

L'haptoglobine comme outil pronostique chez le bovin.

Haptoglobin as a prognostic factor in cattle.

Marion Severin

Travail de fin d'internat clinique
au pôle Ruminants-Porcs
de la Faculté de Médecine Vétérinaire, ULiège

ANNEE ACADEMIQUE 2019-2020

L'haptoglobine comme outil pronostique chez le bovin.

Haptoglobin as a pronostic factor in cattle.

Marion Severin

Promoteur : Prof. Frédéric Rollin

Travail de fin d'internat clinique
au pôle Ruminants-Porcs
de la Faculté de Médecine Vétérinaire, ULiège

ANNEE ACADEMIQUE 2019-2020

Remerciements

Je remercie,

Mon promoteur, Mr Rollin, de m'avoir proposé ce sujet, pour son aide lors de la rédaction de ce travail, et pour le puits de connaissances qu'il est,

Ma maman, Isabelle, qui depuis toujours, relit et corrige tous mes travaux sans forcément en comprendre le contenu,

Mes deux très chères co-internes, Elise et Chloé, pour cette année fantastique à leur côté, pour leur soutien sans faille à tout moment et pour tous les bons souvenirs qu'on gardera,

Les assistants, Calixte, Coralie, Hélène, Justine, Linde, Salem et Vincent, pour toutes ces semaines passées en clinique ou ailleurs et tout ce qu'ils ont pu m'apprendre et m'apporter autant sur le point vétérinaire qu'humain,

Un merci particulier à Hélène qui m'a gentiment aidée pour les statistiques,

Notre grand chef, Arnaud, pour son implication en clinique et sur le terrain, sa capacité à nous apprendre les choses justes et sa presque constante bonne humeur,

Mr Touati, pour sa gentillesse et son envie de transmettre,

Les seniors, Philippe et Hugues, pour les visites en ferme, toujours enrichissantes

Mon Lou, Etienne, pour son aide en clinique, parfois, en absence d'étudiants et pour cette année de transition avant de commencer la vraie vie !

Introduction

L'un des plus gros enjeux en médecine rurale est le traitement précoce et l'évaluation la plus juste possible du pronostic des animaux de production. Le paramètre économique étant très important dans ce secteur, le fait d'avoir une idée précise du pronostic vital des animaux serait une aide non négligeable afin de prendre une décision raisonnée quant à la mise en place d'un traitement, ou pas.

Jusqu'à présent, le vétérinaire se sert principalement de l'examen général pour évaluer le pronostic de ses patients (Tableau 1).

Celui-ci, par les valeurs de certains paramètres peut aider à donner un pronostic au client. La différence entre le pronostic réservé et mauvais se joue principalement sur l'accumulation de paramètres modifiés.

Tableau 1 : Normes de l'examen général du bovin et paramètres diminuant le pronostic :

Paramètre	Norme	Diminue le pronostic
Anamnèse		Chronicité
Etat général	Alerte	Abattement
Respiratoire	Adulte : 15-35 rpm Veau : 20-50 rpm	Détresse respiratoire Toux faible
Cardiaque	Adulte : 50-80 bpm Veau : 80-110 bpm	Adulte > 90-100 bpm Veau > 120 bpm Pouls faible
Température	Adulte : 38-39°C Veau : 38,5-39,5°C	Hyperthermie avec extrémités froides Hypothermie
Muqueuses	Roses TRC < 3 sec	Congestives, cyanosées, pâles pétéchies Capillaires dilatés

En plus de l'examen général, d'autres paramètres, maintenant mesurables sur le terrain, sont disponibles pour les vétérinaires et ont une utilité dans l'établissement du pronostic vital :

- Les lactates (indicateur de métabolisme anaérobie)
- L'anion gap (gaz sanguin, pH, ions (Cl-), Base Excess)
- Les protéines de l'inflammation aigüe ou chronique
 - o Négatives (leur concentration sérique diminue en cas d'inflammation)
 - Albumine
 - o Positives (leur concentration sérique augmente en cas d'inflammation)
 - Fibrinogène (protéines totales plasmatiques – protéines totales sériques)
 - Γ-globulines (test au glutal, marqueur de l'inflammation chronique)

- Serum-Amyloid-A (SAA)
- α -anti-trypsine
- Et depuis peu : l'Haptoglobine (Hp)

Un nouveau test rapide est désormais disponible afin de pouvoir mesurer en 10 min la concentration sanguine en haptoglobine des animaux sur le terrain.

Qu'est-ce que l'haptoglobine ?

L'haptoglobine est une protéine majeure marqueur de l'inflammation aigüe (APP) chez le bovin qui augmente de façon significative après l'initiation d'un processus infectieux, inflammatoire, lors de dégâts tissulaires, de stress (Murray et al, 2014), de surcharge hépatique (Molmy, 2018) ou d'un transport long. Tous ces stimuli peuvent potentiellement avoir un impact négatif sur la spécificité de cette protéine (Abdallah et al, 2016). Il a déjà été démontré que l'Hp était une aide non négligeable au diagnostic de certaines pathologies mais aussi un moyen de juger de l'efficacité d'un traitement mis en place sur un bovin (Eckersall et al, 2010).

Elle est constituée de deux dimères $\alpha\beta$ reliées par des ponts disulfures :

- chaîne α légère (20kDa)
- chaîne β lourde (35kDa) (Molmy, 2018)

Sa concentration chez les bovins sains se situe en dessous de 20 (Eckersall et al, 2010) à 70 $\mu\text{g/ml}$ (Humblet et al, 2019) et peut augmenter jusqu'à $>2000 \mu\text{g/ml}$ (Eckersall et al, 2010) en 24 à 48h suite à une stimulation par les cytokines pro-inflammatoires. Dans ce cas, la concentration sérique augmente en lien avec la sévérité de la maladie (Joshi et al, 2018).

En effet, lors d'infections artificielles, le taux d'Hp semble assez bien corrélé avec l'intensité des signes cliniques et l'étendue des lésions tissulaires (Houffschmitt et al, 2003).

Un stimulus inflammatoire important initie une augmentation de la concentration sérique en APP et celle-ci reste élevée jusqu'à 15 jours (Knapp et Guyot, 2016) tant que le stimulus reste présent (Joshi et al, 2018). Elle diminue ensuite rapidement à la disparition du stimulus (Eckersall et al, 2010), à savoir que la demi-vie de l'Hp est de 45h (Smith et al, 2010) à 5 jours (Houffschmitt et al, 2003) selon les sources.

Chez les bovins, l'augmentation de la concentration en haptoglobine peut faire l'objet de variations individuelles ; certaines vaches ayant une réponse en APP plus forte que d'autres (Humblet et al, 2005).

On considère que l'haptoglobine est la protéine marqueur de l'inflammation aigüe la plus intéressante chez le bovin pour plusieurs raisons :

- ses valeurs basales sont très faibles voire indétectables (Humblet et al, 2005)
- son augmentation est précoce (en 12 -24h) et marquée ($\times 1000$) (Humblet et al, 2005)
- elle n'est pas influencée par le sexe, l'âge, la génétique (Humblet et al, 2005), la lactation ou la gestation (Nazifi et al, 2008).
- son niveau de réponse est fonction de l'étendue et de la sévérité des lésions (Skinner et al,

1991)

- elle a une sensibilité plus grande que le SAA ou le fibrinogène pour détecter les pathologies respiratoires, par exemple (Murray et al, 2014)
- sa réponse est plus prononcée et plus longue face à l'infection (Murray et al, 2014)
- sa concentration diminue rapidement en réponse à un traitement efficace (Humblet et al, 2005)
- elle permet de faire la différence entre inflammation aigüe et chronique puisqu'elle n'augmente que très rarement dans le deuxième cas (Humblet et al, 2005)

Toutes ces caractéristiques confèrent à l'haptoglobine un rôle d'outil diagnostique et de suivi de traitement très utile. (Humblet et al, 2005)

❖ Quels sont ses rôles ?

- *Métabolisme de l'hémoglobine*

Une fois dans le sang, l'haptoglobine se lie à l'hémoglobine libérée des globules rouges âgés ou lors d'hémolyse dans un complexe très stable (Morimatsu et al, 1991). Elle joue le rôle de protéine suicide qui élimine l'hémoglobine (Hb) libre de la circulation pour protéger l'hôte de son activité oxydante et le rein de sa toxicité (Humblet et al, 2005) ainsi que pour recycler l'hème (Morimatsu et al, 1991). Ce complexe est éliminé par les macrophages et est ensuite dirigé vers le système réticulo-endothélial hépatique où l'hème oxygénase dégrade l'hème extrait de l'Hb en fer, bilirubine et monoxyde de carbone (Molmy, 2018). Il faut donc se méfier de la valeur de concentration en Hp lors d'hémolyse (Skinner et al, 1991).

- *Effet bactériostatique et bactéricide*

La récupération du fer, le rendant non disponible pour les bactéries, donne à l'haptoglobine un rôle bactériostatique en plus de son effet bactéricide direct (Humblet et al, 2005).

En effet, les complexes Hp-Hb incorporés dans les phagolysosomes des cellules phagocytaires sont capables de générer des radicaux libres ayant une activité microbicide directe. (Lewis et Dyer, 1999)

- *Action immunomodulatrice*

L'haptoglobine est impliquée dans la modulation de la réponse immunitaire. (Yang et al, 2003)

Elle possède de nombreuses fonctions dans les activités cellulaires et humorales des systèmes immunitaires innés et adaptatifs (Quaye et al, 2008)

- *Activité anti-oxydante*

En plus de son activité anti-oxydante via la neutralisation de l'Hb libre dans le sang, l'haptoglobine élimine aussi les métabolites relargués lors de dégradation cellulaire, aidant ainsi à prévenir les dégâts oxydatifs des tissus via l'activité peroxydase (Moisa et al, 2019).

- *Activité anti-inflammatoire*

L'Hp a un rôle modulateur de l'activité des granulocytes ce qui lui confère un rôle bénéfique lors d'inflammation aigüe en diminuant la réponse inflammatoire retardée pouvant être délétère pour l'hôte (Alsaad et al, 2011).

