates prend le relais sur celle de l'éthylène glycol [195].

Le veau décrit par Crowell *et al.* [65] était dans un état comateux et est mort rapidement. Les animaux intoxiqués expérimentalement ont une fréquence respiratoire augmentée, une parésie légère à marquée, puis sont abattus et en décubitus. Une bradycardie se manifeste d'abord, suivie d'une tachycardie modérée. Deux des taureaux ont de l'hémoglobinurie, de l'épistaxis et une dyspnée dans les 2 heures suivant l'administration de doses élevées d'éthylène glycol. Ils meurent au bout de 1 à 6 jours.

L'intoxication à l'éthylène glycol se manifeste chez la chèvre décrite par Boermans *et al.* [37] par une ataxie, une polydipsie, de la constipation et une opacification cornéenne. Après l'initiation d'un traitement conservateur, la chèvre montre une ataxie progressive des membres postérieurs, du ptyalisme et de l'abattement. Elle finit en décubitus, avec des convulsions toniques et cloniques. Une congestion sclérale est notée, ainsi qu'une absence de réponse de clignement à la menace et un nystagmus vertical. La motilité ruminale est diminuée, l'animal est en hypothermie et diarrhéique. Il meurt malgré les traitements.

Dans un troupeau de 130 vaches, l'intoxication collective s'est manifestée par la mort de 13 des animaux du troupeau [29]. Les animaux dont les signes cliniques ont été remarqués présentent de l'ataxie, un décubitus, une hypersalivation et la mort.

- Examens complémentaires

Crowell *et al.* [65] ont constaté chez les animaux morts après l'administration d'une dose faible d'éthylène glycol (2 à 5ml/kg de poids vif) une hypocalcémie modérée à marquée et une azotémie (urémie et créatinémie augmentées). Les animaux ayant reçu une dose élevée (10ml/kg de poids vif) présentent une acidose, une hyperosmolarité, une hypocalcémie et une azotémie [65] [37]. Tous les animaux morts présentent une neutrophilie, certains ont une lymphocytose, d'autres une hémolyse, avec pour conséquences une anémie et une hémoglobinurie. Ces résultats montrent que l'intoxication à l'éthylène glycol peut provoquer la mort de l'animal par différents mécanismes [65].

L'analyse d'urine montre une protéinurie, des débris granuleux et des cristaux d'oxalates (inconstants) [65].

L'analyse de liquide ruminal, d'urine et d'humeur aqueuse de l'œil de la chèvre [37] par chromatographie montre la présence d'éthylène glycol dans le premier et d'acide glycolique dans les deux autres.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Le veau de l'étude de Crowell *et al.* [65] présente des reins de couleur verte avec de multiples kystes de 2 cm de diamètre dans le cortex et la médulla. De l'œdème périrénal et des reins noirs enflés sont notés chez les deux bovins à hémolyse. Les autres animaux ont des reins brun clair et granuleux, sans œdème périrénal.

La chèvre décrite par Boermans *et al.* [37] a des reins tuméfiés, avec un parenchyme granuleux qui fait protrusion hors de la capsule au niveau de la section. La vessie contient 250ml de liquide séro-hémorragique. La chèvre présente en plus un œdème pulmonaire et une fibrose du foie.

- **Microscopiques :**

Des cristaux d'oxalates sont retrouvés dans les tubules rénaux. Ils sont davantage dans le cortex et dans la médulla externe que dans la médulla interne [29] [37] [65]. Ils peuvent être intracellulaires, et se retrouver dans les cellules de l'épithélium transitionnel du bassinet, de l'uretère et de la vessie, ou même dans d'autres organes [65].

Une infiltration lymphocytaire focale caractérisant une néphrite interstitielle [29], une nécrose dégénérative des tubes urinaires (parfois jusqu'à la mise à nu de la membrane basale tubulaire) [29] [37], un œdème et une vacuolisation des cellules épithéliales tubulaires [37] sont constatés. Des débris de cellules nécrotiques et de protéines sont parfois visibles dans les lumières tubulaires [37].

- Diagnostic

Le diagnostic repose sur les données de l'anamnèse (ingestion de produits contenant de l'éthylène glycol) et sur les lésions vues à l'histologie [65]. Boermans *et al.* [37] proposent de doser l'acide glycolique dans l'urine des petits ruminants car ce composé y atteint une concentration élevée lors d'intoxication à l'éthylène glycol. La mesure de la concentration en acide glycolique dans l'humeur aqueuse permet d'utiliser ce milieu, plus stable que d'autres et obtenu facilement, lors du diagnostic post-mortem. Le diagnostic peut également être confirmé par la détection d'éthylène glycol dans le jus de rumen [37] [195].

- Traitement

Le traitement est symptomatique [29] [37] [65]. L'éthylène glycol ingéré est absorbé progressivement par le rumen donc un traitement à base d'adsorbants est justifié [37].

- Pronostic

Le pronostic est sombre, surtout en raison de la prise en charge souvent tardive de l'animal par rapport au moment de l'ingestion du poison [29] [37] [65].

I. 6. c) Nécrose tubulaire aiguë

▪ Définition

La nécrose tubulaire aiguë, ou néphrose tubulaire aiguë est une condition réversible caractérisée par l'atteinte primaire des tubules rénaux [195]. Elle est en général bilatérale [80] et conduit à une insuffisance rénale aiguë. Le terme « néphrose » est employé pour désigner une atteinte rénale non inflammatoire, en particulier la dégénérescence tubulaire [195]. Celle-ci peut être due à l'action de toxines, à certains médicaments ou à des événements physiologiques liés à l'hémoconcentration, l'endotoxémie ou l'ischémie. Il en résulte une dégénérescence tubulaire, une inflammation et parfois une néphrite interstitielle [80].

▪ Epidémiologie

Les lésions de néphrite épithéliale semblent assez rares à l'abattoir. Elles sont le plus souvent liées à une intoxication ou une intoxication [254].

▪ Etiologie et pathogénie

La nécrose tubulaire aiguë est due à trois types de causes : toxiques, infectieuses ou perturbations hémodynamiques du rein [267] [263]. Les perturbations hémodynamiques comprennent les maladies qui réduisent la perfusion rénale : choc hypovolémique suite à une diarrhée ou une hémorragie, choc septique ou endotoxinique suite à une mammite, une métrite ou une péritonite [51], infarctus du cortex rénal, thrombose de la veine rénale [267].

Divers *et al.* [77] ont observé qu'une distension ruminale extrême pouvait engendrer une néphrose tubulaire. Les auteurs pensent que cette distension peut avoir provoqué une ischémie rénale par diminution de la perfusion rénale. Ils rapportent une étude selon laquelle une pression intra-ruminale expérimentale de 40mmHg chez des veaux réduit le débit sanguin rénal de 66%, ce qui affecte sévèrement la fonction rénale. Une potentielle insuffisance rénale doit donc être suspectée lors de distension ruminale sévère.

Une infection bactérienne bilatérale des reins peut entraîner une destruction des néphrons par l'action des toxines bactériennes ou de la réponse immunitaire de l'hôte. Elle entraîne une insuffisance rénale aiguë ou chronique selon l'évolution de la maladie [267]. L'endotoxémie chez les ruminants, souvent liée à des toxines de bactéries Gram négatif responsables de lésions des endothéliums capillaires et de coagulation intravasculaire disséminée, provoque une ischémie locale du rein. Cette ischémie locale peut engendrer une mort tubulaire des néphrons impliqués, mais la régénérescence des tubules est possible une fois que le toxique est éliminé, si la membrane basale est restée intacte [20]. La maladie du rein pulpeux ou entérotoxémie, due à la toxine ϵ de *Clostridium perfringens* type D, agit selon le mécanisme précédent (voir I. 2. b).

Les causes toxiques sont liées à l'ingestion des différentes substances ou à l'administration de certains médicaments listés en Tableau 4. Les besoins métaboliques élevés des cellules épithéliales tubulaires les rendent très sensibles aux toxines qui inactivent les enzymes cellulaires [267]. Les lésions causées par la plupart des substances néphrotoxiques sont amplifiées par une déshydratation, qui concentre la toxine dans le filtrat tubulaire, ralentit la clairance de la toxine et réduit la perfusion rénale si elle est sévère. Dans la mesure où certaines substances néphrotoxiques sont des médicaments, il est important, avant et pendant

leur administration, de surveiller la prise alimentaire, le poids, la prise de boisson, la quantité d'urine émise, la biochimie urinaire de base, la concentration sérique en médicament et/ou la créatinémie.

- Nécrose tubulaire ischémique (ou hypoxique)

Une ischémie rénale prolongée est responsable d'une nécrose rénale corticale, c'est-à-dire que toutes les structures corticales sont affectées [195]. Une hémolyse massive est une cause de nécrose tubulaire aiguë et produit un modèle d'ischémie appelé néphrose hémoglobinurique. Selon certains auteurs, l'hémoglobine et la myoglobine ne sont pas des substances néphrotoxiques en elles-mêmes, mais elles contribuent à l'insuffisance rénale produite par d'autres causes, par exemple l'hypotension.

La nécrose tubulaire aiguë ischémique [195] est caractérisée histologiquement par une nécrose focale le long des néphrons, en particulier au niveau des tubules proximaux, la discontinuité de la membrane basale (tubulorrhéxis) et l'occlusion de la lumière tubulaire par des cylindres. Des cylindres composés de mucoprotéines, de cellules épithéliales dégénérées, d'hémoglobine, de myoglobine et autres protéines plasmatiques se trouvent dans les tubules distaux et les tubes collecteurs. Un œdème interstitiel et une accumulation de leucocytes dans les *vasa rectae* dilatés précèdent la nécrose tubulaire. Les glomérules sont normaux. Au bout d'une semaine, une régénérescence épithéliale tubulaire se caractérise par un épithélium aplati avec des noyaux hyper-chromatiques et des figures de mitose. L'architecture tubulaire, d'abord anormale, se normalise en deux à trois semaines avec un traitement adéquat.

- Antimicrobiens :

La toxicité de la plupart des antimicrobiens survient à cause de deux facteurs : le surdosage, ou le bon dosage administré à des animaux déshydratés, hypovolémiques, avec une perfusion rénale diminuée augmentant les effets toxiques sur le rein [80].

- **Aminosides :**

Ils sont très largement utilisés contre les infections à germes Gram négatif. Leur classement par ordre décroissant de néphrotoxicité est le suivant : néomycine, kanamycine, gentamicine, streptomycine, tobramycine et amikacine. Les aminosides ne sont pas métabolisés et sont éliminés par filtration glomérulaire. Ils s'accumulent sélectivement dans les tubules rénaux qu'ils endommagent. Ils ont un effet tubulotoxique par destruction de la bordure en brosse, formation d'autolysosomes et de corps myéloïdes. Le dysfonctionnement lysosomal induit par l'inhibition des phospholipases conduit à la nécrose cellulaire. Les effets des aminosides sont dose-dépendants, et sont d'autant plus prononcés si une lésion rénale préexiste [195]. L'existence d'une déshydratation et d'une ischémie rénale potentialise les effets néphrotoxiques des aminosides, comme semble le montrer une étude de Divers *et al.* [77] sur deux vaches malades traitées à la néomycine, chez qui la néphrotoxique est apparue plus précocement que chez des animaux d'expérimentation. Ces antibiotiques sont donc à utiliser avec précaution chez des veaux diarrhéiques [97].

La dose et la durée d'administration sont les deux facteurs les plus importants dans le développement d'une néphrotoxique liée aux aminosides. Pour un aminoside donné, le risque de néphrotoxique croît au fur et à mesure que la concentration du médicament dans le cortex

rénal augmente. L'augmentation de la concentration dans le cortex rénal est le résultat d'une élimination très lente du produit [134].

La toxicité de la gentamycine se manifeste cliniquement par une isosthénurie, une acidurie [134], une polyurie, une enzymurie, une protéinurie, une hématurie (ou hémoglobinurie [134]), une cylindrurie et une azotémie [134] [195]. Une insuffisance rénale aiguë peut s'ensuivre [195], avec déshydratation, abattement, diarrhée, hyponatrémie, hypochlorémie, azotémie et analyse d'urine anormale [134]. Lors d'administration de néomycine à des veaux à 2,25 mg/kg ou 4,5 mg/kg en intramusculaire [66], les veaux développent tous une néphrotoxique (quelle que soit la dose), confirmée par une analyse d'urine anormale (cylindrurie, protéinurie, isosthénurie), une biopsie rénale révélant une dégénérescence et une nécrose tubulaires, et une augmentation des enzymes urinaires (alanine aminopeptidase et γ -glutamyltranspeptidase). Une azotémie, une diminution de la clairance de la créatinine, une polyurie et une polydipsie sont également remarquées, objectivant une insuffisance rénale [66]. Garry *et al.* [112] ont montré que les activités γ de la γ -glutamyltranspeptidase et de la β -N-acétylglucosaminidase sont des indicateurs sensibles de lésions tubulaires engendrées par la gentamycine à haute dose administrée à des brebis. Ces résultats sont plus précoces que l'augmentation de la créatinémie et que l'apparition d'anomalies à l'analyse d'urine.

Les reins sont tuméfiés et bruns. Ils peuvent présenter des ponctuations blanches de 2 à 10 mm de diamètre. La graisse périrénale est souvent hémorragique. La muqueuse vésicale peut présenter des hémorragies pétéchiales ou ecchymotiques. Les uretères peuvent être élargis [66]. Une biopsie du rein montre une maladie rénale diffuse concernant les cellules épithéliales tubulaires [66] [134]. Les modifications vont de la vacuolisation et de la tuméfaction du cytoplasme à la pycnose et à la nécrose de coagulation des cellules épithéliales tubulaires. Dans d'autres tubules, la lumière est dilatée et les cellules épithéliales sont atrophiées et aplaties, et le noyau est hypertrophié et sombre à la coloration, suggérant un processus de régénération. Au microscope électronique, les modifications vont de l'absence partielle de la bordure en brosse et l'augmentation du nombre de lysosomes secondaires, à l'aplatissement des cellules épithéliales, la perte complète des microvillosités et la nécrose [134]. Les lumières tubulaires contiennent de grandes quantités de débris cellulaires [66] [134]. Les glomérules et les vaisseaux sanguins ne sont pas atteints [66].

Divers *et al.* [77] ont réalisé plusieurs biopsies sur les vaches atteintes de néphrotoxique liée à la néomycine. La première vache montrait d'abord une néphrose toxique aiguë, qui est devenue une néphrose focale avec fibrose interstitielle, qui a évolué vers une néphrose tubulaire. La deuxième vache présentait une néphrite interstitielle diffuse. Trente neuf jours plus tard, le rein ne présente pas de lésion lors de l'autopsie.

La néphrotoxicité des aminosides est obligatoire mais réversible. La guérison peut se produire même en continuant l'administration d'antibiotiques, car les cellules nouvellement produites sont plus résistantes à la toxicité des aminosides [195]. Le traitement entrepris par Hinchcliff *et al.* [134], outre le changement d'antibiotique, a été une fluidothérapie intraveineuse pendant 10 jours, avec une solution électrolytique équilibrée pour réhydrater l'animal et rétablir la diurèse. L'eau est mise à disposition *ad libitum*.

- Tétracyclines :

Les effets indésirables des oxytétracyclines sont rares en pratique, mais des néphroses

ont été décrites chez des animaux recevant des doses élevées [97]. Les tétracyclines inhibent les enzymes oxydatives des cellules des tubules rénaux et la capacité du rein à concentrer l'urine [97]. L'utilisation des tétracyclines est contre-indiquée chez les animaux en insuffisance rénale [195]. En effet, l'excrétion des tétracyclines se fait surtout par voie urinaire, c'est pourquoi une diminution de la fonction rénale augmente la concentration sérique en médicament et donc accroît son potentiel néphrotoxique [195]. La doxycycline, qui est un nouveau composé semi-synthétique de la famille des tétracyclines, n'est pas connu pour avoir des effets néphrotoxiques [195], et peut donc être administrée lors d'insuffisance rénale [226]. Les effets néphrotoxiques des tétracyclines peuvent également être accentués par les excipients, qui sont souvent le propylène glycol ou la polyvinylpyrrolidone. Ils exercent des effets vasculaires généraux qui peuvent contribuer à une diminution de la perfusion des reins [97], et ainsi potentialiser les effets néphrotoxiques de l'antibiotique qu'ils véhiculent [80]. Comme pour les aminosides, une déshydratation, une septicémie, une toxémie, une hyperthermie ou un état de choc peuvent contribuer aux lésions rénales.

