

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN – KHALDOUN DE TIARET
INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE

PORJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTEUR VETERINAIRE

SOUS LE THEME

**UTILISATION DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI-
PARASITAIRES DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITE NEO-
NATALES DES VEAUX**

PRESENTE PAR :

**Mr BENAMAR MOHAMED YASSINE
AMINE**

ENCADRE PAR :

AYAD MOHAMED-

ANNEE UNIVERSITAIRE

2013 - 2014

- D E D I C A C E -

Je dédie ce mémoire à ma mère et à mon père qui m'ont toujours soutenu et encouragé.

Que Dieu les bénisse.

A mon frère et à ma sœur que j'ai toujours aimés.

A ma tante maternelle à qui je dois beaucoup et à qui je souhaite une amélioration de sa santé .

A mes amis avec lesquels je partage les joies et les peines.

A tous mes camarades dont le souvenir sera éternel.

- REMERCIEMENTS -

Je tiens à exprimer mes profondes reconnaissances à mon encadreur, Monsieur AYAD Mohamed –Amine qui a toujours répondu présent à mes différentes sollicitations et qui m' éclairé par ses judicieuses remarques .

Je remercie également tous mes professeurs. C'est auprès d'eux que j'ai acquis énormément de choses. Leur abnégation est sans pareille et sans limite pour nous.

Je remercie également tout le personnel de notre Institut.

- LISTE DES TABLEAUX -

- Tableau -1 :** Représentant la fréquence de sélection des 4 principaux agents pathogènes sur 178 prélèvements p 30.
- Tableau-2 :** Recherche de Rota-virus – Pourcentage de fèces positivesp 31.
- Tableau -3 :** Recherche de Rota-virus = répartition des animaux en fonction de l'âgep 31.
- Tableau – 4 :** Principales molécules utilisées dans le traitement des Cryptosporidiosesp 40.
- Tableau- 5 :** Principales molécules utilisées dans le traitement de la giardiasep 40.
- Tableaux- 6 :** Posologie des antibiotiques ayant une AMM dans le traitement des entérites néonatales des veauxp 41.
- Tableau -7 :** Pourcentage de souches d' E. Coli résistantes d'origine bovine.....p 47.

- LISTE DES FIGURES –

Figure - 1 : Escherichia coli	P. 12
Figure - 2 : Escherichia coli.....	P.12
Figure – 3 : Salmonelle	P.14
Figure - 4 : Salmonelle.....	P.14
Figure - 5 : Clostridium tétani.....	P.16
Figure - 6 : Clostridium botulinum.....	P.17
Figure – 7 : Clostridium perfringens	P.18
Figure – 8 : Clostridium difficile.....	P. 19
Figure – 9 : Yersinia	P. 20
Figure – 10 : Yersinia pestis.....	P. 21
Figure - 11 : CampylobacterP. 21
Figure - 12 : Cryptosporidium	P. 22
Figure - 13 : Giardia	P.23
Figure - 14 : Giardia.....	P.23
Figure - 15 : Rota-virus	P.24
Figure – 16 : Rota-virus.....	P.24
Figure - 17 : Coronavirus.....	P. 25
Figure - 18 : Coronavirus	P. 25

- LISTE DES ABREVIATIONS -

ETEC = **E**scherichia **C**oli **E**ndotoxinogène

VTEC = **E**scherichia **C**oli **V**érottoxique

CNF = **E**scherichia **C**oli **C**ytotoxique **N**écrotising **F**actor

G.E.P = **G**astro -**E**ntérite **P**aralysante

-- S O M M A I R E --

CHAPITRE I

INTRODUCTIONp.

I-RAPPEL DES AGENTS PATHOGENES ET NOTIONS GENERALES :

1) Agents bactériens :

a) Les colibacilles =

--Les Eschérichias –Coli Endotoxinogènes (ETEC).....p

--Les E. Coli Vérotoxiques (VTEC).....p

--Les E. Coli CNF1 et CNF2

b) Les Salmonellesp.

c) Autres agents bactériens :

* LE CLOSTRIDIUM :

--Le clostridium Tétanip.

--Le clostridium botulinump.

--Le clostridium perfringensp.

--Le clostridium difficile.....p.

*LE YERSINIA.....p.

*LE CAMPYLOBACTER.....p.

2) Agents parasitaires :

- a) Le genre cryptosporidiump.
- b) Le genre Giardia.....p

3) Agents viraux :

- a) Les rotavirusp.
- b) Les coronavirus.....p.
- c) Autres virusp.

II- POUVOIR PATHOGENE ET PHYSIOPATHOLOGIE

1) Agent pathogène agissant en restant dans la lumière intestinale :

- a) Escherichia coli entérotoxigènep.
- b) E. Coli Vérotoxiquep.
- c) Les Cryptosporidies (= parasite).....p.
- d) Les Giardias (= parasite).....p.

2) Les germes Intra-cellulaires :

- a) Les Salmonellosesp.

3) Les germes Entéro-Invasifs (qui traversent la barrière digestive)p.

- a) E. Coli CNF1 ET CNF2.....p.
- b) E. Coli et Gastro-Entérite-Paralysante.....p.

III - EPIDEMIOLOGIE

- 1)) Généralités.....p.
- 2) Collibacilles :.....p
- 3) Rotavirus et coronavirusp.
- 4) Cryptosporidium parvump.

CHAPITRE II

PARAMETRES PHARMACO-CINETIQUES DES ANTI-INFECTIEUX

I- BIODISPONIBILITE INTESTINALES DES ANTI-INFECTIEUX

1) Transit Gastro-intestinal de l'anti-infectieux administré par voie orale

- a) Fermeture de la gouttière oesophagienne.....P.
- b) Transit abomaso-Intestinalp.
- c) Motilité Intestinale.....p.
- 2) Passage dans l'intestin des anti-infectieux administrés par voie parentérale.....p.
- a) Elimination par la bile.....p.
- b) Sécrétion par l'entérocytep.

II - BIODISPONIBILITE SYSTEMIQUE DES ANTI-INFECTIEUX

- 1) Définitionp.
- 2) Résorption intestinale
- a) Résorption élevée.....p

- b) Résorption modéréep.
- 3) Cas d'administration en Intra-Veineux (I.V)
- 4) Cas d'administration en Intra-Musculaire (I.M) ou sous-cutané (S/C)p.

III – DISTRIBUTION DES ANTI-INFECTIEUX DANS L'ORGANISME

- 1) Les anti-infectieux à base faible
- 2) Les anti-infectieux à acide faible

IV – ELIMINATION DES ANTI-INFECTIEUX DANS L'ORGANISME

- 1) Métabolisme Hépatiquep. .
- 2) Physiologie RénaleP.

V – CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

- 1) Critère du choix de l'anti-infectieuxp.
- 2) Détermination de la posologiep.

VI- APPROCHE CRITIQUE DANS L'UTILISATION DES ANTI- INFECTIEUX DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITES NEO-NATALES

- 1) Problèmes liés à la présence d'un anti-infectieux dans le tube digestifp.
- a) Anti-infectieux et microflore intestinalep.

- b) Anti-infectieux et fonction intestinale.....p.
- c) Anti-infectieux et thérapie adjuvantes.....p.

VII – TOXICITE

- 1) Toxicité rénale p.
- 2) Toxicité neuro-musculaire et neurologiqueP
- 3) Effets divers :
 - a) OtotoxicitéP
 - b) Collapsus - Syncopep.
 - c) Cas des anti-parasitaires.....p

VIII - EVOLUTION ET AMPLEUR D'ANTIBIORESISTANCE ET CONSEQUENCES

- 1) Mécanismes d'antibiorésistancep .
 - a) Aspect Génétique de la résistancep.
 - b) Aspect Biochimique de la résistancep
- 2) Etat de l'antibiorésistance en Médecine Vétérinaire.....p.
- 3) Conséquence en Santé Publique

IX - CONCLUSION.

- CHAPITRE I -

- INTRODUCTION -

L' utilisation des anti-infectieux est une pratique courante en pathologie du veau pour le traitement des maladies néonatales .

Le choix des anti-infectieux est conditionné par l'étiologie des processus infectieux, de la localisation de l'infection.

La pathologie gastro- intestinale est très importante dans les 15 premiers jours de vie du veau , et l' entérite néonatale du veau représente un pourcentage assez important : selon une enquête réalisée en France dans la région Charolaise 17 % des veaux nés présentent des troubles diarrhéiques.

La connaissance de cette pathologie doit permettre aux praticiens de trouver les meilleures recettes thérapeutiques. Un schéma thérapeutique bien adapté permet une meilleure prise en charge de la pathologie.

Des particularités physiologiques du veau telles que la fermeture de la gouttière oesophagienne , la vidange abomasale, le transit intestinal et l'absorption des antibiotiques conditionnent l'administration orale des anti-infectieux.

Dans un premier temps nous examinerons les diverses étiologies de cette pathologie , en passant en revue les différents germes en causes .

Les germes infectieux les plus fréquemment rencontrés sont /

- Les bactéries (colibacilles, salmonelles, ..)
- Les agents parasitaires (les cryptosporidies, les giardias)
- Les virus (rotavirus , coronavirus)1

I – RAPPEL DES AGENTS PATHOGENES ET NOTIONS GENERALES

1) Agents bactériens :

a) Les colibacilles =

Théodor ESCHERICHÉ décrira en 1885 les colibacilles, d'où l'appellation « Escherichia coli ». Les E. coli les plus incriminés dans les entérites néonatales des veaux sont représentés par :

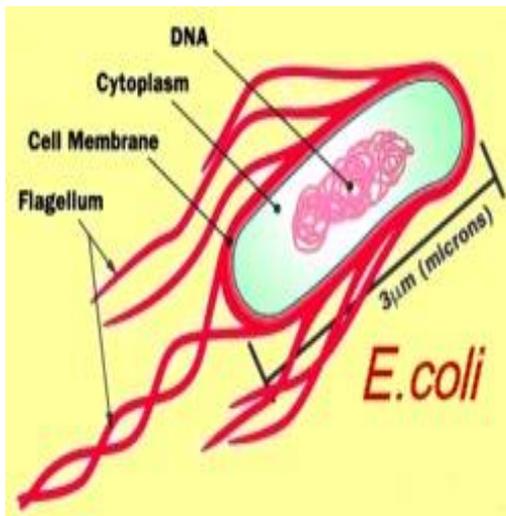


Figure 1



Figure 2

--Les Escherichias Coli Endotoxinogènes (ETEC) :

Qui produisent des enté-toxines. Elles sont responsables de diarrhée. Cette diarrhée chez les veaux est observée avec l'antigène K99. E. coli K99 n'est entéropathogène que s'il possède 2 plasmides, l'un codant pour la production de Pili de fixation, l'autre codant pour la sécrétion d'endotoxine. Ces E. coli entérotxinogènes agglutinent les Globules Rouges des animaux en présence de D. mannose. Les toxines agissent telles des hormones au niveau des entérocytes pour y déclencher une fuite électrolytique. Le traitement de formes sévères met en œuvre la réhydratation orale et éventuellement les antibiotiques ou les antiseptiques intestinaux.

--Les E. coli Vérotoxiques (VTEC) :

Qui produisent des vérotoxines : Les bovins constituent un important réservoir de cette bactérie. Le sérotype particulier E. coli O- 157 :H7 est fréquemment producteur de vérocytoxine ou vérotoxine . D'autres E. coli vérotoxiques (VTEC) autres que le 0-157 :H7 présentent des particularités biochimiques, sérologiques et morphologiques très variables, mais la production de vérotoxine est la propriété commune à ces souches . Ainsi pour détecter ces VTEC et les variantes phénotypiques de E. coli 0-157 :H7 , il faut recourir à des méthodes mettant en évidence la production de vérotoxine ou de gène codant les vérotoxines.