❖ **L'haptoglobine lors d'infection et d'inflammation**

La manifestation d'une maladie infectieuse est le résultat de l'action des agents infectieux combinée à la réponse de l'hôte face à cette infection. C'est pourquoi l'étude des maladies nécessite de s'intéresser à l'agent pathogène impliqué mais aussi aux réactions des animaux en sa présence (Godson et al, 1996).

L'augmentation de la concentration en Hp fait partie de ces réactions et a été démontrée dans les maladies infectieuses respiratoires (pneumonies), digestives (entérites, réticulo-péritonite traumatique (Eckersall et al, 2010), péritonites), cardiaques (endocardites (Joshi et al, 2018)), mammaires, du système reproducteur (endométrites (Eckersall et al, 2010)), lors de pathologies du pied (Smith et al, 2010) et c'est également un marqueur des maladies du post-partum (Humblet et al, 2005).

Elle augmente cependant de façon physiologique autour du vêlage (Tableau 2)(Tothova et al, 2008) en réponse à l'inflammation de l'utérus, cruciale pour l'évacuation du fœtus, des liquides fœtaux, des lochies et des débris tissulaires après le part (Adnane et al, 2017).

Tableau 2 : Evolution de la concentration sérique en Hp chez des vaches laitières de 4 semaines avant le vêlage jusqu'à 10 semaines après (Tothova et al, 2008) :

	-4 sem	- 1sem	+1 sem	+2 sem	+3 sem	+4 sem	+5 sem	+8 sem	+10 sem
Hp (µg/ml)	60,49	83,04	346,64	106,69	26,5	172,69	32,48	32,25	31,99

L'haptoglobine est un indicateur utile des infections bactériennes, elle augmente parfois (Joshi et al, 2018) lors d'infections virales mais de façon moindre alors que les parasites intestinaux la font augmenter de façon variable. (Skinner et al, 1991)
Il existerait aussi une différence selon l'agent pathogène impliqué (Humblet et al, 2005) et on considère qu'une concentration > 200 µg/ml indique une infection débutante ou modérée et une concentration > 400 µg/ml, une infection significative (Skinner et al, 1991).

La concentration en Hp peut aussi être influencée par le niveau de prostaglandines (Alsemgeest et al, 1994) et de cortisol dans l'organisme (Joshi et al, 2018), les glucocorticoïdes augmentant la réponse des hépatocytes à l'IL-6 (Moisa et al, 2019).

Aucune étude n'a jusqu'à présent démontré l'efficacité de l'Hp en tant que facteur pronostique.

Le but de ce travail sera de déterminer si son dosage peut avoir une valeur pronostique chez le bovin, de la comparer à celle estimée par l'examen clinique afin de voir si elles diffèrent l'une de l'autre et enfin, de les comparer à l'issue réelle de l'animal pour voir si cela concorde.

❖ L'haptoglobine en péri-partum

La période péri-partum (3 semaines avant à 3 semaines après le vêlage) est la plus risquée en ce qui concerne le développement de pathologies et la mortalité chez les vaches laitières (Tothova et al, 2008) : 75% des pathologies des vaches en production arrivent pendant cette période (Pineiro et al, 2018).

Cette augmentation des risques en début de lactation est en partie liée à une dépression du système immunitaire qui rend les vaches plus sensibles aux infections (Alsemgeest et al, 1994) et à des changements métaboliques auxquels l'organisme répond par une réaction inflammatoire (Knapp et Guyot, 2016).

Ces pathologies du postpartum comprennent des maladies métaboliques et infectieuses telles que : la fièvre de lait, l'acétonémie, la dégénérescence graisseuse du foie, le déplacement de caillette, la rétention placentaire et les métrites (Alsemgeest et al, 1994). Toutes ont un impact financier important dans les exploitations laitières en diminuant les performances de reproduction, en faisant chuter la production de lait et en nécessitant bien souvent un traitement médical (Adnane et al, 2017). De plus, l'immunodépression présente durant cette période augmente aussi la sensibilité aux mammites (Tothova et al, 2008).

De nombreuses molécules inflammatoires sont synthétisées par le foie ou sont dérivées des acides gras alimentaires. Après le vêlage, la mobilisation des graisses et les corps cétoniques influencent directement l'activité inflammatoire ce qui explique le stress oxydatif, la baisse d'immunité et l'état pro-inflammatoire des vaches en post-partum.

L'inflammation exacerbée par les périodes de stress métabolique est un facteur majeur de complication des pathologies du post-partum (Knapp et Guyot, 2016).

Parmi les pathologies du post-partum, les maladies utérines ont une incidence particulièrement élevée chez les vaches laitières hautes productrices (Adnane et al, 2017) et sont considérées comme les principales causes d'infertilité (Ricci et al, 2017).

Pendant plusieurs semaines après le vêlage, l'utérus est le siège d'un cycle de contamination bactérienne, de nettoyage et de recontamination chez 80-90% des vaches (Heidarpour et al, 2012). Cette inflammation saine durant l'involution est caractérisée par une augmentation de l'expression des gènes codant pour le SAA et l'Hp dans le tissu endométrial à partir de 21

jours pré-partum (Knapp et Guyot, 2016) avec un pic à 2-3 jours post-partum pour redescendre dans les normes dans les 7-14 jours après le part quand la concentration se stabilise à peu près à 100 µg/ml (Huzzey et al, 2008).

Chez un certain nombre d'animaux, la contamination bactérienne est progressivement résolue par l'expulsion des arrières faix, la mobilisation des défenses immunitaires et l'involution de l'utérus (Heidarpour et al, 2012).

Cependant, en cas d'échec de ces mécanismes physiologiques, lorsque la croissance bactérienne dépasse les compétences du système immunitaire (Ricci et al, 2017), représentant 10-20% des cas, la contamination peut altérer les fonctions utérines physiologiques et la persistance de bactéries pathogènes dans les 3 semaines post-partum provoque une décharge vaginale (muco-) purulente caractéristique d'une métrite puerpérale. De plus, le déficit énergétique présent en début de lactation cause souvent une atonie ou une hypotonie de l'utérus et c'est une des causes principales de son retard d'involution (Heidarpour et al, 2012). Dans ce cas, la concentration en Hp reste élevée et elle sert de marqueur pour les pathologies du post-partum. (Humblet et al, 2005)

La sévérité de la contamination bactérienne de l'utérus, déterminée par le taux de croissance bactérien, est corrélée à la concentration en APP dans la circulation périphérique. Les vaches atteintes de métrite ont montré une concentration en Hp supérieure à celle des animaux sains (Heidarpour et al, 2012) entre les jours 0 et 12 de lactation (Tableau 3).

Tableau 3 : Normes de concentration en Hp chez les vaches saines comparées aux valeurs chez les vaches à métrite aux jours 3 et 6 post-partum (Huzzey et al, 2008).

	3 ^{ème} jour post-partum	6 ^{ème} jour post-partum
Vaches saines	580 ± 120 µg/ml	310 ± 80 µg/ml
Métrite modérée	Pic : 1060 ± 150 µg/ml	
Métrite sévère	Pic : 1620 ± 470 µg/ml	
	Si > 1000 µg/ml : 6,7 fois plus de chance de développer une métrite.	

La réponse inflammatoire après vêlage est plus importante chez les primipares que chez les multipares étant donné leur première rencontre avec les antigènes (Pineiro et al, 2018).

Ces études prouvent le fait qu'il y a une réaction inflammatoire qui précède les signes cliniques de métrite et que cette réaction peut être évaluée par la concentration sérique en Hp (Huzzey et al, 2008). Une détection précoce des métrites permettrait alors aux éleveurs et aux vétérinaires de mettre en place un traitement rapidement, de diminuer ainsi l'impact de l'inflammation sur les fonctions reproductives et de limiter les pertes financières qui en découlent (Adnane et al, 2017), ainsi que de mettre en place des stratégies de management et de prévention (Huzzey et al, 2018).

❖ L'haptoglobine dans les pathologies respiratoires

Les maladies respiratoires en médecine bovine (aussi appelées BRD, *Bovine Respiratory Disease*) sont les pathologies les plus courantes et les plus sévères, causant de fortes morbidité et mortalité chez les veaux (Joshi et al, 2018).

L'étiologie est multifactorielle comprenant des interactions entre l'environnement, le stress, la sensibilité de l'animal (les bovins sont plus susceptibles de développer des affections respiratoires par leurs poumons de petite taille par rapport à la taille de leur corps (Aich et al, 2009)) et les agents pathogènes (Moisa et al, 2019). Elles sont cependant souvent dues à une infection primaire virale surinfectée par des bactéries (Joshi et al, 2018).

Elles sont responsables de grosses pertes économiques dans les élevages non seulement par la perte d'animaux mais aussi par les coûts importants des traitements mis en place (Joshi et al, 2018).

L'un des plus gros enjeux est de pouvoir faire un diagnostic précoce des BRD afin d'en améliorer le pronostic (Abdallah et al, 2016).

Les BRD sont caractérisées par un déséquilibre entre les molécules pro et anti-oxydantes avec une production trop importante de ROS. Ce mécanisme a pour but de détruire les bactéries pathogènes mais provoque des lésions sévères aux cellules et aux tissus ce qui semble avoir un rôle important dans l'initiation et la maintenance des maladies respiratoires chez les jeunes veaux. On a noté une forte corrélation entre les marqueurs de stress oxydatif et les APP.

L'augmentation de l'Hp dans ces pathologies peut être une conséquence des lésions tissulaires sévères causées par l'inflammation puisque le stress oxydatif associé à l'inflammation pulmonaire sert de signal interne pour augmenter l'expression des APP dans le foie (Joshi et al, 2018).

L'évaluation de la réponse inflammatoire aigüe lors de pathologies respiratoires pourrait être une aide au diagnostic et au pronostic de ces maladies (Godson et al, 1996). On espérerait que les protéines de l'inflammation servent d'indicateur sensible lors de maladie peu sévère avec des signes cliniques modérés ce qui permettrait un diagnostic précoce, un traitement rapide et un meilleur taux de guérison.

