

2.1.1.3. Thrombopénie d'origine toxique

2.1.1.3.1. Intoxication à la fougère aigle (*Pteridium aquilinum*)

Les intoxications à la fougère aigle sont de deux types, les intoxications aiguës entraînant un syndrome hémorragique et les intoxications chroniques à l'origine de néoplasies au niveau de la vessie et du tractus digestif.

- **Etiologie**

La fougère aigle, *Pteridium aquilinum* (figure 13), est une espèce de fougère cosmopolite qui se retrouve sur des multiples types de terrains (pâturages, terres brûlées, zones agricoles fraîchement fauchées ...), préférentiellement dans des zones semi-ombragées. Elle est souvent associée à des chênes et des pins. Elle étouffe la végétation alentour en spoliant les nutriments et en constituant des bosquets denses (Bischoff et Smith, 2011).

La plante toute entière est toxique chez les ruminants (feuille et rhizome), à cause des toxines de la famille des ptaquilosides qu'elle contient et qui contaminent le sol et les eaux souterraines à proximité des fougères. La teneur en ptaquiloside décroît avec l'âge de la plante. Les feuilles sont les plus dangereuses, et la toxicité persiste dans les plantes séchées.

Figure 13 : Bosquet de fougère aigle.

Photo : Adamo Senecal



- **Pathogénie**

Le ptaquiloside entraîne une aplasie médullaire chez les ruminants à l'origine d'une pancytopenie et de l'apparition d'un syndrome hémorragique lors d'intoxication aiguë.

Le ptaquiloside est excrété dans le lait (8 % de la dose ingérée), en quantité suffisante pour induire une anémie par aplasie médullaire chez le veau (Bischoff et Smith, 2011).

En milieu fortement acide ou alcalin, le ptaquiloside est instable et conduit à la formation de ptérosine B, un agent mutagène qui active l'oncogène H-ras dans le tractus digestif supérieur et le tractus urinaire, entraînant des proliférations cellulaires à l'origine de la formation de lésions néoplasiques friables et à terme de l'hématurie observée lors d'hématurie enzootique bovine.

- **Epidémiologie**

Les intoxications à la fougère aigle sont généralement observées lorsque les autres types de fourrages manquent (période de sécheresse et en hiver (Bischoff et Smith, 2011)).

Les cas observés d'intoxication aiguë sont souvent sporadiques, mais peuvent également être multiples, souvent dans des troupeaux de jeunes animaux (Cranwell, 2004).

Au Brésil, les intoxications à la fougère aigle représentent 12 % des morts dues à des intoxications par les plantes chez les bovins (Anjos *et al.*, 2009).

Les cas d'intoxication chronique touchent majoritairement des bovins âgés de 1 à 3 ans.

- **Signes cliniques**

L'étude de Anjos *et al.* (2009) distingue trois formes d'intoxication à la fougère aigle, dont deux chroniques :

- néoplasie du tractus digestif (intoxication chronique) ;
- néoplasie du tractus urinaire (intoxication chronique) ;
- syndrome hémorragique (intoxication aiguë).

Intoxication aiguë :

Les signes cliniques dus à une intoxication aiguë à la fougère aigle surviennent après consommation de fougère aigle pendant plusieurs semaines ou mois (2 mois environ dans l'étude de Anjos *et al.* (2009).

Les animaux concernés présentent fièvre (jusqu'à 43°C) (Cranwell, 2004), léthargie, anorexie, hémorragies multiples (épistaxis, méléna ou hématochézie, hyphéma, hémorragies conjonctivales), pétéchies sur les muqueuses et hypersalivation. Les hémorragies multiples et les pétéchies sont retrouvées à l'autopsie.

Les animaux développent initialement une thrombocytopénie et une neutropénie par aplasie médullaire, puis une pancytopénie et sont immunodéprimés.

Le pronostic lors d'intoxication aiguë est mauvais, ce d'autant que les taux de leucocytes et de plaquettes sont bas (respectivement < 2 000/ μ L et < 50 000 / μ L).

La mort survient rapidement après déclenchement des symptômes, dans les 3 jours après apparition d'une hyperthermie marquée (Boudreaux *et al.*, 2007). Elle peut être due à la bactériémie terminale, à des infarctus dans les poumons, le foie, les reins et le cœur, à des hémorragies massives dans le tractus gastro-intestinal.