La période d'incubation est normalement de trois à quatre jours , mais des périodes plus ou moins longues sont observées . Le tableau clinique est varié, allant de la diarrhée bénigne jusqu' à des colites hémorragiques . Ces derniers se compliquent parfois au bout de quelques jours d'un syndrome hémolytique urémique qui peut entraîner la mort . Les vérotoxiques sont à l' origine de la destruction des cellules intestinales , surtout du colon, expliquant les épisodes de diarrhée aqueuse puisque les cellules intestinales ont perdu leur capacité d' absorption des liquides . La plupart des infections à E. Coli sont d'origine alimentaire. De manière générale , quand la viande est impliquée dans ces accidents, soit elle est insuffisamment cuite , soit elle est restée pendant une durée suffisamment longue à une température permettant la croissance de la bactérie.

Dans une étude réalisée aux U.S.A , les VTEC ont été mis en évidence chez 8,4 % de vaches laitières et 19% de génisses et veaux . Ces résultats suggèrent que les bovins constituent un réservoir pour la diffusion des VTEC. Les veaux seraient trois fois plus susceptibles d'héberger des E. coli 0-157 :H7 après sevrage qu'avant .Le nombre de bactéries nécessaire pour produire l'infection semble être bas et la maladie peut apparaître après l'ingestion de moindre bactérie .

--Les E. coli **CNF1 CNF2** Elles produisent des cytotoxines nécrosantes ; ces bactéries produisent aussi une aérobactine et résiste à l'action du complément ou au effets anti-bactériens. Elles provoquent un effet de multinucléation des cellules en culture et une réaction nécrotique = d'où le nom de **Cytotoxique Nécrotising Factor (CNF)**.

a) Les salmonelles=

Appartiennent à la famille des entérobactériaceae. Leur habitat naturel est le tissu digestif des vertébrés, avec un portage asymptomatique. La grande majorité des salmonelles dans l'espèce bovine sont insérées en deux types :

Salmonella typhimurium : Pathogène pour de nombreuses espèces animales , y compris les bovins .

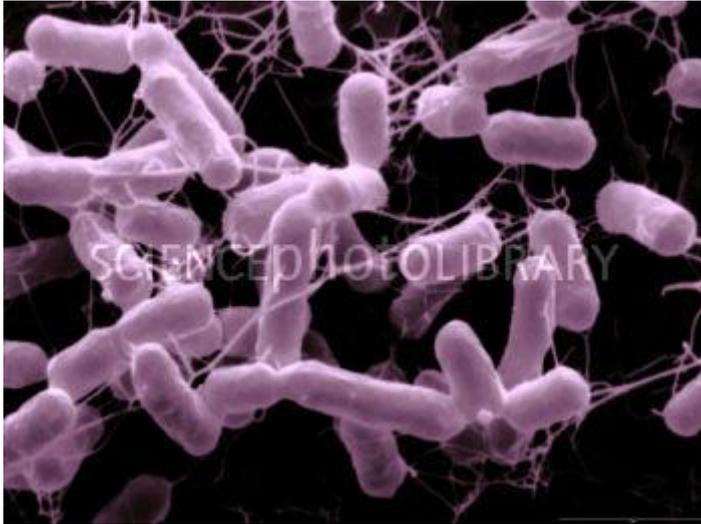


Figure 3

Salmonella Dublin =spécifique à l'espèce bovine.

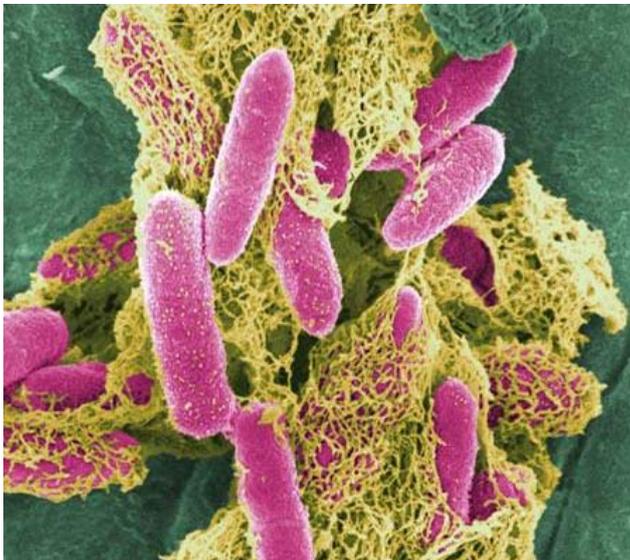


Figure 4

C'est un germe gram (-), anaérobie facultative . La maladie chez le bovin peut causer des avortements , des septicémies .La source de contamination est représentée par les excréments des animaux malades . Les porteurs sains voient leur excréation positive jusqu' à 2 ans après un épisode clinique.

Un atelier de volaille à proximité , des rongeurs , des insectes , des oiseaux , de l'eau et des aliments sont également des facteurs de contamination . Les Salmonelles ne se multiplient pas dans l'environnement , mais persistent dans l'eau (3 mois) , le fumier (1 mois) .

Dans les élevages de veaux de grains et de lait , les principaux signes cliniques sont les problèmes respiratoires , de la diarrhée , de l'abattement, de la fièvre et de la déshydratation . La maladie dure en moyenne de 2 à 3 semaines. Les taux de mortalité et de morbidité varient de 0,8 à 50 % La salmonellose à S. Dublin peut s'avérer difficile à traiter , fatale dans certains cas et représente un risque pour la santé publique .

Le Salmonelle Dublin est un sérotype adapté à l'espèce bovine. Cette bactérie peut envahir le système lymphatique et demeurer dans les nœuds lymphoïdes ; par conséquent , les bovins infectés peuvent devenir des porteurs sains et maintenir l' infection dans un troupeau en excréant la bactérie de façon sporadique . Les veaux de moins de trois mois sont les plus sensibles, et c'est dans ce groupe d' âge que l' on observe les signes cliniques les plus sévères et une sécrétion fécale plus importante .

La nécropsie demeure la méthode de choix pour le diagnostic de cette bactérie chez les veaux . L' ELISA (détection des anticorps) est surtout utilisée dans les programmes de contrôle pour dépister les troupeaux potentiellement positifs à partir d'échantillons de réservoir à lait (s'agissant d'un troupeau laitier) ou d'animaux ciblés (en cas de troupeau destiné à la boucherie) , et également pour mesurer les efforts de contrôle.

Chez un bovin qui est exposé pour la première fois à S. Dublin , la production d' anticorps spécifiques circulants peut prendre entre 5 à 7 jours . S. Dublin peut survivre dans la glande mammaire plus d' un an malgré la présence d'anticorps spécifiques contre S. Dublin (IgG) dans le sang . Chez le veau de 11 semaines et moins , la production d'anticorps est faible et lente .

Les producteurs devraient être informés du potentiel zoonotique de cette maladie et des risques associées à la consommation de lait cru ou à la fabrication de produits à base de lait . Ils devraient prendre des mesures d'hygiène strictes.

c) Autres agents bactériens :

D'autres agents bactériens sont susceptibles de provoquer des entérites néonatales chez les veaux . On cite parmi ces agents :

* **Le Clostridium** : Est un genre bactérien regroupant les bacilles gram (+) anaérobie , souvent sporulés, mobiles en général par l'intermédiaire des flagelles ; il appartient à la famille des clostridaceae . Il comporte plusieurs espèces dont certaines très pathogènes :

--Le **clostridium Tétani** (agent du tétanos) :

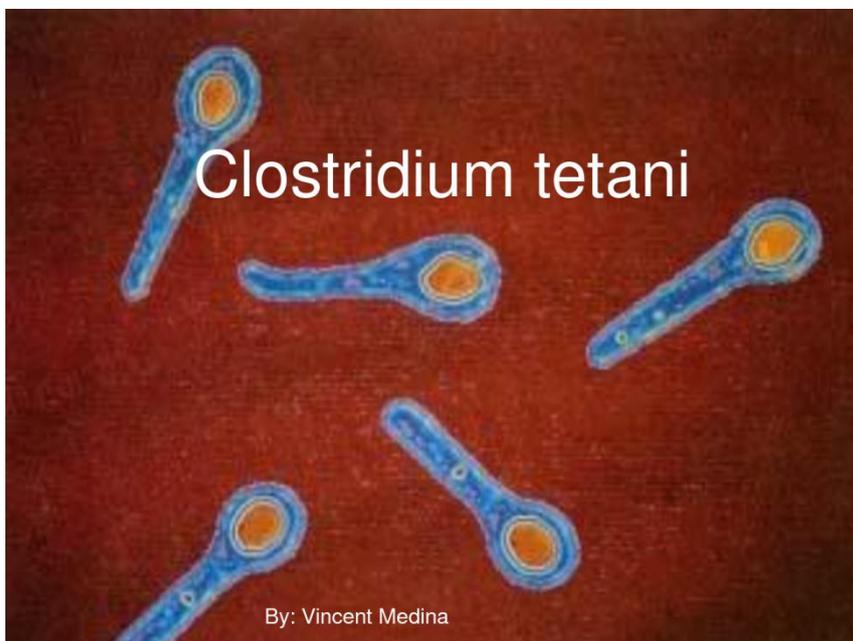


Figure 5

Le clostridium tétani fut découvert en 1885 par NICOLAER. Il est retrouvé partout dans le sol où il survit sous forme sporulé. Il est Gram (+) , anaérobie , responsable du tétanos chez l'homme . Il est capable de sécréter une toxine responsable d'une paralysie généralisée spastique. Il existe sous deux formes : -Une forme endosporulée = dans les conditions défavorables le bacille se protège sous forme de spores . La spore est terminale, déformante et donne au bacille un aspect en clou ou en baguette de tambour.

-Une forme végétative : lorsque les conditions sont favorables.

--Le **clostridium Botulinum** (agent responsable du botulisme) :

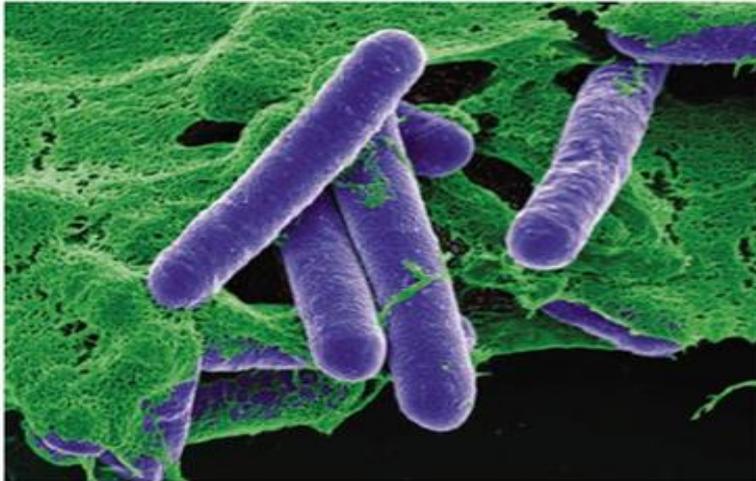


Figure 6

C'est une bactérie (= bacille) gram (-), anaérobie, du genre clostridium. Bacille mobile grâce à ses flagelles, de 4 à 8 microns aux extrémités arrondies. Les spores sont ovalaires subterminales. Les spores représentent la forme de résistance de la bactérie. Clostridium botulinum est présent en grand nombre dans les milieux terrestres et les sédiments aquatiques (eaux douces, eaux marines). Pour l'histoire : autrefois on incriminait la saucisse mal cuite, c'est pour cela qu'a été employé le terme botulus qui veut dire saucisse. On a isolé 8 sérotypes de Clostridium botulinum (A, B, C1, C2, D, E, F, G). Le type A est le plus toxique pour l'humain. Le type C et D sont pathogènes pour les mammifères tels que les bovins, le cheval. Le clostridium sécrète une toxine très puissante. Active par ingestion, cette toxine diffuse ensuite dans l'organisme et agit en bloquant la transmission neuromusculaire : elle inhibe les neurones moteurs de la contraction musculaire on a donc une paralysie flasque. La toxine est thermolabile et une simple cuisson à ébullition suffit à écarter le danger. La bactérie ne peut survivre dans un milieu à PH inférieur à 4,6. Thermorésistance de la spore : elle résiste à 100°C. Il faut plus de 20 à minutes à 120°C pour y venir à bout. La toxine résiste à l'acidité gastrique, mais thermolabile (détruite vers 80 à 90 °). Donc tout aliment suspect doit être chauffé à ébullition. C'est seulement dans l'aliment suspect que l'on peut rechercher le bacille ou de préférence sa toxine.

