

**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**

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

SOUS LE THEME

LES ENTEROTOXEMIES CHEZ LES PETITES RUMINANTS

PRESENTE PAR:

-LAREF ABDELKADER

-HALLOUZ SID AHMED

ENCADRE PAR:

-DR. RABAI MOHAMED



Remerciements

* Nous tenons à remercier tout d'abord DIEU tout puissant de nous avoir donné la patience, la force et la volonté d'accomplir ce travail.

* Nous tenons également à exprimer notre profonde reconnaissance à Monsieur rabai mohamed, qui a assuré la direction de ce mémoire, pour son suivi et ses conseils judicieux.

* Nous adressons nos plus vifs remerciements à tous les membres de jury.

* Enfin, on tient à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DÉDICACES

Je dédie ce présent mémoire :

◆ *A mes très chères parents ; pour leur amour, leur patience, pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.*

*J'espère qu'un jour je pourrais vous rendre un bout de tout ce que vous m'avait
donné*

◆ *A mes frères mohamed, salah*

◆ *A ma sœur.*

◆ *A ma grande famille*

◆ *A mon cher ami Abdelkader, Ibrahim et Taha*

◆ *A tous mes amis Abdellah, Mohamed, Hamza, Belakhdar, fateh, fayçal, Amirouch, soulaymen, Daoud, Amar, Farouk, Bouzayan, Karim, Sadek, BOUFTIKA, Rabeh, hicham, saïid, Ali, Toufik, Kamel, Benali, Imad, Djamel, Hamid, Abdelmalk, Kadda, Yassin, Youcef, Bigchou, Antar, Djawad... et la liste est ouverte.*

◆ *A toute la promotion de 5^{ème} année 2013/2014*

◆ *A tous ceux que j'aime.*

Sid ahmed

DÉDICACES

Je dédie ce présent mémoire :

◆ *A mes très chères parents ; pour leur amour, leur patience, pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.*

*J'espère qu'un jour je pourrais vous rendre un bout de tout ce que vous m'avait
donné*

◆ *A mes frères*

◆ *A mes sœurs.*

◆ *A ma grande famille*

◆ *A mon cher ami sid ahmed, Ibrahim et Taha*

◆ *A tous mes amis Abdellah, Mohamed, Hamza, Belakhdar, fateh, fayçal, Amirouch, soulaymen, Daoud, Amar, Farouk, Bouzayan, Karim, Sadek, BOUFTIKA, Rabeh, hicham, saïid, Ali, Toufik, Kamel, Benali, Imad, Djamel, Hamid, Abdelmalk, Kadda, Yassin, Youcef, Bigchou, Antar, Djawad... et la liste est ouverte.*

◆ *A toute la promotion de 5ème année 2013/2014*

◆ *A tous ceux que j'aime.*

Abdelkader

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES	
I.1. ETIOLOGIE	2
I.1.1. BACTERIES	2
I.1.1.1. LES AGENTS RESPONSABLES D'ENTEROTOXEMIES CHEZ LES PETITS RUMINANTS	
I.1.1.1.1. TAXONOMIE	2
I.1.1.1.2. CLOSTRIDIUM PERFRINGENS	
I.1.1.1.3. CLOSTRIDIUM SORDELLII	
I.1.1.1.4. CLOSTRIDIUM SEPTICUM	
I.1.1.2. HABITAT	3
I.1.1.3. CARACTERES MORPHOLOGIQUES	3
I.1.1.3.A. CELLULE VEGETATIVE	
I.1.1.3.B. SPORE...	4
I.1.1.4. CARACTERES CULTURAUX ET BIOCHIMIQUES	4
I.1.1.5. CLASSIFICATION DE CLOSTRIDIUM PERFRINGENS (CLASSIFICATION EN TOXINOTYPE)	5
I.1.1.5.A. TOXINES MAJEURES	6
I.1.1.5.B. TOXINES MINEURES	11
I.1.1.6. TOXINES PRODUITES PAR CLOSTRIDIUM SORDELLII	12
I.2. PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES	13
I.2.1. MODE D'ACTION	15
I.2.1.1. LYSE DES TISSUS	15
I.2.1.2. AUGMENTATION DE LA PERMEABILITE INTESTINALE	15
I.2.1.3. INTOXINATION	15
A. ACTION LOCALE SUR L'INTESTIN	
B. ACTION A DISTANCE	
CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE	
II.1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE	17
II.1.1. ESPECES SENSIBLES ET REPARTITION GEOGRAPHIQUE	17
II.1.2. FORME EPIDEMIOLOGIQUE	18
II.1.3. CATEGORIES D'ANIMAUX ATTEINTS	18
II.2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE	19
II.2.1. SOURCE ET CONTAGION	19