De plus, l'augmentation concurrente des biomarqueurs de stress oxydatif et des APP peut être utile dans la différenciation des veaux sains et des veaux atteints de BRD (Joshi et al, 2018).

Dans les études qui ont été réalisées, l'Hp a montré une augmentation de concentration chez les veaux infectés par rapport aux veaux sains (Tableau 4).

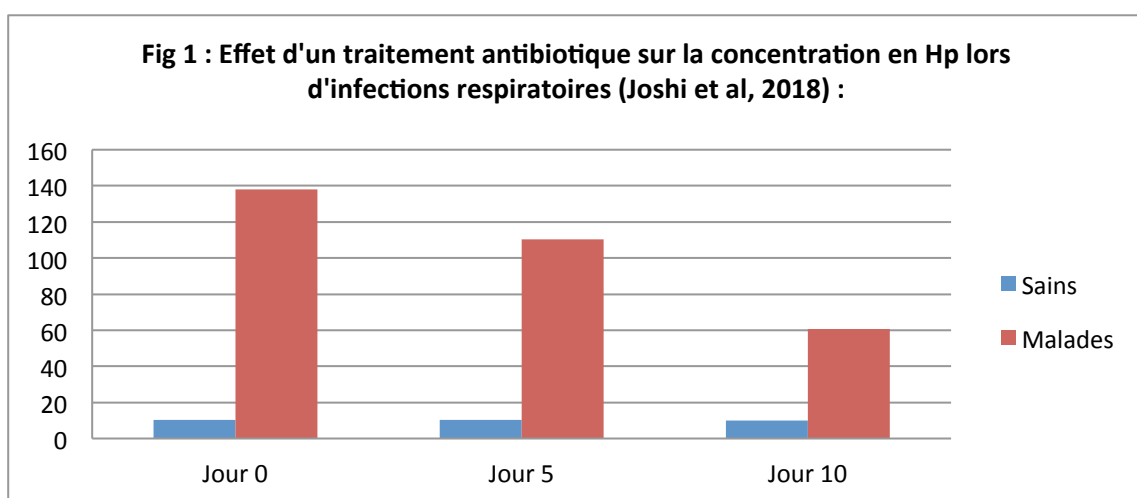
Tableau 4 : Variation de la concentration sérique en Hp et SAA entre des veaux sains et des veaux atteints de BRD (Joshi et al, 2018) :

Groupe d'animaux	Hp (ng/ml)	SAA (ng/ml)
Sains	10,17 ± 2,4	304 ± 25,69
Malades	115,4 à 163,7	725,11 à 976,74

L'Hp est donc plus sensible que le SAA et le fibrinogène (Abdallah et al, 2016) dans les pathologies respiratoires puisque sa concentration sérique augmente beaucoup même lors d'une infection faible à modérée chez les veaux (Joshi et al, 2018).

L'Hp serait donc le marqueur le plus prometteur pour les BRD avec une association positive significative chez les veaux (Moisa et al, 2019).

Les APP ont aussi une grande utilité dans le monitoring pour évaluer l'efficacité d'un traitement antibiotique lors d'infections respiratoires chez les jeunes bovins : on observe un changement significatif dans la concentration en Hp entre le 5^{ème} et le 10^{ème} jour de traitement avec un retour dans les valeurs basales au 10^{ème} jour (Fig 1).



Un score clinique plus élevé est corrélé à une infection BRD plus sévère et prolongée et est caractérisé par des changements marqués dans les marqueurs inflammatoires (APP). En effet, la concentration en Hp est fortement corrélée avec les signes cliniques, la température rectale et la perte de poids (Godson et al, 1996).

Ce lien montre l'utilité du score clinique dans la stratification de la sévérité de la maladie et/ou des signes cliniques et dans la décision de la mise en place d'un traitement (Joshi et al, 2018).

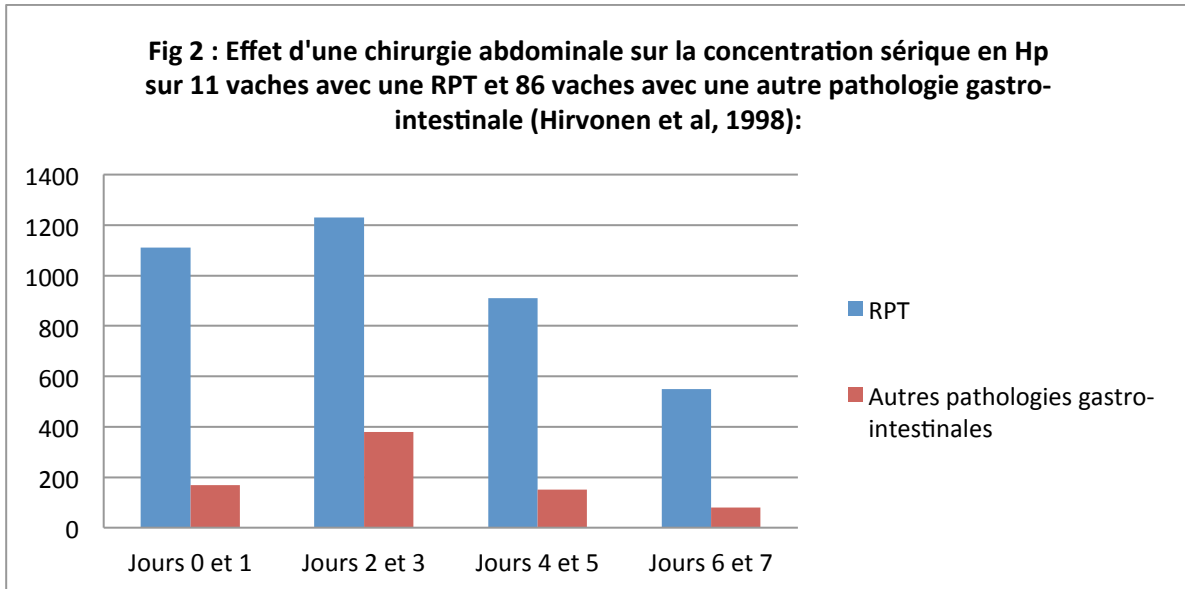
La concentration en Hp pourrait aussi avoir une valeur pronostique avec des différences significatives de concentration entre les animaux morts et ceux qui ont survécu (Tableau 5) (Godson et al, 1996). Le but est de déterminer si l'issue de la maladie peut être prédite en utilisant la concentration en Hp.

Tableau 5 : Association entre la valeur d'Hp au jour 8 et l'issue des animaux (Godson et al, 1996) :

PARAMETRE	Vivants	Morts
Haptoglobine (µg/ml)	661	2812

❖ L'haptoglobine dans les pathologies digestives

Les déplacements ou volvulus de caillette, les laparotomies en cas de réticulo-péritonite-traumatique (RPT) et les laparotomies exploratrices sont des raisons fréquentes de chirurgie abdominale chez les vaches. Une augmentation de la concentration en Hp après une telle chirurgie est normale lorsqu'elle atteint un pic à 2-3 jours post-chirurgie et diminue ensuite rapidement (Fig 2) (Hirvonen et al, 1998).



Lors de pathologies digestives, les taux les plus bas d'Hp ont été observés lors d'infection digestive et de déplacement de la caillette avec des valeurs de 600 ± 160 mg/ml (Nazifi et al, 2008).

➔ Péritonite

La péritonite est caractérisée par différents signes cliniques en fonction de la sévérité et de l'étendue de celle-ci : fièvre, douleur abdominale, toxémie, réduction de la consistance des matières fécales ou constipation. Elle arrive comme pathologie primaire ou secondaire. Lorsqu'elle est primaire, elle est le plus souvent le résultat d'une altération de la paroi du tube digestif permettant ainsi le passage de contenu dans la cavité abdominale ou moins fréquemment d'une contamination de l'extérieur via une plaie perforante au niveau de la paroi abdominale, du tractus reproducteur ou lors d'injection intra-péritonéale.

La péritonite est un processus dynamique qui commence de façon aiguë mais peut évoluer en un phénomène chronique. La concentration en Hp n'est augmentée de façon significative que lors de péritonite aiguë avec des valeurs allant de 0,71 à 1,28 mg/100ml lors de péritonite aiguë contre seulement 0,31 mg/100ml lors de péritonite chronique (Alsaad et al, 2011).

Dans les pathologies digestives aussi l'Hp peut permettre de suivre l'évolution d'un traitement. Cela a été prouvé chez des vaches charolaises lors de traitement de péritonite post-

partum. La concentration en Hp diminue en 15 jours parallèlement à une évolution positive des symptômes cliniques de péritonite.

Cela peut cependant être faussé par l'administration de glucocorticoïdes et l'apport insuffisant d'énergie qui freinerait artificiellement la diminution du taux d'Hp sérique pendant le processus de guérison (Houffschmitt et al, 2003).

Tableau 6 : Evolution de la concentration en Hp lors de péritonite chez des vaches Charolaises sous traitement antibiotique et considérées comme guéries à J15 (Houffschmitt et al, 2003):

	J0	J3	J15
Haptoglobine (µg/ml)	465 ± 320	655 ± 376	226 ± 489

➔ Réticulo-péritonite-traumatique (RPT)

La concentration plasmatique en Hp est le paramètre le plus précis pour faire la différence entre la RPT et les autres pathologies digestives non-infectieuses (Koshvaghti et al, 2009). Une valeur de référence de 670 µg/ml a été proposée pour distinguer les RPT des autres affections abdominales chez la vache (Houffschmitt et al, 2003).

Après chirurgie, les vaches présentent une légère augmentation de la valeur d'Hp avant une nette diminution dans la dernière phase d'hospitalisation (Fig 2) (Hirvonen et al, 1998).

➔ Déplacement de la caillette à gauche (DGC)

Les déplacements de caillette sont des pathologies fréquentes en post-partum chez les vaches laitières. Ils provoquent une augmentation modérée de la concentration en Hp puisqu'aucune valeur ne dépasse les 500 µg/ml et seulement 3 vaches avaient une concentration > 150 µg/ml (Tableau 7) (Guzelbektes et al, 2010).

