

Fait clinique

Un cas de « maladie de la hyène » associé à un déséquilibre endocrinien affectant un seul individu d'une paire de génisses jumelles monozygotes

E. ROMMEL*, H. BAUDET**, L. ISTASSE*, P. EVRARD***, F. LOMBA**,
J.M. BIENFAIT*

Faculté de Médecine Vétérinaire

* *Service de Nutrition Animale*

** *Service de Pathologie Médicale*

*** *Service d'Analyse des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Rue des Vétérinaires 45, B-1070 Bruxelles

RESUME

Un cas de « maladie de la hyène » a été observé chez un seul individu d'une paire de génisses jumelles monozygotes, obtenues par section d'un seul embryon et transplantation simultanée des deux moitiés dans la même mère porteuse. Les animaux étaient maintenus dans les mêmes conditions d'élevage et d'alimentation. Les concentrations plasmatiques en minéraux, oligo-éléments et phosphatases alcalines n'ont pas permis de différencier les animaux. Les profils d'hormone de croissance (bGH) et les concentrations plasmatiques en insuline se sont avérées comparables bien que les teneurs en somatomédine-C (insulin like growth factor 1) (IGF-1) étaient significativement inférieures chez l'individu malade. Une répartition différente des cellules somatotropes de l'adénohypophyse a également été observée.

Travail réalisé partiellement avec l'aide financière de l'I.R.S.I.A. (Institut pour l'Encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture).

Manuscrit déposé le 23/05/1988.

INTRODUCTION

La «maladie de la hyène» est une ostéopathie morphodystrophique du bovin en croissance caractérisée par un raccourcissement des os longs des segments supérieurs des membres, principalement postérieurs, conférant aux animaux atteints la silhouette et les allures rappelant celles de la hyène (Lomba et al., 1981). Depuis sa description par Parodi et Espinasse en 1975, peu de réponses ont été proposées aux multiples questions soulevées par son étiologie.

D'autre part, étant donné que cette maladie n'a pu être reproduite expérimentalement et vu son apparition sporadique, on dispose seulement d'informations provenant d'individus présentant des symptômes déjà bien prononcés. Les données antérieures au déclenchement des premiers symptômes sont particulièrement rares.

Une paire de génisses monozygotes ont été soumises à une étude concernant l'aspect endocrinologique de la période de croissance-engraissement. Au cours de la croissance, un seul des 2 animaux a présenté les symptômes caractéristiques de la maladie de la hyène.

Cet article présente les résultats de l'analyse comparative des paramètres mesurés au cours de la croissance des 2 animaux.

MATERIEL ET METHODES

Les animaux et leurs conditions d'élevage

Les observations ont porté sur 2 génisses jumelles monozygotes croisées Blanc-Bleu Belge × Pie Rouge, obtenues par section d'un seul embryon, et dont la gestation a été

assurée par la même mère porteuse. Dès leur naissance, les animaux ont été soumis à des conditions rigoureusement identiques d'habitat et d'alimentation. Les vaccinations contre les viroses respiratoires ont été pratiquées à l'âge de 6 mois, à l'aide de Rispoval RS (Smith Kline-Rit) et de Tracherine (Smith Kline-Rit). Un déparasitage régulier a été effectué à l'aide d'Ivomec (MSD). Entre le sevrage et l'abattage, les animaux ont reçu un régime identique composé de foin (39 %), de pulpes séchées (33 %), d'orge (17 %), de tourteau de soja (10 %) et d'un mélange minéral vitaminé (1 %). Ils n'ont jamais séjourné en pâture.

Mesures

Dès l'âge de 6 mois, les animaux ont été pesés chaque semaine. Au cours de la période de croissance-engraissement, chaque animal a été soumis 4 fois à une série de prises de sang réalisées à raison d'un prélèvement toutes les 20 minutes pendant 24 heures, à l'aide d'un cathéter placé la veille dans la veine jugulaire. Le sang, récolté dans des tubes héparinés a été placé à 4° C et centrifugé après 24 heures. La somatomédine C et l'insuline ont été dosées à raison de 8 et 13 échantillons/24 heures respectivement. En revanche, le dosage de la GH a été réalisé à raison de 73 échantillons/24 heures en raison du caractère épisodique de sa libération décrit par Anfinson et al. (1975). La concentration plasmatique en bGH a été mesurée par radio immuno assay (RIA) selon la méthode décrite par Closset et al. (1986). L'algorithme de détection des épisodes sécrétoires a été établi par Taylor (1987). Les dosages radio immunologiques de l'IGF-1 ont été réalisés selon la méthode décrite par Daughaday et al. (1980). Les teneurs plasmatiques en insuline ont été déterminées par RIA conformément à la méthode décrite dans Michaux et al. (1981).