Profil hématologique

Suite à une intoxication aiguë à la fougère aigle, le profil hématologique révèle une neutropénie, une anémie arégénérative, une thrombopénie. Les temps de prothrombine et de thromboplastine partielle activée sont normaux, bien que les valeurs varient selon les prélèvements (Anjos *et al.*, 2009).

Lésions nécropsiques

Les lésions observées à l'autopsie sont essentiellement des hémorragies, des pétéchies et des suffusions au niveau des organes internes (Anjos *et al.*, 2009).

Intoxication chronique :

L'hématurie enzootique bovine provoquée par une intoxication chronique à la fougère aigle survient après plusieurs mois ou années de consommation de fougère, et elle est associée à une infection par le papilloma virus bovin de type III.

Les bovins présentent initialement une urine brune intermittente, plus marquée lors de stress, et une fréquence de miction augmentée. Par la suite on retrouve du sang en nature puis des caillots dans les urines, les animaux deviennent cachectiques. A l'échographie, la paroi de la vessie paraît épaissie et irrégulière (Bischoff et Smith, 2011).

Profil de coagulation

Une thrombopénie précoce peut être observée chez les animaux encore asymptomatiques.

On observe une granulocytopénie puis une pancytopénie. Les temps de coagulation sont prolongés et la rétraction du caillot est anormale (Bischoff et Smith, 2011).

Lésions nécropsiques

A l'autopsie, les animaux présentent une aplasie médullaire, des oedèmes sous-cutanés, des pétéchies multifocales. Les lésions observées sur la vessie vont de simples proliférations cellulaires de la muqueuse avec des ulcères associés aux nodules néoplasiques (hémangiosarcome, carcinome transitionnel de la vessie, ...). Les tumeurs du système digestif fréquemment retrouvées à l'autopsie sont des fibrosarcomes mandibulaires, des papillomes et des carcinomes du tractus digestif.

• Diagnostic

Il n'existe pas de test spécifique permettant de mettre en évidence la toxine (Grubbs et Olchow, 1997). Le diagnostic est basé sur les signes cliniques, les lésions observées et la connaissance d'une exposition prolongée à la fougère aigle (Bischoff et Smith, 2011).

Le diagnostic différentiel inclut (Cranwell, 2004) :

- charbon bactérien ;
- pasteurellose septique ;
- syndrome Pyrexie Prurit Hémorragique ;
- intoxication au furazolidone ;
- intoxication à la coumarine ou à la warfarine ;
- fièvre catharrale ;
- infection au virus de la diarrhée virale bovine (BVD) ;
- coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) ;
- déficit en facteur de coagulation XI (FXI) ;
- babésiose.

• Traitements et mesures préventives

Les traitements décrits lors d'intoxication aiguë comportent des transfusions de sang total ou de plaquettes, et l'utilisation d'antibiotiques large spectre afin de prévenir des sur-infections (Bischoff et Smith, 2011).

La prévention des intoxications à la fougère aigle passe par la limitation de la quantité de fougère distribuée dans la ration (< 50 % de fougère dans l'alimentation, non utilisation des pâtures envahies par les fougères ou rotation fréquentes de pâtures). La vaccination contre le papilloma virus bovin permet de diminuer le risque de développement de tumeur lors d'intoxication chronique à la fougère aigle.

2.1.1.3.2. Intoxication au furazolidone

Le furazolidone est un antibiotique qui était utilisé par le passé en prévention et en traitement notamment des colibacillooses chez les porcelets, les veaux et les volailles. Sa toxicité a par la suite été démontrée dans ces espèces (Taylor *et al.*, 1991).

- **Etiologie**

Le furazolidone est un antibiotique à large spectre synthétique appartenant à la famille des nitrofuranes (Finnie, 1992). Il était utilisé entre autre dans les compléments alimentaires destinés aux veaux en engraissement pour prévenir des infections à germes Gram négatifs (diarrhée, pneumonie).

Actuellement en l'absence de limite maximale de résidus définie, les nitrofuranes sont interdits pour les animaux de rente depuis le règlement N° 2377/90 du Conseil de l'Europe, daté de juin 1990 (Ali, 1999).

Des cas d'intoxication aiguë et chroniques au furazolidone ont été décrits chez le veau mais le mécanisme exact n'est pas déterminé.

- **Epidémiologie**

Les animaux atteints sont des jeunes veaux nourris à l'aide d'un complément alimentaire contenant du furazolidone.