<i>II.2.1.1.LES SOLS</i>	20
<i>II.2.1.2.LE TRACTUS DIGESTIF DES ANIMAUX</i>	20
<i>II.2.1.2.A.CHEZ LES ANIMAUX NOUVEAU-NES</i>	
<i>II.2.1.2.B. CHEZ LES ANIMAUX ADULTES</i>	
<i>II. 2. 2. CONTAMINATION</i>	21
<i>II. 2. 2.1. CONTAMINATION PAR CLOSTIDIUM PERFRINGENS</i>	
<i>II. 2. 2.1. A. CHEZ LES NOUVEAU-NES</i>	
<i>II. 2. 2.1. B. CHEZ LES JEUNES ET ADULTES</i>	
<i>II. 2. 2.2. CONTAMINATION PAR CLOSTIDIUM SORDELLII ET CLOSTRIDIUM SEPTICUM</i>	22
<i>II. 2. 3. FACTEURS DE RISQUE</i>	22
<i>II.2.3.1 FACTEURS EXTRINSEQUES</i>	22
<i>. ALIMENTATION</i>	
<i>. CLIMAT ET LA SAISON</i>	23
<i>. MODE D'ELEVAGE</i>	24
<i>. STRESS, PERISTALTISME ET SECRETION BILIAIRE</i>	24
<i>. PARASITISME</i>	25
<i>. ANTIBIOTHERAPIE</i>	25
<i>II. 2. 3. 2. FACTEURS INTRINSEQUES</i>	26
<i>A. ESPECE</i>	26
<i>B. AGE</i>	25
CHAPITRE III : DIAGNOSTIC DES ENTEROTOXEMIES	
<i>III.1. BASES EPIDEMIOLOGIQUES</i>	27
<i>III.2. BASES CLINIQUE</i>	27
<i>III.2.1. LA FORME CLINIQUE SURAIGUE</i>	27
<i>. MORT SUBITE</i>	27
<i>III.2.2. LA FORME CLINIQUE AIGUË</i>	30
<i>. LES SYMPTOMES GENERAUX</i>	30
<i>. LES SYMPTOMES DIGESTIFS</i>	31
<i>. LES SYMPTOMES NERVEUX</i>	31
<i>III.3. BASES LESIONNELLES</i>	31
<i>III.3.1. ASPECT GENERAL</i>	32
<i>A. ASPECT EXTERNE</i>	32
<i>B. ASPECT INTERNE</i>	32
<i>III. 3. 2. LES ORGANES INTERNES</i>	33
<i>.APPAREIL CARDIO-RESPIRATOIRE</i>	
<i>. APPAREIL DIGESTIF</i>	34

III.4. DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE	44
III.4.1 PRELEVEMENT	44
III.4.1.A. TRACTUS ET CONTENU DIGESTIF	44
III.4.1.B. SANG	45
III.4.1.C. LIQUIDES PERICARDIQUE	45
III.4.2. ETUDE BACTERIOLOGIQUE	45
III.4.2.A. IDENTIFICATION	45
III.4.2.B. DENOMBREMENT	47
III.4.3. RECHERCHE DE TOXINES	47

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

IV.1 TRAITEMENT	49
IV.1.1 MESURES HYGIENIQUES	49
IV.1.2 MESURES MEDICALES	49
IV.1.2.1 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	49
IV.1.2.2 ANTIBIOTHERAPIE	49
IV.1.2.3 SEROTHERAPIE	50
IV.1.2.4 PHYTOTHERAPIE	50
IV.2. PROPHYLAXIE	51
IV.2.1.MAITRISE DE FCTEURS DE RISQUE	51
IV.2.2. VACCINATION	51
IV.2.2.1.PREPARATION DU VACCIN	51
IV.2.2.2. SPECIALITE ET PROTOCOLE	54
IV.2.2.3. INNOCUITE DE LA VACCINATION	58
IV.2.4. EFFICACITE DE LA VACCINATION	59
A- TAUX D'ANTICORPS PRE-VACCINAL	59
B-REPOSE ANTICORPS APRES INJECTION	59
C-PROTECTION PERMISE PAR LA VACCINATION	61

V.CONCLUSION

V. CONCLUSION	63
----------------------------	-----------

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU N°1 : Principales maladies dues à *C. perfringens* chez les ovins et les caprins : classification toxingénique.