--Le clostridium perfringens :

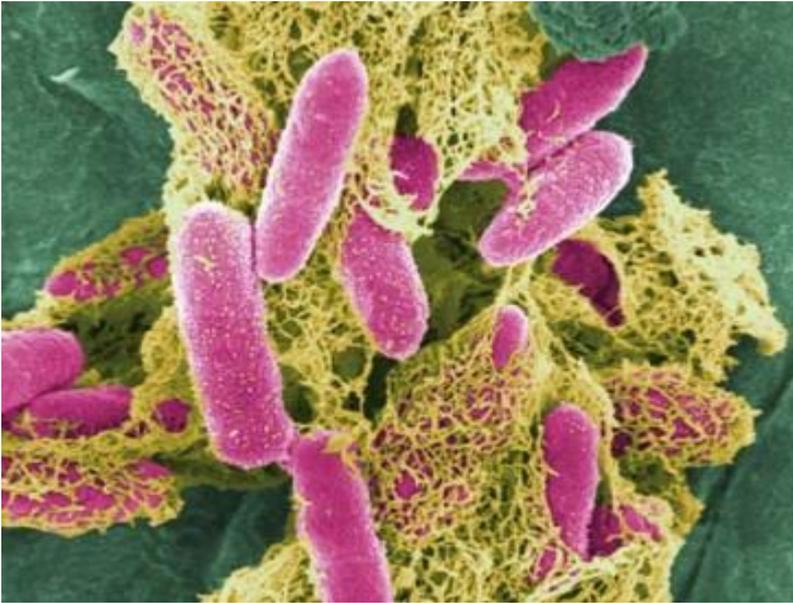


Figure 7

Bacille gram (-), anaérobie. Cette bactérie se distingue des autres clostridium par son immobilité, la présence d'une capsule (peu visible dans les cultures), la grande rareté des spores et un grand volume. Cette bactérie va produire des nécrotoxines provoquant ainsi une entérite nécrosante. La toxine majeure la plus fréquente est la toxine alpha, essentiellement produite par clostridium perfringens type A. Cette toxine est impliquée dans de très nombreux cas de gangrènes. Seule ou en association avec d'autres toxines, elle cause également des mortalités brutales. Le clostridium perfringens peut aussi provoquer des entérites nécrotiques. Une toxi-infection alimentaire due à des souches type « A » dont les spores sont thermorésistantes : Si les bactéries sont présentes dans un plat (viande par exemple), la cuisson thermoactive la spore (la réveille) et crée une anaérobiose légère ; lors du refroidissement, la spore germe et se multiplie extrêmement vite dans la viande cuite. Cette croissance se fait entre 10° et 52°C. Une ingestion massive est nécessaire pour déclencher une toxi-infection chez l'homme. Les symptômes (douleurs diarrhée) commencent environ 12 heures après le repas contaminé et guérissent en 12 heures. Le clostridium perfringens sécrète une douzaine d'enzymes et toxines, dont la principale est la toxine « alpha ».

--Le clostridium difficile :

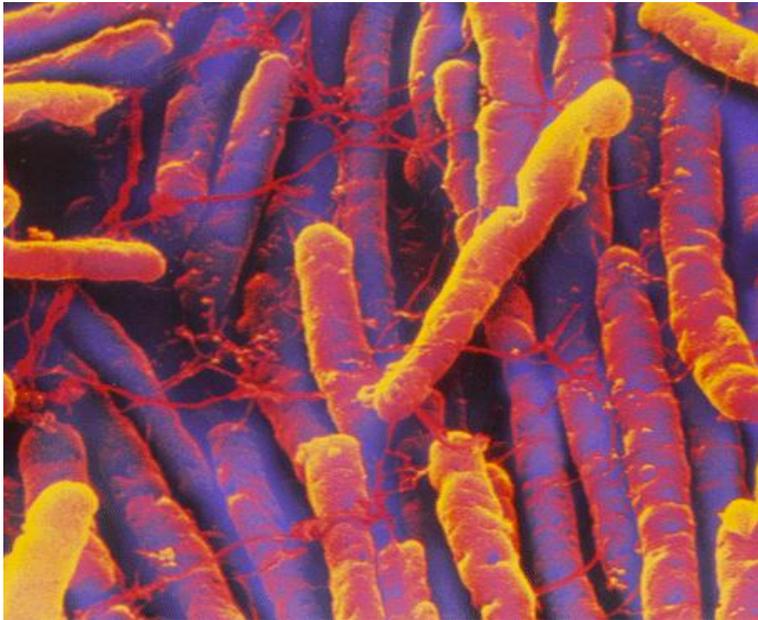
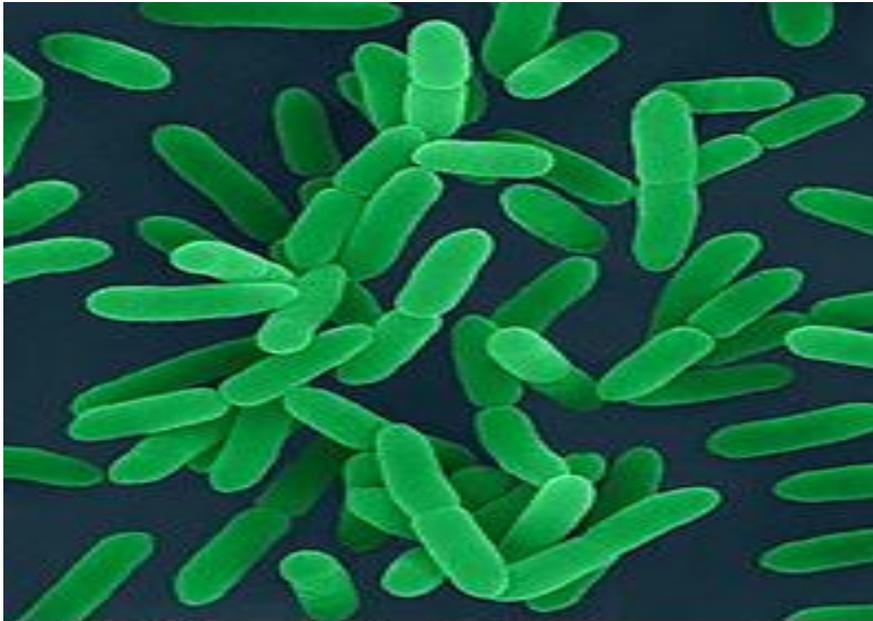


Figure 8

Est une bactérie du genre clostridium , gram (+) , anaérobie stricte et sporulée ; le bacille est allongé avec une extrémité légèrement enflée. Le germe lui-même est gram (+), mais sa spore est gram(-). Cette bactérie a été décrite en 1935 par HALL et O'TOOL. Les difficultés éprouvées lors de son isolement et sa culture lui ont valu le terme de clostridium « difficile ». Le clostridium difficile est responsable de la pseudo-colite ulcéro-membraneuse. Le clostridium difficile se développe dans une flore intestinale affaiblie par l'antibiothérapie ; ainsi chez l'être humain , le clostridium difficile est le principal agent étiologique de la diarrhée nosocomiale chez les patients sous antibiothérapie . Il sécrète deux toxines A et B : la 1^{ère} est une entérotoxine et provoque l'altération de la perméabilité de l'épithélium intestinale ; la 2^{ème} est une cytotoxine qui s'attaque directement aux cellules de l'épithélium . L'effet combiné de ces deux toxines est de diminuer le temps du transit intestinal et de l'absorption intestinale , d'où la diarrhée . La transmission se fait de manière oro-fécale ; la forme sporulée permet au germe de persister longtemps dans le milieu extérieur sur à peu près n'importe qu'elle surface . Une fois ingéré , elle passe sans encombre jusqu'au colon où elle se multiplie .

*Yersinia:

-- Yersinia Entérolitica:



© 2004 Dennis Kunkel Microscopy, Inc. **Figure 9**

Est inclus dans le genre *Yersinia* qui appartient à la famille des entérobactéria gram (-), de 1,3 à 3,5 μm de longueur sur 0,5 à 1 μm de diamètre. Le bacille fut isolé en 1939 par SCHEIFSTEIN et COLEMAN. Ce sont des germes mobiles, non sporulants. Les plus pathogènes chez le veau = - *Yersinia Entérolitica*, - *Yersinia Pseudomembraneuse* et - *Yersinia Pestis*. Elles sont invasives, elles possèdent un plasmide. Après ingestion, le *Yersinia Entérolitica* atteint l'iléon terminal et se fixe sur l'épithélium intestinal et provoque une réponse inflammatoire responsable de diarrhées. Une complication rare est représentée par la septicémie.

--Yersinia Pestis :

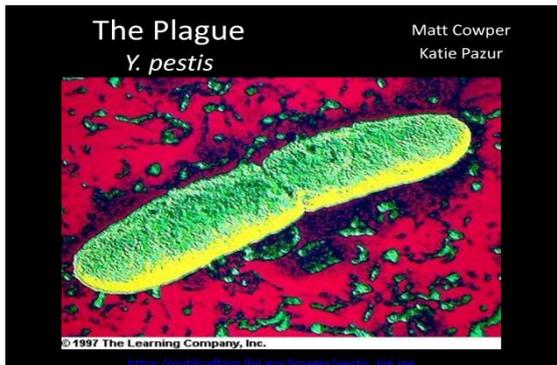


Figure 10

Est l'agent pathogène de la peste ; cette entérobactérie gram (-) a été découverte le 20 juin 1894 par YERSIN (médecin Suisse) ; la bactérie se transmet par la puce. La morsure par une puce infectée induit l'introduction de bactéries au travers de la peau vers le circuit lymphatique. Après s'être multipliée au sein d'un ganglion lymphatique, les bactéries peuvent gagner la circulation sanguine et se répandre dans tout l'organisme .

*LE CAMPYLOBACTER :

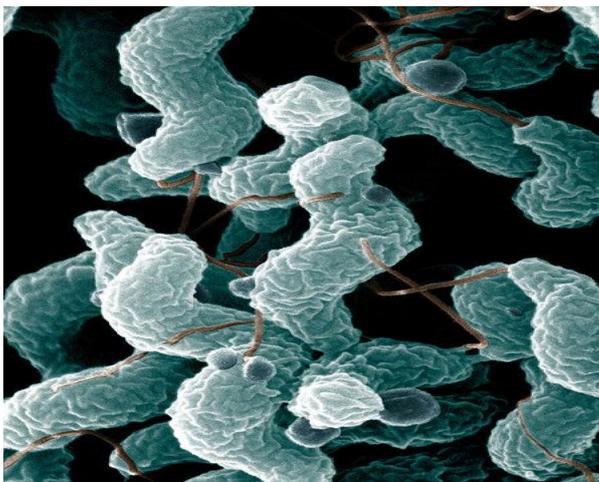


Figure 11

Le Campylobacter est une bactérie d'infection intestinale. Cette bactérie colonise généralement le tractus intestinal des animaux à sang chaud comme le bétail (ex bovin, ovin, volaille..). Les infections à campylobacter sont en général bénignes. La campylobactériose est une zoonose = maladie transmise aux hommes par les animaux ou par des produits animaliers . Parmi les symptômes de cette maladie figure la diarrhée (accompagnée souvent de sang dans les selles) . Les espèces du genre Campylobacter peuvent être détruites par la chaleur et une cuisson complète des aliments .