Le délai d'apparition des symptômes est inversement proportionnel à la teneur en furazolidone dans la ration. Dans le cas d'une intoxication aiguë, une apparition des symptômes au bout d'une dizaine de jours a été décrite par Finnie (1992). Dans le cadre d'une intoxication chronique, les premiers signes peuvent apparaître tardivement (jusqu'à 157 j après le début d'une supplémentation à 2 à 4 mg/kg de furazolidone (Hoffmann *et al.* (1974) ; Hoffmann-Fezer *et al.*, 1974).

- **Signes cliniques**

Intoxication aiguë

Lors d'intoxication aiguë au furazolidone, les signes cliniques décrits sont essentiellement des troubles nerveux : anxiété, trémulations musculaires, convulsions généralisées lorsque l'animal est stimulé, ataxie, meuglements, animal qui se jette sur les clôtures, amaurose (Finnie, 1992, Taylor *et al.*, 1991). Ptyalisme, bruxisme et fièvre sont également rapportés dans certains cas.

Intoxication chronique

Lors d'intoxication les signes rapportés sont essentiellement des troubles hémorragiques, muqueuses pâles, pétéchies, hémorragies sur les muqueuses buccales, rectales, nasales

(Finnie, 1992, Hayashi *et al.*, 1976). D'autres signes cliniques sont décrits dans certains cas, comme du jetage, un ptyalisme, de la fièvre et une tachycardie.

L'évolution de la maladie lors d'intoxication chronique de jeunes veaux supplémentés en furazolidone avec des doses comprises allant de 2-4 mg/kg/j à 5-8 mg/kg/j ingérées peut se faire selon deux modes (Hofmann *et al.*, 1974).

Chez certains animaux (5/9 veaux), une première phase clinique caractérisée par des pétéchies sur les muqueuses ou du sang dans les bouses est observée. Les symptômes persistent peu, jusqu'à 5 jours. S'en suit une rémission spontanée et une phase asymptomatique pendant plusieurs semaines. La mort survient rapidement suite à la réapparition des symptômes.

Cette première phase clinique n'est pas retrouvée chez les autres animaux de l'étude (4/9 veaux). Les premiers symptômes apparaissent tardivement et sont suivis de la mort de l'animal.

Bilan hématologique

Dans l'étude d'Espinasse *et al.* (1973), les temps de prothombine (PT) et thomboplastine partielle activée (aPTT) sont normaux. Le taux plaquettaire s'est effondré (7 500 et 25 000 / mm³ pour les deux veaux malades testés), les animaux présentent également une lymphopénie.

Lésions nécropsiques

A l'autopsie, Taylor *et al.* (1991) ne rapportent pas d'anomalies macroscopiques sur les animaux morts au cours de la phase aiguë de l'intoxication, mais une vacuolisation dans neuropile et des micro-hémorragies péri-vasculaires.

Sur les animaux intoxiqués de façon chronique, Hayashi *et al.* (1976) rapportent des hémorragies multiples sur le tissu sous-cutané, intramusculaire, sur les membranes muqueuses et les séreuses, des nœuds lymphatiques hypertrophiés, une décoloration du foie et des reins, de la moelle osseuse. Certains animaux présentaient également des lésions de pneumonie, un épanchement péricardique et un héméo-abdomen.

A l'histologie, la moelle osseuse est aplasiée ou hypoplasiee (Hayashi *et al.* 1976).

Le parenchyme médullaire est remplacée partiellement par du tissu adipeux. Des cas de dégénérescence graisseuse du foie, des remaniements des nœuds lymphatiques, des ulcères dans le proventricule et les intestins ont été décrits chez certains animaux.

• Traitement

Les traitements envisagés par Espinasse *et al.* (1973) sont des traitement palliatifs (transfusion, antibiothérapie de couverture, corticothérapie et supplémentation en vitamines).

2.1.1.4 Autres causes de thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie isolés ont été décrits comme par exemple un cas supposé de thrombopénie à médiation immune associé à une anémie hémolytique également à médiation immune chez une vache Prim'Holstein (Yeruham *et al.*, 2003) ou un cas de purpura thrombocytopénique idiopathique chez un taureau Prim'Holstein (Lunn et Butler, 1991).