Lairmore *et al.* [178] ont étudié une néphrotoxiose due à un traitement d'une bronchopneumonie à base d'oxytétracycline longue et courte action à des doses doubles de celles recommandées chez des veaux à l'engrais. Douze des 25 veaux sont morts. Les analyses sériques ont objectivé la présence d'une maladie rénale sévère. L'autopsie de sept des veaux ayant reçu une double dose d'oxytétracycline longue action a révélé, outre des lésions de bronchopneumonie, un œdème et des hémorragies périrénaux, et des reins oedématisés et pâles. L'histologie a révélé une néphrose tubulaire corticale modérée à sévère caractérisée par une éosinophilie cytoplasmique segmentaire et une pycnose nucléaire. Certains segments des tubes contournés proximaux sont remplacés par des débris cellulaires éosinophiliques granuleux. Les tubes contournés distaux et les tubes collecteurs médullaires sont remplis de débris hyalins et granuleux, mais leur épithélium n'est pas modifié.

Le surdosage de tétracyclines chez une vache [302] a également conduit à une néphrotoxiose. La vache était déshydratée et les auteurs pensent que cela a contribué à la néphrotoxicité du traitement à base d'oxytétracycline. L'exploration transrectale met en évidence un rein gauche légèrement hypertrophié et de l'œdème périrénal. La vache présente une oligurie, une protéinurie modérée, une cylindrurie, une isosthénurie et une azotémie (prérénale ou rénale). L'analyse de sang montre des altérations toxiques des neutrophiles (hypo-segmentés et immatures), une légère hyperprotéïnémie et une hyperfibrinogénémié révélant une inflammation et/ou une infection. Le traitement entrepris a consisté en l'administration de fluides (solution électrolytique équilibrée complétementée en potassium à 20mEq/L), de diurétiques (mannitol et furosémide) et d'anti-inflammatoire non stéroïdien (flunixin méglumine) et un changement d'antibiotique et l'état de la vache s'est amélioré.

Une attention particulière doit être portée à ce que la tétracycline administrée ne soit pas dégradée (et donc que la date limite de consommation ne soit pas dépassée). Ainsi, Teuscher *et al.* [294] ont administré per os une spécialité à base de tétracycline chez des veaux atteints de troubles respiratoires. La dose était correcte et le médicament n'était pas périmé, mais il contenait accidentellement des produits de dégradation de la tétracycline (4-épi-anhydrotétracycline, épitétracycline et anhydrotétracycline). Après un à quatre jours de traitement, les veaux sont devenus anorexiques et beaucoup sont morts. La cause de la mort suit trois hypothèses : il s'agit soit de l'infection initiale avec le traitement, soit du traitement, soit d'une pasteurellose. La maladie a évolué vers l'apparition de tremblements et d'incoordination puis le décubitus. La fièvre peut avoir disparu tout en constatant une aggravation de l'état général.

Les modifications hématologiques constatées chez les veaux [294] sont une augmentation de l'urémie, de la créatinémie, de la phosphorémie et une diminution de la chlorémie et de la natrémie. L'infection pulmonaire est responsable d'une leucocytose. Une hypoprotéïnémie peut être constatée.

Les lésions observées à l'autopsie des veaux morts au bout de sept jours de traitement [294] sont de l'œdème sous cutané, une coloration jaune-brunâtre du cerveau et de tous les muscles striés et cardiaque, un épanchement abdominal et/ou thoracique et péricardique séreux jaunâtre et un œdème périrénal. Le foie est tuméfié, pâle et friable. Les reins sont pâles et légèrement tuméfiés. L'examen histologique des reins révèle une nécrose localisée aux tubules corticaux. La lumière des tubules contient des neutrophiles et des débris protéiques. Les hépatocytes sont tuméfiés et vacuolisés. Les lésions du système nerveux central consistent en de petites hémorragies multifocales, de l'œdème et une pycnose localisée des neurones.

Les veaux ayant été euthanasiés après l'intoxication montrent un foie pâle, tuméfié, légèrement friable. Les reins sont pâles et tuméfiés, avec des pétéchies en surface. L'histologie révèle un nombre diminué de tubules, dilatés et bordés d'un épithélium présentant des figures de mitose. Certains sont nécrosés, d'autres en régénération. Certaines capsules de Bowman sont dilatées. Les tubules contiennent des débris cellulaires et protéiques et des neutrophiles. Le tissu interstitiel est oedématié et infiltré de cellules inflammatoires.

L'évolution des lésions chez les veaux qui ont survécu donne des foyers de néphrite interstitielle chronique, des foyers d'inflammation lymphocytaire et de réactions cicatricielles et des tubules dilatés avec des épithéliums tubulaires aplatis, ou une absence de lésion [294].

- Sulfamides :

Le rein est la principale voie d'excrétion des sulfamides [97]. Les préparations à base de sulfamides lèsent les tubules rénaux et précipitent dans les tubules [80]. Toutefois les sulfamides récents, plus solubles et de durée d'action plus courte sont désormais moins toxiques que les anciens composés (sulfapyridine, sulfathiazole, sulfathiazine). Les néphropathies liées à la cristallisation des sulfamides sont donc actuellement moins fréquentes [195].

La durée d'action et la vitesse d'excrétion des sulfamides sont déterminées par leur taux de fixation aux protéines, leur degré d'acétylation, leur solubilité dans les lipides et l'importance de la réabsorption des sulfamides non ionisés dans les tubules rénaux. L'ionisation du médicament, son acétylation, sa solubilité dans le liquide tubulaire et sa vitesse d'élimination sont accrues par l'alcalinisation de l'urine. Les ruminants ont en général une urine plutôt alcaline, c'est pourquoi, malgré l'utilisation massive des sulfamides dans ces espèces, les cas de toxicité rénale sont rares. La cristallisation se produit essentiellement en cas de surdosage, d'apport insuffisant d'eau ou de diminution du pH urinaire. La lutte contre les effets toxiques des sulfamides inclut donc l'apport d'eau en qualité et quantité suffisantes, l'alcalinisation des urines et l'utilisation préférentielle de sulfamides de courte durée d'action ou en association [97].

Les reins atteints sont légèrement hypertrophiés et congestionnés. Les cristaux de sulfamides sont visibles macroscopiquement dans la médulla et le bassin et parfois comme des dépôts qui sédimentent dans la vessie. Les dépôts sont jaunes et forment des lignes radiales pâles dans la médulla. Les cristaux ne sont pas visibles sur des coupes histologiques

car ils sont dissous par le procédé de préparation. Les épithéliums du tube contourné proximal et de la capsule de Bowman subissent une dégénérescence hydropique. La nécrose n'est pas observée dans les tubes distaux et contournés, mais la prolifération épithéliale, le gonflement et la coloration sombre de certaines cellules de ces épithéliums sont visibles. Des formations papillaires peuvent faire protrusion dans les lumières tubulaires, et on assiste parfois à une duplication de l'épithélium des tubes collecteurs. Une réaction diffuse et discrète est observée au niveau de la jonction cortico-médullaire. L'ensemble de ces lésions est dû à la toxicité des sulfamides sur les tubules mais aussi aux obstructions des voies urinaires causées par la cristallurie [195].

Divers *et al.* [77] ont étudié une vache qui a reçu une surdose de sulfamides. Les lésions observées à la biopsie sont une néphrose et une fibrose interstitielle avec la présence de cristaux de sulfamides. Lors de l'autopsie 8 jours plus tard les lésions visibles sont une dégénérescence tubulaire modérée.

- **Amphotéricine B :**

L'amphotéricine B est un agent antifongique dont l'effet secondaire le plus important est le dysfonctionnement rénal. Elle crée une vasoconstriction rénale, aboutissant à une réduction du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Elle exerce également une toxicité directe sur les cellules épithéliales tubulaires. Elle provoque ainsi une nécrose des tubules proximaux et distaux et des débris intratubulaires peuvent se minéraliser. La néphrotoxicité de l'amphotéricine B est atténuée en mélangeant le médicament avec des lipides ou en le piégeant dans des liposomes [195].

- **Monensin :**

Les ionophores sont des antibiotiques actifs contre les bactéries Gram positif, les coccidies, *Néospora* ou *Toxoplasma*. Chez le mouton, l'ionophore le plus important était le monensin, mais il n'est plus autorisé dans cette espèce [198]. Une erreur dans son incorporation dans l'alimentation peut provoquer une néphropathie, si la dose est trop forte ou si l'espèce de destination n'est pas la bonne. Le monensin est utilisé chez les bovins et les poules comme additif alimentaire en tant que promoteur de croissance [173] [233]. Une contamination alimentaire croisée peut donc survenir entre les concentrés pour ovins et ceux destinés aux autres espèces [20] [198]. La dose toxique estimée chez les ovins est de 11,9 mg/kg et les effets sont surtout musculaires. La dose toxique chez les caprins est de 26,4 mg/kg [198].

Van Vleet *et al.* [306] ont étudié les modifications cliniques et les altérations pathologiques suite à l'administration de monensin à différentes doses à 18 veaux. Ils ont montré que ces modifications concernent des effets myotoxiques. De même, Galitzer *et al.* [108] ont étudié les effets de l'administration d'une dose unique (25 mg/kg) à 36 taureaux Holstein. La dose était létale, et la mort peut survenir dans les 3 jours. L'échantillonnage et l'observation de plusieurs tissus des animaux morts ou euthanasiés n'ont montré qu'une nécrose des myocytes, sans lésion d'aucun autre organe.

Une étude de Potter *et al.* [233] vise à déterminer la dose toxique (dose létale 50% ou DL₅₀, dose de toxicité suffisante pour causer la mort de la moitié de la population étudiée)

pour une administration unique chez les bovins. La mort est survenue chez la moitié des animaux pour une dose de 22,4 mg/kg. Toutefois, d'autres investigations ont été menées et ont déterminé que la DL₅₀ était de 26,4 mg/kg de poids vif. La mort n'est pas survenue avant trois jours suite à l'administration du produit.

Les signes cliniques associés à une surdose de monensin sont l'anorexie, la diarrhée et la léthargie [233] [306]. Parfois une détresse respiratoire, de l'ataxie et une mort subite sont observées en plus des autres symptômes, à des doses supérieures [173] [233]. Les effets néphrotoxiques du monensin, bien que plusieurs fois cités dans la littérature concernant les ovins [20] [48] sont peu décrits. Une étude bulgare de 1980 [81] rapporte, entre autres lésions, une néphrose dystrophique suite à l'administration de 10 à 30 mg/kg de poids vif de monensin. La pathogénie des lésions n'est pas explicitée. L'augmentation de l'activité de l'aspartate aminotransférase et de la créatinine kinase sanguines montre une atteinte musculaire [306]. La nécrose musculaire constatée peut être à l'origine d'une myoglobinurie, qui est en elle-même toxique pour les reins et peut entraîner une insuffisance rénale [173] [306].

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'utilisation excessive d'AINS comme la phénylbutazone ou la flunixin méglumine peut réduire la perfusion rénale [80]. En effet, ces deux principes actifs sont de puissants inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Les prostaglandines rénales (comme cela a été vu en III. 3. c) contribuent à maintenir la perfusion rénale à travers les petits vaisseaux pendant des périodes de déshydratation ou d'hypotension. Cet effet cytoprotecteur s'annule lorsque les AINS réduisent la production de prostaglandines. C'est pourquoi les reins sont plus sensibles à des lésions ischémiques. L'utilisation d'AINS est associée à une nécrose de la papille rénale. Toutefois, les lésions possibles peuvent être mineures (infarctus rénal) ou majeures (néphrose tubulaire) et les conséquences sur l'état général peuvent donc prendre différentes sévérités. L'utilisation d'AINS sur un animal déshydraté augmente le risque de néphrotoxicité. En cas d'hypoalbuminémie, une plus grande partie des AINS administrés n'est pas liée aux protéines et est donc sous forme pharmacologiquement active. Cette situation survient lors de maladies gastro-intestinales aiguës, et l'emploi des AINS devrait être évité dans ces cas, sinon à posologie diminuée ou encore en concomitance avec une fluidothérapie capable de restaurer la perfusion rénale.

- Métaux lourds

Une dizaine d'éléments traces essentiels sont associés à des problèmes cliniques chez les animaux, dans des situations d'excès ou de déficit. Ces éléments sont l'arsenic, le cobalt, le cuivre, le fluor, le fer, le manganèse, le molybdène, le nickel, le sélénium et le zinc. La supplémentation des rations animales avec certains de ces éléments mène à de nombreux cas d'intoxication [138]. Les mines, les activités industrielles, l'utilisation de différents métaux comme fongicides, herbicides, insecticides, ou rodenticides ont mené à l'accumulation de ces métaux dans l'environnement. Ainsi, les animaux qui pâturent sont exposés à des toxiques d'une manière particulière par rapport aux autres espèces ou à l'homme [138]. La liste des métaux susceptibles d'entraîner une néphropathie figure en Tableau 4.

Une étude statistique de Hoff *et al.* [138] porte sur les analyses toxicologiques commandées par des vétérinaires et des techniciens de faune sauvage lors de suspicion d'intoxication, entre 1990 et 1995. L'étude a montré que les bovins sont le plus souvent

intoxiqués par le plomb, loin devant le cuivre, le zinc et le fer. Les ovins sont le plus souvent intoxiqués par le cuivre, et rarement par le sélénium. L'espèce bovine est la plus touchée par la toxicité du plomb : l'intoxication au plomb est dix fois plus fréquente dans cette espèce que dans toute autre espèce animale domestique.

Le diagnostic de telles intoxications repose sur l'anamnèse (par exemple pédiluve à base de sulfate de cuivre contre le piétin chez des moutons [253]) et sur l'analyse chimique des tissus (foie, rein) ou fluides organiques (sang, sérum) [20] [138].

- **Cuivre :**

L'intoxication aiguë au cuivre était auparavant fréquente lorsque le sulfate de cuivre était utilisé comme anthelmintique oral chez les ovins. Cette intoxication est désormais rare [20]. Cependant, les composés cuivrés restent largement utilisés en agriculture et en médecine vétérinaire comme fongicides, bactéricides, molluscicides, anthelmintiques et additifs alimentaires [138] [253]. Les intoxications chroniques au cuivre, responsables d'une crise hémolytique, provoquent des lésions rénales et sont toujours d'actualité. Les reins deviennent œdématisés et sombres, car les produits de dégradation des érythrocytes s'accumulent dans les tubules [20]. La maladie est fulminante et, malgré l'accumulation progressive du cuivre dans le foie et les reins, aucun signe clinique n'est perçu tant que la crise hémolytique ne s'est pas déclenchée [169].

Les intoxications au cuivre peuvent être dues à une contamination de l'aliment [169], par exemple un fourrage contaminé par des pesticides contenant du cuivre [253] ou un lait artificiel contaminé chez des agneaux [20]. Elles peuvent également avoir pour origine un déséquilibre du cuivre et du molybdène dans certains fourrages (*Trifolium subterraneum* ou trèfle souterrain par exemple), ou la distribution de fourrages causant des lésions hépatiques et donc altérant le métabolisme et l'excrétion du cuivre (genres *Heliotropium*, *Echium* et *Senecio* par exemple), ou encore la supplémentation de la ration en cuivre sans ajout de molybdène [169].

Dans l'étude de Hoff *et al.* [138] la source du cuivre a été identifiée dans 52% des cas d'intoxications ovines. Les sources les plus courantes sont les mélanges minéraux formulés pour les bovins [253] [292], l'eau de boisson traitée au cuivre pour enlever les algues et les pédiluves au sulfate de cuivre. Dans un cas impliquant 150 agnelles dont 5 sont mortes après une demie journée de léthargie et anorexie, les concentrations hépatiques du cuivre et du molybdène ont été mesurées à 1006 µg/g et moins de 1 µg/g respectivement. Le ratio cuivre : molybdène du complément minéral était supérieur à 110 : 1. Le niveau recommandé de molybdène dans la ration est de 0,05 µg/g à 1 µg/g avec un ratio cuivre : molybdène compris entre 2 : 1 et 20 : 1 [138]. Une étude de García-Fernández *et al.* [110] rapporte toutefois une intoxication au cuivre avec un aliment à base de tournesol cultivé dans un sol enrichi en cuivre, dont le ratio cuivre/molybdène était de 10. Les ovins peuvent également se contaminer à partir de litière de poulets de chair, comme ce fut le cas dans une étude de Christodouloupoulos et Roubies [60]. Les brebis ont eu accès un tas de litière d'une exploitation de poulets de chair entre la salle de traite et leur pâture.