La majorité des vaches avec un déplacement de caillette à gauche (DGC) ont aussi une pathologie associée comme une lipidose hépatique, des désordres inflammatoires ou des infections bactériennes comme des mammites, métrites, rétention placentaire et pneumonies (Guzelbektes et al, 2010) qui sont plus à même de provoquer une augmentation de la concentration en Hp et pour lesquelles le facteur pronostique est plus approprié. En effet, le déplacement de la caillette à gauche n'est pas une pathologie qui tue.

➔ Volvulus de la caillette

Le volvulus de la caillette est aussi une pathologie du post-partum présente chez les vaches laitières. Il est cependant plus rare que le déplacement de caillette à gauche mais il est aussi plus grave. En effet, contrairement au DGC, le volvulus de la caillette est une pathologie urgente qui provoque une production et une libération de toxines, un état de choc et qui peut tuer une vache s'il n'est pas pris en charge rapidement.

La valeur d'Hp en tant que pronostic vital serait donc plus appropriée dans ce cas. Les vaches avec un volvulus de la caillette ont des concentrations en SAA et Hp supérieures à celles des

vaches saines (Guzelbektes et al, 2010) mais étonnamment pas plus élevées que les vaches avec un déplacement de caillette à gauche.

Tableau 7 : Valeurs d'Hp chez des vaches avec déplacement à gauche et volvulus de la caillette (Guzelbektes et al, 2010) :

	Groupe contrôle	Déplacement à gauche de la caillette	Volvulus de la caillette
Haptoglobine (µg/ml)	14 à 92	22 à 229	37 à 208

➔ Entérite

Lors d'entérite, il y a une altération de la muqueuse intestinale qui laisse alors passer les lipopolysaccharides (LPS) et provoque une forte réaction inflammatoire. En augmentant la quantité d'amidon dans la ration, on augmente de façon linéaire la concentration en LPS dans le tube digestif et donc l'intensité de la réponse inflammatoire en cas de perméabilité de la muqueuse digestive.

La quantité et la qualité des fibres alimentaires joue aussi un rôle dans la gestion de l'inflammation du tube digestif étant donné que des fibres trop dures ou non digérées auront tendance à léser la muqueuse et provoquer des réactions inflammatoires (Knapp et Guyot, 2016).

❖ L'haptoglobine lors de pathologies de la mamelle

Chez les vaches laitières, l'haptoglobine est fortement associée à la mamelle. Elle est produite en grande quantité par une mamelle enflammée (Eckersall et al, 2010) mais sa concentration n'augmente dans le sang que lors de mammites cliniques.

Il semblerait que l'Hp soit le marqueur le plus utile dans le diagnostic de la sévérité des mammites ainsi que pour leur donner une valeur pronostique (Hirvonen et al, 1998).

La concentration en Hp augmente rapidement dans le sang lors de la phase aiguë de mammite à staphylocoque chez la vache mais le taux le plus élevé d'Hp sérique a été détecté lors de mammite à E. coli (Nazifi et al, 2008).

Lors d'infection expérimentale de mamelle avec E coli, la concentration en Hp augmente déjà 12h après la première injection intra-mammaire de la bactérie et après 24h, la concentration était environ 10x plus élevée que la valeur d'origine. La valeur maximale était de 1820µg/ml 72h après l'injection. Pour ce type de pathologies, l'Hp est utile comme marqueur inflammatoire 2 à 5 jours après l'infection (Salonen et al, 1996).

❖ L'haptoglobine en néonatal

Le fait d'avoir une concentration sérique en Hp élevée dans la première semaine de vie augmente le risque de maladie et donc de traitement dans les semaines qui suivent (Murray et al, 2014). Une concentration supérieure ou égale à 130µg/ml d'Hp est significativement prédictive d'un traitement pour n'importe quelle maladie. Pour chaque g/l d'augmentation supplémentaire, la chance de traitement augmente de 7,6% (Murray et al, 2014).

Il est possible qu'un vêlage difficile entraîne des dégâts tissulaires chez les veaux nouveau-nés et donc une augmentation en Hp mais cette augmentation pourrait aussi être due à une infection bactérienne ou virale in-utero (Murray et al, 2014).

En effet, la plus forte concentration en Hp trouvée chez un veau mort-né était de 1800µg/ml (Jawor et al, 2016) ce qui contredit ce que Alsemgeest et al, 1994 disait à savoir que la production de cette protéine n'était pas complètement développée chez les veaux nouveau-nés.

Les valeurs d'Hp chez les veaux mort-nés sont différentes en fonction de la cause de la mort (Tableau 8).

Tableau 8 : Valeurs de concentration sérique en Hp chez les veaux mort-nés en fonction de la cause de la mort (Jawor et al, 2016) :

	Infection bactérienne	Infection virale/parasitaire	Trauma	Inconnue
Haptoglobine (µg/ml)	146,7	5,1	13,3	16,3

❖ Valeur pronostique de l'Hp

Les processus inflammatoires aigus sont généralement réversibles comparé aux processus chroniques dont le pronostic est pauvre (Alsemgeest et al, 1994). Le ratio Hp/SAA est un bon paramètre pour distinguer une inflammation aiguë d'une inflammation chronique. Cependant, les pathologies sont rarement uniquement aiguë ou chronique mais souvent un mélange des deux (Alsemgeest et al, 1994). On parle alors d'une pathologie évolutive : des accès aigus sur un fond de pathologie chronique.

La mesure de la réponse aiguë d'un animal face à une infection peut refléter la sévérité du processus pathologique et servir d'indicateur pronostique pour la survie de cet animal (Godson et al, 1996).

Cette corrélation pourrait donner à l'Hp une valeur pronostique de sorte qu'une valeur > 1000 µg/ml serait annonciatrice d'un mauvais pronostic (Skinner et al, 1991).

Lors de pathologies respiratoires, il s'est révélé que la concentration en Hp était corrélée à la sévérité de la pathologie mais qu'il n'est pas idéal comme marqueur prédictif pour savoir si le veau va survivre ou non à une infection bactérienne secondaire. En effet dans cette étude, aucune protéine n'a prouvé son efficacité comme marqueur pronostique lorsque des bactéries

surinfectent une atteinte virale. Seuls les taux de lactate et de glucose sanguin étaient annonciateurs de survie ou mort (Aich et al, 2009).

Matériel et méthode

Au total, 49 animaux ont fait partie de l'étude et 90 tests ont été effectués :

- 43 ont été admis à la Clinique Universitaire des Ruminants (Tableau 9)
- 6 sont des vaches de la Ferme Expérimentale et Pédagogique du Sart-Tilman

- ◆ Les 43 animaux présentés en clinique étaient âgés de 2 semaines à 9 ans, divisés en 15 mâles et 28 femelles.

33 étaient de race Blanc Bleue Belge, 7 de race Holstein, 1 de race Rouge de l'Est, 1 Blond d'Aquitaine et 1 croisé.

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des cas présentés en clinique, de leur motif d'appel, du traitement reçu et de leur issue :

	Nombre de cas	Veaux < 6 mois	Bovins > 6 mois
DIGESTIF	24	15 (6)	9 (4)
LOCOMOTEUR	7	5 (4)	2 (1)
RESPIRATOIRE	5	4 (2)	1 (1)
POST-PARTUM	2	0	2 (1)
URINAIRE	2	2 (2)	0
NEUROLOGIQUE	1	1 (1)	0
CARDIAQUE	2	0	2 (2)
Total	43	27	16
Traitement			
Chirurgical	20	13	7
Médical	23	14	9
Issue			
Vivants	19	12	7
Morts	24	15	9

Les 43 animaux ont eu systématiquement une mesure d'haptoglobine à leur arrivée en clinique.

Pour 26, ce fut la seule mesure.

Les 17 autres ont eu de 2 à 3 prises de sang en fonction de la durée de leur hospitalisation. A savoir que la dernière analyse était effectuée soit à la sortie de l'animal de clinique, soit avant son euthanasie.

3 animaux ont été exclus de l'étude :

- 1 veau Blond d'Aquitaine atteint d'une pathologie congénitale : l'axonopathie du Blond d'Aquitaine.

- 1 vache Blanc Bleue Belge pour laquelle aucun diagnostic précis n'a pu être établi.
- 1 veau BBB présenté pour mauvais état général mais pour lequel aucune pathologie n'a été diagnostiquée

- ◆ Les 6 vaches de la FePex étaient âgées de 22 mois à 7 ans, 5 de race Pie-Noire Holstein et 1 vache de race Blanc Bleue Belge. Toutes ont été testées après vêlage et ont fait l'objet de plusieurs prélèvements : de 3 à 6 en fonction des complications post-partum. Le premier test était effectué dans les 24h après le vêlage, le deuxième à 3-4 jours de lactation puis à 10 jours chez les vaches sans complication ou avant en fonction de l'état général de l'animal. 2 vaches sur les 6 ont nécessité un traitement médical à la suite d'une pathologie du post-partum et 2 autres, un traitement chirurgical.

La majorité des mesures d'haptoglobine ont été réalisées via un test rapide élaboré par le laboratoire BioX Diagnostics situé à Rochefort en Belgique : SmartStrips Haptoglobine®. Les échantillons de sang ont alors été prélevés dans des tubes héparinés.

Le test se réalise sur sang complet : 10µl sont prélevés à la pipette et mélangés à un premier réactif.

De ce mélange, on retire de nouveau 10µl ajoutés à un second réactif.

Une tigelette est alors trempée dans cette deuxième solution durant 10 +/- 1 min.

Après ce laps de temps, la tigelette est lue à l'aide d'une application sur iPhone (Fig 3) qui convertit l'image scannée en une valeur chiffrée de concentration en µg/ml d'haptoglobine comprise entre < 30µg/ml à >1000µg/ml (Fig 4).