Dans le premier cas, l'animal était vacciné à l'aide d'un vaccin plurivalent contre le botulisme plusieurs jours avant l'apparition des symptômes et cette vaccination était suspectée d'être responsable de leur déclenchement. Dans le second cas aucune cause précise n'a pu être identifiée et les signes cliniques ont régressé de manière concomitante à un traitement à base de prednisolone (0,1 à 0,3 mg/kg), de gentamicine, une transfusion et une perfusion.

2.1.2. Thrombopathie héréditaire

2.1.2.1. Trombocytopathie héréditaire de la vache Simmental

La thrombocytopathie héréditaire de la vache Simmental (Simmental Hereditary Thrombocytopathy – SHT) est une maladie décrite au début des années 80 chez des animaux de race Simmental ou croisés avec des Simmental.

• **Etiologie**

La thrombopathie de la vache Simmental se caractérise chez les animaux atteints par une absence d'agrégation plaquettaire suite à l'activation plaquettaire par l'ADP et le collagène, une réponse complète mais retardée lors de stimulation par la thrombine (Boudreaux *et al.*, 2007). Les plaquettes au repos ont une morphologie comparable à celles des animaux sains (Searcy *et al.*, 1994) et peuvent changer de forme lors de stimulation par l'ADP (Steficek *et al.*, 1993).

Selon l'étude de Steficek *et al.* (1993), la SHT serait due à un défaut de transduction d'un signal intracellulaire sur une des voies d'activation plaquettaire faisant intervenir l'ADP, possiblement liée à une mutation dans le gène CalDAG-GEFI (calcium diacylglycerol guanine nucleotide exchange factor I) (Boudreaux *et al.*, 2007).

Si la maladie était initialement supposée hétérosomale récessive, une origine polygénique est envisagée par Mapletoft *et al.* (2000). Ces derniers avancent l'hypothèse de deux allèles mutés impliqués dans la maladie, un allèle délétère plus fréquent chez les animaux de race Simmental et un second potentiellement présent dans plusieurs races, ce qui permettrait d'expliquer la présence de la maladie chez des animaux croisés Simmental (Gentry *et al.*, 1997).

• **Epidémiologie**

Les animaux atteints de SHT sont des vaches de race Simmental ou croisées Simmental. Dans l'étude de Gentry *et al.* (1997), les animaux atteints sont croisés Simmental Charolais. La SHT est principalement décrite en Amérique du Nord, et récemment Weisser *et al.* (2010) ont rapporté un cas de SHT chez un veau Simmental allemand.

Les animaux atteints de SHT sont d'âge variable.

Dans l'étude de Searcy *et al.* (1990), les malades ont entre 5 mois et 3 ans.

• **Signes cliniques**

Les signes cliniques suivants sont rapportés sur des animaux atteints de SHT par l'étude de Searcy *et al.* (1990) :

- épistaxis prolongée par temps froid ;
- saignements consécutifs à de petites blessures ou chirurgies comme le tatouage ;
- hématurie et hématomes à l'admission, muqueuses pâles.

Bilan hématologique

Un anémie hyporégénérative peut être observée dans certains cas, liée aux hémorragies et à la perte consécutive en fer. Le taux de plaquettes et leur morphologie sont normaux.

Dans l'étude de Gentry *et al.* (1997), les profils de coagulation (PT, aPTT, fibrinogène , dosage des facteurs VII, VIII:C, IX, X) des animaux atteints sont normaux, à l'exception d'un animal qui présente une diminution du facteur XI.

Lésions nécropsiques

A l'autopsie, les anomalies rapportées sont essentiellement des hémorragies et des hématomes, ainsi que des pétéchies sur plusieurs organes internes (Searcy *et al.*, 1990).

- **Traitement**

Le pronostic est défavorable pour les animaux atteints de SHT. Dans l'étude de Searcy *et al.* (1990), 3 animaux sur 8 sont euthanasiés au cours de l'expérience.

Le traitement passe par des mesures hygiéniques (éviter les causes de saignement : chirurgies, aiguilles de diamètre important, ...) et un traitement symptomatique (transfusion, antibiotiques pour éviter les infections concomitantes).

Par ailleurs Searcy *et al.* (1990) recommandent d'envisager une complémentation parentérale en fer chez les animaux ayant subi des pertes sanguines importante.