Les veaux se sont montrés plus sensibles à une consommation élevée en cuivre que les bovins adultes [138]. Pour prévenir l'ataxie enzootique (ou swayback), liée à un déficit en

cuivre ou à un défaut de son absorption, il est recommandé de compléter la ration des agneaux en cuivre à hauteur de 5 ppm. Le danger vient alors de ce que la marge thérapeutique du cuivre est très étroite [292].

Les bovins adultes, les caprins, les cervidés sont considérés comme tolérants à l'accumulation de cuivre, mais peuvent être intoxiqués [138] [169]. En effet, les bovins adultes ont (à la différence des moutons, qui peuvent stocker 10 à 50 mg/kg de cuivre dans le foie [110] et des veaux) une capacité de réserve pour le stockage du cuivre dans le foie. Cependant, quand le seuil de stockage est atteint, une mort rapide des hépatocytes survient, et le cuivre est libéré dans la circulation [43]. En présence d'une grande quantité de cuivre dans la ration, les globules rouges sont hémolysés et l'hémoglobine est convertie en méthémoglobine. Il s'ensuit un ictère, une anémie (responsable dans certains cas d'une asphyxie) et parfois une hémoglobinurie [43]. La pathogénie de la nécrose tubulaire liée à l'intoxication chronique au cuivre est due à la surcharge aiguë simultanée de cuivre et d'hémoglobine [169].

La crise hémolytique se développe souvent suite à un stress : production laitière élevée, malnutrition, administration d'anthelminthiques, déplacements et tonte [253].

Les signes cliniques associés à l'intoxication chronique au cuivre sont l'abattement, l'anorexie, une diarrhée légère sombre et des muqueuses pâles (anémie) ou ictériques [43] [169] [110] [292]. Une hyperthermie est fréquente [110] [292]. De l'hémoglobinurie peut être constatée [110] [292]. Des symptômes nerveux peuvent apparaître (incoordination) [110]. Des douleurs abdominales peuvent se manifester, et l'animal peut rester en décubitus [43]. Il peut mourir en 24 à 48 heures [110] [169] [292]. La mort rapide peut être précédée d'une phase d'abattement, de diminution de la prise de poids chez les jeunes ou de diminution de la production lactée chez les femelles en lactation, d'une durée de quelques semaines [292] à plusieurs mois [43]. La morbidité au sein d'un troupeau est de 5%, tandis que la mortalité atteint 75% [169].

Le sang est sombre [292]. L'analyse sanguine biochimique montre une augmentation de l'urémie après le début de l'hémolyse [169]. Une augmentation de la bilirubine totale et de la bilirubine conjuguée, ainsi que de la γ -glutamyl transférase et de l'aspartate aminotransférase montrent une nécrose hépatocellulaire [43]. L'analyse d'urine montre une urine sombre, couleur lie-de-vin, acide, avec une protéinurie, une cylindrurie, et des débris granuleux amorphes dans le sédiment urinaire [169].

L'autopsie révèle des reins hypertrophiés, oedématisés, hémorragiques, friables, sombres, noirs, bleus ou bruns, de reflet métallique (couleur bronze [48]) [43] [110] [292], avec une jonction cortico-médullaire floue [169]. L'ictère est généralisé et sévère, il est évident au niveau du tissu sous cutané ou du tissu adipeux [43] [110] [292]. Le foie montre des signes de nécrose [43], il est hypertrophié, jaunâtre [48] et friable, tout comme la rate [110]. La vésicule biliaire est hypertrophiée et distendue, et contient une bile dense et sombre [110].

Photo 22 : Lésions rénales typiques lors d'intoxication au cuivre chez un ovin (d'après [132])
Le rein est œdématié et noir. L'ictère est visible sur le tissu adipeux.



A l'histologie, des signes de néphrose sont visibles [292]. Les tubes contournés proximaux sont dilatés et l'épithélium est éosinophile, granuleux, et desquamant, avec une nécrose focale [169]. Une occlusion tubulaire par des débris d'hémoglobine peut être constatée [292].

La confirmation du diagnostic d'intoxication chronique au cuivre se fait avec une teneur hépatique en cuivre supérieure à 150 ppm, ou une teneur rénale supérieure à 15 ppm [110] [169]. Les valeurs sur matière sèche sont 500 et 100 ppm respectivement [110]. Il n'y a pas de corrélation linéaire entre les concentrations hépatique et rénale [253]. La mesure de la cuprémie n'est pas un élément fiable du diagnostic [146].

Le problème posé par l'intoxication au cuivre est l'apparition subite des symptômes de crise hémolytique et la mort brutale des animaux, alors que l'accumulation de cuivre est ancienne (plusieurs semaines à plusieurs mois) et quasiment asymptomatique. Ainsi, Lewis *et al.* [184] ont étudié la possibilité de développer un profil biochimique pour établir un diagnostic précoce et un pronostic individuel pour les animaux à risque qui ne manifestent pas encore de symptômes de la maladie. Le suivi des valeurs biochimiques d'un agneau atteint et d'agneaux à risque ont permis d'établir que les mesures conjointes de l'activité de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la γ - glutamyl transférase (γ GT) avec celle de la cupémie constituent un profil biochimique bon marché efficace pour détecter les agneaux plus à risque de développer une crise hémolytique, et ainsi procéder à un traitement plus intensif sur ces animaux. Ce profil peut également s'avérer utile pour surveiller des troupeaux à risque dans des zones réputées pour leurs niveaux problématiques en cuivre. Il a servi à Christodouloupoulos et Roubies [60] pour évaluer la réussite de leur traitement.

Ortolani *et al.* [218] ont réalisé une intoxication expérimentale de moutons et ont mesuré les activités des enzymes hépatiques. Ils ont montré, de même, que la γ GT et l'ASAT étaient les meilleurs marqueurs pour évaluer la charge en cuivre en phase pré-hémolytique (leur activité dépend de la dose de cuivre administrée). L'activité de γ GT augmente quatre semaines avant le début de la crise. L'activité de l'ASAT augmente deux semaines avant la crise. L'appétit et le gain de poids quotidien diminuent une semaine avant la crise. Les animaux sont anorexiques la veille de la crise.

Humann-Ziehanck *et al.* [146] ont étudié l'intoxication expérimentale subclinique de 14 béliers à la dose quotidienne de 3,7 mg/kg de poids vif, per os, pendant 84 jours. La concentration en cuivre a été mesurée dans le foie jusqu'à 2,7 ans après l'intoxication. Les auteurs ont montré que la teneur hépatique en cuivre augmente rapidement pendant les 84 premiers jours, et atteint son maximum vers le 110^{ème} jour. Puis la concentration diminue très lentement, mais elle n'atteint jamais sa valeur initiale dans les 2,7 ans de l'étude. Les béliers qui ont été intoxiqués ont montré des activités élevées de la glutamate-déshydrogénase (GLDH), de l'ASAT et des γ GT. La GLDH a été le marqueur le plus sensible de l'atteinte hépatique dans cette étude. La clairance de la bromosulfophtaléine (BSP) est diminuée pendant la phase d'administration de cuivre, et reste basse ensuite pendant plus d'un an. Les lésions hépatiques microscopiques observées, la diminution de la clairance de la BSP et l'augmentation des enzymes hépatiques marquent une atteinte chronique du foie, sans lésion macroscopique, et sans jamais déclencher de crise hémolytique. Ces résultats sont toutefois en accord avec les résultats auparavant obtenus avant le déclenchement de la crise hémolytique.

Le traitement qui peut être entrepris est l'administration orale de 50 à 100 mg de molybdate d'ammonium (ou de sodium) et 0,3 à 1 g de thiosulfate per os [43] [169]. Ce traitement peut parfois avoir une efficacité chez les animaux malades, et il est nécessaire chez tous les autres animaux du troupeau dans un but préventif [110]. L'administration intraveineuse de tétrathiomolybdate d'ammonium six fois à la posologie de 15 mg/kg chez des moutons en phase aiguë de l'intoxication a fait diminuer la teneur hépatique en cuivre à des valeurs normales [26]. Trois injections de tétrathiomolybdate d'ammonium intraveineuses ou sous cutanées à jours alternés a permis de faire diminuer la teneur hépatique de plus de 500 mg chez des chèvres [26].

Des transfusions sanguines peuvent s'avérer nécessaires, et l'administration intraveineuse de fluides permet de maintenir la perfusion rénale et de limiter les lésions tubulaires ultérieures liées à l'hémoglobinurie [169]. Le retrait du concentré contenant du cuivre en excès et l'ajout de molybdate d'ammonium à la ration a permis l'arrêt des morts et de l'apparition des signes cliniques dans le troupeau décrit par Bradley [43]. La cuprémie est significativement diminuée (de 1,59 mg/kg à 0,72 mg/kg en 4 mois de traitement). Des biopsies hépatiques montrent une teneur en cuivre qui atteint des valeurs normales à basses.

Le traitement mis en place lors d'ingestion accidentelle de litière de poulets de chair a été le retrait immédiat de la source de contamination et l'administration de 50 g d'un mélange de molybdate sel/gypse/sodium (90% / 9,8% / 0,2% respectivement) pendant 5 semaines, avec 500 g de concentré de production. Face à des brebis en lactation, les auteurs n'ont pas souhaité retirer complètement le concentré de production, malgré le fait que ces produits contiennent souvent du cuivre en quantité suffisante pour déclencher une crise hémolytique chez des animaux en phase pré-hémolytique. Le traitement a été efficace.

Hidiroglou, Heaney et Hartin [132] ont mesuré l'excrétion urinaire et fécale de cuivre suite à deux types de traitement : soit une supplémentation de la nourriture en molybdène et soufre (0,1 g de molybdate d'ammonium et 1 g de sulfate de sodium par mouton et par jour), soit une administration per os de pénicillamine (50 mg/kg/j). Les béliers ont été placés en cages métaboliques. L'excrétion fécale de cuivre est significativement augmentée dans les quatre jours qui suivent le début du traitement à base de molybdène et soufre, et pendant cinq semaines ensuite. L'excrétion urinaire de cuivre est inchangée. La mortalité observée dans le troupeau étudié en parallèle a diminué rapidement et fortement. La pénicillamine per os a induit l'excrétion urinaire de cuivre sans affecter l'excrétion fécale. Son coût est un facteur

limitant dans son utilisation à l'échelle d'un troupeau, mais elle peut être indiquée dans le traitement d'animaux de valeur dans la mesure où elle permet un contrôle précis et individuel de l'excrétion de cuivre. Les auteurs ont également mesuré l'activité de la glutamate-oxaloacétate-transaminase et les teneurs hépatiques en cuivre et molybdène chez les animaux morts. L'activité de l'enzyme mesurée s'est révélée être un bon outil dans le diagnostic et le suivi du traitement de l'intoxication au cuivre. Les teneurs hépatiques en cuivre ont diminué tandis que celles en molybdène ont augmenté durant la période d'étude. Cependant, à la fin du traitement au molybdène et soufre, certains moutons ont encore des valeurs élevées de cuivre hépatique.

Un troupeau de 400 chèvres manifestant une baisse de la production laitière et la mort de 9 animaux en un mois a été étudié par Cornish *et al.* [63]. Les chèvres étaient en décubitus et anorexiques. Les activités de l'ASAT et de la γ GT sont augmentées, ainsi que la concentration en bilirubine sérique. Les concentrations hépatiques et rénales en cuivre sont élevées, et le foie est nécrosé (vu à l'histologie). Les chèvres ont été nourries avec un mélange minéral contenant 3,050 ppm de cuivre pendant 9 mois avant l'apparition des symptômes. Le traitement mis en place a été l'administration de pénicillamine, de molybdate d'ammonium, de thiosulfate de sodium et de vitamine E. Le traitement s'est avéré efficace. Plusieurs mois après l'épisode décrit, plusieurs animaux sont morts de maladies diverses, et la mesure de la concentration hépatique en vitamine E s'est avérée basse. Les auteurs en ont conclu que l'intoxication au cuivre peut avoir des conséquences à long terme sur l'économie et le bien-être du troupeau.

Le pronostic est sombre lorsque les signes cliniques sont instaurés [169]. Toutefois, un traitement préventif des congénères des animaux intoxiqués peut significativement améliorer la situation [43].

- **Plomb (saturnisme):**

Les sources les plus fréquentes pour le plomb sont des vieilles batteries, des éclats de peinture, les bardeaux d'asphalte, qui représentent 42% des cas d'intoxication recensés dans l'étude de Hoff *et al.* [138]. Dans 48% des cas la source de l'intoxication n'a pas pu être définie. L'huile de carter est souvent incriminée, avec le plomb dérivant de l'essence au plomb [138]. Chez les bovins les sources les plus fréquentes sont les batteries, l'huile de carter et plus rarement les particules diverses métalliques au plomb et autres causes [322]. Le saturnisme est plus fréquent chez les bovins et les ovins que chez les caprins [10]. Davis *et al.* [70] ont étudié l'intoxication expérimentale de caprins de différents âges. Ils ont montré que les animaux ne consommaient pas spontanément les aliments contenant du plomb ou les éclats de peinture : les auteurs ont dû faire avaler des gélules contenant de l'acétate de plomb pour mener leur expérience. Ils en ont déduit que la moindre incidence du saturnisme chez les caprins est due à leur moindre attirance pour ces composés [70].

Les bovins quant à eux ont une prise de nourriture non sélective qui permet l'ingestion de différents objets ou aliments contenant du plomb. Les jeunes sont davantage atteints que les adultes, du fait de leur curiosité naturelle, de leur absorption active de calcium et le fait que le lait favorise l'absorption du plomb. L'affection est plus fréquente au printemps, ce qui correspond à la mise à l'herbe des animaux [322].

La dose létale du plomb chez les bovins est de 50 g, elle est de 30 g chez les ovins [70]. L'ingestion de 0,2 à 0,4 grammes de plomb par kilogramme de poids vif en un jour est létale chez le veau. La dose létale chez les caprins varie beaucoup entre les individus et Davis *et al.* [70] n'ont pas réussi à définir de seuil. L'intoxication chez les ruminants est plus souvent aiguë que chronique [10] [322]. Le plomb est stocké de préférence dans le tissu osseux. Au sein d'un organisme, 90% du plomb absorbé peut être piégé dans le squelette [10]. Le saturnisme survient souvent à la faveur d'une situation stressante pour l'animal : malnutrition, gestation, lactation, mais il peut également être favorisé par la ration et une forte croissance [10].

L'expression clinique de l'intoxication au plomb est commune à toutes les espèces et comprend anorexie, diarrhée, ténesme, amaigrissement [10] [70], anémie, abattement, coliques, néphropathie, céphalées, neuropathie périphérique, encéphalopathie, cécité (chez les bovins), avortement [10] (avortements rapportés chez la brebis, non observés chez la vache [310]). Le signe clinique le plus fréquent dans une étude de Yonge et Morden [322] chez les bovins est une mort subite ou rapide (moins de 24 heures). Les symptômes ont été classés par ordre de fréquence décroissante chez les bovins atteints : cécité, bruxisme, mort subite, convulsions, ataxie, hyporexie ou anorexie, ptyalisme, fièvre, spasmes musculaires, contractions des yeux ou des oreilles, marche en cercle et meuglements.

L'autopsie des caprins atteints révèle une entérite mucoïde sévère, une colite et une congestion sous-muqueuse du tractus gastro-intestinal (sauf les pré-estomacs), un œdème cérébral, un hydrothorax, une congestion splénique, un œdème des articulations et une infiltration séreuse périrénale et coronaire [10]. Les lésions observées chez les bovins sont une congestion pulmonaire et une congestion et des hémorragies marquées du thymus et du cœur [322]. Les hémorragies, signes de lésions endothéliales diffuses, se retrouvent au niveau des poumons, du tractus digestif et du cœur. Des particules de plomb peuvent être visibles dans le réticulum ou dans les ingestas. L'hémorragie du thymus peut à elle seule permettre de poser de diagnostic de saturnisme [322].

Les lésions histologiques observées lors de saturnisme sont une dilatation des tubules rénaux, une néphrite interstitielle et une glomérulonéphrite, avec présence dans la capsule de Bowman de débris protéiques [70]. Les glomérules juxtamedullaires peuvent présenter des lésions mésangiales [118]. Des inclusions acidophiles intranucléaires caractéristiques sont observées dans les cellules des tubes contournés proximaux rénaux [70] [118] et parfois dans les hépatocytes [70]. Le dosage du plomb dans le foie et dans les reins donnant une valeur supérieure à 10 ppm de plomb dans la matière sèche confirme le diagnostic [48].