Fig 3 : Lecture de la tigelette à l'aide de l'application

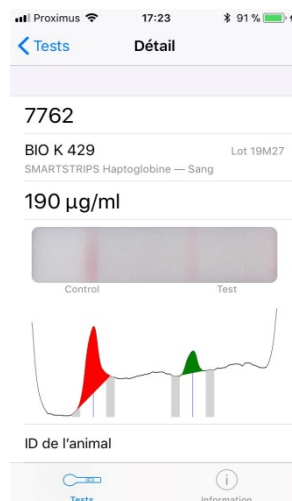


Fig 4 : Résultat obtenu

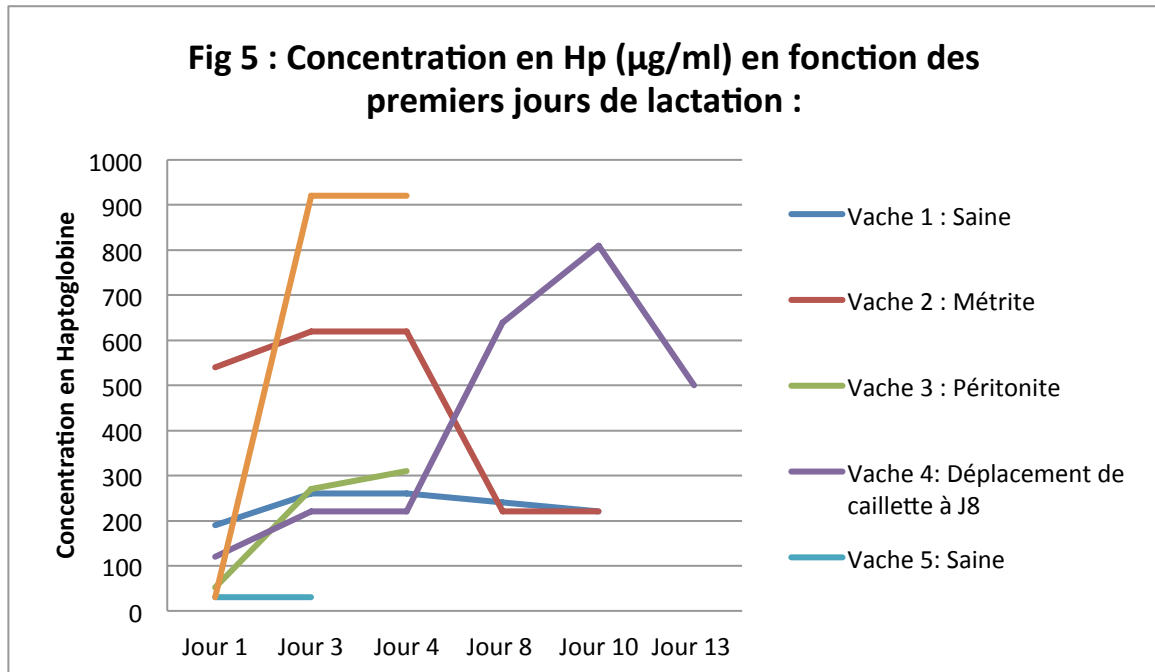
6 analyses ont cependant été réalisées au laboratoire Synlab par manque de test à un moment donné.

Résultats

❖ Pathologies du post-partum chez les vaches de la FePex et en clinique :

En pratique, lors des tests réalisés sur les vaches de la Fepex.

Sur les 6 vaches testées au moment du vêlage, 4 ont développé une pathologie du post-partum et 2 ont eu une involution saine (Fig 5).



On observe chez 3 des 4 vaches à problème (3, 4 et 6), une augmentation de la concentration en Hp après le pic (2-3 jours). La 4^{ème} vache ayant présenté une pathologie commence avec des valeurs élevées qui diminuent progressivement.

2 vaches ont nécessité une intervention chirurgicale :

- 1 génisse Pie-rouge ayant vêlé par césarienne en raison d'une dystocie qui a ensuite développé un déplacement de caillette à gauche à 8 jours de lactation. Après la chirurgie, la concentration en Hp a continué d'augmenter jusqu'au jour 10 avant de diminuer. Ces valeurs coïncident avec la théorie (Hirvonen et al, 1998).

-1 vache BBB qui a montré des signes de péritonite 3 jours après la césarienne : abattement, anorexie et hyperthermie.

Elle a subi une laparotomie au 4^{ème} jour et la décision de l'euthanasier a été prise.

Etant donné les valeurs relativement basses en Hp et le caractère aigu de la pathologie, nous pouvons nous demander si l'euthanasie était nécessaire ou si un traitement antibiotique aurait pu être tenté.

Les 2 vaches saines (1 et 5), montrent des valeurs d'haptoglobine qui augmentent ou sont stables jusqu'au pic puis qui diminuent.

Les 3 vaches dont la concentration augmente après le pic suivent le modèle qui est décrit dans la littérature lors de pathologies post-partum.

Elles sont par contre toutes les 6 sous les valeurs décrites par Huzzey et al, 2008 lors de métrite mais également sous les valeurs normales pour les vaches saines.

On remarque aussi que sur les 2 vaches saines, la primipare fait une réaction plus forte que la pluripare comme le décrit Pineiro et al, 2018.

Deux vaches ont été reçues en clinique pour pathologie du post partum et elles ont montré deux évolutions très différentes :

Tableau 10 : Récapitulatif des valeurs en Hp à l'arrivée, du pronostic clinique et de l'issue des deux vaches présentées en clinique pour pathologie du post-partum :

Diagnostic	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Hémorragie utérine	130	Bon : Abattement	Euthanasie
Renversement de matrice	>1000	Réservé : FC : 100 bpm Capillaires dilatés Enophtalmie	Vivante

L'une est arrivée pour suspicion de clapier avec une valeur en Hp assez basse (130 µg/ml) mais a fini par être euthanasiée car l'éleveur ne voulait pas engager trop de frais. L'autopsie a révélé une hémorragie utérine associée à une péritonite.

Ses lésions étaient donc sévères mais la valeur d'Hp ainsi que l'examen clinique présageaient un bon pronostic.

La seconde est arrivée pour un renversement de matrice à la suite d'un avortement à 7 mois de gestation. Sa concentration en Hp était très élevée (> 1000 µg/ml) mais il est fort probable qu'elle ait été provoquée par l'avortement et non par le renversement de matrice survenu moins de 24h avant son arrivée. Cette dernière est sortie de clinique rapidement, sans complications contrairement à ce que pouvait laisser présager sa concentration en Hp ainsi que son examen clinique.

❖ **Problèmes respiratoires :**

Au total, 5 animaux ont été présentés à la clinique pour pathologie respiratoire, 4 veaux et une vache (Tableau 10).

Tableau 11 : Récapitulatif du nombre d'animaux présentés pour pathologies respiratoires, de leur diagnostic, de leur valeur en Hp à l'arrivée et de leur issue :

	Nombre	Pathologie	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Veaux < 6 mois	4	Paralysée laryngée	91 µg/ml	Bon	Euthanasie
		Pneumonie bactérienne	1000 µg/ml	Réservé : Capillaires dilatés Muqueuses congestives	Vivant mais mauvais pronostic
		Pneumonie à Salmonella	36 µg/ml	Bon : 40,6°C Capillaires dilatés	Vivant
		Pneumonie à BRSV	650 µg/ml	Mauvais : FC : 132 bpm Capillaires dilatés 39,5°C	Mort
Adulte	1	Pleurésie chronique	< 30 µg/ml	Réservé : Pouls faible Capillaires dilatés	Vivant mais mauvais pronostic

Sur les 4 veaux de moins de 6 mois, 1 est mort tout seul peu de temps après son arrivée d'une infection à BRSV avec une concentration en Hp de 650 µg/ml.

1 a été euthanasié pour paralysie laryngée avec une concentration basse en Hp (91 µg/ml) ce qui s'explique car la pathologie n'était pas infectieuse et sans réaction inflammatoire importante.

1 vache et 1 veau sont rentrés dans leur exploitation après leur passage en clinique :

- Diagnostic de pneumonie chronique associée à de la pleurésie pour la vache avec une concentration en Hp < 30 µg/ml ce qui s'explique sans doute par la chronicité de la lésion qui fait que la concentration sérique en Hp n'est plus élevée mais qui rend le pronostic vital mauvais.

- Diagnostic de pneumonie bactérienne pour le veau qui se manifeste par un retard de croissance avec un taux d'haptoglobine sérique >1000µg/ml révélateur d'une infection aigüe sévère et d'un mauvais pronostic vital. Ce veau est à l'heure actuelle toujours vivant mais il accumule un retard de croissance très important et n'est pas en bon état général.

Seul 1 veau est rentré avec un bon pronostic vital. Il a été présenté en clinique comme représentant d'un problème respiratoire de troupeau et était sorti de sa phase clinique avec une

concentration en Hp basse (36 µg/ml). Une hémoculture a été réalisée et a rapporté une infection à *Salmonella dublin*.