2.1.2.2 Syndrome de Chediak Higashi

Le syndrome de Chediak Higashi (CHS) est une maladie génétique autosomale récessive caractérisée par la présence de granules cytoplasmiques élargis dans la plupart des cellules produisant des granules, un albinisme oculaire incomplet, une sensibilité accrue aux infections et une tendance aux saignements. Il est rapporté dans plusieurs espèces comme l'homme, les souris, les rats, les visons, les bovins, les chats, les renards et les orques (Ayers *et al.*, 1988 ; Prieur et Collier, 1978 ; Sakamoto *et al.* 1988).

- **Etiologie**

Chez la Wagyu, le CHS est dû à une mutation non-sens présente dans le gène CHS1-LYST du chromosome 28 (Kunieda *et al.*, 2000), et qui entraîne un déficit d'une des voies d'activation plaquettaire faisant intervenir le collagène.

Plusieurs types de vésicules cellulaires sont affectés par cette mutation, des lysosomes, des mélanosomes, des granules denses plaquettaires, et des granules cytolytiques, d'où les troubles de la pigmentation observés chez les malades.

Les plaquettes des animaux atteints ont une réponse au collagène diminuée et s'agrègent moins.

- **Epidémiologie**

Au sein de l'espèce bovine, le CHS a été rapporté initialement chez la Hereford, par la suite des cas ont été rapportés chez la Wagyu et la Brangus.

La gravité de l'atteinte est toutefois variable selon la race de l'animal, avec une mortalité plus importante chez les animaux Hereford. Les individus touchés sont d'âge variable ; dans l'étude de Ogawa *et al.* (1997), les symptômes apparaissent en moyenne entre 4 et 12 mois, mais des saignements peuvent être observés chez des veaux nouveau-nés.

- **Signes cliniques**

Les animaux atteints de CHS présentent fréquemment les signes suivants :

- hypopigmentation oculo-cutanée (albinisme oculaire (Ogawa *et al.*, 1997), coloration grise pour les veaux Wagyu puis brun clair chez les adultes) ;
- prédispositions hémorragiques ;
- diminution de la résistance aux infections, variable selon la race de l'animal (abcès, pneumonies, endocardites, néphrites, dermatites, diarrhées, infections respiratoires hautes, péritonites (Shiraishi *et al.*, 2002)).

Un retard de croissance et une anorexie temporaires peuvent être observés lors de saignements importants (Ogawa *et al.*, 1997).

Des cas de larmolements et de photophobies ont été décrits sur des animaux Brangus et Hereford atteints, mais pas chez les Wagyu (Ayers *et al.*, 1988 ; Ogawa *et al.*, 1997). De même, la proportion de décès dus à des hémorragies chez des animaux Hereford atteints de CHS est plus importante que chez les Wagyu. Ainsi dans l'étude de Bell *et al.* (1976), sur les 56 décès d'animaux Hereford atteints de CHS, 20 sont directement imputables aux hémorragies ; Ogawa *et al.* (1997) évoquent *a contrario* des hémorragies dont la gravité n'est

pas suffisante pour entraîner seules le décès des animaux malades chez 56 Wagyu atteints de CHS.

La sensibilité aux infections intercurrentes semble plus marquée chez les Herefords (Ogawa *et al.*, 1997)

Profil de coagulation :

Chez les animaux Wagyu atteints, les temps de coagulation (PT, aPTT) et le temps de thrombine sont normaux, de même que le taux de fibrinogène.

Le taux plaquettaire se situe dans les valeurs de référence (Ogawa *et al.*, 1997).

En microscopie électronique, les plaquettes d'animaux atteints de CHS présentent les granules denses moins nombreux. Des granules cytoplasmiques plus larges sont présents dans les éosinophiles.

Lésions macroscopiques

Dans l'étude de Ayers *et al.* (1988), les lésions observées chez deux Brangus autopsiées sont dues au syndrome hémorragique ou aux infections concomitantes (hématome sous-cutané et abcès).

- **Traitement**

Les traitements rapportés sont semblables à ceux décrits précédemment et sont essentiellement des traitement symptomatiques (perfusion, transfusion, antibiothérapie de couverture ...).

Il est possible chez les Wagyu de déterminer le statut de l'animal par un test génétique rapide utilisant une PCR spécifique (Yamakuchi *et al.*, 2000).