2) Agents parasitaires :

a) Le genre *Cryptosporidium* (=parasite)

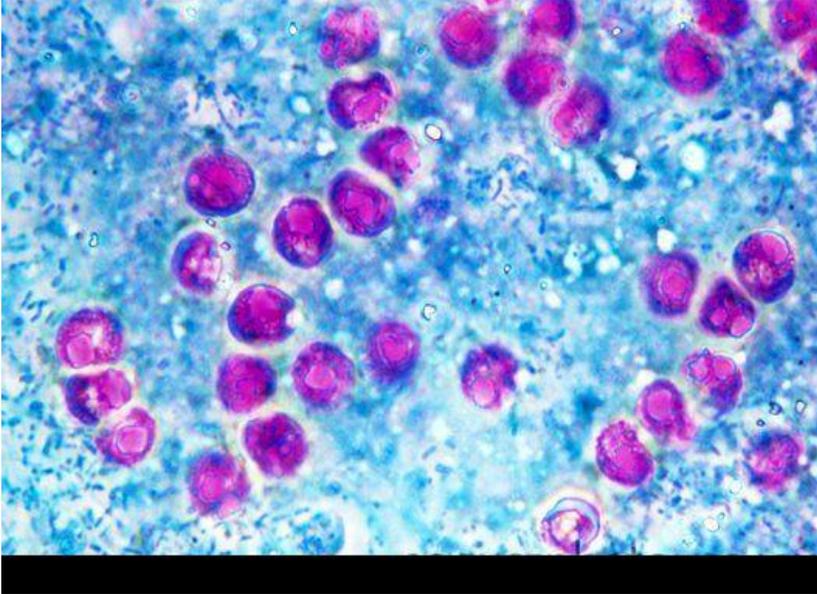


Figure 12

Parasite protozoaire du genre *Cryptosporidium hominis* et *parvum*. La cryptosporidiose est une maladie intestinale grave, notamment chez les bovins, transmissible à l'homme. Chez le veau elle donne lieu à des diarrhées sévères et une faiblesse intense. Les animaux n'ont pas d'appétit et maigrissent rapidement. Sans soins, elle évolue vers la mort. Le parasite devient inactif par congélation à -22°C pendant 10 jours ou plus, ou par la chaleur à 65°C pendant 2 minutes ou plus. Il résiste à la majorité des désinfectants; la chloration de l'eau de consommation ou de piscine n'est pas suffisante pour détruire le parasite.

L'origine de la transmission se fait par les excréments, à travers les cours d'eau, les pâturages et les jardins; la source d'infection chez les humains sont les animaux domestiques, entre autres, les veaux; également par la consommation des légumes fertilisés par du fumier contaminé ou une eau non traitée. La Cryptosporidiose est une maladie cosmopolite, c'est à dire qu'elle est présente partout dans le monde. C'est une ZOONOSE.

b) Le genre Giardia (=parasite)

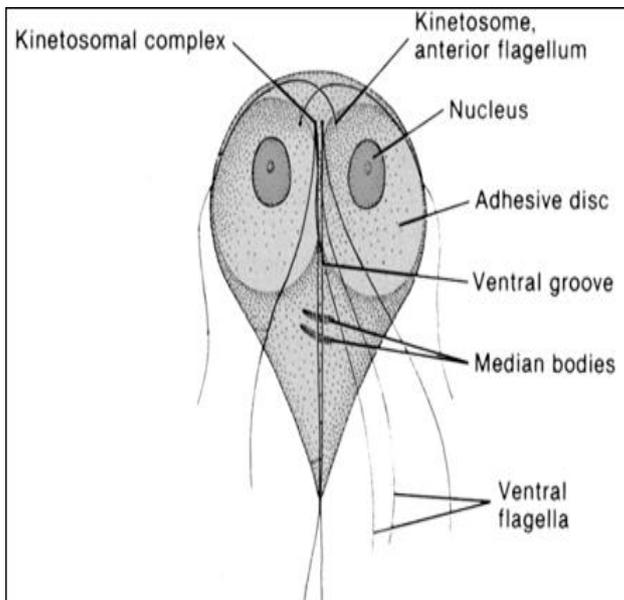


Figure 13

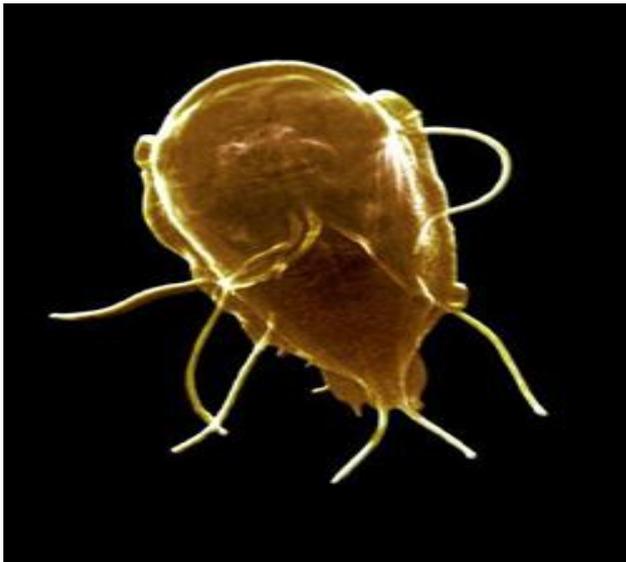


Figure 14

C'est un protozoaire flagellé qui existe sous deux formes : - trophozoite et - kyste. La giardiase est une parasitose intestinale. Elle est l'apanage des animaux âgés de 1 à 6 mois. La contamination se fait par ingestion du parasite sous la forme kystique. La giardiase provoque un syndrome de malabsorption et une diarrhée. L'infestation chez le veau par le giardia duodénalis se traduit par une diarrhée muco-pateuse inconstante.

3) Agents viraux :

a) Le Rota-virus :

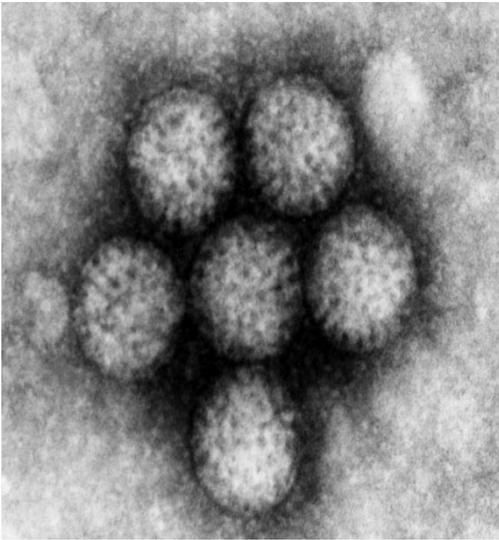


Figure 15



Figure 16

Le virus a été identifié en 1973 par RUTH Bishop à Melbourne. C'est un virus non enveloppé , à ARN fragmenté , de 75 à 80 um de diamètre . Il existe 7 groupes A, B, C, D, E, F et G. Ils sont classés dans la famille des Réoviridae. Ils sont surtout l'apanage des jeunes bovins de moins de 10 jours. Ils provoquent une diarrhée pateuse à Liquide, parfois mucoïde et même sanglante. Après infestation (moins de 100 virions entraînent une infection), le virus intéresse surtout la partie duodéno-jujénale (ni estomac , ni colon) . Une malabsorption et une maldigestion sont observées. Les Rotavirus seraient incriminés dans au moins 30% des entérites néonatales des veaux . Les infections à rotavirus touchent les animaux à tout âge, mais la diarrhée est observée en période néonatale. L'excrétion fécale est durable. La période de contagiosité est prolongée jusqu' à 8 jours après la disparition des symptômes .Le rotavirus est très résistant. Inactivé par la chaleur en 1 heure à 50°C , il persiste dans l'air et sur les surfaces pendant plusieurs jours .Le rotavirus reste viable pendant des mois entre + 4°C et 20°C . Sa sensibilité aux désinfectants comme suit : Ethanol à 95 % -- Formol à 2 % -- hypochlorite de sodium à 2 % ; l'exposition à ces produits doit être prolongée .

b) Les coronavirus :

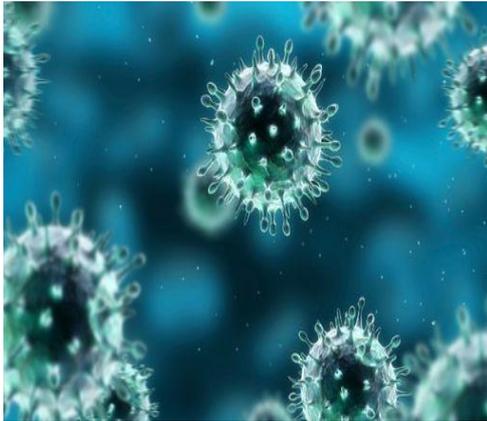


Figure 17

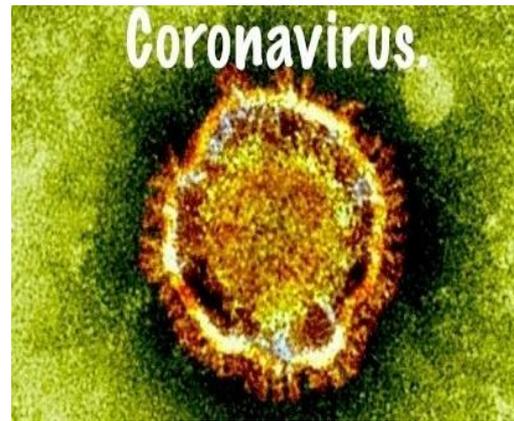


figure 18

Coronavirus est le nom de virus de la famille des coronaviridae. Les coronavirus sont munis d'une enveloppe virale ayant un génome à ARN de sens positif et une capsule d'une symétrie hélicoïdale. Coronavirus (du latin = virus à couronne), de taille variant entre 26 et 32 kilobases. Ils touchent les veaux de 3 jours à 3 mois, mais surtout ceux de 07 jours à 10 jours. Se manifestent par la diarrhée, avec la malabsorption-maldigestion. Les villosités intestinales s'atrophient. Les virus à couronne infectent essentiellement les voies digestives et respiratoires. Chez l'homme on a identifié quatre ou cinq souches de coronavirus dont le plus connu étant le sars à l'origine du SRAS (syndrome Respiratoire Aigue Sévère). Le NCoV (ou nouvel coronavirus) est le nom de celui découvert en septembre 2012. L'un des réservoirs pourraient être le chameau. Les infections à coronavirus sont généralement plus sévères que les infections à rotavirus, et se rencontrent essentiellement chez les animaux nouveau-nés. Le coronavirus bovin (BCoV) est également associé à des troubles respiratoires chez les animaux d'âges variés. Les infections virales sont fréquemment associées à des bactéries ou des parasites intestinaux. L'aspect multifactoriel de ces affections augmente leur gravité.

c) Autres virus :

D'autres virus sont retrouvés, savoir :

- Torovirus (meme famille que coronavirus)
- calcivirus
- Astrovirus
- Adénovius

II – POUVOIR PATHOGENE ET PHYSIOPATHOLOGIE

1) Agents pathogènes agissant en restant dans la lumière intestinale

a) *Escherichia coli* entérotoxigène :

Son pouvoir pathogène est lié à la présence de deux facteurs de virulence = (1)- le facteur adhérence = Adésine = permettant de coloniser l'intestin . (2) -des endotoxines provoquant la diarrhée.