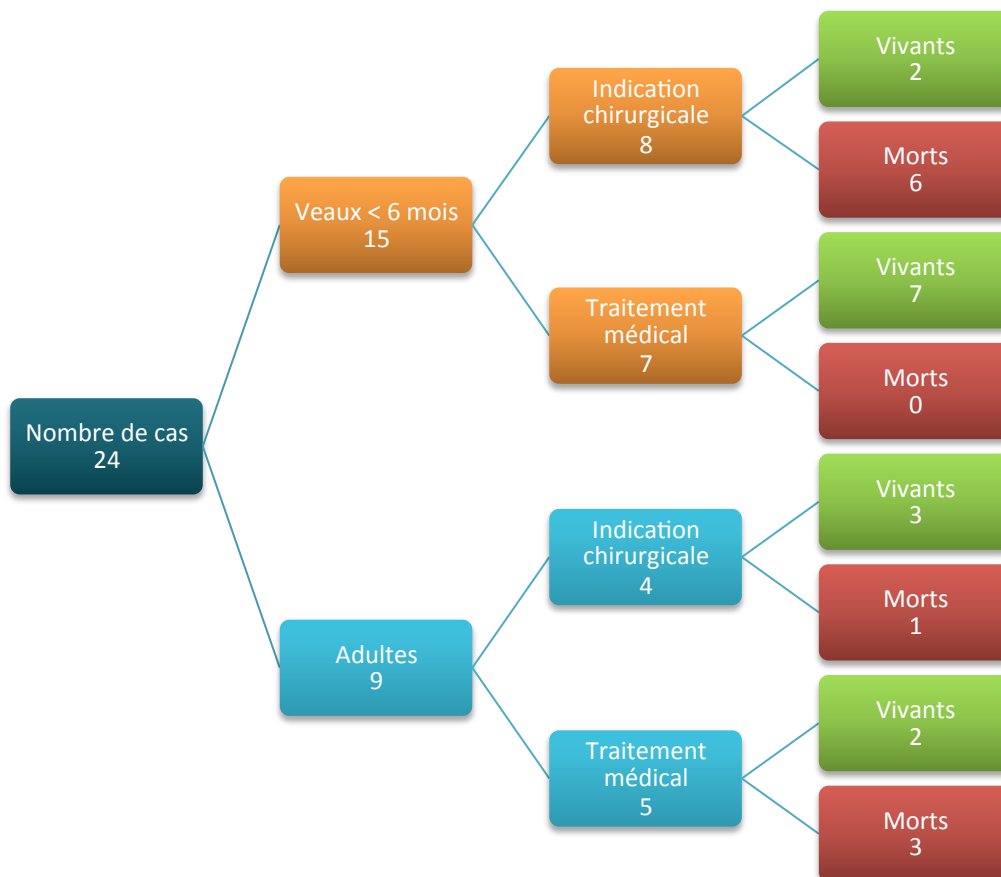
Le pronostic évalué par l'haptoglobine ne correspond pas à celui qui est donné après l'examen général pour 2 animaux sur les 5.

Dans les 2 cas, c'est le pronostic clinique qui est le plus juste.

❖ Pathologies digestives :

En pratique, voici les résultats obtenus sur les animaux référés pour pathologie digestives :

Fig 6 : Répartition des cas hospitalisés pour pathologies digestives en fonction de leur âge et du traitement nécessaire :



On peut voir que la majorité des animaux reçus pour pathologies digestives sont des veaux de moins de 6 mois dont un peu plus de la moitié nécessite une intervention chirurgicale. Les 6 veaux morts font tous partie de la catégorie « chirurgicale » alors que les 7 veaux soignés de façon médicale ont survécu.

Ces chiffres montrent déjà que le pronostic des chirurgies digestives chez les veaux n'est pas bon comparativement aux chirurgies digestives chez l'adulte (Tableau 12).

Tableau 12 : Evolution des valeurs de concentration en Hp des veaux digestifs avec indication chirurgicale mis en relation avec leur issue :

Diagnostic	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Dernière valeur Hp (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Torsion de caecum	>1000	830	Mauvais : Pouls faible FC : 160bpm	Euthanasie
Invagination	>1000	260	Réservé : Décubitus sternal Abattement	Euthanasie
Torsion de caecum	>1000	/	Bon : Abattement Muqueuses congestives	Euthanasie
Volvulus	92	71	Mauvais : FC : 124bpm Capillaires dilatés Muqueuses congestives Enophtalmie	Vivant
Invagination	>1000	/	Bon : Enophtalmie	Mort
Volvulus	170	/	Bon: Capillaires dilatés	Euthanasie
Volvulus	500	250	Mauvais : Abattement Décubitus latéral abandonné Capillaires dilatés FC : 126bpm	Vivant
Invagination	>1000	/	Bon : Enophtalmie	Euthanasie

Les 2 veaux vivants ont des valeurs en Hp à leur arrivée bien inférieures à celles des veaux morts : 92 et 500µg/ml Vs. > 1000µg/ml. Et ces valeurs diminuent durant l'hospitalisation. 5 des 6 veaux euthanasiés avaient une concentration en Hp > 1000 µg/ml à leur arrivée avec une diminution de cette valeur chez un des veaux pour qui la chirurgie digestive s'est bien passée mais qui a développé des signes neurologiques 5 jours après la chirurgie avant d'être euthanasié. L'autopsie de ce veau a révélé la présence d'une méningite.

Ces chiffres nous montrent que la concentration en haptoglobine à l'arrivée de veaux en pathologie digestive à indication chirurgicale a une valeur pronostique avec un mauvais pronostic lors de valeurs > 1000µg/ml .

En effet, sur les 8 veaux, 6 pronostics diffèrent entre l'Hp et la clinique et pour les 6, c'est l'Hp qui a le pronostic le plus juste par rapport à l'issue.

En cas de pathologies digestives non chirurgicales :

Tableau 13 : Valeurs de concentration en Hp à l'arrivée des veaux digestifs sans indication chirurgicale mis en relation avec leur issue :

Diagnostic	Valeur d'Hp à l'arrivée (µg/ml)	Valeurs d'Hp à la sortie (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Ulcère de la langue	600	1000	Bon : Abattement	Vivant
Diarrhée néonatale	740	/	Réservé : Abattement Décubitus sternal Capillaires dilatés Muqueuses congestives	Vivant
Hépatite	<60	/	Bon : Ictère	Vivant
Entérite	1000	87	Mauvais : FC : 128 bpm Capillaires dilatés Enophtalmie	Vivant
Diarrhée néonatale	48	170	Bon : Muqueuses congestives	Vivant
Entérite	<30	<30	Mauvais : Décubitus latéral abandonné FC : 140 bpm Enophtalmie	Vivant
Diarrhée néonatale	400	<30	Réservé : Abattement Décubitus sternal Muqueuses congestives	Vivant

Les concentrations en Hp sont majoritairement assez basses et inférieures aux valeurs mesurées lors de pathologies chirurgicales. Le pronostic est aussi bien meilleur avec 100% de veaux vivants.

Sur les 6 veaux,

- 2 n'ont eu qu'un seul prélèvement
- 2 ont une diminution de leur concentration en Hp lors de l'hospitalisation
- 2 ont une augmentation de leur concentration en Hp lors de l'hospitalisation

Au niveau pronostic, seulement 2 animaux ont des pronostics Hp et clinique différents, 1 est en faveur de l'Hp, l'autre, de la clinique.

Là où l'haptoglobine aide au pronostic, c'est chez le veau atteint d'une entérite arrivé avec une valeur en Hp de 1000 et reparti avec une concentration de 87. A savoir que son état général s'était aussi nettement amélioré.

Lors de pathologies digestives à indication chirurgicale chez les adultes :

Tableau 14 : Evolution des concentrations en Hp associée au pronostic clinique et à l'issue des vaches adultes hospitalisées pour pathologie digestive à indication chirurgicale :

Diagnostic	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Dernière valeur Hp (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Adhérences	420	/	Réservé Capillaires dilatés 37,7°c	Vivante
Arrêt de transit	950	<30	Mauvais : Abattement FC : 100bpm Muqueuses pâles Capillaires dilatés	Vivante
Adhérences	350	450	Réservé : Abattement 36,7°c Capillaires dilatés Enophtalmie	Euthanasie
Déplacement à gauche de la caillette	350	450	Excellent	Vivante

Lors de pathologies digestives à indication chirurgicale chez les bovins adultes, le pronostic est meilleur que chez les veaux étant donné le pourcentage de mortalité beaucoup plus bas (25% contre 75% chez les veaux).

Les valeurs pronostiques d'Hp et cliniques coïncident dans 3 cas sur 4. La vache pour laquelle les pronostics diffèrent était atteinte d'un déplacement de caillette à gauche et c'est le pronostic clinique qui est le plus juste.

Pour un cas, une vache avec des adhérences digestives, les pronostics évalués par l'Hp et la clinique étaient d'accord pour un mauvais pronostic mais après la chirurgie, la concentration en Hp a chuté, l'état général de la vache s'est beaucoup amélioré et elle est repartie vivante de la clinique.

En ce qui concerne les pathologies digestives non chirurgicales chez l'adulte,

Tableau 15 : Concentration en Hp en lien avec le pronostic clinique et l'issue des bovins adultes hospitalisés pour pathologie digestive non chirurgicale :

Diagnostic	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Dernière valeur Hp (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
RPT	<30	/	Mauvais : Abattement Pouls faible 36,5°C Enophthalmie	Euthanasie
Ulcère perforant de la caillette	320	/	Mauvais : Décubitus latéral abandonné FC : 130bpm Capillaires dilatés Enophthalmie	Euthanasie
Péritonite	630	<30	Réservé : Pouls faible Muqueuses congestives Capillaires dilatés	Vivantes
Entérite	80	/	Bon : Capillaires dilatés Muqueuses congestives	Vivantes
Abcès hépatique	>1000	/	Mauvais : Détrousse respiratoire FC > 100 bpm Muqueuses congestives Capillaires dilatés	Euthanasie

Pour les pathologies digestives non chirurgicales chez les bovins adultes, les résultats sont variables.

Dans le cas de la réticulo-péritonite traumatique, c'est sans doute la chronicité de la lésion qui fait que l'Hp n'est pas élevée, elle a déjà diminué. L'examen clinique est alors un meilleur outil pronostique que l'Hp.

A l'opposé lors d'ulcère perforant de la caillette, ce serait plutôt le caractère suraigu de la pathologie qui n'a pas permis à l'Hp d'être suffisamment élevée pour être en corrélation avec le pronostic clinique, correct et mauvais.

Dans les 3 autres cas, les pronostics Hp et cliniques sont similaires et en corrélation avec la véritable issue

❖ Problème locomoteur :

7 bovins ont été référés à la clinique pour problème locomoteur, 5 veaux et 2 adultes. Dans tous les cas, le diagnostic posé était une arthrite ou polyarthrite.