Un test de séroneutralisation a été pratiqué sur le sérum des animaux afin de doser les anticorps dirigés contre le virus BVD (Bovine Viral Diarrhoea). La présence éventuelle

d'infection persistante par un virus BVD non cytopathogène a également été testée selon une méthode décrite par Dubuisson et al. (1987).

Des profils métaboliques des minéraux (calcium, phosphore, sodium, magnésium, potassium), des oligo-éléments (cuivre, zinc) et la mesure des phosphatases alcalines, vitamine A et Béta-carotène ont été réalisés au cours des 6^e, 7^e, 14^e et 19^e mois et quelques jours avant l'abattage. Les animaux étaient alors âgés de 20 mois. Les 2 génisses ont fait l'objet de mensurations à la toise et au mètre ruban de différents segments des membres, de la taille au garrot et aux hanches, à l'âge de 9, 15 et 20 mois. Les hypophyses ont été

prélevées au moment de l'abattage pour examen en microscopie photonique.

RESULTATS

Jusqu'à l'âge de 6 mois, les animaux ont présenté une croissance harmonieuse et identique. La figure 1 présente l'évolution du poids vif des animaux. Il y apparaît que vers l'âge de 250-260 jours, une différence de poids croissante s'est établie entre les animaux. Celle-ci a atteint 45 kg à 12 mois et est restée constante jusqu'à l'abattage.