Donc l'adhésion (par l'adhésine) permet à la bactérie de résister au péristaltisme intestinal , puis sécrétion des endotoxines ; les endotoxines produites se fixent à un récepteur membranaire de nature protéique = la guanylate cyclase qui est présente dans les villosités et des glandes de Lieberkuhn. L'activation de la guanylate cyclase entraîne rapidement la production de Guanosine Monophosphate cycle. Il en résulte une augmentation de sécrétion du chlore et diminution de l'absorption de sodium et donc de l'eau = le rapport « absorption / sécrétion » s'inverse et entraîne une accumulation de liquide dans la lumière intestinale.

b) *Escherichia Coli* Vérotoxigène :

La physiologie des *E. coli* vérotoxigènes a été moins étudié , mais un certain nombre d'études attestent du rôle pathogène de cet agent infectieux dans les diarrhées néonatales . Trois facteurs semblent expliquer le pouvoir pathogène de cette souche = --(1) un facteur d'attachement de la bactérie aux cellules intestinales -- (2) l'attachement aux microvillosités et de leur effacement – (3) les cytotoxines = les vérotoxines . La colonisation concerne essentiellement le colon et la partie distale de l'intestin grêle. Ces lésions de l'intestin grêle distal et du colon provoqueraient la diarrhée par malabsorption. Les VTEC restent localisés dans la lumière intestinale.

c) Les Cryptosporidies (=parasite) :

Le cycle monoxène se déroule en trois étapes classiquement décrites chez les coccidies = schizogonie - gamétogonie - sporogonie , mais les spécificités peuvent être soulignées : les oocystes émis dans le milieu extérieur sont sporulés et donc directement infestants .

La localisation la plus fréquente des cryptosporidies chez le veau est l'épithélium digestif avec prédilection les dômes épithéliaux des plaques de Peyer de l'iléon. Dans le tube digestif les sporozoïtes libérés de l'oocyste par les sels biliaires et les enzymes , vont s'attacher aux microvillosités des entérocytes . Ils sont peu à peu recouverts par une expansion de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte et se retrouvent dans une vacuole parasitophore juste sous la zone microvillositaire de l'entérocyte . Cette position est qualifiée d' « intracellulaire - extracytoplasmique ». L'interaction du parasite avec son hôte entraîne une atrophie des villosités à l'origine d'une diarrhée par malabsorption .

Les Cryptosporidioses seraient incriminés dans 18 % des entérites néonatales des veaux .Les diarrhées attribuables à cryptosporidium parvum peuvent être observés dans le 5^{ème} jour suivant la naissance , mais le plus souvent se manifestent au cours de la seconde semaine de vie ; les signes peuvent être d'une diarrhée légère à diarrhée profuse .

d) Les giardias (= parasites) :

Le protozoaire existe sous deux formes : Le **Trophozoite** qui est une forme de multiplication asexuée et le **Kyste** .

La giardiase est une parasitose intestinale due à un protozoaire flagellé. L'infection concerne principalement des animaux âgés de 1 à 6 mois. La contamination d'un animal se fait par ingestion des kystes. L'acidité gastrique facilite l'excystation qui se déroule dans l'intestin grêle. Les trophozoïtes ainsi produites colonisent rapidement le duodénum et le jujénum proximal où ils se multiplient par division dans les glandes intestinales . L'attachement des trophozoïtes aux villosités grâce à des disques adhésifs entraînent des lésions diffuses de la bordure en brosse du duodénum . Ces lésions de l'épithélium entraînent une augmentation du renouvellement des cellules issues des glandes mais immatures ; le tableau clinique est limité , dominé par le mauvais état général des veaux et les retards de croissance . Un syndrome de malabsorption est également observé avec diarrhée. A noter que le type d'élevage n'a pas d'influence sur le parasite.

2) les germes Intra-cellulaires :

a) Les Salmonelloses :

Pour provoquer une salmonellose chez un hôte donné , les salmonelloses doivent d'abord coloniser les muqueuses , puis pénétrer dans les cellules épithéliales , être ensuite capables de survivre et de se multiplier dans le système des phagocytes mononuclés , engendrer les lésions tissulaires tout en résistant au mécanisme de défense de l'hôte et parfois de l'anti-infectieux .

Les Salmonelloses, par opposition aux E. Coli, se développent dans les parties distales de l'intestin grêle. Elles envahissent les entérocytes et sont incluses dans les vacuoles pour migrer dans la sous-muqueuse. Cet envahissement entraîne une forte réaction inflammatoire ; les prostaglandines libérées par cette réaction sont en partie à l'origine de cette diarrhée. Les salmonelloses sécrètent en plus une entérotoxine similaire à la toxine thermolabile de E. coli qui stimule l'activation intracellulaire de l'adénosine monophosphate cyclique , ce qui conduit à une sécrétion nette de chlorure de sodium , eau et bicarbonate dans la lumière intestinale et vient accentuer le processus diarrhéique .

A noter que certains sérotypes de salmonelles produisent des cytotoxines dont l'action entraînent une augmentation de la perméabilité de la cellules de la muqueuse intestinale . D'après MURRAY M.J , le liposaccharide des salmonelles détermine , en plus du sérotypage, le pouvoir invasif de la bactérie .

Dans les parties distales de l'intestin grêle on retrouve des structures lymphoïdes organisées en plaques de Peyer . L' épithélium recouvrant les plaques de Peyer comporte des cellules « M » qui deviennent la porte d'entrée des bactéries entéro-invasives .

3) Les germes Entéro-Invasifs (qui traversent la barrière digestive) :

a) Escherichia Coli CNF1 et CNF2 :

Ces deux souches produisent une toxine CNF1 et CNF2 , provoquent un effet de multinucléation des cellules en culture et une réaction nécrotique = d'où le nom de Cytotoxique Nécrotising Factor . Ces deux toxines diffèrent par leurs propriétés biologiques et par leurs caractéristiques immunologiques .

Ces souches ont été décrites dans les entérites du veau de moins de trois semaines ; leur présence a aussi été associées à des septicémies .

b) *Escherichia coli* et **Gastro-Entérite Paralysante (G.E.P)** :

L'hypothèse formulée est que ces *E. coli* fermenteraient le lactose et produiraient de l'acide lactique à l'origine de l'acidose métabolique avec hyper D-lactatémie .

Les Gastro-Entérites Paralysantes peuvent apparaître entre 9 et 12 jours occasionnées par les colibacilles de type CS31A , avec des caractéristiques bien précises = ballonnement léger au début , selles abondantes peu liquide mais très salissantes , une odeur acide caractéristique , puis ébriété provoquée par les toxines nerveuses , et coma .

L'intérêt diagnostique est d'adapter le traitement. Dans la Gastro-Entérite Paralysante généralement on met l'animal à la diète absolue jusqu'à guérison et traitement antibiotique. Si l'animal est au stade de coma, la perfusion de bicarbonate pour compenser l'acidité gastrique.

III – EPIDEMIOLOGIE.

1) Généralité :

Le veau est extrêmement fragile durant les premières heures de sa vie. Contrairement à l'être humain, il est dépourvu d'anticorps maternels. Il passe brusquement d'un milieu stérile (in utero) à un milieu d'étable où pullulent les germes pathogènes. La contamination du veau se fait par la bouche à partir de la peau des trayons , de la litière , du matériel = (tétines , seau , etc.), des aliments ou de l'eau souillée par les matières fécales contenant des germes de diarrhée . A noter que c'est à la naissance que le veau a besoin de colostrum. Le veau qui ne reçoit pas de colostrum est en péril. Le colostrum est riche en protéines, notamment les immunoglobulines. Le colostrum est par ailleurs laxatif , ce qui permet l'expulsion du méconium , et ceci évitera un arrêt de transit empêchant du coup la fixation de germes sur la paroi intestinale . Pour les nouveau-nés le colostrum est administré dans les 18 heures qui suivent la naissance ; les anticorps du colostrum sont directement absorbés par les intestins et transférés dans la circulation sanguine du veau . Les anticorps du colostrum fonctionnent également à l'intérieur des intestins pour bloquer l'infection due aux bactéries

et virus responsables de la diarrhée. Le fait de s'assurer que les animaux reçoivent le colostrum juste après la naissance représente une partie importante de tous les programmes de prévention de la diarrhée . Nous évoqueront la fréquence de ces germes dont les plus pathogènes sont :
Les colibacilles

-Les **Rotavirus**

-Les **Coronavirus**

-Les **Cryptosporidium**

Ces agents pathogènes sont une cause majeure de diarrhée néonatale chez le veau.

Tableau -1 : Représentant la fréquence de détection des 4 principaux agents pathogènes sur 178 prélèvements

Agent	Nombre	fréquence (%)
Cryptosporidie	85	47,7
Rotavirus	72	40,4
Coronavirus	25	14
E. Coli	28	15,7

2) les Colibacilles :

Les enquêtes réalisées mettent en évidence une grande fréquence des colibacilles chez le veau.

3) Les Rotavirus et Coronavirus :

Des prélèvements issus de veaux diarrhéiques se révèlent positifs pour 45 % , alors que seulement 10,8 % de positifs chez les veaux non diarrhéiques .

La période la plus favorable au développement du virus se situe lors de la 2^{ème} semaine . des enquêtes rapportent une prévalence comprise entre 15 et 21 % pour l'implication du coronavirus dans l'étiologie des entérites du veau .

Tableau -2 : Recherche de Rotavirus : pourcentage de fèces positives (par PERRIN)

	Avec diarrhée	sans diarrhée
Nombre d'animaux	462	74
Nombre de positifs	210	8
Pourcentage de positifs (%)	45,5	10,8

Tableau -3 : Recherche de Rotavirus : Répartition des animaux positifs en fonction de l'âge (PERRIN)

Age des animaux	nombre d'animaux diarrhéiques	nombre de positifs	% de positifs
0 à 4 jours	101	40	48,5
5 à 8 jours	92	48	52,5
9 à 15 jours	73	45	61,6
16 à 21 jours	31	9	29
+ 21 jours	15	5	33,3

4) Cryptosporidium parvum :

Plusieurs études mettent en évidence une fréquence importante de Cryptosporidies dans les cas d'entérite néonatales chez les veaux , devant les Rotavirus et largement devant les coronavirus (voir tableau 1) .

Les études confirment la forte prévalence des cryptosporidioses et des rotavirus chez les veaux de moins d'un mois . Les données épidémiologiques tendent à démontrer que le cryptosporidium est un agent majeur des diarrhées néonatales chez le veau .

La fréquence des différents agents pathogènes dépend de l'intervalle post-natal sur lequel les différents germes sont recherchés . Il est établi que les cryptosporidies sont en quantité plus importantes à partir de la 2^{ème} semaines de vie .

Sur 3452 échantillons de matières fécales , sont retrouvés 16 % de positifs ; la fréquence de l'excrétion parasitaire a montré une plus grande fréquence chez les veaux âgés de 2 à 3 semaines . La logique qui en ressort est que les infestations les plus sévères sont retrouvées chez les jeunes animaux .

L'espèce *Cryptosporidium parvum* est l'espèce la plus fréquente chez les bovins.