TABLEAU N°2: Activité biologique des perfringens.

TABLEAU N°3 : Maladies associées aux divers toxinotypes (classification traditionnelle) de *C. perfringens*, espèces cibles, répartition.

TABLEAU N°4 : Fréquence relative des agents étiologiques d'entérotoxémie en fonction de l'âge chez les ovins et les caprins.

TABLEAU N°5 : Diagnostic différentiel des différentes causes de mort subite chez les ruminants.

TABLEAU N°6 : Synthèse des lésions caractéristiques observées à l'autopsie sur les ruminants morts d'entérotoxémie.

TABLEAU N°7 : Présence et valeur diagnostique de *Clostridium* dans l'intestin des petits ruminants.

TABLEAU N°8 : Synthèse des avantages et inconvénients des méthodes de recherche des toxines de *C. perfringens*.

TABLEAU N°9: Vaccins contre les infections clostridiennes disponibles en France pour les petits ruminants en 2005 [Petit 2005].

TABLEAU N°10 : Quelques vaccins vétérinaires contre l'enterotoxémie Disponibles dans le monde [Shoenian2005].

LISTE DES FIGURES

FIGURE N°1 : *C. perfringens*, forme végétative.

FIGURE N°2 : Photographie de *C. sordellii* observée au microscope optique.

FIGURE N°3 : Mécanismes d'action de l'entérotoxine de *C. perfringens*.

FIGURE N°4 : Schéma récapitulatif des activités biologiques des toxines de *Perfringens*.

FIGURE N°5 : Mécanismes d'action des toxines dans l'intestin grêle.

LISTE DES PHOTOS

Photo N°1 : Mort subite caractéristique de l'évolution suraiguë des entérotoxémie (Site web : entérotoxémie/toxinfection).

Photo N°2 : Augmentation du volume de liquide abdominal.

Photo N°3 : Pleurésie dans un cas d'entérotoxémie.

Photo N°4 : péricardite exsudative « le liquide péricardique peut présenter un aspect variable séreux à hémorragique ».

Photo N°5 : Surcharge de rumen.

Photo N°6 : Abomasite hémorragique.

Photo N°7 : entérite hémorragique avec intestinales distendues.

Photo N°8 : entérite hémorragique anses « Jéjunum avec contenu sanguinolent ».

Photo N°9 : entérotoxémie ovine. Jéjunum hémorragique.

Photo N°10 : entérotoxémie ovine. Entérite hémorragique.

Photo N°11 : entérotoxémie caprine. Entérite et colite hémorragique.

Photo N°12 : entérotoxémie caprine. « Inflammation du caecum ».

Photo N°13 : entérotoxémie ovine (rein pulpeux en haut et rein normal en bas).

Photo N°14 : rein pulpeux en cas d'entérotoxémie.

Photo N°15 : entérotoxémie ovine. Rein pulpeux...

Photo N°16 : entérotoxémie ovine. Congestion hépatique...

LISTE DES ABREVIATIONS

(CPE) : Entérotoxine.

(HT) : Hémolytique toxine.

(LT) : Létale toxine.

(S1) : Section un.

°C : Degré Celsius.

μm : Micromètre.

B. : Bacillus.

C. : Clostridium.

E. : Escherichia.

g : Gramme.

G×100 : Grossissement cent.

h : Heure.

H₂S : Sulfure d'hydrogène.

Ig : Immunoglobine.

L. : Listeria.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

ml : Millilitre.

mm : Millimètre.

ng/ml : Nanogramme par millilitre.

P. : Pasteurella.

pH : Potentiel hydrogène.

ppm : Partie par million.

S. : Staphylococcus.

UFC/g : Unité formée colonie par gramme.

UFC/ml : Unité formée colonie par millilitre.

μg/ml : Microgramme par millilitre.