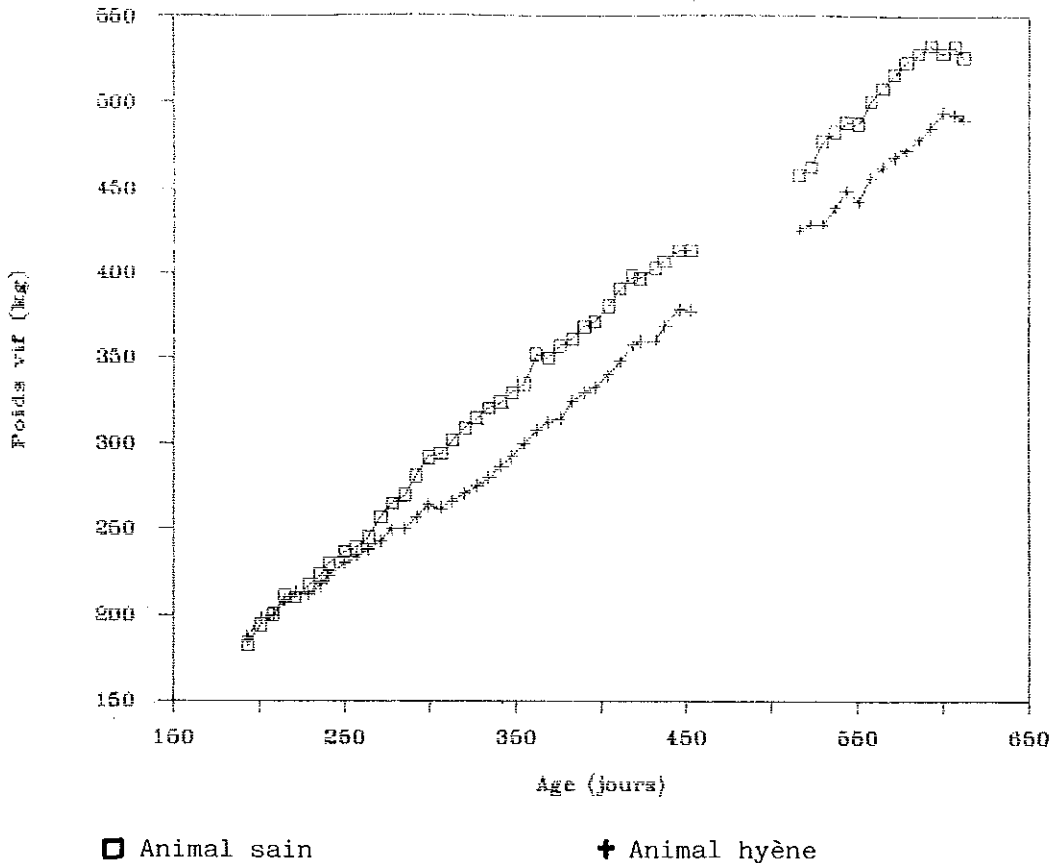


Fig. 1. — Evolution du poids vif de deux génisses jumelles monozygotes au cours de la période de croissance-engraissement

Le déficit de taille à la hanche a atteint 6 cm à l'âge de 15 mois et s'est maintenu tout au long de la période de croissance-engraissement.

Les mesures des concentrations plasmatiques en minéraux, oligo-éléments et phosphatases alcalines, ainsi que l'établissement des formules sanguines n'ont pas permis de différencier les 2 animaux (Tableau 1).

Les profils de sécrétion de bGH présentés à figure 2 montrent une grande similitude. Sur l'ensemble des 4 séries de prélèvements, le nombre moyen de pics observés par 24 heures s'élève respectivement à 3,2 et 5,0 chez l'individu normal et sa jumelle hyène. L'amplitude moyenne des pics, la surface moyenne des pics et la concentration basale moyenne ont été respectivement de 14,2 ng/ml vs 14,3 ng/ml, 762,7 vs 614,4 et

Tableau 1
Concentrations moyennes des métabolites et hormones dans le plasma des 2 génisses jumelles monozygotes (Moyennes \pm erreur standard)

	ANIMAL	
	SOIN	HYENE
Ca (mg/l)	104,1 \pm 2,28	101,1 \pm 2,28
P (mg/l)	66,2 \pm 2,86	73,6 \pm 2,19
Mg (mg/l)	22,2 \pm 0,92	22,0 \pm 0,75
Na (g/l)	3,1 \pm 0,06	3,2 \pm 0,06
K (mg/l)	149,0 \pm 5,14	146,3 \pm 7,91
Cu (mg/l)	0,69 \pm 0,05	0,70 \pm 0,04
Zn (mg/l)	1,12 \pm 0,03	1,18 \pm 0,09
Vit. A (mg/l)	0,36 \pm 0,03	0,40 \pm 0,06
B-carotène (mg/l)	0,26 \pm 0,03	0,30 \pm 0,00
Phosphatase alcaline (mu/ml)	33,6 \pm 11,37	32,0 \pm 11,26
Hormone de croissance (conc. basale) (ng/ml)	2,7 \pm 1,05	3,0 \pm 0,40
Somatomédine C (ng/ml)	492,0 \pm 67,00	292,0 \pm 35,80
Insuline (mu/ml)	11,8 \pm 6,08	15,7 \pm 7,45

2,7 ng/ml vs 3,0 ng/ml chez la génisse saine et l'individu hyène. En revanche les teneurs plasmatiques en IGF-1 se sont avérées significativement et constamment inférieures chez l'individu hyène. Les moyennes de ces concentrations, calculées sur l'ensemble des prélèvements, s'élevèrent respectivement à 492 ng/ml et 292 ng/ml ($p < 0,05$). La concentration plasmatique moyenne en insuline s'est également révélée très semblable (11,8 uUI/ml vs 15,7 uUI/ml).

Les 2 animaux présentaient un titre en anticorps neutralisants dirigés contre le virus BVD supérieur à 64 et aucune infection persistante par ce virus n'a été décelée.

L'aspect macroscopique des hypophyses des animaux était en tout point pareil. Les coupes sagittales réalisées étaient entièrement superposables mais leur examen en microscopie photonique après coloration à l'orange G a montré