L'espèce *Cryptosporidium Muris* est rare ; il a un tropisme gastrique chez les mammifères .

CHAPITRE II

PARAMETRES PHARMACO –CINETIQUES DES ANTI- INFECTIEUX.

I-BIODISPONIBILITE INTESTINALE DES ANTI-INFECTIEUX

1) Transit Gastro-intestinal de l'anti-infectieux administré par voie orale.....p.

L'administration directe au site d'infection est la meilleure méthode pour contrôler un processus infectieux , donc la voie orale pour les gastro-entérites .

L'efficacité d'un antibiotique dépend étroitement de sa biodisponibilité locale. Il est légitime de tracer les grandes lignes d'un devenir d'antibiotique administré par voie orale. Les principes insistent sur les points suivants :

- a) Fermeture de la gouttière oesophagienne
- b) La vidange abomasale
- c) Le transit intestinal de l'antibiotique
- d) l'absorption de l'antibiotique

a) Fermeture de la gouttière oesophagienne :

Dans les conditions physiologiques normales , les liquides déglutis atteignent directement l'abomasum grâce à la fermeture de la gouttière oesophagienne (=réticulaire) ; moins de 10 % vont dans le rumen .

La fermeture de la gouttière oesophagienne repose sur un réflexe dont le délai d'occurrence est de 8 secondes et qui dure 1 à 3 minutes .

Rappeler que l'administration directe au site d'infection est la meilleure méthode pour contrôler un processus infectieux.

La gouttière réticulaire est un canal hémicylindrique qui commence au cardia et aboutit à l'orifice réticulo-omasal au-delà duquel elle est prolongée par le sillon omasique .

Lorsqu'un antibiotique est donné par voie orale , il est important qu'il arrive directement à l'abomasum .

Plusieurs facteurs interviennent dans l'arrivée de l'anti-infectieux dans l'abomasum, à savoir =

Le liquide servant à administrer l'anti-infectieux

Les modalités d'ingestion

Les thérapies adjuvantes

La fermeture de la gouttière réticulaire exige l'intégrité fonctionnelle du pneumogastrique. Le réflexe de fermeture de la gouttière est à point de départ buccopharyngé = la voie afférente du réflexe de fermeture est le nerf laryngé supérieur et la voie efférente est le nerf pneumo-gastrique.

Il existe également une fermeture d'origine centrale (réflexe conditionné) .

Au début la nature du liquide servant à administrer l'anti-infectieux n'est pas très important pour la fermeture de la gouttière : c'est ainsi qu'à l'âge de 8 jours , l'eau est aussi efficace que le lait pour déclencher le réflexe ; au-delà de 8 jours , le lait est supérieur .

Si l'anti-infectieux est administré sous forme solide (en comprimé) en dehors d'un repas , il arrivera dans le rumen , ce qui réduit sa bonne biodisponibilité .

La fermeture de la gouttière oesophagienne exige l'intégralité du nerf pneumogastrique. Les parasympholytiques (utilisés parfois comme adjuvants dans le traitement des diarrhées) sont à éviter .

b) Transit abomaso-intestinal :

Parvenu dans l'abdomen , le médicament doit transiter vers l'intestin pour atteindre son site d'action . La vitesse de la vidange sera fonction du véhicule ayant servi à administrer le principe actif.

Chez un veau recevant un repas lacté , la caséine du lait coagule en 3 à 4 minutes dans l'abomasum et la coagulation se rétracte en libérant progressivement le lactosérum . On estime que 85 % du lactosérum (et avec lui l'antibiotique en solution) a été éliminé en 6 heures . En revanche , après administration d'un litre d'eau , 50 % de l'évacuation est réalisée en 45 minutes . Il en résulte que l'accès d'un antibiotique à l'intestin serait plus rapide avec un repas hydrique .

Certains antibiotiques présentent une forte affinité pour les protéines du lait (tétracyclines) ; d'autres , par contre , sont peu fixés (amoxicilline) . On doit tenir compte de ces de ces éléments lors de l'administration des antibiotiques.

c) Motilité Intestinale :

La répartition de l'antibiotique dans l'intestin ainsi que son transit seront fonction du profil de motricité . Ce profil étant totalement différent selon que l'animal est à jeun (repas hydrique) ou en période postprandiale (lait) ou atteint d'une diarrhée .

--Chez l'animal à jeun :

La phase liquide arrive dans le duodénum sous forme de giclées de 6 ml environ ; ultérieurement le contenu est propulsé vers les parties distales par des contractions intestinales (TOUTAIN B.L) . Le débit n'est pas homogène sur l'ensemble de l'intestin mais concerne seulement un secteur de 10 à 20 % de la longueur . En effet , chaque 90 minutes environ , une ondée de contraction démarre au niveau du duodénum et se déplace progressivement à 20 – 40 centimètres par minute vers les parties distales . Il en résulte qu'un anti-infectieux administré sous la forme d'un soluté hydrique transitera très vite car il est rapidement éliminé de la caillette et de l'intestin . Le temps de contact avec les germes intra-luminaux sera court et les possibilités de résorption de l'anti-infectieux seront moindres .

--Chez l'animal en post-prandial :

Le chyme se trouve réparti de façon plus ou moins homogène sur l'ensemble de l'intestin grêle, ce qui semble plus favorable à l'action de l'anti-infectieux car dans ce cas le temps de contact de l'antibiotique avec les germes intra-luminaux est plus long et les possibilités de résorption de l'anti-infectieux sont augmentées .

--Chez l'animal en diarrhée :

Le profil de motricité serait assez semblable à celui qui suit la prise de nourriture .

2—Passage dans l'intestin des anti-infectieux administrés par voie parentérale :

Lorsque le germe responsable de l'entérite est localisé dans la lumière du tube digestif , l'anti-infectieux administré par voie parentérale ne peut y parvenir que par deux voies = LA BILE ou SECRETION PAR LES ENTEROCYTES :

a) Elimination par la bile :

Les composés excrétés par la bile sont libérés dans l'intestin. En fonction de leur liposolubilité , certains anti-infectieux (tétracyclines) sont réabsorbés après avoir été hydrolysés par la glucoronidase présente dans les micro-organismes intestinaux . Ce cycle constitué par l'excrétion biliaire puis par la réabsorption intestinale constitue un « cycle Entéro-Hépatique » . En effet , une fois réabsorbé , le composé retourne via le système porte vers le foie où il peut réintégrer le cycle en étant métabolisé , ou partir dans la circulation générale.

Le cycle entéro-hépatique retarde l'élimination d'un composé lorsqu'une grande fraction de celui-ci entre dans le cycle (RICHARD A.) .

D'après TOUTAIN P.L , aucun anti-infectieux actif sur Escherichia coli n'est éliminé en quantité suffisante par la bile pour être efficace .

b) Sécrétion par l'entérocyte :

La doxycycline offre la particularité d'être éliminée par les entérocytes mais les concentrations dans l'intestin restent insuffisantes .

II – BIODISPONIBILITE SYSTEMIQUE DES ANTI-INFECTIEUX

1- Définition :

La biodisponibilité d'un médicament est le pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation et la vitesse avec laquelle le principe actif y parvient . On distinguera la biodisponibilité des anti-infectieux par voie orale et celle des anti-infectieux administrés par voie parentérale.

2- Résorption intestinale :

La résorption intestinale sera fonction de la nature de l'anti-infectieux , de son administration et de l'éventuelle présence de diarrhée .Parvenue à l'intestin certains médicaments seront résorbés .

a) Résorption élevée :

La résorption intestinale d'un anti-infectieux sera d'autant plus importante que celui-ci est liposoluble et non ionisé.

Parmi les anti-infectieux les mieux résorbés chez le veau , on cite les quinolones , certains sulfamides , ou l'amoxicilline .

L'avantage de l'utilisation des anti-infectieux bien résorbés après administration orale est de permettre un contrôle des effets systémiques en cas de dissémination bactérienne . En revanche si le germe reste localisée en position intra-luminale sans risque bactériologique ou septicémique , la concentration intestinale de l'anti-infectieux est réduite .

b) Résorption modérée :

La biodisponibilité systémique par résorption est fonction de la nature de l'anti-infectieux : De nombreuses céphalosporines (bêta-lactamine de 2^{ème} génération) sont très peu résorbés dans le tube digestif .

Les anti-infectieux les plus utilisés pour le traitement des diarrhées (colistine , gentamycine) ne sont pas absorbés par le tube digestif .

De nombreux facteurs peuvent faire varier la résorption intestinale d'un anti-infectieux. : on a constaté chez le veau une diminution de la résorption intestinale des Tétracyclines , de l'amoxicilline et du triméthoprim , ceci après un repas contenant des composants laitiers.

L'existence d'une entérite peut modifier de façon importante la biodisponibilité systémique : - biodisponibilité chez le veau sain = 76 %

- biodisponibilité chez le veau malade = 56 %

Arrivée des anti-infectieux dans le plasma lors d'administration parentérale

3) Arrivée des anti-infectieux dans le plasma lors de l'administration parentérale :

a) Cas d'administration en Intra-veineux (I.V) :

La biodisponibilité systémique est de 100 % lorsque le principe actifs est administré par voie intra-veineuse .

Chez le veau , les anti-infectieux sont souvent utilisés sous forme d'esters hydrosolubles inactifs nécessitant une hydrolyse préalable , or chez le veau l'activité estérasique est diminuée , donc une fraction importante de l'ester est éliminé par les reins , ce qui diminue la biodisponibilité systémique de l'anti-infectieux administré .

De même , la biodisponibilité d'un anti-infectieux administré par I.V est plus faible quand celui-ci est administré sous forme d'un bolus plutôt qu'en perfusion .

b) Cas d'administration en Intra-Musculaire (I.M) ou sous-cutané (S/C) :

Après une administration I.M ou S-C , le principe actif doit subir un processus d'absorption avant de parvenir au sang .

--Pour les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 10.000 daltons, la résorption se fait par voie sanguine.

--Pour les molécules supérieures et pour les suspensions non hydrosolubles , l'absorption se fait par voie lymphatique .

Tout ceci explique que la résorption de certaines substances soit plus rapides après une injection S/C que par I.M . A noter que le réseau lymphatique sous-cutané est plus développé. Exemple : chez le veau l'ampicilline trihydrate est plus rapidement et plus complètement absorbée par injection sous-cutanée .

Dans l'hyperthermie et choc , les fonctions cardio-vasculaires sont modifiées chez le veau = l'absorption I.M de l'amoxicilline ou ampicilline est largement ralentie en cas de fièvre .

-- Les polymyxines sont rapidement et complètement résorbés dans le sang après une I.M . de même qu'après une injection IM de fluméquine , la résorption est rapide en 30 minutes ; sa résorption est identique en cas d'injection intra-veineuse .

III- DISTRIBUTION DES ANTI-INFECTIEUX DANS L'ORGANISME

La distribution des anti-infectieux dans l'organisme va dépendre de certaines propriétés physico-chimiques des anti-infectieux : **liposolubilité** et **ionisation**

1) Les anti-infectieux à base faible :

Les anti-infectieux à base faible et liposolubles traversent facilement les membranes cellulaires = cette propriété est intéressante quand les agents pathogènes sont localisés dans certains tissus = méninges et au niveau des articulations .

2) Les anti-infectieux à acide faible :

Les anti-infectieux à acide faible n'ont pas la capacité de franchir la barrière sanguine ; ils restent donc localisés dans le secteur vasculaire : ceci est intéressant pour contrôler une septicémie .

IV –ELIMINATION DES ANTI-INFECTIEUX DANS L'ORGANISME

Deux facteurs interfèrent avec l'élimination des antibiotiques de l'organisme : « le métabolisme hépatique » et « l'élimination rénale ».