2.1.3. Thrombopathie acquise due aux trichothécènes

Les trichothécènes sont des métabolites produits pas des moisissures fréquemment retrouvées dans les céréales. Elles sont à l'origine d'intoxications chez plusieurs espèces animales dont l'homme, et bien que les ruminants soient plus résistants à l'intoxication, elles peuvent entraîner des signes digestifs et des hémorragies chez les animaux contaminés (Agag, 2005)

- **Etiologie**

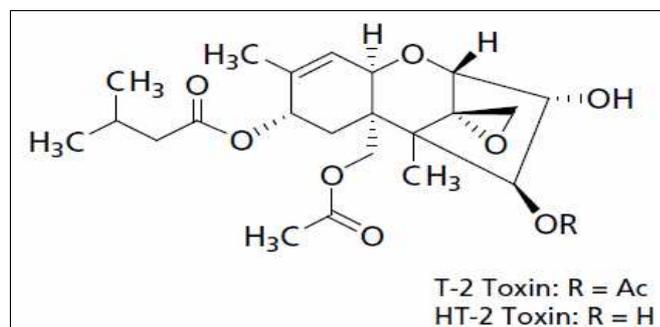
Les trichothécènes sont des mycotoxines produites par des champignons du genre *Fusarium* présentes dans des aliments moisis. Elles sont localisées au niveau des graines mais également dans toutes les parties de la plante (foin et la paille moisis). Les trichothécènes sont des toxines stables et leur concentration dans l'aliment reste constante pendant plusieurs années. (Mostrom et Jacobsen 2011) .

Deux types de trichothécènes sont particulièrement importants chez les bovins, les trichothécènes de type A (toxine T-2 et ses dérivés) et ceux de type B (déoxinivalénol (DON) et ses dérivés). Les trichothécènes entraînent des effets variés sur les cellules eucaryotes (inhibition de synthèses protéiques, altération de structures membranaires, activation de cytokines, ...). La toxine T-2 est la plus cytotoxique des trichothécènes, sa production et sa purification sont simples, aussi de nombreuses études sur l'alimentation animale sont réalisées avec T-2 et les résultats extrapolés aux autres trichothécènes (Agag, 2005). Par la suite seuls les effets de T-2 et ses dérivés seront évoqués ici.

La toxine T-2 et son métabolite principal, la toxine HT-2 inhibent l'agrégation plaquettaire induite par le facteur d'agrégation plaquettaire PAF. La structure de base de T2 et de HT-2 est présentée dans la figure 14.

Les plaquettes changent de forme suite à leur activation par le PAF mais ne peuvent pas s'agréger (Gentry *et al.*, 1987 ; Mostrom et Jacobsen, 2011).

Figure 14 : Structure de base de T2 et HT-2
(Nold, 2012)



- **Epidémiologie**

Les intoxications au trichothécènes sont retrouvées chez des animaux nourris avec des foins ou des ensilages contaminés.

Les ruminants sont moins sensibles que les monogastriques à l'intoxication par les trichothécènes car leur rumen leur permet de les détoxifier, et les nouveau-nés sont donc plus sensibles que les adultes.

La dose sans effet est estimée à moins de 0,08 mg/kg de toxine T-2 par jour chez les veaux, ce qui pour un veau de 50 kg correspond à l'ingestion journalière de 2 kg de maïs contaminé à raison de 2 ppm de toxine (Agag, 2005).

- **Signes cliniques**

Les signes associés à l'intoxication aux trichothécènes de type A sont variés.

Les animaux peuvent présenter les signes suivants : perte de poids, anorexie, diarrhée avec du sang dans les bouses, troubles de la coagulation et hémorragies, nécrose cellulaire au niveau des tissus où se déroulent de nombreuses mitoses (intestins, peau, moelle osseuse, rate, gonades) (Mostrom et Jacobsen, 2011).

Chez le veau, il est possible d'observer des plages de nécrose au niveau des lèvres, du museau, des muqueuses buccales, ainsi que des entérites, un abattement important et une ataxie (Agag, 2005).

La toxine T2 peut également provoquer des avortements.

Lésions nécropsiques

A l'autopsie, on retrouve des lésions d'hémorragie extensive à la surface des viscères. Des ulcères abomasaux sont rapportés chez les veaux (Agag, 2005).

- **Prévention**

Le taux de moisissures doit être limité dans les aliments, notamment chez les animaux gestants. La proportion d'aliment moisi doit représenter moins de 13-14 % des grains et moins de 20 % du foin. L'ajout d'adsorbants comme la smectite dans la ration des animaux, afin de réduire les signes cliniques, n'a pas d'intérêt démontré (Mostrom et Jacobsen, 2011).