Tableau 16 : Récapitulatif des cas présentés en clinique pour arthrite en lien avec le pronostic clinique et l'issue :

Catégorie	Diagnostic	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Veaux < 6 mois	Arthrite P2-P3	>360	Mauvais : FC : 180bpm Muqueuses congestives	Vivant
	Arthrite du grasset G	<50	Mauvais : FC : 172bpm Capillaires dilatés	Euthanasie
	Arthrite du carpe D	>360	Mauvais : FC : 140bpm Muqueuses congestives 40,5°C	Mort
	Arthrite du carpe G	270	Mauvais : FC : 140bpm Muqueuses congestives 40,5°C	Euthanasie
	Arthrite du boulet antérieur G + RAC	>1000	Bon : 40,1°C	Euthanasie
	Adulte	Arthrite P2-P3	<30	Bon : Boiterie ¾ postérieur gauche
Arthrite jarret D et boulet antérieur G		>1000	Réservé : Chronicité	Réforme

De manière générale, lors de pathologies du système locomoteur, il est difficile de donner un pronostic que ce soit à l'aide de l'Hp ou de l'examen clinique.

En effet, les animaux sont souvent référés pour des arthrites qui ont déjà été traitées médicalement sans amélioration. Les lésions articulaires sont souvent chroniques et ne sont que rarement correctement reflétées dans l'examen général ou dans la concentration en Hp.

Il n'y a que lorsque l'Hp est supérieure à 1000µg/ml que son pronostic dépasse le pronostic clinique et condamne l'animal.

Et inversement, lorsque la valeur est basse et que l'examen clinique est bon, la chance de survie de l'animal est bonne.

❖ Pathologies urinaires

2 veaux ont été présentés à la clinique pour obstruction urinaire.

Tableau 17 : Evolution des valeurs d'Hp chez des veau présentés en clinique pour obstruction urinaire en lien avec le pronostic clinique et l'issue.

Diagnostic	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Dernière valeur Hp (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Obstruction urinaire + cystite	79 µg/ml	970 µg/ml	Bon : Muqueuses congestives Capillaires dilatés	Euthanasie
Obstruction urinaire haute	>1000 µg/ml	/	Bon : Abattement	Euthanasie

L'un est arrivé avec une valeur assez basse en Hp (79 µg/ml), une urétrostomie a été réalisée mais l'état du veau s'est dégradé ensuite avec présence d'un uropéritoine, d'une cystite et d'une urétrite fibrineuse (diagnostiqués à l'autopsie). Sa concentration en Hp est montée à 970µg/ml avant l'euthanasie.

Le deuxième avait une valeur en Hp très élevée à l'arrivée alors que son examen général ne montrait rien de particulièrement inquiétant. Il a été euthanasié le jour même après des radiographies qui ont révélé de nombreux calculs à la sortie de la vessie car aucune option chirurgicale n'était envisageable.

Dans ces deux cas, l'utilisation de l'Hp est assez fiable comme outil pronostique lors de pathologies urinaires. En effet, le premier veau n'avait pas un mauvais pronostic à son arrivée mais celui-ci s'est assombri après la chirurgie lors du développement de l'uropéritoine et de l'urétrite.

Pour le deuxième veau, la valeur d'Hp à l'arrivée était un bon présage de son issue avant même la réalisation des radiographies.

❖ Pathologies neurologiques

Lors de l'étude, 2 veaux ont été présentés pour problème neurologique. 1 seul a été retenu car il présentait une pathologie infectieuse contrairement au deuxième qui était atteint d'une pathologie congénitale.

Tableau 18 : Concentration en Hp, pronostic clinique et issue du veau présenté pour problème neurologique.

Diagnostic	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Méningite	150 µg/ml	Mauvais : Abattement Décubitus sternal 36,3°C Pouls faible Capillaires dilatés Muqueuses congestives	Euthanasie

La valeur relativement basse de l'Hp dans ce cas peut être expliquée par le fait que l'infection et l'inflammation sont retenues par les méninges. En effet, au niveau de l'examen général, en plus des signes nerveux, les paramètres sont fortement modifiés et donnent un mauvais pronostic vital contrairement à la valeur de concentration en Hp.

❖ Pathologies cardiaques

2 vaches ont été référées en clinique pour mauvais état général avec un souhait de faire des examens complémentaires pour poser un diagnostic.

Dans les 2 cas, c'est une pathologie cardiaque qui a été retenue.

Tableau 19 : Valeurs de concentration en Hp, pronostic clinique et issue des animaux hospitalisés pour pathologie cardiaque :

Diagnostic	Valeur Hp à l'arrivée (µg/ml)	Valeur Hp à la sortie (µg/ml)	Pronostic clinique	Issue
Péricardite	970 µg/ml	<30 µg/ml	Mauvais : FC : 100 bpm Capillaires dilatés Muqueuses congestives Enophtalmie	Réforme
Endocardite	>1000 µg/ml	/	Réservé : Capillaires dilatés Enophtalmie	Réforme

Pour les 2 vaches, le pronostic qu'il soit donné par la valeur en Hp ou par la clinique était en relation avec l'issue des animaux. En effet, ils sont tous les deux repartis vivants mais avec une réforme prévue rapidement étant donné le mauvais pronostic vital de ces pathologies.

Statistiques :

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel Rcomander.

Il a d'abord fallu savoir si les valeurs d'Hp suivaient une loi normale ou pas :

Test de normalité :

Shapiro-Wilk dans lequel H0 tel que les valeurs suivent une loi normale.

Pour l'Hp, la p valeur est de 0,0000006529 < 0,05 ce qui rejette H0

On conclut que les valeurs d'Hp ne suivent pas une loi normale : la moyenne est différente de la médiane.

Le même test a été réalisé pour les valeurs de fibrinogène mesurées à l'arrivée des animaux en clinique :

Pour le fibrinogène, la p valeur est de 0,1588 > 0,05 donc on accepte H0 tel que les valeurs

suivent une loi normale.

Les valeurs de fibrinogène suivent une loi normale : la moyenne est semblable à la médiane.

Nous nous sommes ensuite posé la question de savoir si les valeurs d'Hp et de fibrinogène évoluaient dans le même sens. Pour ce faire, nous avons utilisé le test Spearman avec H_0 tel qu'il n'y a pas de corrélation entre les 2 paramètres.

La p valeur obtenue est $0,01294 < 0,05$ donc rejette H_0 tel qu'il n'y a pas de corrélation entre les valeurs donc le fibrinogène et l'haptoglobine sont des paramètres corrélés.

Le coefficient de corrélation étant de $0,3760911$, la relation est positive, quand l'haptoglobine augmente, le fibrinogène augmente aussi.

La question principale était : y a-t-il une relation entre la valeur d'Hp à l'arrivée de l'animal en clinique et son issue vitale ?

Pour savoir si il y a une relation entre la valeur d'haptoglobine et le fait que l'animal soit mort ou vivant on utilise le test de Wilcoxon avec H_0 tel que la différence entre les deux paramètres est significative.

L'haptoglobine ne suivant pas une loi normale, on compare donc les médianes des deux paramètres puisqu'on ne peut pas comparer les moyennes.

Les valeurs médianes des animaux vivants et des animaux morts sont de 360 et 640 respectivement.

La p valeur étant de $0,07867$, elle est $> 0,05$ et donc on rejette H_0 tel que la différence est significative.

On en conclut donc que la différence des deux médianes n'est pas significative et donc que la valeur d'Hp à l'arrivée des animaux en clinique n'aurait pas d'incidence sur le fait que l'animal vive ou meure.

Cependant, la p valeur est assez proche de $0,05$ et étant donné que la fourchette de concentrations en Hp n'est comprise qu'entre 30 et 1000, les valeurs 360 et 640 semblent quand même assez différentes l'une de l'autre et montreraient une certaine tendance selon laquelle la valeur d'Hp mesurée à l'arrivée des animaux aiderait à établir un pronostic assez fiable.

Discussion :

Tous ces résultats nous montrent que de manière générale, mais non significative au vu des statistiques chiffrées, la mesure de la concentration en Hp apporte une valeur pronostique assez juste.

En considérant que des valeurs d'Hp :

- $> 30 \mu\text{g/ml}$ = pronostic excellent

- $30 - 200 \mu\text{g/ml}$ = bon

- $200 - 800 \mu\text{g/ml}$ = réservé

- $> 800 \mu\text{g/ml}$ = mauvais

Par rapport au pronostic évalué cliniquement :

- 13 tests Hp/41 correspondent à l'issue estimée par l'examen général ainsi qu'à l'issue réelle.
- 13 tests donnent un pronostic plus juste que l'examen général
- 10 tests donnent un pronostic moins juste que celui estimé cliniquement.
- 5 tests donnent le même pronostic que la clinique mais celui-ci ne correspond pas à l'issue réelle.

On remarque que lorsqu'il y a un désaccord entre le pronostic donné par l'Hp et la clinique, c'est la valeur d'Hp qui est le plus souvent juste et particulièrement dans les pathologies digestives à indication chirurgicale et lors d'obstruction urinaire chez les veaux. Au contraire des pathologies du système locomoteur et neurologique pour lesquelles l'examen clinique est plus fiable que l'Hp comme outil pronostique.

Nous pouvons aussi observer qu'il n'y a pas que la première valeur d'Hp qui compte pour le pronostic vital mais que l'évolution des valeurs au fil de l'hospitalisation peut aussi être intéressante.

Tableau 20 : Evolution des valeurs de concentration en Hp en rapport avec l'issue des animaux :

	Valeurs Hp à l'arrivée (µg/ml)	Dernière valeur Hp (µg/ml)	Issue
Diminutions	1000	87	Vivant
	970	30	Réforme
	92	71	Vivant
	1000	260	Euthanasie
	1000	61	Euthanasie
	950	30	Vivant
	630	30	Vivant
	400	30	Vivant
	500	250	Vivant
Stabilité	30	30	Vivant
	30	30	Vivant
	350	400	Vivant
	900	850	Euthanasie
Augmentation	48	170	Vivant
	600	1000	Vivant
	79	970	Euthanasie

Dans le cas des diminutions :

- Tous les animaux redescendus dans la norme (4/9) sont repartis vivants malgré une pour qui la réforme était conseillée en raison d'une pleurésie chronique,
- 2 avaient une diminution moins marquée mais des valeurs originales étaient moins élevées. -
- les 2 qui ont été euthanasiés, étaient redescendus dans des valeurs basses mais pas dans les normes physiologiques (260 et 61 µg/ml).