INTRODUCTION

L'entérotoxémie est un processus pathologique aigu, très souvent fatal, atteignant de nombreuses espèces animales et caractérisé par la diffusion dans le sang de toxines secrétées dans le tractus intestinal. Clostridium est considéré comme le principal agent étiologique de cette maladie, en particulier Clostridium perfringens. D'autres bactéries telle que Escherichia coli vérotoxique sont responsables d'entérotoxémie de manière très anecdotique.

Le syndrome débute à la faveur d'une rupture de l'équilibre de la flore intestinale. La prolifération des clostridies qui en résulte, s'accompagne d'un accroissement de la concentration en toxines dans l'intestin. La dégradation et l'augmentation de la perméabilité de la paroi digestive par ces toxines se solde par une diarrhée profuse et la toxi-infection du sujet.

L'entérotoxémie chez les petits ruminants constitue l'une des principales entités pathologiques en élevage intensif, tant sur le plan médical qu'économique. Etant donnée la faible valeur individuelle des animaux et le sombre pronostic des entérotoxémies, la maladie est abordée à l'échelle du troupeau.

Malgré les apparences et certaines pratiques, les ovins et les caprins sont deux espèces très différentes, dont l'élevage et la maîtrise sanitaire ne peuvent être adaptés de l'une à l'autre. Alors que l'étiopathogénie et les facteurs de risque d'entérotoxémie sont identiques, l'étude épidémiologique, clinique et nécropsique révèle de fortes variations d'une espèce à l'autre. La différence de réceptivité et de sensibilité est directement incriminée et joue un rôle important dans la prophylaxie via la vaccination.

L'objectif initial de ce travail consistait à mettre au point une méthode simple pour diagnostiquer l'entérotoxémie. L'étude devait permettre d'identifier les principaux agents pathogènes via le typage par la détection de toxines et le dénombrement bactérien. Une autopsie de chaque cas visait également à répertorier les lésions et à établir une grille lésionnelle d'aide au diagnostic utilisé par les vétérinaires praticiens et la conduite à tenir en cas de l'apparition de cette maladie.

Dans un premier temps, nous aborderons l'étiologie de l'entérotoxémie par une étude bactériologique. Ensuite, nous étudierons l'épidémiologie de la maladie, avec les facteurs de risque. Puis nous verrons comment diagnostiquer cette affection grâce à l'étude des symptômes et des lésions et grâce aux examens de laboratoire. Enfin nous détaillerons les moyens de lutte, en particulier la vaccination. Chacune de ces parties mettra en évidence les ressemblances et les différences entre les ovins et les caprins.

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

I.1. ETIOLOGIE :

Les entérotoxémies se définissent comme des intoxications à point de départ intestinal. Ceci est la conséquence de l'action pathogène et toxigène de certaines espèces bactériennes du genre Clostridium en particulier C. perfringens et C. Sordellii (Latour, 2004).

I.1.1.Les Bactéries :

I.1.1.1.Les Agents Responsables D'entérotoxémie Chez Les Petits Ruminants :

Les principaux agents étiologiques d'entérotoxémie sont les mêmes pour les ovins et les caprins : C. perfringens, C. sordellii et C. septicum.

I .1. 1.1. 1. Taxonomie selon Veillon et Zuber 1898 (Wikipédia, 2014) :

Règne: Bacteria

Division: Firmicutes

Class: Clostridia

Ordre: Clostridiales

Famille : Clostridiaceae

Genre : Clostridium

I.1.1.1.2.Clostridium perfringens :

Responsable d'entérotoxémies, de toxi-infection alimentaires et de gangrènes gazeuses posttraumatiques [Ann.3 2005].

Synonyme: C. welchii, enteritisnecroticans [Ann.3 2005].

I .1.1.1.3.Clostridium sordellii :

Responsable de mort subite chez les ruminants par toxi-infection d'origine intestinale ou autre (génitale)[Clark2003].Synonyme : Bacillus oedematissporogenes, Bacillus sordellii [Shoenian 2005].

I .1.1.1.4.Clostridium septicum :

Responsable d'œdème malin chez de nombreuses espèces et d'un syndrome entérotoxémique associant des lésions de la caillette chez les petits ruminants [Songer 1998].