Le traitement, qui peut également servir de diagnostic thérapeutique, consiste à soustraire les animaux de la source de plomb, à administrer de l'EDTA (acide éthylène-diamine-tétra-acétique) avec du calcium et à lutter contre l'œdème cérébral par l'administration de corticoïdes [10] [48]. L'excrétion urinaire augmentée de plomb lors de ce traitement confirme le diagnostic [10].

Le saturnisme est une maladie liée à la gestion du troupeau, notamment à une mauvaise gestion des déchets automobiles et une séparation incomplète des véhicules et des animaux. Ce sont des points sur lesquels l'attention de l'éleveur doit être attirée [322].

En 2002, une expérience de Strojjan et Phillips [286] a montré que les vaches laitières sont capables de détecter le plomb dans l'aliment jusqu'à une concentration minimale de 30 à 60 mg/kg. Ils ont également montré, en faisant pâturer des vaches sur des herbages avec ou sans ajout de plomb, que la présence de plomb réduit le temps de pâture et la fréquence de morsures de l'herbe. Le résultat est une plus grande hauteur d'herbe dans les pâtures avec plomb. Cet effet croît avec la dose de plomb dans l'herbe. Les auteurs ont prélevé des échantillons d'herbe des pâtures avec et sans plomb et les ont mis en incubation avec du jus de rumen et de la salive artificielle. Ils ont montré qu'en présence de plomb les gaz sont produits en quantités plus réduites. Les auteurs suggèrent alors que ces effets sur la digestion déterminent l'aversion des vaches pour le plomb. Cette aversion diminue lorsque le temps d'exposition augmente.

Ammerman *et al.* [10] affirment également qu'une carence en calcium dans la ration augmente la fréquence du pica pour le plomb. Ceci a été montré chez le rat.

Le saturnisme est à la fois un problème économique et un problème de santé publique par rapport aux résidus présents dans les denrées d'origine animale. Waldner *et al.* [310] ont réalisé une étude sur trois groupes de bovins exposés au plomb par de vieilles batteries jetées sur les pâtures. Des prises de sang ont été réalisées lors de la mort de congénères et à distance dans le temps (jusqu'à six mois après le début de l'intoxication) pour enregistrer les modifications de la plombémie dans le temps. Aucun traitement n'a été administré. Parmi les animaux asymptomatiques au moment du premier prélèvement, 4 à 12% ont une plombémie compatible avec une intoxication aiguë au plomb (supérieure à 0,35 ppm), et entre 7 et 40% ont une plombémie comprise dans les valeurs usuelles élevées (entre 1,0 et 0,35 ppm). La réduction moyenne de la plombémie dans le temps est de 0,046 ppm par mois. La demi-vie moyenne du plomb dans les cheptels étudiés est donc de 63 jours, mais elle diffère beaucoup entre les études. Parfois la plombémie est supérieure lors de la deuxième mesure par rapport à la première. Les auteurs expliquent cette augmentation par une exposition chronique ou par l'absorption progressive du plomb contenu dans les particules métalliques encore présentes dans le réseau ou le rumen. Les auteurs ont ainsi montré l'importance de mesurer la plombémie d'un animal exposé et de tenir compte du temps d'élimination du métal, avant sa vente ou son abattage, pour minimiser la mise en circulation de plomb dans la chaîne alimentaire.

- **Arsenic :**

La réduction importante de l'utilisation des pesticides arsenicaux a réduit l'occurrence de telles intoxications. Toutefois l'arsenic est toujours une source d'intoxication pour l'homme et les animaux [138]. L'intoxication des ruminants peut se faire par ingestion d'aliments traités avec des herbicides ou insecticides à l'arsenic, ou par pénétration pulmonaire ou cutanée [97] [198]. Une pollution industrielle des herbages peut également être un risque d'intoxication [198]. L'intoxication chronique à l'arsenic est rare chez les animaux du fait de l'excrétion rapide du composé par l'organisme [138].

Les cellules à forte demande d'oxygène (tube digestif, foie, rein, épiderme) sont les plus sensibles à la toxicité de l'arsenic. L'arsenic est également toxique pour les endothéliums vasculaires, d'où la fuite de liquide plasmatique et l'hypovolémie [97].

Le syndrome de choc est un signe constant de l'intoxication aiguë à l'arsenic [98]. Des coliques graves, de la faiblesse, de l'incoordination, des tremblements, de la diarrhée, un effondrement puis la mort s'ensuivent [98] [198]. Lors d'intoxication subaiguë, les animaux peuvent survivre plusieurs jours. Les signes cliniques constatés sont alors l'anorexie, l'abattement, la polyurie et la polydipsie, la déshydratation, une diarrhée aqueuse, une paralysie partielle des postérieurs, des tremblements, un refroidissement des extrémités, l'hypothermie, la prostration et la mort [98].

Divers *et al.* [77] ont inclus dans leur étude deux vaches intoxiquées par de l'arsenic inorganique. Les signes cliniques sont une diarrhée hémorragique, une tachypnée et de l'ataxie [77]. Les animaux deviennent moribonds et la production laitière cesse [10]. Une des deux vaches est morte suite à l'intoxication [77]. Les animaux présentent tous les deux une néphrose tubulaire et l'un des deux présente en plus une néphrite interstitielle [77].

Les lésions observées à l'autopsie sont caractéristiques : congestion des muqueuses abomasale et intestinale, contenu digestif liquide et malodorant, foie ramolli et jaunâtre, congestion et œdème pulmonaires [98]. L'examen histologique met en évidence un œdème et une nécrose de la muqueuse gastro-intestinale, une dégénérescence graisseuse du foie, des lésions des endothéliums capillaires et une dégénérescence tubulaire rénale [98].

Une teneur hépatique ou rénale en arsenic supérieure à 5 ppm d'organe frais (10 à 15 ppm dans les cas aigus [98]), ou une concentration urinaire ou dans le tractus gastro-intestinal de 2 à 100 ppm confirme le diagnostic [48].

Le traitement en phase aiguë se résume à une euthanasie, car les chances de survie sont extrêmement faibles [198]. L'efficacité de l'hydroxyde de fer est discutée, bien qu'il réduise la mortalité. De la saline et du charbon activé peuvent être administrés dans les cas modérés, et du thiosulfate de sodium à 20% peut être injecté en intraveineuse toutes des 12 heures jusqu'à disparition des symptômes. Des adrénérgiques peuvent aider à soutenir la circulation, en combinaison avec une réhydratation à la saline et au dextrose. En théorie, le 2,3-dimercaptopropanol, qui se lie à l'arsenic, pourrait être efficace. La posologie recommandée est de 2 à 3 mg/kg toutes les 4 heures pendant deux jours, puis toutes les 6 heures pendant deux jours, puis toutes les 12 heures pendant deux jours. Ce produit est toxique donc les doses ne doivent pas être dépassées [198].

Comme pour le plomb, l'arsenic pose des problèmes en matière de santé publique, puisque l'exposition chronique d'un animal nécessite une période de 6 semaines pour évacuer de l'organisme la totalité du toxique qui a été accumulé [10].

- **Mercur**

Les cas d'intoxications au mercure sont actuellement rares chez les ruminants du fait de l'arrêt de l'utilisation de la principale source d'intoxication autrefois : les fongicides

mercuriels organiques [97]. Le sol peut toutefois être contaminé et mener à une intoxication [275].

Deux formes d'intoxication au mercure existent. L'intoxication à l'alkyl-mercure provoque des lésions neurologiques, tandis que les composés organiques (aryl-mercure et méthoxy-éthyl-mercure) provoquent des signes digestifs et rénaux [97].

L'intoxication peut se caractériser par une mort aiguë [275]. Les animaux manifestent un ptyalisme, une soif excessive, un abattement extrême et une diarrhée sévère [275]. Les premiers signes cliniques associés à l'intoxication au mercure sont des signes d'insuffisance rénale due aux lésions causées aux cellules épithéliales tubulaires du cortex rénal [10]. L'urémie est augmentée, et l'animal peut présenter des œdèmes et des hémorragies [118].

L'autopsie révèle une inflammation et une ulcération du tractus digestif, des hémorragies cardiaques et pulmonaires, une pâleur des corticales rénales et de l'œdème périrénal [275]. Les lésions histologiques rénales observées sont une dégénérescence tubulaire [118] localisée aux tubes proximaux, droits ou contournés [246], et une glomérulonéphrite [118]. La nécrose tubulaire affecte davantage les néphrons corticaux que les néphrons juxtamédullaires [246].

Comme d'autres métaux lourds, le mercure pose un problème de santé publique par sa persistance dans l'environnement et par son accumulation dans la chaîne alimentaire et sa toxicité pour l'homme [97].

- **Cadmium :**

Le cadmium est un contaminant de l'environnement, ce qui peut entraîner une ingestion chronique en faible quantité. Les cas d'intoxication, notamment aigus, avec cet élément sont rares [10] [138] [198].

Le cadmium provoque des altérations dans l'épithélium tubulaire rénal. Ces altérations dépendent de la dose consommée et de la durée d'exposition au poison [10].

- **Zinc :**

La pollution industrielle au zinc est fréquente. Des intoxications au zinc ont été décrites lors de traitement du lathyrisme avec des composés au zinc ou lors de supplémentation de la ration. Le sulfate de zinc est également utilisé dans le traitement du piétin, sous forme de pédiluves au sulfate de zinc [20] [48] [138].

Les agneaux non sevrés semblent plus sensibles que les adultes. Un cas d'erreur de formulation d'un lait artificiel contenant un excès de zinc a été décrit chez des agneaux. Les animaux sont devenus anorexiques et leur croissance s'est ralentie. L'autopsie a montré des reins hypertrophiés et très pâles, avec fibrose, atrophie des glomérules, dilatation des tubules et cylindres protéiques. Ces lésions sont celles observées également avec le plomb, le cadmium et le mercure [169].

- Molybdène :

Un cas d'intoxication aiguë au molybdène a été rapporté chez des bovins dont la ration a été accidentellement complétementée avec du molybdate de sodium [291]. Les signes cliniques observés sont la léthargie, l'anorexie et la mort subite. Une ataxie des postérieurs évolue vers l'ataxie des antérieurs et le décubitus. Un écoulement oculaire ininterrompu, une protrusion de la troisième paupière, un ptyalisme et des croûtes autour du mufle sont notés. Les fèces sont en quantité réduite et mucoïdes.

L'examen hématologique montre l'atteinte hépatique, avec l'augmentation de la concentration sérique en bilirubine, et de l'activité de l'ASAT, la γ -GT, la GLDH et la créatinine kinase. Les altérations rénales sont objectivées par une augmentation de l'urémie et de la créatinémie.

L'autopsie révèle des poumons congestionnés et indurés, un foie pâle et friable et des reins pâles et tuméfiés. De l'œdème périrénal est observé. A l'histopathologie seules des lésions hépatiques et rénales sont mises en évidence. Le foie présente des zones de nécrose et de dégénérescence. Les reins présentent des lésions allant de la dégénérescence hydropique modérée à la nécrose aiguë, sévère, diffuse des cellules épithéliales des tubes contournés proximaux et distaux. Les tubes contournés distaux et les tubes droits contiennent des débris cellulaires et protéiques.

Le diagnostic de l'intoxication au molybdène a été établi grâce aux concentrations tissulaires et sériques en molybdène.

Le changement de ration a permis un retour assez rapide à des valeurs normales de la concentration sérique en molybdène et des valeurs de biochimie sanguine [291].

▪ Plantes néphrotoxiques

- Chêne (*Quercus spp*) :

De nombreuses espèces de chêne existent et peuvent être toxiques pour les ruminants, mais leur goût n'est pas toujours agréable pour les animaux, et les cas d'intoxication sont le plus souvent dus à *Quercus havardii* et *Q. gambelii* [97] [195]. L'intoxication due au chêne survient le plus fréquemment chez les bovins, mais des cas ont été décrits chez les ovins [169]. L'arbre est toxique dans sa quasi-intégralité : fleurs, feuilles, rameaux, bourgeons, glands [97] [195]. Les bourgeons et les feuilles de ces arbres sont particulièrement toxiques, donc le printemps est la saison la plus à risque, surtout en période de sécheresse [169]. L'automne est aussi dangereux avec les glands. Les jeunes plantes sont plus toxiques que les arbres âgés [97]. Certains facteurs peuvent favoriser l'intoxication aux glands et affecter la rapidité de l'installation des symptômes, notamment la présence de grandes cultures de glands, l'orage, le vent, ou des changements dans l'alimentation ou dans la quantité de toxines dans les feuilles ou glands de chêne [279].

Les facteurs toxiques incriminés dans la toxicité sont l'acide tannique, et ses métabolites : l'acide gallique et le pyrogallol, qui sont les produits de l'hydrolyse de ce gallotannin [97] [195] [279]. Ces composés précipitent les protéines, ce qui engendre une

nécrose hépatique et rénale [169] et des lésions digestives par astringence [195]. Ils peuvent également créer des lésions des cellules endothéliales des micro-vasseaux, responsables de l'œdème périrénal (par filtration inversée du filtrat glomérulaire à cause des lésions capillaires glomérulaires, mais aussi à cause de la nécrose tubulaire et de l'occlusion luminale par des cylindres [279]) et de la perte de liquide dans les cavités pleurale et péritonéale [195] [279]. A faibles doses, l'ingestion de ces composés peut ne pas avoir d'effets toxiques [195]. La mesure des concentrations en pyrogallol dans le sérum et dans l'urine [231] montre que les signes cliniques n'ont pas de rapport avec ces concentrations, et qu'elles ne peuvent donc pas servir au diagnostic d'intoxications au chêne.

Les symptômes apparaissent une semaine ou plus après l'ingestion et se manifestent de manière aiguë. L'anorexie, la stase ruminale, la constipation (fèces secs, durs et couverts de mucus et de sang), le poil rêche, le mufle sec, les douleurs abdominales, la soif excessive et les mictions fréquentes dominent le tableau clinique [98] [169] [231]. La mort peut survenir lors de cette phase, ou après 3 à 10 jours de diarrhée hémorragique mucoïde (85% de létalité) [98] [169]. Divers *et al.* [77] ont observé quatre vaches intoxiquées aux glands en automne et ont constaté les symptômes suivants : épistaxis, méléna, hématochésie, jetage nasal, et parfois amaigrissement. Cette intoxication a représenté le problème le plus important de leur étude concernant les affections rénales toxiques.

Spier *et al.* [279] ont étudié l'intoxication de 16 veaux provenant de troupeaux subissant un épisode aigu de décès d'animaux. Trois veaux sont présentés à proximité de la phase aiguë, moins de 7 jours après l'ingestion de chêne, et les autres sont présentés 3 à 5 semaines après l'intoxication. Les trois premiers veaux sont en décubitus, faibles et abattus, anorexiques, constipés et anuriques. Ils présentent un œdème sous cutané ventral, un chémosis avec hyperémie sclérale, tuméfaction et œdème de la vulve. Les bruits respiratoires sont augmentés. La motilité ruminale est diminuée. Les veaux intoxiqués chroniques sont anorexiques, faibles, abattus, le rumen est atone et une diarrhée hémorragique apparaît. Plusieurs veaux ont un abdomen tendu et sont déshydratés. La température est normale ou légèrement élevée. Les veaux anorexiques sont en phase terminale.

Concernant les veaux intoxiqués de façon plutôt chronique [279], ils présentent les signes typiques d'une insuffisance rénale chez les ruminants : azotémie (augmentation de l'urémie et de la créatinémie [231]), hypochlorémie, hypokaliémie avec une hyponatrémie, une hypocalcémie et une hyperphosphatémie inconstantes. L'analyse d'urine révèle une isosthénurie, une protéinurie modérée, une glycosurie et une hématurie, compatibles avec une nécrose tubulaire. Les veaux en phase aiguë présentent une neutrophilie, une lymphopénie relative et une hyperglycémie dues à la libération de corticoïdes à cause du stress. Les veaux en phase chronique montrent une monocytose, une hyperfibrinogénémie et une hypergammaglobulinémie, reflétant l'inflammation chronique des reins, du tractus digestif et des grandes cavités [279]. Les veaux en phase aiguë montrent une activité de la sorbitol-déshydrogénase augmentée [279] [231]. Les enzymes hépatiques (notamment l'ASAT) sont augmentées [231], en conséquence des lésions du tractus digestif [279].