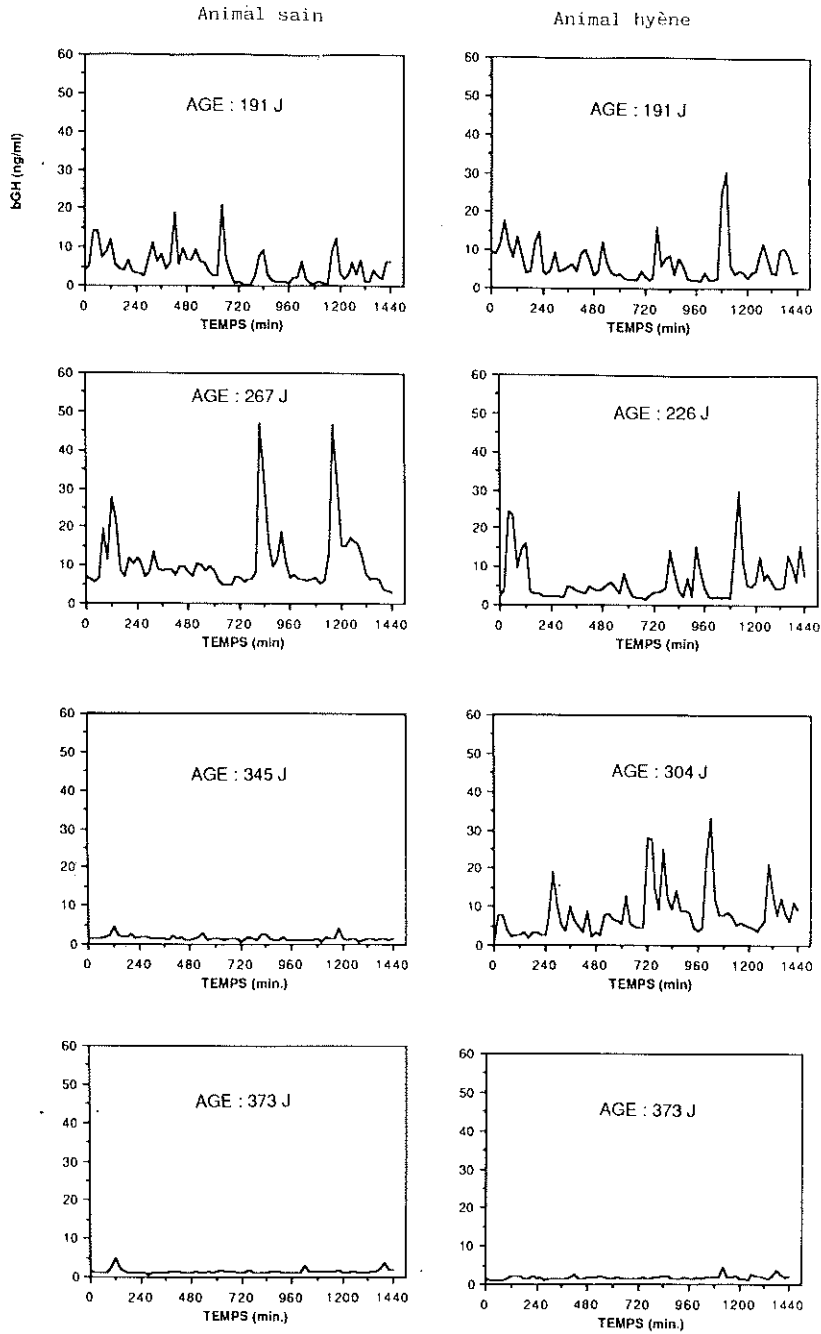


Fig. 2. — Profils de sécrétion de l'hormone de croissance chez deux génisses jumelles monozygotes soumises à la même alimentation

une forte différence dans le nombre et la distribution des cellules somatotropes de l'adénohypophyse. Celles-ci sont réparties en une zone antérieure où elles représentent 80 % des cellules chez l'individu malade vs 50 % des cellules chez l'individu sain. Dans le reste de l'adénohypophyse chez la génisse hyène, elles constituent 30 à 40 % des cellules et sont distribuées en plages irrégulières où elles présentent une nette tendance à former des acini, parfois associées à d'autres types cellulaires. En revanche, chez l'individu sain, elles ne constituent que rarement des acini et se présentent fréquemment sous forme de cellules individuelles dans des îlots ne prenant pas le colorant. Aucune lésion inflammatoire n'a été observée dans les prélèvements.

DISCUSSION

Les études concernant la maladie de la hyène ont été réalisées chez les animaux présentant déjà les symptômes caractéristiques. Etant donné qu'aucun cas de reproduction expérimentale n'a été rapporté, on ne dispose de très rares informations relatives aux analyses effectuées chez des individus ayant présenté ultérieurement les symptômes caractéristiques.