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

I.1. 1. 2. Habitat :

C. perfringens présente un habitat mixte : l'habitat anaérobie est le plus répandu dans l'environnement. La plupart du temps, *C. perfringens* type A est retrouvé dans les sols, l'air, l'eau ou les poussières mais c'est aussi un commensal des flores intestinales, vaginales ou des voies aériennes supérieures de l'Homme et des animaux. Il est occasionnellement rencontré dans le rumen, en faible nombre. Il est détruit dans l'abomasum. Dans les conditions normales, il peut être présent dans l'intestin grêle, le caecum et le colon. Capable de tolérer une semi-anaérobiose, il contamine sous forme sporulée certains aliments (viande, lait, fruits, légumes) et sa présence dans les eaux est un critère de contamination fécale [Ann.3 2005, Latour 2004].

C. sordellii et *C. septicum* résident également dans le sol et l'intestin de l'Homme et des animaux [Latour 2004]. Cependant, certains auteurs soulignent la difficulté d'isoler *C. sordellii* dans la plupart des cas de clostridiose ou de mort subite. Cette rareté suggère qu'il n'est pas commensal du tube digestif [Shoenian 2005].

I.1.1.3.MORPHOLOGIE :

Clostridium peut être observé sous la forme d'une cellule végétative, dans l'intestin des ruminants le plus souvent, ou sous la forme sporulée, dans l'environnement.

a. Cellule végétative :

C. perfringens est un bacille épais et court, de 4 à 8 microns de long sur 1 à 1,5 microns de large, GRAM positif, non mobile car dépourvu de flagelle contrairement aux autres clostridies (figure 1).

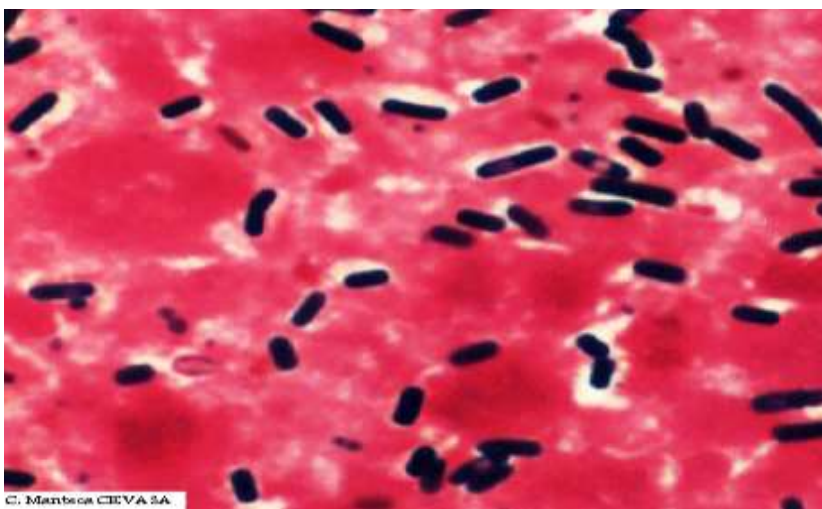


Figure 1 : *C. perfringens*, forme végétative [C. Manteca CEVA SA].

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

C. sordellii et *C. septicum* sont des bacilles plus fins et plus courts. Ils sont mobiles. Les bactéries peuvent être isolées, liées 2 par 2 ou en amas. In vivo, *C. septicum* forme de longues chaînes. [Ann.3 2005, Ferrer et al. 2002, Latour 2004].

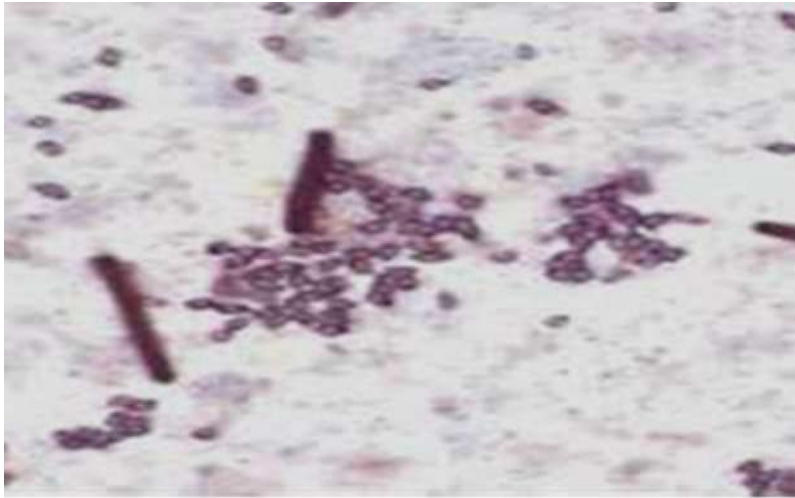


Figure 2 : Photographie de *C. sordellii* observée au microscope optique (cliché de DUMARCHE) Gx1000

b. Spore :