Les lésions observées à l'autopsie sont une néphrite, une gastro-entérite, des hémorragies pétéchiales et de l'œdème sous cutané et périrénal marqué (qui s'étend parfois le long du tractus urinaire jusqu'à la vulve [279]), avec des épanchements dans les grandes

cavités (hydrothorax et ascite) [98] [169] [195] [279]. Les lésions du tractus digestif varient d'une congestion de la muqueuse à des hémorragies et une ulcération profonde, jusqu'à la perforation avec inflammation et nécrose [279]. Des ulcérations de la muqueuse peuvent être constatées [195] dans le pharynx, l'œsophage, le rumen, l'abomasum, le duodénum, l'iléon, le caecum ou le côlon [279]. Du sang en nature ou du méléna sont fréquemment observés dans l'intestin [279]. Le foie est tuméfié, pâle ou marbré [279]. Les reins sont pâles et hypertrophiés (ou de taille normale [279]) avec des pétéchies uniformément dispersées de 2 à 3 mm de diamètre [98] [169] [195], visibles en surface et qui s'étendent jusque dans le cortex [279]. Des hémorragies peuvent être visibles au niveau de la jonction cortico-médullaire [279]. L'autopsie de veaux guéris montre une fibrose rénale corticale importante, mais la fonction rénale ne semble pas affectée [279].

L'examen histopathologique des reins des quatre vaches de Divers *et al.* [77] révèle une néphrose tubulaire avec chez une vache des signes de néphrite interstitielle surajoutée. Certains tubules montrent une nécrose épithéliale de degré variable et contiennent des cylindres de cellules épithéliales et de protéines [169] [195]. La nécrose de l'épithélium des tubules proximaux peut être complète, et peut produire des débris denses et homogènes dans la membrane basale [195]. Spier *et al.* [279] ont observé une nécrose de coagulation affectant l'épithélium des tubules corticaux, et une dilatation de tubules dépourvus de cellules épithéliales, mais avec une membrane basale intacte. Les glomérules montrent des lésions ischémiques et la capsule de Bowman se dilate au bout de quelques jours [195] [279]. Une hématurie microscopique peut être notée [195]. Plusieurs tubules médullaires contiennent des cylindres hyalins, granuleux ou cellulaires, qui sont des cellules épithéliales nécrosées, des neutrophiles ou autres débris cellulaires [279]. Des hémorragies interstitielles sont observées. L'épithélium des tubules médullaires n'est pas affecté [279].

La nécrose complète de groupes de tubules avec des hémorragies intratubulaires distingue la néphrose due à l'intoxication aiguë au chêne de la plupart des autres causes d'intoxication [195]. Les animaux ne survivent en général pas à la maladie rénale [169], qui évolue en fibrose diffuse avec infiltration de monocytes [195]. Spier *et al.* [279] ont en effet constaté cette infiltration chez les animaux intoxiqués chroniques. Les autres lésions histologiques consistent en une atrophie de l'épithélium tubulaire dans le cortex rénal, avec une fibrose interstitielle marquée. La médulla rénale contient de nombreux cylindres granuleux dans les tubules. Des signes de régénération de l'épithélium tubulaire (accumulation cytoplasmique de protéines) sont observés. Macroscopiquement, une hémosidérose périrénale voire une pseudo-mélanose est visible. Les reins sont tuméfiés et de surface brun pâle. Le cortex est atrophié et marbré sur la surface de coupe.

Les animaux guéris [279] ont des reins hypertrophiés, pâles et fermes, avec une surface d'apparence granuleuse. L'histopathologie révèle des zones de néphrons atrophiés, de sclérose glomérulaire et de fibrose interstitielle, entourées d'épithélium normal. Des cylindres granuleux sont observés occasionnellement dans les tubules atrophiés.

Il n'existe pas d'antidote spécifique contre l'intoxication au chêne [279]. L'ajout de 10 à 15% d'hydroxyde de calcium en supplément dans la ration peut être bénéfique [169] en prévention d'une exposition au chêne [279]. Spier *et al.* [279] supposent que le manque d'informations concernant le traitement de l'intoxication au chêne est dû à la non-rentabilité économique de ce traitement, en particulier lorsque tout un troupeau est atteint. L'affection est

sporadique, et bien qu'une supplémentation avec n'importe quel aliment puisse être efficace pour sa prévention, cela reste économiquement peu rentable au quotidien. L'ajout de foin juste après un épisode météorologique peu favorable peut par contre se révéler efficace et rentable. Une autre stratégie consiste à retirer les animaux de la pâture pendant une période plus à risque. Lors d'intoxication aiguë [279], deux veaux ont été traités à l'aide de diurétiques (furosémide à 1 mg/kg en intraveineuse, diméthylsulfoxyde à 1 g/kg en intraveineuse) et de perfusions de chlorure de sodium à 0,9%, de calcium et de dextrose à 2%. Ils ont également reçu de la vitamine B soluble, des bicarbonates (contre l'acidose métabolique) et de la dexaméthasone (contre les œdèmes et l'inflammation). Une antibioprofylaxie a été réalisée au moyen de pénicilline procaine. Un des deux veaux a survécu.

Concernant le pronostic de cette intoxication, Spier *et al.* [279] ont montré que si l'animal survit à la phase aiguë de la maladie et continue à manger, sa guérison pourra être complète. La comparaison des résultats d'analyses biochimiques sanguines montre que seule la créatinémie mesurée au début de l'étude présente une différence significative entre les veaux morts et les veaux survivants. Une diminution de l'urémie et de la créatinémie dans les sept jours qui suivent est de bon pronostic.

Un gain de poids compensateur est constaté suite à la guérison. Il ne faut pourtant pas oublier que les lésions secondaires à l'intoxication (bronchopneumonie, perforation gastro-intestinale, péritonite) peuvent être graves et compromettre cette guérison. L'analyse d'urines sur les veaux [279] deux mois après l'exposition au poison montre un ratio Na^+/K^+ normal. Un test de privation d'eau de 24 heures montre que les veaux sont capables de concentrer l'urine. La fonction rénale n'est donc apparemment pas affectée.

- **Bois jaune (*Terminalia oblongata*) :**

L'intoxication au bois jaune, en Australie, est réputée pour engendrer des lésions similaires à l'intoxication par le chêne [195]. Le bois jaune produit deux facteurs toxiques : la punicalagine, un tannin hépatotoxique et la terminaline, un tannin condensé néphrotoxique. Lors d'intoxication aiguë de bovins ou d'ovins par *Terminalia oblongata*, les lésions hépatiques prédominent (nécrose péri-acinaire), et sont accompagnées chez les bovins par une nécrose tubulaire rénale aiguë. Les intoxications subaiguë et chronique se caractérisent par une fibrose et une atrophie rénales.

- **Amarante réfléchie (*Amaranthus retroflexus*) :**

L'ingestion d'amarante réfléchie entraîne un œdème périrénal et une insuffisance rénale aiguë par néphrose toxique chez les bovins [195]. Le principe néphrotoxique en cause n'a pas été identifié. Bien que la plante contienne parfois de grandes quantités de nitrates et d'oxalates, sa néphrotoxicité n'est attribuée à aucun de ces deux composés. Des composés phénoliques ont été mis en évidence dans les feuilles de la plante, et ils pourraient avoir la même importance que pour la toxicité du chêne. La croissance de l'amarante a lieu en début d'été, et cette plante dépasse souvent les mauvaises herbes d'une prairie dans laquelle les animaux sont mis en pâture lorsqu'une autre prairie est épuisée [195].

Les signes cliniques apparaissant 5 à 10 jours après l'ingestion sont l'abattement, l'amaigrissement [297], la faiblesse, avec démarche incoordonnée et tremblements des postérieurs lors de station debout prolongée [287], le décubitus [287] avec tremblements [166] et parfois la mort [195]. Un jetage nasal séreux teinté de sang, des fèces nauséabondes liquides et teintées de sang et un œdème sous cutané, surtout sur la face caudale des cuisses sont également rapportés [297]. Casteel *et al.* [55] ont observé de la diarrhée, de la léthargie, une déshydratation et finalement la mort sur des veaux, un à dix jours après avoir changé les animaux de la pâture contenant un tiers d'amarante réfléchie sur laquelle ils ont passé 11 jours. L'étude menée, sur 6 cheptels soit 342 bovins, a montré que les symptômes apparaissent après 5 à 28 jours d'exposition à l'amarante réfléchie, et la durée de la maladie varie de 1 à 14 jours.

L'urémie et la créatinémie sont augmentées [55] [166] [287]. La concentration en urée dans le vitré est augmentée, ainsi que celle de la créatinine [55]. La calcémie et la magnésémie sont diminuées [166]. La kaliémie est augmentée [166]. Une protéinurie et une glucosurie sont parfois notées [287].

Les lésions associées sont un œdème périrénal marqué [55] qui peut être teinté de sang, et qui est parfois accompagné d'œdème du mésentère, de la paroi des intestins et de l'abdomen ventral, avec de l'ascite et un hydrothorax [55] [195] [287] [297]. Des ulcères nombreux peuvent être disséminés au niveau des muqueuses digestives et respiratoires [297]. Les reins sont pâles (jaunes à bruns [287]), parfois tuméfiés [166] [287], rarement congestionnés [297], mais en général de taille normale [195]. La section du cortex rénal montre des striations pâles [287] et quelques pétéchies [166] [287] [297]. Les séreuses viscérales présentent des pétéchies [55].

Histologiquement, on remarque une dégénérescence et une nécrose de coagulation dans les tubules proximaux et distaux [55] [195] [297]. L'atteinte est en général plus marquée sur les tubules proximaux par rapport aux tubules distaux [55] [166] [287] [297]. Les lésions des tubules affectés varient d'une dilatation, avec atrophie et atténuation de la bordure épithéliale, à une nécrose de coagulation, avec perte de la totalité de l'épithélium [55] [166] [287]. Les membranes basales sont intactes [55] [287]. Les lumières tubulaires contiennent des cylindres granuleux [55] [195] à hyalins [166] [287], avec de rares cellules pycnotiques [55]. Les tubes droits proximaux et distaux présentent une nécrose de coagulation particulièrement étendue. Les tubules médullaires sont intacts mais contiennent des cylindres [55]. Des lésions épithéliales glomérulaires modérées et une hypercellularité du glomérule peuvent être observées [195]. Une discrète régénération est constatée [287]. Une fibrose interstitielle peut avoir lieu [297]. L'œdème périrénal constaté dans les cas aigus est dû à un reflux tubulaire, avec drainage lymphatique et fuite dans le tissu conjonctif périrénal [195]. La mort survient probablement par insuffisance cardiaque à cause de l'hyperkaliémie. Les animaux qui guérissent peuvent développer une fibrose rénale interstitielle et une dilatation tubulaire [195].

Casteel *et al.* [55] ont comparé les lésions rénales des bovins suspectés d'intoxication à l'amarante réfléchie avec les lésions de reins de bovins intoxiqués aux glands ou aux bourgeons de chêne. Ils ont montré que ces lésions sont similaires dans leur distribution, bien que dans le deuxième cas les tubules proximaux sont plus atteints, tandis qu'avec l'amarante les lésions concernent les tubules proximaux et distaux. Ils ont montré que la présence d'oxalose rénale semblait plus fréquente (3 sur 5 contre 1 sur 5) et plus sévère chez les bovins intoxiqués au chêne. La fibrose rénale interstitielle est également plus étendue. Ces

observations peuvent refléter un stade plus avancé de la maladie dans les cas intoxiqués au chêne. Les signes de régénération tubulaire sont plus fréquemment observés (3 sur 5 contre 1 sur 5) chez les bovins intoxiqués par le chêne, et cette régénération est plus avancée.

- Autres plantes :

Certaines liliacées, par exemple *Narthecium ossifragum* (Narthécium ossifrage), peuvent causer une nécrose tubulaire aiguë chez les ruminants [195].

De même, un cas de nécrose tubulaire néphrotoxique a été décrit suite à l'ingestion de mercurielle annuelle (*Mercurialis annua*) [313]. Les dépôts d'hémoglobine et de protéines le long des néphrons sont exacerbés par la fibrose interstitielle, la pyélite et la desquamation de l'épithélium transitionnel.

Plusieurs espèces du genre *Isotropis* sont toxiques pour les ruminants. Chez les bovins et les ovins, les lésions décrites sont une abomasite et une entérite, des hémorragies pétéchiales sur le tractus gastro-intestinal, un œdème périrénal, et une accumulation de liquide dans les cavités thoracique et péritonéale et dans le tissu sous cutané. Les lésions rénales sont dominées par la nécrose de l'épithélium tubulaire proximal. Lors d'intoxication aiguë, un liquide protéique abondant s'accumule dans la capsule de Bowman [195].

L'ingestion de *Lantana camara* a été associée à un épisode de morts subites chez des bovins [34] et un agneau [150]. La plante est toxique pour les bovins et les ovins, à cause de la présence du principe toxique : le lantadène A [150]. Elle provoque des lésions de dermatite exsudative et de photosensibilisation (inconstantes [150]), parfois de l'anorexie et du méléna. La biochimie sanguine montre une élévation de l'activité de la -GT, une diminution de l'albuminémie, une augmentation de la globulinémie et une azotémie [34]. L'autopsie révèle un foie tuméfié et jaune orangé [34] à brun [150] avec une vésicule biliaire distendue [34] présentant des pétéchies sub-séreuses, des reins bosselés, tuméfiés [34] et brillants [150] avec un cortex pâle [34] jaunâtre [150], et du liquide teinté de sang dans le tractus digestif [34]. L'histopathologie du foie montre une tuméfaction des hépatocytes, une vacuolisation, une nécrose focale, une cholestase et une infiltration par des cellules inflammatoires [34] [150]. La muqueuse abomasale est ulcérée [34]. Les reins montrent une nécrose tubulaire aiguë avec formation de débris hyalins et granuleux. Des altérations nécrotiques et dégénératives sévères et avancées avec dilatation de nombreux tubules et avec ou sans infiltration inflammatoire interstitielle sont observées [34]. Les tubules concernés sont surtout les tubes proximaux corticaux, mais les lésions s'étendent jusque dans la médulla [150]. La rate est congestionnée. Des lésions de congestion pulmonaire et d'atélectasie peuvent être notées [150].

Le *Datura stramonium* appartient à la famille des Solanacées. Une intoxication expérimentale de moutons et de chèvres a engendré les symptômes suivants : ataxie, trémulations, diminution de la prise de boisson, décubitus, suivi de la mort de l'animal [169]. L'autopsie a révélé un cortex rénal jaune pâle et une médulla hémorragique. Les autres lésions incluent des hémorragies focales du foie et des modifications adipeuses, une dilatation cardiaque des hémorragies et de l'ascite. L'examen histopathologique montre une dégénérescence tubulaire avec des cylindres et du matériel éosinophile dans la lumière tubulaire.

L'*Anagallis arvensis* (mouron des champs, fausse-morgeline) est une Primulacée qui provoque une néphrose fatale et une urémie chez les ovins en Afrique du Sud [169]. Les ovins affectés ont une démarche lente et raide, ils sont anorexiques et faibles, et meurent entre 24 et 36 heures après le début des symptômes. La lésion caractéristique est la présence de pétéchies sur des reins brun-rougeâtres ou gris, de taille normale. L'histologie révèle une néphrose tubulaire toxique sévère avec une hémorragie intratubulaire et une desquamation de l'épithélium du tube contourné proximal. Les lésions se développent dans les deux semaines qui suivent l'ingestion.

Une nécrose tubulaire aiguë a été associée à l'ingestion de ricin (*Ricinus communis*) par des moutons [23] ASLAN K, NAZLI M. A comparative macro-anatomic investigation on the intrarenal segmentation of the renal artery in goats and Morkaraman sheep, *Indian Vet. J.*, 2001, **78**, 139-143.

[24]. Le ricin produit une toxine, la ricine, qui est une des plus puissantes et mortelles des toxines végétales connues. Les signes cliniques observés 24 à 30 heures après l'ingestion sont de la faiblesse, du ptyalisme, une diarrhée aqueuse profuse, de la déshydratation, une mydriase, du bruxisme, de l'hypothermie et le décubitus. Dix sept des 45 animaux atteints sont morts. L'hématocrite, l'urémie, la créatinémie et la phosphatémie sont augmentées, ainsi que l'activité de la créatinine kinase et de l'ASAT. Les lésions remarquées à l'autopsie sont une gastroentérite sévère, une hémorragie et une nécrose cardiaques, une nécrose hépatique et une nécrose tubulaire rénale aiguë. Un traitement symptomatique et de soutien (fluidothérapie, purgatifs) a été réalisé.