Les étiologies envisageables de la maladie de la hyène font appel à des facteurs d'ordre nutritionnel, génétique, hormonal ou infectieux. Au vu des résultats présentés par Ballarini et Maletto (1983) et des antécédents communs des 2 animaux, les facteurs nutritionnels ne peuvent être retenus. L'individu malade et sa jumelle sont nés grâce à la transplantation simultanée chez la même mère porteuse des deux moitiés d'un seul em-

bryon. Cette observation et celles de Espinasse et Parodi (1978) réfutent l'hypothèse d'une étiologie génétique.

La maladie de la hyène présente une épidémiologie à caractère enzootique. Elle peut atteindre 30 % des jeunes animaux d'une exploitation (Liberge, 1981) voire plus (Baudet, communication personnelle). L'intervention du virus BVD dans son étiologie a été suggérée par Lomba et al. (1981) faisant état de diarrhée profuse, incoercible, débiliteuse, vert noirâtre, apparue vers l'âge de 15 jours, chez les animaux ayant présenté ultérieurement des symptômes de la maladie de la hyène. La vaccination de 12 animaux âgés de quelques jours, à l'aide d'un vaccin anti-BVD vivant atténué, a provoqué 5 à 6 mois plus tard, l'apparition de la maladie chez tous les animaux (Lomba et al., 1981). Espinasse et al. (1986) ont suggéré que des lésions hypophysaires entraînant une perturbation de la production de GH, pourraient être induites par une infection, transplacentaire ou non, par le virus BVD. Cependant aucune des 2 génisses n'a été vaccinée contre le virus BVD et aucune infection persistante n'a été décelée. L'infection transplacentaire proposée par Espinasse et al. (1986) est peu probable, car les 2 jumelles ont été transplantées simultanément dans la même mère porteuse.

Les mesures effectuées avant l'apparition des premiers symptômes attestent la grande homogénéité du développement des 2 animaux. Les pesées hebdomadaires ont permis de mettre en évidence la dissociation des courbes de croissance dès l'âge de 8 à 9 mois bien que des cas de maladie de la hyène aient été décrits antérieurement chez des individus âgés de 5 à 6 mois et de 2 ans (Lomba et al.,

1981). A l'âge de 6 mois, les animaux ont présenté les profils de bGH caractéristiques décrits par Anfinson et al. (1975) et constitués d'une succession d'épisodes sécrétoires, d'apparition apparemment aléatoire au cours de la journée, et dont l'amplitude et la fréquence diminuent parallèlement à l'avancement de l'âge des animaux.

L'individu malade a présenté des concentrations plasmatiques moyennes de IGF-1 significativement inférieures à celles de sa jumelle (292 ng/ml vs 492 ng/ml) et à celles mesurées au cours de 2 séries de prélèvements chez 2 taurillons jumeaux monozygotes de même âge, nés de 2 mères porteuses différentes (488 ng/ml et 477 ng/ml). Cette hormone est sécrétée par le foie sous le contrôle de plusieurs hormones dont la bGH et l'insuline (Daughaday et al., 1976) et serait responsable des effets de la bGH dans le déroulement de la croissance (Davis et al., 1984). Ses effets sur la croissance du tissu cartilagineux ont été mis en évidence par Salmon et Daughaday (1957). En outre, l'administration d'une préparation semi-purifiée de somatomédines *in vivo* s'est révélée capable d'augmenter la longueur corporelle des souris traitées (Van Buul-Offers et Van den Brande, cités par Davis et al., 1984). Des études *in vitro* de McConaghey et Sledge (1970) et de Daughaday et al. (1976) il découle que des modifications de la concentration en insuline peuvent expliquer une diminution de la production de somatomédine associée à des concentrations normales en hormone de croissance. Les concentrations plasmatiques en insuline mesurées chez les 2 jumelles ne permettent cependant pas de retenir une telle hypothèse dans le cas de maladie de la hyène.