En cas de stabilité dans les valeurs :

- 3 sur 4 sont repartis vivants avec des valeurs stables dans les normes ou légèrement augmentées
- le seul à avoir été euthanasié est resté stables dans des valeurs élevées.

Lors d'augmentation de la concentration en Hp :

- les 2 animaux pour qui l'augmentation est modérée sont vivants
- le 3^{ème}, pour qui l'augmentation est importante a été euthanasié.

De manière générale, ces évolutions vont dans le sens de l'issue de l'animal et permettent donc de modifier le pronostic en fonction de la dynamique des concentrations en Hp.

A noter que de manière générale, l'examen clinique suit la même évolution mais l'avantage de l'Hp est de donner une valeur chiffrée à ces pronostics.

Lors de l'étude statistique, nous avons aussi étudié la corrélation entre la concentration en Hp et la mesure du fibrinogène réalisée systématiquement en clinique. Les résultats montrent que ces deux mesure sont positivement corrélées ce qui renforce l'idée que l'Hp peut servir d'outil pronostic.

En effet, étant donné l'utilité du fibrinogène pour évaluer le statut inflammatoire d'un animal, souvent en relation avec son issue vitale, le fait que ces deux mesures soient liées donne à l'Hp une crédibilité supplémentaire.

Conclusions et perspectives :

Les protéines de la phase aigüe de l'inflammation et particulièrement l'haptoglobine chez les bovins, doivent être utilisées de façon plus régulière en médecine vétérinaire comme aide au diagnostic et afin d'affiner le pronostic de certaines pathologies.

En effet, même si souvent le pronostic Hp est égal au pronostic clinique, il y a plus souvent des erreurs dans le pronostic clinique que dans l'interprétation des concentrations en Hp.

En plus de cela, l'Hp permet de donner une valeur chiffrée au pronostic, plus concrète que l'appréciation subjective de l'examen clinique, et qui pourrait parfois aider le vétérinaire de terrain à convaincre son client, éleveur, qu'il vaut mieux soulager les souffrances d'un animal plutôt que d'engager des frais inutiles dans un traitement perdu d'avance.

Ces valeurs précises sont d'autant plus utile pour suivre l'évolution d'un cas de façon rigoureuse et pouvoir décider de son issue en fonction de la tendance que suivent les valeurs d'Hp au fil des jours.

Une utilisation plus systématique permettrait d'améliorer le suivi sanitaire des animaux d'élevage, de détecter des maladies subcliniques ou des pathologies avant même l'apparition des signes cliniques et de vérifier l'efficacité d'un traitement après sa mise en place.

L'haptoglobine a un réel potentiel pronostic, surtout dans les pathologies digestives chirurgicales chez les veaux et lors de pathologies urinaires mais des études supplémentaires sur un nombre plus importants d'animaux doivent être poursuivies pour pouvoir tirer plus de conclusions.

Bibliographie :

1. Abdallah A., J. Hewson, D. Francoz, H. Selim, S. Buczinski, Systematic review of the diagnostic accuracy of Haptoglobin, Serum Amyloid A and Fibrinogen versus clinical reference standards for the diagnosis of Bovine Respiratory Disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016, 30 : 1356-1368
2. Adnane M., A. Chapwanya, R. Kaidi, K.G. Meade, C. O'Farrelly, Profiling inflammatory biomarkers in cervico-vaginal mucus (CVM) postpartum : Potential early indicators of bovine clinical endometritis ?, *Theriogenology* 103 (2017) : 117-122
3. Aich P., L.A. Babiuk, A.A. Potter, P. Griebel, Biomarkers for prediction of Bovine Respiratory Disease outcome, *Journal of Integrative Biology* (2009) Vol 13, 3
4. Alsaad K.M., Evaluation of hemogram haptoglobin and clotting factors indices in cattle affected with acute and chronic peritonitis, *Journal of Animal and Veterinary Advances* 10 (2011) : 11-17
5. Alsemgeest S.P.M., H.C. Kalsbeek, Th. Wensing, J.P. Koeman, A.M. van Ederen, E. Gruys, Concentrations of serum amyloid-A (SAA) and haptoglobin (Hp) as parameters of inflammation diseases in cattle, *Veterinary Quarterly*, 1994 (16) : 21-3
6. Brady N., E. O'Reilly, C. McComb, A. I. Macrae, P. D. Eckersall, An immunoturbidimetric assay for bovine haptoglobin, *Comparative Clinical Pathology* (2019) 28 : 21-27
7. Eckersall P.D., R.Bell, Acute phase proteins : Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine, *The Veterinary Journal* 185 (2010) 23-27
8. Godson D.L., M. Campos, S.K. Attah-Poku, M.J. Redmond, D.M. Cordeiro, M.S. Sethi, R.J. Harland, L.A. Babiuk, Serum haptoglobin as an indicator of the acute phase response in bovine respiratory disease, *Veterinary Immunology and Immunopathology* 51 (1996) : 277-292
9. Guzelbektes H., I. Sen, M. Ok, P.D. Constable, M. Boydak, A. Coskun, Serum Amyloid A and Haptoglobin concentrations and liver fat percentage in lactating dairy cows with abomasal displacement, *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2010), 24 : 213-219
10. Heidarpour M., M. Mohri, A.H. Fallah-Rad, F. Dehghan Shahreza, M. Mohammadi, Acute-phase protein concentration and metabolic status affect the outcome of treatment in cows with clinical and subclinical endometritis, *Veterinary Record*, September 1, 2012
11. Hirvonen J., S. Pyorala, Acute-phase response in dairy cows with surgically-treated abdominal disorders, *The Veterinary Journal* (1998), 155 : 53-61
12. Houffschmitt P., P. Lebreton, J-L. Laurent, L'haptoglobine : un bon marqueur de l'inflammation chez les bovins, *Le Point Vétérinaire*, 232 (2003)
13. Humblet M-F., J-M. Godeau, L'haptoglobine, marqueur protéique de l'inflammation aiguë, dans l'espèce bovine, *Ann. Méd. Vét.* 2005, 149, 20-33
14. Huzzey J.M., T.F. Duffield, S.J. LeBlanc, D.M. Veira, D.M. Weary, M.A.G. von Keyserlingk, Short communication : haptoglobin as an early indicator of metritis, *J. Dairy. Sci* 92 : 621-625

15. Jawor P., T. Stefaniak, J. F. Mee, Immune and inflammatory biomarkers in cases of bovine perinatal mortality with and without infection in utero, *Journal of Dairy Science* 100 (2017) : 1408-1416
16. Joshi V., V.K. Gupta, A.G. Bhanuprakash, R.S.K. Mandal, U. Dimri, Y. Ajith, Haptoglobin and serum amyloid A as putative biomarker candidates of naturally occurring bovine respiratory disease in dairy calves, *Microbial Pathogenesis* 116 (2018) 33-37
17. Knapp E., H. Guyot, Inflammation et alimentation : des pistes intéressantes, *JNGTV* (2016)
18. Koshvaghti A., S. Nazifi, A. Vafafar, H.R. Gheisari, Evaluation of serum and milk haptoglobin in some inflammatory diseases of cattle, *Int. Vet. Res.* 3 (2009) : 31-36
19. Moisa S.J., S.S. Aly, T.W. Lehenbauer, W.J. Love, P.V. Rossito, A.L. Van Eenennaam, S.C. Trombetta, E.M. Bortoluzzi, L.E. Hulbert, Association of plasma haptoglobin concentration and other biomarkers with bovine respiratory disease status in pre-weaned dairy calves, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigations* (2019), Vol 3 : 40-46
20. Molmy M., Marqueurs d'inflammation chez les bovins : corrélation chez les mêmes animaux entre les données cliniques et l'examen post-mortem, *ENVT* 2018, 37-53
21. Morimatsu M., B. Syuto, N. Shimada, T. Fujinaga, S. Yamamoto, M. Saito, M. Naiki, Isolation and characterization of bovine haptoglobin from acute phase sera, *The Journal of Biological Chemistry* 266 (1991) : 11833-11837
22. Murray C.F., M.C. Windeyer, T.F. Duffield, D.B. Haley, D.L. Pearl, K.M. Waalderbos, K.E. Leslie, Associations of serum haptoglobin in newborn dairy calves with health, growth and mortality up to 4 months of age, *J. Dairy Sci.* 97 (2014) : 7844-7855
23. Nazifi S., Z. Esmailnezhad, M. Ansari-Lari, Evaluation of serum haptoglobin in clinically healthy cattle and cattle with inflammatory diseases in Shiraz, a tropical area in Southern Iran, *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 11 (2008) : 95-101
24. Pineiro J.M., B.T. Menichetti, A.A. Barragan, A.E. Relling, W.P. Weiss, S. Bas, G.M. Schuenemann, Associations of pre- and postpartum lying time with metabolic, inflammation and health status of lactating dairy cows, *J. Dairy Sci* 102 (2018) : 3348-3361
25. Ricci A., G. Bonizzi, G. Sarasso, S. Gallo, A. Dondo, S. Zoppi, L. Vincenti, Subclinical endometritis in beef cattle in early and late postpartum : Cytology, bacteriology, haptoglobin and test strip efficiency to evaluate the evolution of the disease, *Theriogenology* 94 (2017) : 86-93
26. Salonen S., J. Hirvonen, S. Pyorala, S. Sankari, M. Sandholm, Quantitative determination of bovine serum haptoglobin in experimentally induced *Escherichia coli* mastitis, *Veterinary Science* (1996), 60: 88-91
27. Skinner J.G., R.A. LI Brown, L. Roberts, Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions, *Veterinary Record* (1991) 128, 147-149
28. Smith B.I., J. Kauffold, L. Sherman, Serum haptoglobin concentrations in dairy cattle with lameness due to claw disorders, *The Veterinary Journal* 186 (2010) : 162-165

29. Tothova C.S., O. Nagy, H. Seidel, J. Konvicna, Z. Farkasova, G. Kovac, Acute phase proteins and variables of protein metabolism in dairy cows during the pre- and postpartal period, *Acta Vet. BRNO* (2008), 77 : 51-57