- Divers

- **Pentachlorophénol**

Le pentachlorophénol est un composé à propriétés fongicides et bactéricides fréquemment utilisé pour la conservation des bois. Kinzell *et al.* [171] ont étudié l'intoxication expérimentale chronique de vaches avec le pentachlorophénol. Bien que les animaux n'ont pas présenté de signes cliniques, l'autopsie a révélé une hypertrophie du foie, des poumons, des surrénales et des reins, et un épaississement de la paroi vésicale. A l'histologie, une néphrite interstitielle diffuse chronique a été mise en évidence. Certains glomérules sont tuméfiés, d'autres sont atrophiés. Les capsules de Bowman sont épaissies. Certains tubules sont dilatés, ils peuvent contenir une substance hyaline éosinophile. Certaines membranes basales tubulaires présentent une dégénérescence hyaline. Une cystite subaiguë, caractérisée par de l'œdème et une infiltration diffuse par des cellules inflammatoires (surtout des lymphocytes), est également constatée. Une urétérite peut être remarquée.

- **Fluor**

L'empoisonnement au fluor survient le plus souvent par exposition chronique à ce composé, via des sources environnementales (fourrages contaminés, eau, concentrés de production et concentrés minéraux). Les manifestations d'une fluorose chronique sont plutôt une fluorose dentaire ou osseuse. Le fluor en plus grandes quantités peut provoquer la mort subite chez les bovins, ce qui est rare [72].

DeBey *et al.* [72] ont décrit l'intoxication d'un troupeau de bovins à un conservateur de bois constitué de fluorure de sodium et naphthénate de cuivre. L'intoxication a été attribuée à la fluorose car les teneurs en cuivre de l'organisme étaient trop faibles pour que celui-ci soit responsable des faits. Quatorze animaux sur 83 sont morts. Les signes cliniques présentés sont l'abattement, l'anorexie, l'amaigrissement, l'ataxie, le ptyalisme, une diarrhée aqueuse et le décubitus. Les autres signes cliniques rapportés en cas de fluorose aiguë sont de l'agitation, de la sudation, une dyspnée, une cyanose des muqueuses, une diminution de la production lactée, des nausées, de l'incontinence urinaire et fécale, des convulsions, et un abattement sévère suivi d'insuffisance respiratoire et cardiaque.

La biochimie sanguine révèle une hyponatrémie, une hypokaliémie, une hypochlorémie et une hypocalcémie et une azotémie. Une insuffisance rénale est ainsi mise en évidence [72].

L'autopsie révèle une pâleur du cortex rénal, de l'œdème périrénal et intermusculaire (dans la paroi abdominale). La caillette présente des lésions ulcératives. L'examen histopathologique des reins met en évidence une nécrose extensive de l'épithélium tubulaire cortical [72].

L'analyse de la concentration en fluor dans les tissus mous donnant une valeur supérieure à 20 ppm objective une intoxication aiguë au fluor. Le fluor s'accumule davantage dans les reins que dans les autres tissus lors d'ingestion chronique. Toutefois le fluor est rapidement excrété par les reins, et donc son accumulation est peu fréquente [72].

- **Mycotoxines :**

Les mycotoxines sont des substances toxiques produites par des champignons des genres *Aspergillus* et *Penicillium*. Elles peuvent contaminer les aliments des animaux [195]. Les caractéristiques permettant de suspecter une mycotoxicose sont les suivantes [126] : maladie non transmissible, traitement antibiotique inefficace ou peu efficace, saisonnalité correspondant aux conditions climatiques favorisant le développement des champignons, consommation d'un aliment spécifique et signes de moisissures dans l'aliment distribué. Les effets des mycotoxines sont le plus souvent subaigus ou chroniques. Le diagnostic d'une mycotoxicose se fait souvent par exclusion des autres maladies, ou lorsque d'aliment présente des traces évidentes de moisissures. Le diagnostic de la toxine en cause se fait grâce aux signes cliniques spécifiques à la toxine, et par isolement de la toxine dans l'aliment suspect et, si possible, dans l'urine et les tissus. En pratique ce diagnostic d'espèce est difficile.

Aflatoxines :

Les aflatoxines sont de puissants hépatotoxiques et comptent parmi les agents carcinogènes les plus forts [126]. Les aflatoxines sont produites par *Aspergillus flavus* et *A. parasiticus* [126] [169]. Les ovins y sont moins sensibles que les bovins, et subissent surtout une atteinte hépatique. Les caprins ont longtemps été considérés comme résistants aux aflatoxines, mais des cas d'intoxication ont été décrits [169]. Les aflatoxines ne sont pas dégradées par le jus de rumen reconstitué par Kiessling *et al.* [167].

En général, les jeunes sont plus sensibles que les adultes, et les mâles plus que les femelles [126]. Les plantes qui ont été associées à une intoxication par les aflatoxines sont

l'arachide, la graine de coton, le maïs, la noix de coco, la noix du Brésil, la pistache, l'amande, la noix de pécan et la noix [126].

Les signes cliniques décrits chez les ovins sont un jetage nasal aqueux, l'anorexie, la léthargie et l'ictère [169].

Les lésions décrites à l'autopsie des ovins sont une congestion du cortex rénal, et une fibrose et une congestion hépatiques. L'examen histopathologique met en évidence une nécrose tubulaire, une prolifération cellulaire des glomérules et une dilatation et un aplatissement des tubes contournés, avec un contenu éosinophile dans leur lumière [169]. Les lésions hépatiques associées à une intoxication naturelle ou expérimentale chez des caprins [258] sont une hyperplasie des conduits biliaires et une fibrose péri-portale, et les lésions rénales comprennent une nécrose des cellules épithéliales tubulaires et une fuite de protéines dans la capsule de Bowman.

L'intoxication par les aflatoxines est un problème de santé publique puisqu'il a été montré que les toxines perdurent dans les tissus, les organes et le sang et peuvent donc atteindre la consommation humaine [126].

Fumonisine :

Les fumonisines sont des mycotoxines produites par des champignons des espèces *Fusarium moniliforme* [89] (ou *F. verticillioides* [194]) et *F. proliferatum* [89] [194]. Ces deux champignons se trouvent fréquemment dans le maïs. La fumonisine B₁ est la plus fréquemment isolée et la plus toxique des formes de fumonisines [194]. Les fumonisines altèrent le métabolisme des sphingolipides et sont hépatotoxiques dans toutes les espèces. Elles sont néphrotoxiques chez les ovins et les bovins. Les lésions rénales qu'elles engendrent sont une vacuolisation des cellules, l'apoptose, la caryomégalie et des modifications tubulo-obstructives dans les tubules proximaux [195].

Edrington *et al.* [89] ont étudié l'intoxication aiguë expérimentale de 15 agneaux en administrant par sondage gastrique différentes doses d'un mélange de fumonisines B₁, B₂ et B₃ pendant 4 jours. Les agneaux qui ont reçu la plus forte dose (45,5mg/kg poids vif) sont morts moins d'une semaine après l'administration de la première dose. Les symptômes observés chez les agneaux traités sont la diarrhée et la léthargie. La mesure de l'activité des enzymes hépatiques montre une élévation concernant la phosphatase alcaline (PAL), l'aspartate aminotransférase (ASAT), γ la -glutamyltransférase γ (-GT) et la lactate-déshydrogénase (LDH). La cholestérolémie et la triglycéridémie sont augmentées. L'ensemble de ces résultats indique une lésion hépatique et une potentielle cholestase chez les agneaux recevant de la fumonisine. L'urémie et la créatinémie sont également augmentées, signant une insuffisance rénale. Ces effets dépendent de la dose administrée. L'albumine, les ALAT (Alanine aminotransférase) et le glucose sériques sont augmentés, le fer sérique est diminué, ce qui est attribué à l'atteinte hépatique. Les masses relatives du foie et des reins sont augmentées [89]. L'analyse histopathologique révèle une néphrose tubulaire rénale et une hépatopathie modérée [89].

Mathur *et al.* [194] ont étudié les effets de la fumonisine B₁ sur des veaux après administration intraveineuse de fumonisine B₁ pendant 7 jours. Les signes cliniques

remarqués sont l'anorexie et la léthargie. L'augmentation des activités sériques de l'ASAT, de la sorbitol-déshydrogénase (SDH), de la PAL et de la γ -GT, ainsi que l'augmentation des acides biliaires, de la bilirubine totale et du cholestérol sanguins signent une atteinte hépatique.

La créatinémie et l'urémie sont augmentées, sans altération hémodynamique, donc elles indiquent une insuffisance rénale. La clairance rénale fractionnée du potassium, du phosphore et de la γ -GT, le ratio γ -GT urinaire sur créatinine urinaire et le ratio protéines sanguines sur créatinine urinaire sont augmentés. Une protéinurie peut être observée. Ces indicateurs sanguins et urinaires témoignent d'une lésion rénale tubulaire proximale.

Les concentrations en sphinganine et en sphingosine sont augmentées chez les animaux traités, et d'autant plus dans le foie et les reins. Ceci met en évidence une altération des sphingolipides. La sphingosine est de plus toxique pour les cellules épithéliales tubulaires, selon un effet concentration-dépendant. Le ratio sphinganine : sphingosine est augmenté dans le foie et les reins. A l'autopsie, le foie est pâle, et un ictère peut être remarqué. Les modifications au niveau du foie consistent en une désorganisation des cordons hépatiques, une apoptose diffuse des hépatocytes, une caryomégalie et une prolifération cellulaire. L'épithélium des conduits biliaires est prolifératif. Les lésions rénales sont celles d'une néphrose tubulaire, affectant particulièrement l'épithélium des tubes contournés proximaux. Les tubules sont dilatés et contiennent des débris cellulaires, des cellules apoptotiques et des cellules en mitose. Les tubules épars sont bordés par des cellules cubiques basophiles, avec une caryomégalie occasionnelle, signe de régénération. Les auteurs ont ainsi montré que la fumonisine B₁ est hépatotoxique mais également néphrotoxique chez les veaux.

Gurung *et al.* [120], qui ont étudié les effets de l'administration de fumonisine dans la ration de chèvres, ont constaté les mêmes effets hépatotoxiques et néphrotoxiques que Mathur *et al.* [194]. Toutefois, malgré une administration de fumonisine quotidienne pendant 112 jours, les chèvres n'ont manifesté aucun signe clinique. Seules les altérations biochimiques ont laissé paraître les lésions et dysfonctionnements hépatiques et rénaux.

Ochratoxine A :

L'ochratoxine A est la toxine principale produite par les espèces de champignons appartenant au groupe des *Aspergillus ochraceus*, et par certains *Penicillium* spp [126]. De faibles teneurs en ochratoxine A ont été retrouvées dans le maïs et l'orge, et de plus hauts niveaux dans les céréales de mauvaise qualité. L'ochratoxine A est une toxine thermostable [126].

Ribelin *et al.* [244] ont évalué la dose létale en administration unique chez les bovins à un peu plus de 13 mg/kg, ce qui représente 23 fois la teneur la plus élevée retrouvée naturellement dans un aliment. L'intoxication aiguë par ce composé est donc peu probable en pratique. L'intoxication des ruminants est donc en général le résultat d'une ingestion chronique d'ochratoxine A, et conduit à une anorexie et une chute de la production laitière. Les auteurs [244] ont établi que les jeunes animaux sont plus sensibles que les adultes. Cette différence est attribuée au développement du rumen [280].

Kiessling *et al.* [167] ont étudié la dégradation *in vitro* de plusieurs mycotoxines, notamment l'ochratoxine A, par du jus de rumen prélevé sur un mouton ou sur une vache à différents moments par rapport au repas. Les auteurs ont montré qu'il n'existe presque pas de différence entre la dégradation ruminale par le mouton et par la vache. Ils ont montré que

l'ochratoxine A est détoxifiée dans le rumen en ochratoxine α et phénylalanine, et cette action est surtout due aux protozoaires ruminiaux. L'ochratoxine α n'est pas toxique. Ces données sont en accord avec ce qui avait été auparavant mis en évidence par Hult *et al.* [145]. Ces derniers ont montré avec du jus de rumen de vache d'abattoir que moins de 5% de la quantité initiale d'ochratoxine A était présente au bout de 4 heures d'incubation. Ils ont de plus montré que cette dégradation avait lieu dans les trois pré-estomacs mais pas dans l'abomasum. Les auteurs ont enfin calculé que les ruminants devraient être capables de dégrader 12 mg d'ochratoxine par kilogramme d'aliment.

Lorsque l'ochratoxine A se trouve en faible quantité dans l'aliment de bovins, le produit de l'hydrolyse de la toxine, l'ochratoxine α , est retrouvé dans l'urine [126]. L'administration orale d'ochratoxine A à 5mg/kg à un mouton [167] a entraîné la présence d'ochratoxine A et d'ochratoxine α dans le rumen au bout d'une heure, mais aucun de ces composés n'a été retrouvé dans le sang. Lors d'administration d'ochratoxine A à forte dose, les deux types d'ochratoxines apparaissent dans l'urine et le lait [126].

Höhler *et al.* [141] ont étudié la dégradation digestive de l'ochratoxine A chez des moutons nourris avec une ration composée à 70% de concentrés. Les moutons ont été répartis en trois groupes recevant chacun une dose définie d'ochratoxine A (0, 2 ou 5 mg/kg de concentré) pendant 4 semaines. La teneur en ochratoxine A n'a pas affecté la prise alimentaire ni la digestibilité. Les animaux ne montrent pas de signes de maladie. Cependant une concentration significative d'ochratoxine A a été enregistrée dans le sérum des animaux ayant reçu de la mycotoxine. L'analyse des fèces et de l'urine révèle l'excrétion de quantités significatives d'ochratoxine A et α . Cette étude montre donc que la dégradation dans le tube digestif de l'ochratoxine A est nettement moins efficace que ce qui a été précédemment montré, en particulier en présence d'une forte proportion de concentrés dans la ration.

Cinq ans plus tard, Blank *et al.* [35] ont étudié le métabolisme de l'ochratoxine A sur des moutons pendant 29 jours. Les doses administrées sont cette fois très faibles (9,5, 19 et 28,5 microgramme d'ochratoxine A par kilogramme de poids vif). L'alimentation des animaux est composée à 70% de concentrés. Les auteurs ont mis en évidence une concentration significative d'ochratoxine A dans le sérum des moutons, quelle que soit la dose administrée. L'ochratoxine A s'accumule dans le sérum, et la concentration mesurée dépend de la dose administrée. Une proportion constante de 6 à 8% de la dose est éliminée dans l'urine. Les auteurs concluent que, même à dose faibles à modérées, l'ochratoxine A s'accumule dans la circulation des ruminants et peut s'accumuler dans les tissus. La distribution des aliments contaminés aux ruminants, comme cela avait été proposé auparavant, n'est donc pas un moyen sûr de se débarrasser de tels aliments.

Citrinine :

La citrinine est produite par de nombreux *Aspergillus* et *Penicillium* spp, notamment *P. viridicatum*. La néphrotoxicité de *P. citrinum* pourrait être due en partie ou totalement à la citrinine [126]. La citrinine est responsable d'une dégénérescence tubulaire chez les ovins [195].

▪ Présentation clinique

Les signes cliniques sont ceux d'une insuffisance rénale aiguë. Chez les ruminants, ils ne sont pas spécifiques [78] [267]. Ainsi, on peut observer une anurie, une oligurie ou une polyurie en fonction de la cause impliquée [267]. Les symptômes généraux sont l'anorexie partielle ou totale [78] [80] [267], la diarrhée, l'épistaxis [267] et la déshydratation [80]. On peut parfois observer un abattement [78] [80] [267], un jetage nasal, un iléus, du méléna et un ballonnement [267]. Si une composante septique entre en jeu, une hyperthermie, une tachycardie et une congestion sclérale peuvent se manifester. La salive peut avoir une odeur d'ammoniac. Une faiblesse musculaire aboutissant au décubitus [78] [80] [267] est probablement le résultat des déséquilibres électrolytiques et de la perte de volume sanguin [267]. Lors de néphropathie due à une cause médicamenteuse, les signes relatifs à d'autres organes sont plus perceptibles : mammite, métrite, désordres abomasaux, diarrhée ou pneumonie [80]. Lors de néphrose associée à des métaux lourds, des signes neurologiques (plomb, arsenic) ou gastro-intestinaux (plomb, arsenic, mercure) peuvent être remarquées et aider à établir le diagnostic [80]. Le diagnostic de l'intoxication par les plantes se fait par l'absence de commémoratifs d'administration d'antibiotique ou d'AINS, l'absence de cause infectieuse évidente, mais souvent une autopsie est nécessaire pour émettre le diagnostic [80].