L'analyse histologique en microscopie photonique des 2 hypophyses a permis de mettre en évidence une différence dans le nombre et la répartition des cellules somatotropes. Les dosages radioimmunologiques de la bGH n'ont cependant pas permis de relier ces différences morphologiques à la capacité des cellules à libérer la bGH. Cette méthode ne permet pas non plus de tester la capacité de l'hormone à stimuler ses récepteurs hépatiques et à engendrer la synthèse des IGF-1. Dans l'espèce humaine, l'existence de GH biologiquement inactive a été suggérée dans un cas particulier de nanisme appelé «Laron Type Dwarfism» associant des teneurs élevées en GH à de faibles concentrations en somatomédines (Laron, 1982). Pouplard et al. (1982) ont décrit des lésions d'hypophysite lymphocytaire chez des individus atteints de maladie de la hyène. Bien qu'aucune des 2 génisses jumelles n'ait présenté ce type de lésion au moment de l'abattage, il n'est pas exclu qu'une telle image ait pu être observée, un an plus tôt, au moment de l'apparition des premiers symptômes. Au vu des antécédents et analyses relatifs à ce nouveau cas de «maladie de la hyène», l'étiologie de cette maladie semble faire appel à un dysfonctionnement de l'axe somatotrope, dont l'origine infectieuse ne peut être écartée, provoquant la libération hypophysaire de bGH immunologiquement normale et associée à une hyposécrétion d'IGF-1.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment leurs vifs remerciements au Service de Virologie et au Docteur Coignoul pour les examens histologiques et virologiques ainsi que pour leurs commentaires judicieux.

BIBLIOGRAPHIE

- ANFINSON M.S., DAVIS S.L., CHRISTIAN E., EVERSON D.D. Episodic secretion of growth hormone in steers and bulls. An analysis of frequency and magnitude of secretion spikes occurring in a 24 hour period. *Proc. Westren Sec., ASAS*, 1975, **26**, 175.
- BALLARINI G., MOLETTA S. «Maladie de la hyène» et carences minérales. *Bull. Acad. Vet. France*, 1983, **56**, 227.
- CLOSSET J., MAGHUIN-ROGISTER G., TRAN QUAN MINH, LAMBOT O., HENNEN, G. Immunological Growth Promotion of bulls by a synthetic vaccine inhibiting the endogenous somatostatin. *Proc. 32nd European Meeting of meat Research Workers*, Ghent, Augustus 24th, 1986.
- DAVIS S.L., HOSSNER K.L., OHLSON D.L. Endocrine regulation of growth in ruminants. *Proc. Sem. on beef production*, Brussels, dec. 13-14, 1984. J.F. Roche (Ireland) Ed.
- DAUGHADAY W.H., PHILLIPS L.S., MUELLER M.C. The effects of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver. *Endocrinology*, 1976, **98**, 1214.
- DAUGHADAY W.H., MARIS E.K., BLETHEN S.L. Inhibition of access of bound somatomedin to membrane receptor and immunobinding sites: A comparison of radio receptor and radio immuno assay of somatomedin in native and acid-ethanol extracted serum. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1980, **51**, 780.
- DUBUISSON J., THIRY E., THOMAS I., COIGNOUL F., BUBLOT M., VAN HEULE G., DEKEGEL D., PASTORET P-P. Infection expérimentale de taureaux par injection intratesticulaire d'une souche de Bovid herpesvirus 4 isolée d'un cas d'orchite. *Ann. Med. Vét.*, 1987, **131**, 37.
- ESPINASSE J., PARODI A.L. «Maladie de hyène», premiers résultats. *C.R. X Congrès International sur les maladies du bétail*. Mexico, 1978.
- ESPINASSE J., PARODI A.L., CONSTANTIN A., VISO M., LAVAL A. Hyena disease in cattle. *A review. Vet. Rec.*, 1986, **118**, 328.
- LARON Z. Somatomedin, insulin, growth hormone and growth: A review. *Isr. J. Med. Sci.* 1982, **18**, 823.
- LIBERGE P. La «Maladie de la hyène» chez les bovins. *Thèse Doct. Vét.*, Alfort-Créteil — France, 1981.
- LOMBA F., CHAUVAUX G., WELLEMANS, G. La «maladie de la hyène». Une séquelle d'une maladie infectieuse? *Ann. Méd. Vét.*, 1981, **125**, 5.
- Mc CONAGHEY P., SLEDGE C.B. Production of "sulfation faction" by the perfused liver. *Nature*, 1970, **225**, 1249.
- MICHAUX C., BECKERS J.F., DE FONSECA M., HANSET R. Plasma insulin level in double-muscled and conventional bulls during the first year of live. Sonderdruck aus Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie, 1981, **98**, 312.
- PARODI A., ESPINASSE, J. A propos d'une nouvelle affection bovine dénommée «Maladie de la hyène». *Rec. Med. Vet.*, 1975, **151**, 535.
- POUPLARD A., CONSTANTIN A., ESPINASSE J., DUBOIS M.P. La «Maladie de la Hyène» chez les bovins : une hypophysite d'origine autoimmune? *Bull. Acad. Vet. France*, 1982, **55**, 327.
- SALMON W.D., DAUGHADAY W.H. A hormonally controled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J. Lab. Clin. Med.*, 1957, **49**, 825.
- TAYLOR P.L. Hormone Pulse — Profile analysis. Technical Bulletin. Published by Zaristow Software West Morham. Haddington. East Lothian EH414PD, Scotland, 1987.