1) Métabolisme hépatique :

Chez les jeunes , l'activité métabolique du foie est généralement inférieure à celle de l'adulte ; les antibiotiques qui doivent subir un métabolisme hépatique pour être éliminé ont une cinétique différente entre jeune veau et adulte .

2) Physiologie rénale :

Chez le veau , le rein ne semble pas immature à la naissance . Ceci explique la similitude de l'élimination rénale chez le veau et chez l'adulte .

V – CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

1) Critère du choix de l'anti-infectieux :

Dans le traitement des entérites néonatales , deux critères de base sont importants pour obtenir une antibiothérapie efficace :

a) La sensibilité de la bactérie à l'antibiotique sélectionné (donc quand un antibiogramme est possible)

b) L'aptitude de l'antibiotique à être présent à des concentrations suffisantes sur le site d'infection . Il est par exemple illusoire d'attendre des effets antibactériens d'un antibiotique mal absorbé par la muqueuse digestive après administration orale (ex = Gentamycine , néomycine) . des exemples de traitement ont été proposés en tableau 4 et tableau 5 .

Tableau 4 – Principales molécules utilisées dans le traitement de la cryptosporidiose

Molécule	dose mg/kg	rythme / jour	durée (jours)
Sulfaquinoxaline	60	1	5
Sulfadiméthoxine	100	1	5
Halofuginone	0,06 à 0,12	1	7
Lasalocide	3	1	3
Décoquinate	2,5 à 5	1	28
Paromomycine	100	1	11

Tableau 5- Principales molécules utilisées dans les traitements de la giardiose

Molécule	dose mg/kg	rythme/jours	répétitions
Quinacrine HCL	1	2	7
Diméridazole	50	1 à 2	5
Fenbendazole	10 à 20	1	3

2) Détermination de la posologie : La posologie de l'antibiotique doit être fixée de manière à obtenir une efficacité maximale et une toxicité minimale.

Tableau 6- proposant des posologies des antibiotiques ayant une AMM dans le traitement des entérites néonatales des veaux (emprunté à TOUTAIN P.L ,KECK G. , FONTAINE M.)

Molécules	voie	dose/kg	rythme	répétition	absorption intestinale
<u>Pénicillines :</u>					
Amoxicilline	VO	10 mg	1	5	oui
Ampicilline	VO	10 mg	2	3	oui
<u>Aminoglycosides :</u>					
Gentamycine	IM ou IV	3 mg	3	3	non
	VO	5 mg	2	2	non
Néomycine	VO	10 à 15 mg	2	2- 5	non
Apramycine	VO	20 à 40 mg	1	5	non
<u>Quinolones :</u>					
Acide oxolinique	VO	20 puis 10 mg	1	1 ^{er} j puis J2 à J5	
Enrofloxacin	VO	5 mg	1	3	
Danofloxacin	IV , S-C	6 mg	1	1 (48 h)	
	IM	1,25	1	3 – 5	
Marbofloxacin	VO	1 mg	1	3	
Fluméquine	VO	12	1	3 - 5	oui
<u>Tétracyclines :</u>					
Oxytétracycline	VO	10 mg	2	3 - 8	
Doxycycline	VO	10 mg	1	4 – 6	
<u>Sulfamidexes :</u>					
Sulfadiméthoxine	VO	14 mg	2	3	
Triméthoprime-Sulfadiméthoxine					
	VO	4,2 tmp 21 sulf	2	3 +- 5	
<u>Polypeptides :</u>					
Colistine	VO	50.000 UI	2	3	non

L'un des critères d'un schéma thérapeutique c'est de répondre à l'un des grands principes de l'antibiothérapie qui est de « frapper **vite** , **fort** et **longtemps** » . Le praticien doit privilégier des antibiotiques à spectre étroit et associé à peu de résistance .

VI – APPROCHE CRITIQUE DANS L'UTILISATION DES ANTI-INFECTIEUX DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITES NEONATALES DES VEAUX

1) Problèmes liés à la présence d'un anti-infectieux dans le tube digestif :

Quelle que soit la voie par laquelle il y parvient , l'anti-infectieux produit son effet bactéricide ou bactériostatique . La présence de l'anti-infectieux dans la lumière , mis à part l'effet recherché , peut perturber le fonctionnement intestinal via la microflore ou les entérocytes eux-mêmes.

a) Anti-infectieux et microflore intestinale :

La microflore intestinale peut avoir son équilibre perturbé et par conséquent son rôle modifié par la présence d'anti-infectieux .

Rappeler qu'à la naissance du veau , son tube digestif est stérile ; deux heures après sa naissance il possède quantité maximale de bactéries. On constate l'apparition très précoce de bactéries anaérobies facultatives telles que le lactobacillum , le streptococcus , Eschérichia . Les bactéries anaérobies strictes n'apparaissent que vers la 2^{ème} semaine de vie (clostridium , bactéroïdes).

Noter que la microflore intestinale des veaux atteints de diarrhée se caractérise par une augmentation du nombre de bactéries anaérobies facultative (surtout Escherichia).

Les antibiotiques sont à même d'inhiber ou de tuer certaines espèces de cette microflore. Les déséquilibres peuvent être accrus par l'antibiotique et occasionner des troubles graves ou des retards de guérison.

La flore autochtone (=microflore intestinale) , assurant en partie la protection de l'organisme contre les agents étrangers potentiellement pathogènes (donc effet barrière) et participant au métabolisme local , poussent certains auteurs à ne pas préconiser d'une façon systématique l'usage d'un antibiotique .

b) Anti-infectieux et fonction intestinale :

Dans une étude , la mortalité des veaux était plus augmentée dans le troupeau utilisant des anti-infectieux que dans les troupeaux n'en utilisant pas . Certains auteurs se sont alors intéressés à l'effet de quelques anti-infectieux , administrés oralement , sur la fonction intestinale :

Le résultat de leur recherche fut que les 2/3 des animaux traités avec l'ampicilline , la tétracycline et le chloramphénicol ont été atteints de diarrhée . Pour la néomycine = l'ensemble des animaux traités par cette molécule étaient diarrhéiques. Cette diarrhée est dûe à la malabsorption. L'intensité des lésions est liée à la sévérité de la malabsorption ainsi qu'aux concentrations des anti-infectieux .D'un point de vue morphologique , on a constaté une réduction de la hauteur de villosités intestinales et la profondeur des glandes .

Donc une antibiothérapie trop longue ou inadaptée gêne le fonctionnement de la flore et altère la parois intestinale .

L'antibiothérapie se trouve ainsi à l'origine d'un retard de guérison , ou même plus grave , à l'apparition d'une diarrhée .

c) Anti-infectieux et thérapeutiques adjuvantes :

Le choix de la thérapie adjuvante devra se faire en fonction de l'anti-infectieux puisque les adjuvants choisis pourront avoir ou non une influence sur l'efficacité des anti-infectieux . Exemple = le traitement de veau de 5 à 10 jours atteint de diarrhée avec une association « amoxicilline / soluté d'électrolytes , de glucose et de glycine (GGES) » induit une diminution significative de la durée de l'épisode diarrhéique et du taux de mortalité par rapport à un traitement à base d'amoxicilline et de lait de remplacement .

D'une manière plus générale, l'administration par voie orale d'une solution de glucose et de glycine s'est montrée plus efficace que l'administration d'eau ou de lait de remplacement pour obtenir des concentrations plasmatiques augmentées d'amoxicilline, d'ampicilline et d'oxytétracyclines.

Noter que le lait interfère avec plusieurs anti-infectieux notamment l'érythromycine et les tétracyclines.

Les protecteurs et absorbants intestinaux peuvent interférer avec l'absorption des différents médicaments :

--Les gels d'hydroxyde d'alumine retardent l'absorption gastro-intestinale de la sulfadiazine

--Le kaolin limite l'activité et la biodisponibilité de la lincomycine et de la néomycine.

--L'absorption des tétracyclines par l'intestin et leur activité biologique est réduite par la présence de cations bivalents comme le calcium.

VII – TOXICITE.

1) Toxicité Rénale :

Malgré la maturité rénale du jeune veau, les problèmes de toxicité doivent être envisagés. Il existe en effet chez le veau diarrhéique deux facteurs qui augmentent la néphrotoxicité des anti-infectieux.

-- Le 1^{er} facteur est la déshydratation : La diminution du volume entraîne une synthèse de l'aldostérone, qui implique une diminution de la diurèse.

--Le 2^{ème} facteur est l'acidose : Cette acidose a trois origines :

- * La perte intestinale de la réserve alcaline (bicarbonate = par sécrétion)
- * L'apparition d'acide lactique dû à un métabolisme anaérobie du fait de l'hypovolémie et de l'état de choc.
- * La diminution et l'élimination de H⁺ dû à la baisse de la diurèse.

Les lésions provoquées sont = Néphrites tubulaires

Les molécules les plus toxiques sont : Aminosides et polymyxines

Il est donc impératif d'insister sur le fait que chez le veau diarrhéique les désordres occasionnés (diminution de la diurèse , ...) doivent être corrigés en même temps que la mise en place de l'antibiothérapie , en instituant une fluidothérapie et correction de l'acidose .

2) Toxicité Neuro-musculaire et Neurologique :

Pour la **colistine** = doubler la dose thérapeutique de 50.000 UI / kg occasionne des troubles ataxiques sur les veaux 2 à 4 heures après l'administration .

Pour la gentalline = ou les polymyxines = des blocages neuromusculaires ont été observés. Ces blocages peuvent provoquer des insuffisances respiratoires (tout au moins pour les polymyxines).

3) Effets divers :

a) ototoxicité :

Tous les aminosides (gentamycine , streptomycine , néomycine , nétilmycine, spectinomycine , tobramycine) sont potentiellement ototoxiques via leur action sur le nerf crânien VIII (auditif) :

* L'action peut s'exercer sur la branche vestibulaire occasionnant un trouble d'équilibre (cas de gentamycine et de streptomycine)

* L'action peut s'exercer sur la branche cochléaire entraînant des troubles d'audition (l'exemple de la néomycine)

Il s'agit de toxicité à terme, donc difficile à déceler.

b) Collapsus, Syncopes :

De nombreux anti-infectieux ont un effet choquant suite à une administration I.V rapide.

Les aminosides ont un effet cardio-vasculaire dépresseur par inter-action avec l'ion calcium.

c) Cas des Anti-parasitaires :

L'halofunginone lactate utilisé à la dose de 500 Ug/kg dans le traitement d'une cryptosporidiose expérimentale chez les veaux entraîne au bout de 24 h l'apparition de signes de toxicité : les animaux sont abattus , anorexiques , atteints de diarrhée liquides ; une perte de poids s'ensuit si le traitement est continué pendant 3 jours .

VIII - EVOLUTION ET AMPLEUR D'ANTIBIO-RESISTANCE ET CONSEQUENCES .

1) Mécanisme d'Antibio-Résistance :

L'utilisation croissante des anti-infectieux conduit à la sélection de souches bactériennes résistantes qui sont responsables de l'échec thérapeutique . Le mécanisme de la résistance acquise aux antibiotiques revêt deux aspects :

a) Aspect Génétique de la résistance :

L'acquisition de résistance est un phénomène héréditaire chez les bactéries et résulte soit d'une MUTATION de chromosomes bactériens , soit le plus souvent de l'acquisition de PLASMIDES .

-- La **Mutation** : C'est un phénomène rare, indépendant de la présence d'un antibiotique. En pratique les mutations sont le plus souvent à l'origine de mono-résistance chez les bactéries. La modification du patrimoine génétique les rend cibles non reconnues par l'anti-infectieux. Ce dernier n'aura plus d'action inhibitrice sur le métabolisme de la bactérie qui devient ainsi résistante . Parfois la mutation peut entraîner une multirésistance par modification de la membrane cytoplasmique de la bactérie .