L'examen transrectal ne montre en général pas de modification [267], mais une hypertrophie rénale [80] et un œdème périrénal peuvent être palpés occasionnellement [78] [267]. Sans traitement, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale chronique [267]. L'amaigrissement s'ajoute alors aux symptômes précédents. Le rein gauche atrophié peut être palpé par le rectum [267].

▪ Examens complémentaires

La biochimie sanguine met en évidence une augmentation de l'urémie et de la créatinémie, une hypochlorémie et une alcalose métabolique (ou une acidose chez les jeunes ayant de la diarrhée), une hyponatrémie, une hypermagnésémie, une hyperphosphatémie, une hypocalcémie et une kaliémie normale à diminuée [78] [80] [267]. L'analyse d'urine révèle une isosthénurie [78] [80] [267], une hématurie [78] [267], et parfois une protéinurie et une cylindrurie [80] [267].

La clairance fractionnée du sodium peut aider au diagnostic, mais il faut faire attention à la comparer à celle d'un animal sain de même âge, de même statut physiologique et nourri avec la même ration [267].

La biopsie rénale est le moyen diagnostique le plus fiable. La fonction de coagulation doit être évaluée préalablement, puisque certaines maladies rénales bovines ont été associées à des troubles de la coagulation [80].

L'examen échographique du rein peut en lui-même être utile dans le diagnostic [80].

▪ Lésions

Les lésions communes à tous les types d'intoxications sont une nécrose des cellules épithéliales tubulaires rénales, d'où le nom de nécrose tubulaire aiguë [267]. Les lésions impliquant d'autres organes dépendent du processus pathologique en cours, et sont à envisager au cas par cas.

- Principes du traitement

- **Evacuer le toxique :**

Dans le cas d'une néphrose toxique, l'animal doit être soustrait à cette toxine (retrait de l'aliment, arrêt de l'administration de médicaments néphrotoxiques) [78] [80] [263] [267]. Une ruminotomie pour enlever le toxique du rumen peut être envisagée si le cas est pris en charge suffisamment précocement (dans les 24 heures suivant l'ingestion). Le charbon activé (2 à 4 g/kg per os) peut se lier au toxique dans la lumière digestive. Les laxatifs à base de magnésium sont contre-indiqués [267].

- **Prévenir les effets du toxique :**

Si l'animal est susceptible d'avoir ingéré une quantité potentiellement dangereuse de produit toxique, une fluidothérapie préventive peut être réalisée pour provoquer une diurèse prophylactique [267].

- **Restaurer une perfusion rénale et une production d'urine adéquates :**

C'est le point le plus important du traitement [80] [267]. Il s'agit d'une fluidothérapie intraveineuse avec une solution isotonique à base de sodium avec éventuellement du potassium ou du calcium, selon les besoins [78] [263] [267]. L'administration répétée d'eau et d'électrolytes par sondage ruminal est une solution de substitution envisageable en cas d'administration intraveineuse impossible. Une sonde naso-gastrique ou une sonde de ruminostomie fixées en place sont deux possibilités permettant d'éviter le sondage répété de l'animal et les lésions consécutives, et de réduire le personnel nécessaire.

L'administration intraveineuse ou orale de fluides à 1,5 ou 2 fois le besoin d'entretien d'un adulte (60 ml/kg/jour) est une dose adéquate pour induire la diurèse. Il est important de surveiller l'absence de chémosis, d'œdèmes, de dyspnée ou tachypnée, qui peuvent indiquer une hyperhydratation [80] [267]. La fluidothérapie doit être poursuivie jusqu'à la normalisation des valeurs d'urémie et de créatinémie. Une supplémentation orale ou sous cutanée [80] en calcium ou orale en potassium peut être nécessaire car ces électrolytes sont parfois difficiles à administrer de façon sûre par voie intraveineuse [267]. Du dextrose peut être ajouté à la saline administrée en ajoutant un litre de dextrose à 50% par 20 litres de saline [80]. D'une manière générale, la composition de la solution administrée doit être adaptée à l'état électrolytique et acido-basique de chaque patient [80] [263].

La restauration de la production d'urine est nécessaire chez les animaux anuriques ou oliguriques. Si la fluidothérapie n'entraîne pas de diurèse, du furosémide peut être administré (1mg/kg en intraveineuse ou intramusculaire) [78] [267]. Une administration répétée toutes les heures ou toutes les deux heures peut être nécessaire pour induire la production d'urine chez les animaux anuriques ou oliguriques. Il faut alors surveiller la natrémie et la kaliémie [267]. Le mannitol (0,25 g/kg en intraveineuse) ou la dopamine (2 à 5 µg/kg en intraveineuse) peuvent être nécessaires pour initier la diurèse si le traitement précédent est inefficace [78] [80] [263] [267]. Divers [80] propose également l'emploi de dobutamine, de norépinéphrine, de vasopressine ou d'aminophylline.

La palpation ou l'échographie transrectale répétée de la vessie peut être un moyen efficace de confirmer la production d'urine et son accumulation [80].

- Pronostic

Les lésions responsables d'une obstruction du débit sanguin rénal (thrombose de la veine rénale, coagulation intravasculaire disséminée) ont un mauvais pronostic [267]. L'insuffisance rénale due à une cause toxique bénéficie d'un meilleur pronostic si l'affection est diagnostiquée précocement et si le traitement entrepris est suffisamment agressif [267]. Le retour de l'appétit et la diminution de l'urémie et de la créatinémie sont de bons indicateurs pronostiques [279]. Plus l'azotémie se prolonge dans le temps, plus le patient risque de développer une insuffisance rénale chronique [80].

Il peut être nécessaire de prolonger le traitement de soutien pendant 2 à 3 semaines, pour permettre à l'épithélium tubulaire de se renouveler correctement [267]. Une fois que la diurèse est établie, la fluidothérapie doit être ajustée pour maintenir la diurèse et aider le rein dans son rôle d'excrétion des déchets [80].

Si un traitement potentiellement néphrotoxique doit être employé pour lutter contre une cause primaire, il est nécessaire de réduire sa posologie et de surveiller les paramètres sanguins pour pouvoir continuer le traitement [80].

I. 7) Syndrome hémolytique et urémique

- Définition

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) est une maladie aiguë caractérisée par la triade de symptômes suivants : microangiopathie rénale thrombotique avec insuffisance rénale aiguë, anémie hémolytique micro-angiopathique et thrombocytopénie sans cause apparente [176] [247]. Epidémiologie

Cette maladie est rarement rapportée chez les bovins [176] [247]. Elle est diagnostiquée, dans les deux cas répertoriés chez des adultes, en période post-partum. Les deux vaches ont présenté un épisode de métrite suite au part [176] [247].

- Etiologie

La cause de ce syndrome n'est pas connue mais la maladie a été associée à des infections chez les humains. Différents agents ont été suspectés chez l'homme : *Shigella*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* ou même certains virus. Le SHU a également été associé avec la gestation et la période post-partum [247].

La pathogénie de ce syndrome n'est pas clairement comprise, mais la coagulation intravasculaire disséminée semble jouer un rôle prépondérant [176] [247]. Cependant, dans le cas du SHU, les reins sont affectés de façon plus importante que dans les cas de coagulopathie intravasculaire disséminée décrits chez les bovins [247]. L'état d'hypercoagulabilité lié à la gestation peut également jouer un rôle [247].

- Expression clinique

L'anorexie est constante [176] [247], et elle est suivie de l'adipsie [247]. La production laitière est diminuée [176] ou anormale [247]. La motilité ruminale est réduite en fréquence et en intensité [176] [247]. Les fèces sont brun-rougeâtre [176] [247] mucoïdes et en faible

quantité [247]. L'animal peut présenter de l'épistaxis, des muqueuses pâles et des ecchymoses de la sclère [176].

- Examens complémentaires

L'analyse de sang montre un sérum hémolysé [247], une anémie non régénérative, une leucocytose neutrophilique, une thrombocytopénie, une azotémie [176] [247], une hyperkaliémie, une hypochlorémie [247], une hypocalcémie [176], une diminution de la concentration en bicarbonates [247], une augmentation de la bilirubine totale et de l'activité de la γ -GT, de la créatinine phosphokinase, de la lactate déshydrogénase et de l'alanine-aminotransférase [176]. L'analyse d'urine révèle une protéinurie, une cylindrurie et une leucocyturie [176].

Une ponction de moelle osseuse montre une hyperplasie granulocytaire et une hypoplasie érythrocytaire. La moelle prend un aspect leucémique. Les mégacaryocytes sont nombreux et à différents stades de maturation. Des trypanosomes sont observés, qui sont jugés comme faisant partie des complications de la maladie [247].

Ces résultats indiquent une insuffisance rénale aiguë, une hémolyse aiguë et une thrombocytopénie par surconsommation [247], associées dans un des cas [176] à une hépatopathie et une myocardite.

- Lésions

L'autopsie d'une des deux vaches [247] met en évidence un œdème périrénal important et une hypertrophie sévère des deux reins. Les reins sont rouge sombre et présentent de nombreux infarctus dans le cortex. Concernant les autres organes, une endométrite nécrosante, une congestion et un œdème pulmonaire, un œdème sous muqueux de l'abomasum et des hémorragies étendues dans de nombreux organes sont observés.

- Diagnostic

Il est établi grâce à la présence de la triade de symptômes [176] [247].

- Traitement

Une transfaunation a été tentée sans succès chez une vache [247]. L'autre vache [176] a reçu du gluconate de calcium (250 ml à 25% en intraveineuse), du chlorure de sodium (2 l à 0,9% en intraveineuse) et du dextrose (1 l à 10% en intraveineuse), une association de pénicilline et streptomycine, de la vitamine K et de la vitamine B. La vache a guéri.

I. 8) Lipofuscinose rénale

- Définition

La lipofuscinose est une maladie de surcharge décrite chez les ruminants domestiques qui affecte classiquement les cellules nerveuses et le foie. Lorsqu'elle affecte les reins, elle se caractérise par une pigmentation anormale de ces organes, brun foncé ou noire, ce qui a conduit à parler de « reins noirs ». Ces « reins noirs » ont été sujets à de nombreuses études depuis le début du XX^{ème} siècle, concluant pour certaines à l'accumulation de mélanine ou

pour d'autres à l'accumulation d'hémosidérine. Le terme de « lipofuscinose », introduit en 1963, est celui qui est désormais consacré pour cette affection [256].

- Etiologie

La maladie correspond à une accumulation d'apparition rapide de granules de lipofuscine dans les lysosomes secondaires des macrophages, des cellules réticulaires et des cellules endothéliales [256].

L'étude des pédigrées de vaches affectées a montré pour la maladie des « reins noirs » des résultats en concordance avec une transmission Mendélienne autosomique récessive [256]. Toutefois, Agerholm *et al.* [3] ont mis en évidence des résultats en accord avec ce mode de transmission dans la race Rouge Danoise, mais pas dans la race Holstein. Ceci est expliqué par les auteurs par un phénomène de pénétrance incomplète dans cette race, d'où une expression moins fréquente ou plus tardive.

La fréquence de l'allèle muté est de 0,159 et 0,066 dans les races Danoise et Holstein respectivement [256]. En 2009, Agerholm *et al.* [3] rapportent qu'une étude a permis de localiser le gène impliqué dans la maladie sur le chromosome 17.

- Epidémiologie

La lipofuscinose rénale est une découverte courante d'inspection des viandes à l'abattoir. En 1983, Monaghan *et al.* [212] ont identifié onze cas de pigmentation brune foncée des reins, dont dix se sont révélées être dues à de la lipofuscinose. La prévalence de cette affection est alors de 0,24% des bovins abattus, ou 5,8% des reins saisis.

Dans l'étude de Rude *et al.* [256] sur 133 939 bovins abattus dans quatre abattoirs danois, entre novembre 2002 et mai 2003, 359 cas de « reins noirs » ont été enregistrés. Les cas concernent les bovins de race Holstein (0,21% des bovins de cette race sont atteints) ou Laitière Rouge Danoise (1,21% des bovins de cette race sont atteints), ou encore des animaux de race croisée avec l'une de ces deux races. Il est important de noter que 59% et 9% des bovins abattus dans cette zone géographique (où sont abattus 47% des bovins danois) sont de race Holstein et Danoise respectivement. Il a été montré que l'affection est significativement plus fréquente dans ces deux races par rapport à d'autres, et significativement plus fréquente dans la race Danoise par rapport à la race Holstein. Les reins très noirs sont majoritairement ceux de vaches Danoises. L'intensité de la pigmentation est liée à la quantité de lipofuscine accumulée.

Dans l'étude d'Agerholm *et al.* [3], sur les 433 759 bovins abattus pendant deux ans dans quatre abattoirs Danois, 787 sont atteints de lipofuscinose rénale (0,18%). Ce sont également principalement des bovins de races Holstein et Rouge Danoise. Parmi les adultes de plus de deux ans de races Rouge Danoise, Holstein et croisée, la prévalence de l'affection est de 1,3%, 0,3% et 0,4% respectivement.

Les bovins affectés sont âgés de 0,75 à 10,42 ans [256] (11 mois à 13 ans [3]), avec une moyenne de 5 ans [256]. Peu d'animaux atteints ont moins de trois ans, et les classes d'âge les plus concernées sont les bovins de 4,5 à 6,5 ans et de 7,5 à 8,5 ans [256].

Quatre-vingt seize pourcent des animaux atteints sont des femelles, mais ceci est dû au fait que les mâles sont abattus trop jeunes pour développer la maladie. En excluant les animaux de moins de trois ans des calculs, la prévalence est équivalente entre les sexes.

Agerholm *et al.* [3] ont montré que parmi les animaux âgés de 2 à 11 ans, la prévalence de l'affection augmente avec l'âge.

- Expression clinique

Rude *et al.* [256] n'ont montré aucune différence significative dans l'état général et les antécédents de production entre les animaux sains et les animaux à reins noirs. La présence d'une clinique en faveur d'une maladie n'est pas non plus associée à l'un ou l'autre type de bovins.

Aucun signe clinique ni aspect morphologique de dysfonction rénale n'est mis en évidence. Toutefois, il est possible que la lipofuscinose altère les fonctions de l'épithélium tubulaire. Dans certains groupes d'âge, les bovins atteints de lipofuscinose sont abattus plus fréquemment que les bovins sains, sans que les raisons aient pu être approfondies [256].

Il semble que le gène responsable de cette dyspigmentation soit d'expression tardive chez l'individu porteur, ainsi les animaux atteints sont paradoxalement abattus plus tard que les animaux sains [3]. Rapportée à la durée de lactation, les vaches de race Rouge Danoise atteintes produisent significativement moins de lait par lactation que les vaches saines. Cet effet n'est pas observé chez les vaches de race Holstein. Le poids des carcasses à l'abattage n'est pas affecté par la maladie.

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Cinquante-sept des reins noirs de l'étude de Rude *et al.* [256] sont étudiés en laboratoire. La seule modification macroscopique est la modification de couleur. Elle est classée par les auteurs selon son intensité en quatre groupes (Photo 23). Les deux reins sont affectés et appartiennent au même groupe. L'examen rapproché de la surface des reins montre souvent un réseau brun clair entourant des foyers d'un brun plus foncé, avec dans de plus rares cas la présentation inverse (Photo 24). En coupe longitudinale, la dyspigmentation apparaît affecter davantage le cortex rénal. Des striations radiales brunes foncées et claires traversent le cortex de la surface jusqu'à la jonction cortico-médullaire (Photo 25). La jonction cortico-médullaire est bordée par une zone brune claire au niveau de la partie la plus périphérique de la médulla. La médulla est souvent rougeâtre et présente des colorations variées. Le tissu adipeux périrénal est souvent jaunâtre. Dans certains cas une néphrite interstitielle ou des kystes rénaux sont notés.

Photo 23 : Reins atteints de lipofuscinose (d'après [256])

A : Rein droit d'un bovin atteint lipofuscinose légère (« groupe 1 ») ; B : Rein droit d'un bovin atteint de lipofuscinose sévère (« groupe 4 »).