Le déterminisme de la sporulation est environnemental : un arrêt de croissance bactérienne dû à un manque de molécules nutritives, à l'exposition à une atmosphère oxygénée, ou à la déshydratation provoque l'acquisition de cette forme de résistance. La présence de conditions de croissance favorables permet le retour à la forme végétative [Leonhart2004].

I.1.1.4.Caractères biochimiques et culturaux :

Il s'agit d'une bactérie anaérobie stricte, aérotoleante (sa croissance est possible en surface avec 5% d'oxygène en présence d'un catalyseur activé par H₂), déficiente en catalase et en peroxydase, produisant des endospores thermosensibles [DAUBE1992, WALKER 2004]. Elle possède un fort potentiel de réduction du milieu. En effet, la production de divers métabolites et en particulier d'hydrogène, au cours de la phase de croissance, a un effet réducteur [VERON].

Sa température habituelle de croissance est comprise entre 34 et 37 °C, avec un optimum à 46°C. Cette température est utilisée lors de l'incubation pour enrichir les cultures. Son développement est possible pour un pH compris entre 5 et 9 [VERON, WALKER 2004].

Elle est saccharo lytique et protéolytique, c'est-à-dire qu'elle détruit les carbohydrates et les protéines en différents composants dont quelques-uns sont toxiques [VERON, WALKER2004].

Toutes les souches réduisent les sulfites en sulfures. Ce critère est utilisé pour dénombrer *C. perfringens* dans l'eau, le sol et les fèces (nous détaillerons l'importance de cette propriété dans le choix des milieux de cultures utilisés dans la partie expérimentale). Elle produit des gaz (dioxyde de carbone,

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

dihydrogène) et des acides (acides acétique et butyrique) lors des fermentations de nombreux glucides, en particulier le glucose [VERON, WALKER2004].

Culture sur milieu de type gélose au sang :

Le mode de culture le plus couramment utilisé est l'anaérobiose stricte sur gélose au sang ou gélose Columbia® avec 5% de sang de mouton, pendant 24 à 48 heures à la température optimale de croissance 37°C.

Les colonies de *C. perfringens* sont plates, brillantes et irrégulières. Placées 1 heure à 4°C, elles créent une double hémolyse: une hémolyse complète au contact de la colonie et un halo trouble de l'hémolyse incomplète [Ann.3 2005]. La double hémolyse est typique de *C. Perfringens* [Phukan et al. 1997].

Les colonies de *C. sordellii* mesurent 2-3 mm de diamètre après 48h de croissance. Elles sont gris clair, avec une surface convexe et irrégulière. Le pourtour présente souvent une zone d'hémolyse [Shoenian 2005].

Les colonies de *C. septicum* sont cotonneuses et présentent une zone d'hémolyse.

I.1.1.5. Classification de clostridium perfringens (Classification en toxinotypes) :

La grande variété de toxines produites par *C. perfringens* a permis dans un premier temps la distinction de types et de sous-types.

Une première classification des souches de *C. perfringens* est fondée sur leur capacité à produire les 4 toxines majeures : alpha, bêta 1, epsilon et iota. On utilise donc une classification phénotypique. Cinq types de *C. perfringens* sont ainsi définis dans la classification de Wildson, datant de 1933 et encore souvent utilisée aujourd'hui (cf. Tableau II). Les 5 profils sont eux même subdivisés selon les types de production de toxines dites mineures [Manteca et Daube 1994].

Les toxinotypes A, B et C se divisent respectivement en 2, 2 et 5 sous-types. Mais la classification en sous-types a une utilité restreinte. Alors que certains sous-types, ont une spécificité géographique ou d'hôte, leur intérêt diagnostique est nul, puisque les anticorps neutralisants utilisés pour le diagnostic sont dirigés contre les toxines majeures. Les valences mineures ne sont pas vérifiées [Daube 1992].