-- L'acquisition de **Plasmides** de résistance : Les plasmides sont porteurs de l'information génétique extra- chromosomique transmise par la bactérie à sa descendance , mais également transmise au bactéries voisines .

L'information génétique portée par les plasmides est souvent multiple , conférant à la bactérie des résistances simultanées à plusieurs anti-infectieux .

N.B = Le transfert de résistance des espèces animales à l'espèce humaine est alors réalisable , via le transfert de la souche bactérienne antibio- résistante .

b) Aspect **Biochimique** de la résistance :

Les études des Enzymes d'origine plasmidique produites par les bactéries résistantes et responsables de l'inactivation des anti-infectieux , est riche en applications pratiques :

L'exemple de la Bétalactamase , cette enzyme hydrolysant les bétalactamines (pénicillines et céphalosporines) : Les inhibiteurs des bétalactamases (comme l'acide clavulanique) sont des bétalactamines montrant une faible affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline (cible d'action) mais une forte affinité pour les bétalactamases sur lesquelles ils se fixent définitivement . Leur partenaire (par exemple l'amoxicilline) est alors libre de se fixer sur les protéines de liaison à la pénicilline et d'inhiber la synthèse de la paroi bactérienne .

Il faut toujours avoir à l'esprit que les capacités d'adaptation des bactéries sont énormes , alors le risque à long terme de l'utilisation des bétalactamines réside dans l'apparition de mutations dans les gènes codants pour les différentes béta-lactamines entraînant la perte d'affinité pour les inhibiteurs.

2) Etat de l'Antibio-Résistance en Médecine Vétérinaire :

L'Antibiorésistance n'est pas un phénomène récent. Le monde bactérien était capable de s'adapter aux anti-infectieux .Eviter l'utilisation intempestive et abusive des antibiotiques , et garder à l'esprit qu'une souche bactérienne résistante peut se transmettre à l'être humain .

Tableau 7- Pourcentage de souches d'E. Coli résistantes d'origine bovine

Molécule	1974	1975	1976	1977	1978	1979
Chloramphénicol	23,7	22,9	22,9	24,7	26,3	30,2
Streptomycine	59,7	58,2	58,7	62,6	63,1	65
Tétracycline	43	41,8	42,4	47	50 ,5	52,6
Néomycine	22	21,7	20	23	23,9	27,8
Ampicilline	31,7	35	34,7	38,9	41	42,2
Furazolidone	11,8	10,5	11,7	12,9	13,1	10,8

3) Conséquence en Santé Publique :

En matière de santé publique , c'est l'émergence et la sélection de germes résistants qui représente le principale danger de l'antibiothérapie .

L'antibiorésistance dénoncée en terme de santé publique est essentiellement celle qui a trait aux bactéries zoonotiques et à la flore commensale , car il y a risque sur des populations affaiblies (personnes âgées , patients immunodéprimés , etc...)

IX – CONCLUSION

Les Anti-infectieux restent toujours l'une des armes thérapeutiques majeures en pathologie infectieuse bovine. Mais des raisons scientifiques, économiques et hygiéniques obligent le praticien vétérinaire à un acte raisonné.

En pratique courante, l'utilisation des anti-infectieux doit obéir à certaines règles. Il est nécessaire que l'antibiotique arrive au lieu même de l'infectieux, la voie orale et parentérale sont deux voies d'utilisation des anti-infectieux.

En ce qui concerne le choix du principe actif, la facilité pourrait conduire le praticien à utiliser des antibiotiques récents à large spectre. Si cette approche se justifie sur le plan de l'efficacité, on peut néanmoins la mettre en doute sur le plan de l'apparition de résistances préjudiciables à long terme pour l'efficacité de cette catégorie d'antibiotiques, tant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine. Le suivi sanitaire du troupeau est donc primordial en terme de choix des principes actifs. Via la réalisation régulière d'antibiogrammes, ce suivi permet de connaître l'évolution des agents étiologiques incriminés et de leur résistances éventuelles et donc d'instaurer une antibiothérapie raisonnée. En l'absence de suivi sanitaire du troupeau, l'antimicrobien sera choisi en fonction des critères orientant vers un diagnostic.

En résumé, il faut garder à l'esprit c'est d'éviter l'antibiorésistance par :

- Une décision thérapeutique raisonnée
- Rationaliser le choix thérapeutique
- Eviter l'emploi systématique de nouvelles molécules

Le problème de résistance est un problème majeur de santé publique. L'utilisation intempestive des antibiotiques doit absolument être évitée. Il est de commun accord de dire halte à l'utilisation abusive des antibiotiques et faire un travail d'amont en privilégiant la prévention par la mise en œuvre de lutte à tous les niveaux, en commençant par :

Éviter la rupture de la chaîne de froid depuis la production jusqu'à la transformation.

Par de bonnes pratiques d'abattage où l'hygiène doit être rigoureuse

par une bonne formation de personnel = ceux qui manipulent les produits (agents d'abattoir, boucher, cuisiniers, etc)

- R E S U M E -

Autant la nécessité d'utilisation des anti-infectieux est importante , autant leur usage doit être prudent .

Il faudrait entendre par usage prudent des anti-infectieux un ensemble de bonnes pratiques vétérinaires visant à minimiser l'émergence , la sélection et la dissémination de bactéries résistantes ou de gènes de résistance .

Les bonnes pratiques vétérinaires recommandent de n'avoir recours à l'usage des anti-infectieux que lorsqu'une infection bactérienne est diagnostiquée . Afin de mieux cerner cette question , il est nécessaire d'avoir recours à des prélèvements de fèces ou d'organes réalisés avant tout traitement . Etablir l'antibiogramme pour orienter au mieux le choix vers la molécule la plus active vis à vis du germe en cause .

Lorsqu'une antibiothérapie est décidée , le facteur le plus important est le choix d'une voie d'administration . Les praticiens associent souvent une antibiothérapie orale à une antibiothérapie par voie générale ,le plus souvent en I.V .

La meilleure connaissance de la physiopathologie des infections à l'origine des diarrhées ainsi que des propriétés pharmacologiques liées à l'utilisation des anti-infectieux devrait inciter les vétérinaires praticiens à être plus rigoureux dans leur choix thérapeutique .

La devise doit être :

- Raisonner la décision thérapeutique
- Rationaliser le choix de l'antibiotique
- Eviter l'emploi systématique de molécules nouvelles

ملخص

كما الحاجة إلى استخدام مضادات العدوى أمر مهم، ويجب أن يكون استخدام ليو خصوصا حذرا.

ينبغي أن يكون مفهوما من قبل يتوخى الحذر في استخدام مضادات العدوى مجموعة من الممارسات البيطرية الجيدة لتقليل ظهور والاختيار و انتشار البكتيريا المقاومة أو الجينات المقاومة.

الممارسة البيطرية الجيد أن يكون اللجوء إلى استخدام مضادات العدوى أنه عندما يتم تشخيص العدوى البكتيرية . إلى فهم أفضل لهذه المسألة، فمن الضروري استخدام عينات من البراز أو الأجهزة التي تمت قبل العلاج. إنشاء اختبار الحساسية لتوجيه الاختيار المناسب ل هذا الجزيء الأكثر نشاطا فيما يتعلق الكائن المسبب للمرض .

عندما تقرر العلاج بالمضادات الحيوية ، فإن العامل الأكثر أهمية هو اختيار مسار الإدارة. الممارسين في كثير من الأحيان الجمع بين المضادات الحيوية عن طريق الفم ل علاج بالمضادات الحيوية، في معظم الأحيان الرابع. يجب معرفة أفضل الفيزيولوجيا المرضية من الالتهابات أصلا الإسهال و الخصائص الدوائية ذات الصلة إلى استخدام مضادات العدوى تشجيع الممارسين البيطرية الخاصة أن تكون أكثر صرامة في اختيارهم العلاجية.

يجب أن يكون شعارنا :

- قرار العلاجية المنطق

- تبسيط اختيار المضادات الحيوية

- تجنب إعادة استخدام المنهجي لل جزيئات جديدة

- A B S T R A C T -

As the necessity of antibiotic use is important, as their use should be careful.

Should be understood by careful use of anti-infectives a set of good veterinary practices to minimize the emergence, selection and spread of resistant bacteria or resistance gene.

Good veterinary practice to have recourse to the use of anti-infectives that when a bacterial infection is diagnosed.

To better understand this issue, it is necessary to use samples of faeces or organs made before treatment. Establish an antibiogram to guide appropriate choice to the most active molecule with respect to the causative organism.

When antibiotic therapy is decided, the most important factor is the choice of route of administration. Practitioners often combine oral antibiotics to antibiotic therapy, most often I.V.

Better knowledge of the pathophysiology of infections that cause diarrhea and pharmacological properties related to the use of anti-infectives should encourage private veterinary practitioners to be more rigorous in their therapeutic choice.

The motto must be:

- Reasoning therapeutic decision
- Streamline the therapeutic choice
- Avoid routine use of new molecule

- Références Bibliographiques -

- 1- TOUTAIN P.I - RUCKBUSH Y... – Biodisponibilité systémique et locale des antibiotiques chez le veau. In plasmidologie et antibiothérapie chez les bovins.
- 2- VALLET A. - NAVETAT H. – Pathologie des veaux âgés de 2 semaines à 3 mois – Revue Med. Vet
- 3 –CONTREPOIS M. – FVALLET A. –Cryptosporidiose et diarrhée néonatale en élevage bovin
- 4 – MARTELL J.L. – COUDERT M. – Dix ans d'épidémiologie de l'antibiorésistance des principales bactéries pathogènes chez les bovins
- 5- MARTELL J.L – MOULIN G. – Rôle des salmonelloses en pathologie infectieuse du veau
- 6- ROUSSEL A.J – BRUMBAUGH G.W – Traitement des diarrhées néonatales chez les veaux
- 7- GERARD Thiriet - Journalactuelité 17-11-2000
- 8- NAVETAT H. – RIEZT C.L – Quand faut-il recourir à l'antibiothérapie ?
- 9- ALAIN Bonnin – Labo de parasitologie –mycologie CHU Dijon
- 10 – D. KHELEF – Epidémiologie des cryptosporidioses chez les bovins
- 11- STEPHANE Daval – Revue du praticien –élevage et santé
- 12- H. KABORE –Etude épidémiologique des entérites bactériennes
- 13 – A REBILLARD – 2007 Thèse : Utilisation des anti-infectieux dans le traitement des entérites néonatales des veaux.
- 14- JOHNSON E.A – SUMMAXEN P. - F. FINEGOLD : Manuel of clinical microbiology
- 15 – GIBSON K. – BONA VENTURE Uwineza -J. KIVIRI W. –PARLOW J. - : Tétanos in developing countries.
- 16- C. VERNOZY ROZAND - Ecole vétérinaire de Lyon –Unité de microbiologie alimentaire et prévisionnelle.
- 17- NATARO J.P – KAPER J.B: Escherichia coli
- 18- GRIMONT F. : Recherche d'E. Coli pathogènes dans les selles
- 19- VERNOZY ROZAND - C. RAY GUENIOT S. : E. Coli O157:H7 et E. coli vérotoxique
- 20- GRIMONT F. : Recherche de E. coli pathogènes dans les selles
- 21- Bulletin STATLABO –STATISTIQUE d'analyses du labo de santé publique du Québec - Vol 11, 10, octobre 2012=
- 22 – BUSSIERE J. – CHERMETTE R. : Protozoaire vétérinaire – Service parasitologie de l'ENVA
- 23- OMS : Surveillance de Rotavirus dans le monde