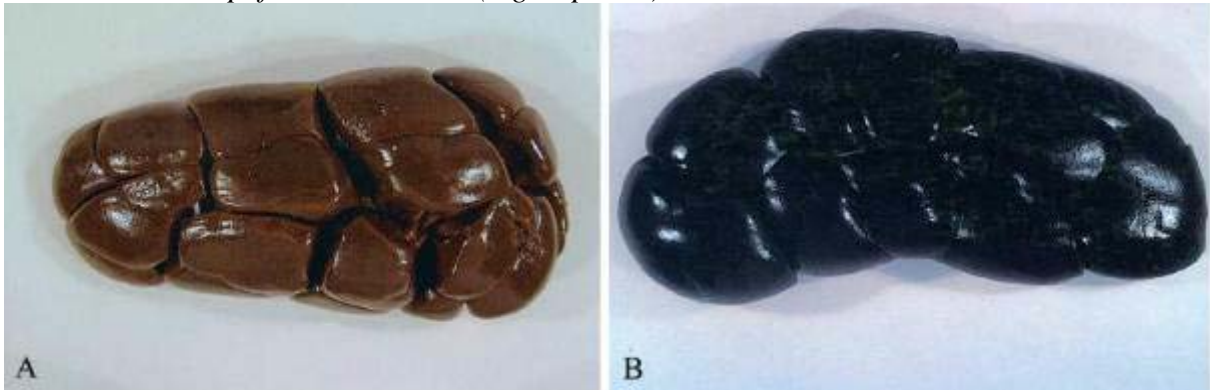


Photo 24 : Surface d'un « rein noir » (d'après [256])

Un réseau brun clair encercle des foyers de couleur plus sombre. Face dorsale du rein droit.



Photo 25 : Coupe transversale d'un lobe de « rein noir » (d'après [256])

La dyspigmentation brune du cortex (C) et de la couche externe de la médulla externe (flèche) est nette. La couche interne de la médulla externe et la médulla interne présentent en revanche une coloration normale.



- Microscopiques :

Des quantités variables de pigment cytoplasmique brun-doré sont observées lors de coloration à l'hématoxyline-éosine. Ce pigment est retrouvé dans le cortex, avec une alternance de zones claires et foncées dans la *pars radiata* et la *pars convoluta* aboutissant au schéma observé macroscopiquement [256].

La pigmentation affecte l'épithélium des tubules proximaux contournés et droits. Le pigment se présente sous la forme de granules irréguliers et est présent dans toutes les cellules de l'épithélium tubulaire affecté, dans le lysosome secondaire. La pigmentation diminue progressivement dans la zone externe de la médulla. Une pigmentation cytoplasmique faible est notée dans les tubules distaux et collecteurs. Le pigment est retrouvé dans la plupart des nœuds lymphatiques régionaux qui ont pu être analysés [256].

▪ Diagnostic

La maladie ne donne probablement pas de signes cliniques d'insuffisance rénale, il s'agit en effet d'une découverte fortuite d'abattoir. La spécificité de la détection des reins atteints à l'abattoir est proche de 100% [256]. L'identification du pigment montre qu'il s'agit de lipofuscine.

▪ Diagnostic différentiel

La lipofuscine doit être distinguée de l'accumulation rénale d'autres pigments comme l'hémoglobine, la myoglobine ou les porphyrines. Cependant la distinction est le plus souvent aisée car ces pigmentations témoignent d'un processus pathologique facilement reconnaissable : anémie hémolytique aiguë ou porphyrie érythropoïétique congénitale par exemple [3].

I. 9) Néoplasie rénale

I. 9. a) **Néoplasie du parenchyme et des tubules rénaux**

▪ Epidémiologie

Sandison et Anderson [259] ont étudié l'incidence des néoplasmes rénaux pendant un an dans 100 abattoirs britanniques. Trois-cent-deux tumeurs bovines et 107 ovines ont été analysées. Ils ont montré que chez les bovins, les tumeurs rénales primitives représentent 3,6% des tumeurs bovines, et apparaissent à la fréquence de 8,5 cas par million d'animaux abattus. Chez les ovins, les tumeurs rénales primitives comptent pour 3,7% des tumeurs observées, avec une incidence absolue de 0,9 cas par million d'animaux abattus.

Au cours d'une étude de 11 ans, Kelley *et al.* [165] n'ont recensé que 20 bovins avec des lésions rénales évocatrices de tumeur à l'examen post mortem à l'abattoir. Les tumeurs primitives rénales sont donc rares chez les bovins [51] [80] [267], les ovins et les caprins [169].

Les néoplasmes rénaux bovins sont essentiellement des carcinomes ou des lymphomes [51]. Sandison et Anderson [259] ont montré que les tumeurs rénales primitives des bovins et

des ovins sont essentiellement des carcinomes. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de prédisposition de sexe, ni d'association entre la présence d'une maladie rénale et l'apparition d'une tumeur. Kelley *et al.* [165] n'ont diagnostiqué que des carcinomes.

Le lymphosarcome est la tumeur rénale secondaire la plus fréquente [259]. En effet, le rein fait partie des organes atteints lors de lymphosarcome multicentrique [80] [169] [267], qui peut avoir pour origine le virus de la leucose ovine [169] ou bovine [109]. Un à 5% des bovins infectés développent un lymphosarcome généralisé. Ces animaux sont âgés de plus de deux ans (en général entre 5 et 8 ans) [109].

Les tumeurs secondaires sont en général plus fréquentes que les tumeurs primaires, quelle que soit l'espèce [259]. Elles surviennent en association avec des carcinomes bronchiques, cholangio-hépatiques, ovariens [259] ou utérins [254], ou avec des fibrosarcomes [259].

Le néphroblastome a été rencontré une fois dans l'étude de Sandison et Anderson [259] (voir I. 2. c). Le troisième type de tumeur rénale primitive est le tératome para-rénal, observé chez un veau âgé d'une semaine.

- Etiologie

Des agents chimiques, physiques et virologiques ont été associés avec les tumeurs des cellules rénales chez les animaux et les humains. Les carcinogènes chimiques connus pour provoquer des tumeurs des cellules rénales comprennent les nitrosamines, les amines aromatiques (colorants, caoutchouc, charbon, industrie du gaz), les nitrosurées, les triphosphates, le cadmium, les aflatoxines et le plomb [205]. L'importance de chacun de ces composés n'a pas été étudiée chez les ruminants.

Une cause virale s'ajoute à cette liste : le virus de la leucose bovine ou ovine [169], qui peut provoquer, entre autres, un lymphome rénal. Il est important de noter que la leucose bovine enzootique (LBE) est une maladie légalement réputée contagieuse. La France est considérée indemne de LBE depuis 2003 [109].

- Expression clinique

Chez les ruminants les tumeurs rénales sont en général asymptomatiques [165] [205].

Un carcinome des cellules rénales a entraîné chez une vache de 14 ans [260] une perte de vigueur et d'appétit, une émaciation progressive, une démarche festonnante, une diminution du péristaltisme gastro-intestinal, un son de résonance tympanique au niveau de l'abomasum, une pollakiurie et des reins tuméfiés à l'examen transrectal. La seule anomalie à l'analyse d'urine est une protéinurie.

Dans le cas de la leucose bovine enzootique, les symptômes généraux sont non spécifiques : asthénie, amaigrissement, polypnée, tachycardie, anémie, tarissement de la production lactée, légère hyperthermie inconstante [109]. D'autres symptômes fonctionnels peuvent apparaître en fonction des organes atteints par le lymphosarcome multicentrique et de l'hypertrophie des nœuds lymphatiques superficiels et profonds. La mort survient en quelques semaines [109].

- Lésions

- **Macroscopiques :**

Le lymphome rénal entraîne le développement d'une forme anormale du rein, qui peut être palpée par le rectum lorsqu'il concerne le rein gauche [80]. La forme nodulaire est la plus fréquente lors de leucose. Les reins sont alors parsemés de nombreux nodules plus ou moins bien délimités, blanc-grisâtre, d'aspect grasseux, qui font saillie en surface et contiennent parfois des foyers hémorragiques [195] [254] (Photo 26). La capsule n'est pas adhérente [195]. Ceci est surtout valable chez les jeunes en cas de leucose juvénile, et est moins fréquemment observé chez les adultes. En cas de forme diffuse (rare) le rein prend un aspect entièrement homogène, mou, avec des zones hémorragiques. Il est hypertrophié et prend une apparence grasseuse [195] (Photo 27). Les autres lésions de leucose (localisations viscérales et ganglionnaires) sont également observées et conduisent au diagnostic [254].

Photo 26 : Rein d'un bovin atteint de leucose sporadique (cliché : ENVT)

Noter les nombreux nodules blanc-grisâtres, bien délimités et d'aspect grasseux à la surface du rein atteint secondairement.



Photo 27 : Rein d'un bovin atteint de leucose bovine enzootique (cliché : R. Braque)

Noter l'apparence grasseuse du rein.



Le carcinome des cellules rénales est caractérisé par une tuméfaction des reins qui prennent une consistance dure [260]. Les carcinomes rénaux peuvent se présenter sous la forme de masses sphériques ou ovoïdes bruns, jaunâtres ou blanchâtres, typiquement localisées à un pôle du rein [195]. Des nombreux foyers néoplasiques peuvent être observés, localisés préférentiellement dans le cortex [165] [260] et s'étendant dans la capsule [165]. Les

foyers peuvent être multiples ou uniques, unilatéraux ou bilatéraux [165]. En général ils sont bien délimités du reste du rein qui est atrophié et comprimé [195] [260]. La tumeur peut être plus grande que le rein qui la supporte. Elle présente fréquemment des zones plus sombres nécrotiques et hémorragiques. L'infiltration du bassinnet, de l'uretère, de la veine rénale et des vaisseaux lymphatiques hilaires peut être visible [195] [260]. L'atteinte est souvent bilatérale, plus probablement par développement *de novo* de tumeur que par métastase intra-rénale [195].

Le schéma de métastase des carcinomes rénaux bovins est variable [259]. Tous les carcinomes bovins recensés dans une étude ont métastasé [259], mais les métastases peuvent être absentes [165]. Les sites les plus fréquents de métastase sont les nœuds lymphatiques régionaux (rénaux et sous lombaires) [165], suivis du péritoine [165] [260], du mésentère [165] du foie, des poumons et des nœuds lymphatiques broncho-médiastinaux. Les plèvres et les ovaires peuvent rarement être atteints. Chez les ovins, les sites de métastase de deux des quatre carcinomes rénaux observés sont le foie, les nœuds lymphatiques broncho-médiastinaux, les poumons et les muscles squelettiques.

Lors de métastases rénales de carcinomes concernant d'autres organes, les deux reins sont en général atteints, avec des nodules gris-blanchâtre dans la zone corticale [254]. Les métastases rénales d'un adénocarcinome pulmonaire sont difficilement différenciables d'un carcinome rénal primaire [195].

- **Microscopiques :**

L'observation de coupes histopathologiques des néphrocarcinomes [259] met en évidence différentes structures histologiques chez les bovins et les ovins. Les carcinomes peuvent prendre la forme d'épithélioma à cellules claires avec parfois des foyers indifférenciés d'épithélioma malpighien, d'adénocarcinomes tubulaires et papillaires ou encore de carcinomes acidophiles polymorphes. Les carcinomes décrits présentent des degrés divers de chacune de ces lésions, impliquant alors plus ou moins les tubules, les papilles et le stroma rénaux. Une métaplasie du stroma est fréquemment observée. Le parenchyme peut alors contenir du tissu osseux, fibreux, muqueux ou musculaire lisse. Une nécrose peut être visible au centre des nodules néoplasiques les plus gros [260]. Les tumeurs, mêmes si elles apparaissent uniques macroscopiquement, sont toujours multiples à l'observation microscopique [165]. Les tubules rénaux adjacents à la tumeur peuvent être kystiques [165].

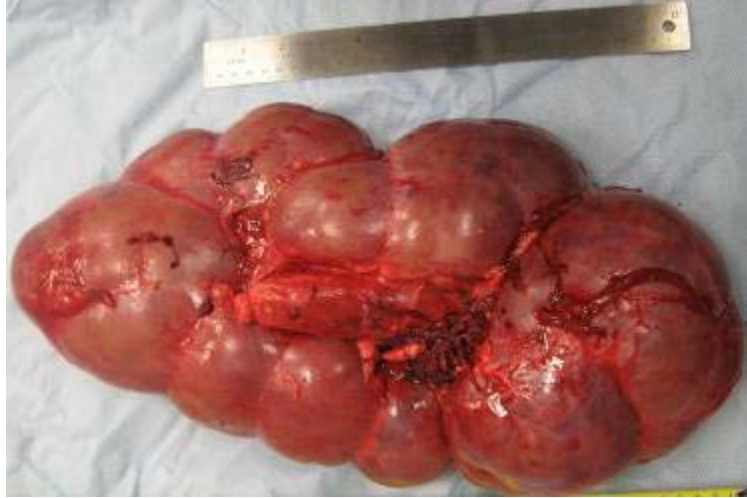
Le tératome para-rénal observé est adjacent à un rein et implique la capsule rénale [259]. Cette tumeur est hautement cellulaire et fortement vascularisée. Elle comprend des cellules épineuses densément regroupées et montrant une faible production de collagène et une forte fréquence de mitoses. Des îlots de cellules cartilagineuses bien différenciées sont dispersés parmi ces cellules. Des acini épithéliaux voire des espaces kystiques visibles à l'œil nu caractérisent cette tumeur.

▪ Traitement

Lorsque le rein tumoral est détecté avant l'abattage (en cas d'augmentation importante de volume, voir Photo 28), et en cas d'atteinte unilatérale, une néphrectomie unilatérale peut être tentée (voir Troisième partie III. 3. a).

Photo 28 : Rein tumoral après néphrectomie (cliché : C. Boos)

La règle métallique mesure 30 cm, mettant en évidence une nette hypertrophie de l'organe.



I. 9. b) Néoplasie du bassin

▪ Epidémiologie

Les tumeurs du bassin sont rares : Sandison et Anderson n'en ont pas détecté au cours de leur étude sur 1 300 000 bovins et 4 500 000 ovins [259]. Vítovec [309] a observé deux carcinomes de l'épithélium transitionnel du bassin sur des vaches abattues entre 1973 et 1975. Les deux vaches atteintes sont âgées de 11 et 12 ans.

La fréquence des tumeurs du bassin est difficile à estimer à partir des données d'abattoir car le bassin n'est pas examiné en détail durant l'inspection post-mortem de routine, et les tumeurs de taille réduite peuvent passer inaperçues [309].

▪ Lésions

- **Macroscopiques :**

Le bassin est remplacé par des tumeurs multiples et coalescentes infiltrant le parenchyme rénal à des degrés divers [309]. Les masses tumorales dans le bassin sont grossièrement granuleuses et sont en partie couvertes par d'épaisses villosités. Les plus gros papillomes sont ulcérés et présentent des hémorragies sur leur surface. Une expansion métastatique implique de multiples foyers d'environ 1 cm sur 1 cm dans les poumons et les nœuds lymphatiques rénaux, para-aortiques, broncho-médiastinaux et rétropéritonéaux.

Le carcinome pyélique peut aussi se présenter sous la forme d'une tumeur sessile, infiltrant légèrement le parenchyme rénal [309]. La tumeur de couleur gris-blanchâtre fait protrusion dans la lumière du bassin dilaté et ressemble à un papillome. Des zones de nécrose hémorragique sont visibles à la section.

Les tumeurs pyéliques peuvent provoquer une hydronéphrose à cause de l'obstruction des voies urinaires qu'elles peuvent générer [205].

- **Microscopiques :**

Le stroma est fibreux et lâche [309]. Il contient de nombreux vaisseaux sanguins dilatés et de petits infiltrats de lymphocytes et plasmocytes. Le stroma est recouvert par plusieurs couches d'épithélium transitionnel néoplasique avec un degré modéré de pléomorphisme, de cellules atypiques, d'hyperchromatose nucléaire et de figures de mitoses. Au niveau des structures papillaires avec des villosités tassées, les cellules de l'épithélium transitionnel sont surtout cylindriques, avec un nombre grandissant de cellules cubiques ou aplaties, en partie desquamées dans les couches superficielles. A la surface de la tumeur on observe des débris nécrotiques de cellules tumorales desquamées et de leucocytes neutrophiles. Dans les lésions de nécrose hémorragique, on peut observer des petits foyers de calcification dystrophique.



MCours.com