SUMMARY

Hormonal unbalance in Hyena Disease showed by one heifer from a set of two monozygotic twins

Hyena disease was observed in a heifer from a set of two monozygotic twins obtained from a splitted embryo transplanted in the same cow. The animals were maintained in similar experimental conditions and were offered the same diet. There were no differences between the two animals in plasma metabolites and in plasma insulin. The GH profiles were also similar but the heifer affected by hyena disease had significantly lower concentrations in insulin like growth factor 1. There were also a different repartition of the somatotrop cells in the pituitary gland.

En choisissant Iliren[®], le vétérinaire opte pour une prostaglandine synthétique puissante qui provoque une lyse rapide du corps jaune.

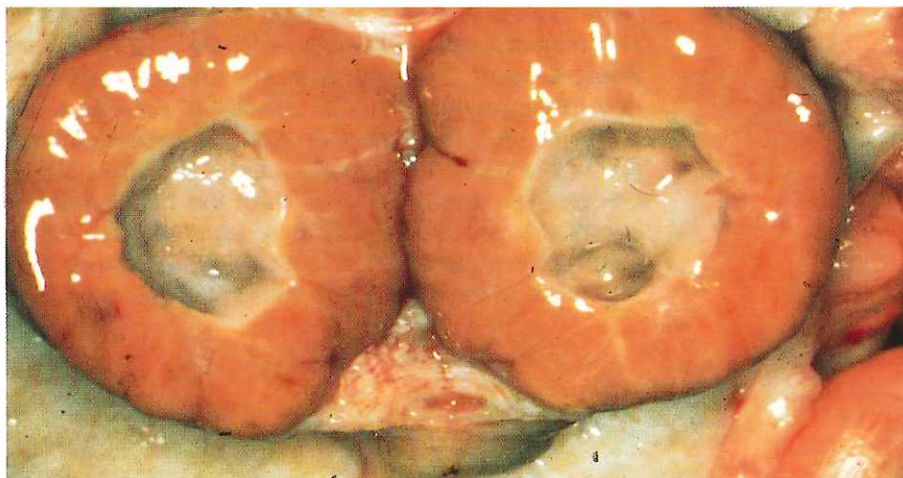


photo : kyste lutéinique

Composition : 1 ml d'Iliren contient 0,196 mg de Tiaprostate de Trometamol, soit 0,15 mg de Tiaprost.

Indications :

indications	vache	brebis	jument	truie
synchronisation de l'oestrus	5 ml	1 à 1,5 ml	3 ml	-
induction de l'avortement	5 ml	-	-	-
anoestrus dû à un corps jaune persistant	5 ml	-	3 ml	-
induction du part	5 ml	-	3 ml	2 à 4 ml
mode d'administration	S.C.	S.C.	I.M.	I.M.

Contre-indications : quand l'avortement n'est pas désiré.

Effets secondaires : - sudation chez la jument
- stimulation de la défécation et miction chez la truie.

Temps d'attente : viande : - bovin, porc, ovin : 2 jours
- équin : 4 jours
Lait : - bovin, ovin : 1 jour

Emballage : 5 flacons de 10 ml

HOECHST BELGIUM S.A.
Chaussée de Charleroi 111-113
1060 BRUXELLES



Délégué :
M. Jandrain
tél. : 081/21.30.81