Deux autres toxines majeures existent, l'entérotoxine et la toxine β_2 , chez *C. perfringens* et ne sont donc pas utilisées pour le typage [Manteca et Daube 1994, Latour 2004, Uzal 2004].

Outre l'importance taxonomique de la classification phénotypique, elle permet de comprendre la pathogénie en associant chaque entité pathologique aux toxinotypes correspondants.

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

C. PERFRINGENS TYPE	TOXINES MAJEURES REPRODUITES				OVINS	CAPRINS
	A	B	ε	ι		
A(1)	+	-	-	-	MALADIE DE L'AGNEAU JAUNE	ENTEROTOXEMIE
B(1 ET 2)	+	++	+	-	DYSENTERIE DE L'AGNEAU	ENTERITE HEMORRAGIQUE
C(1 ET 2)	+	++	-	-	ENTERITE HEMORRAGIQUE (JEUNE) STRUCK (ADULTE)	ENTERITE HEMORRAGIQUE
D	+	-	++	-	MALADIE DU REIN PULPEUX	
E	+	-	-	++	ENTEROTOXEMIE	ENTEROTOXEMIE

Tableau I : Principales maladies dues à *C. perfringens* chez les ovins et les caprins : classification toxingénique [Daube 1992, Manteca et Daube 1994, Uzal 2004]

++ Principale toxine produite

+ Toxine secondaire, en général produite en quantité moindre

- Toxine non produite

(1) Sous type

a. Toxines majeures :

Toxine α :

Ce fut la première toxine bactérienne dont l'activité enzymatique fut découverte en 1940. Il s'agit d'une lécithinase (ou phospholipase de type C) et d'une sphingomyélinase hydrolysant la phosphatidylcholine, la lécithine, les phospholipides et la sphingomyéline [SMITH 1996, WALKER 2004]. Elle possède une activité hémolytique, nécrosante et létale [WALKER 2004].

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

La toxine α est sécrétée par tous les types de *Clostridium perfringens* et synthétisée en phase de croissance exponentielle [SMITH 1996, SONGER 1996].

Cette protéine possède un poids moléculaire de 50 k Da (Dalton). Sa fabrication est établit à partir d'un peptide signal. Elle se compose de 370 acides aminés et possède deux domaines ; l'un est constitué d'une hélice α en partie N-terminale, portion active de la toxine, l'autre est formée d'un feuillet β , en partie C-terminale, impliquée dans la fixation membranaire. Il s'agit d'une métallo enzyme constituée d'ions Zn^{2+} et Ca^{2+} . Ces ions sont indispensables pour son activité biologique, le zinc intervenant dans l'activité enzymatique et le calcium dans la fixation membranaire [TITBALL 1999].

La toxine α possède une action hémolytique. Ceci la différencie des phospholipases A dont l'action hémolytique s'effectue à partir de produits hémolytiques [VERON]. Néanmoins ces produits interviennent dans l'activation de multiples réactions altérant le métabolisme cellulaire conduisant à la déstabilisation des cellules [BUNTING 1997]. Elle modifie la perméabilité des endothéliums et provoque la nécrose des villosités intestinales [SMITH 1996]. Des études menées par SONGER tendent à montrer que l'infime différence de la séquence en acides aminés de la toxine α , entre les toxi-infections gangréneuse et les entérotoxémies, confère à cette dernière une résistance particulière vis-à-vis de la chymotrypsine permettant son accumulation dans l'intestin [SONGER 1996].

La toxine β_1 :

Cette toxine, anciennement appelée toxine β , a été renommée depuis la découverte récente de la toxine β_2 [PETIT 1999].

La toxine β_1 est une toxine nécrosante, létale, thermolabile et sensible à l'action des enzymes protéolytiques. Elle est sécrétée en phase de croissance exponentielle des bactéries dans l'intestin et entraîne la nécrose de la muqueuse intestinale surtout chez les nouveau-nés [DAUBE 1992].

Cette protéine est constituée de 336 acides aminés, de poids moléculaire de 38 kDa. Elle possède de nombreuses similitudes avec la toxine α de *Staphilococcus aureus*, la toxine γ et la leucocidine [SONGER 1996].

La toxine β_1 est rapidement inactivée par la trypsine dans l'intestin expliquant l'atteinte préférentiel de cette toxine pour les nouveau-nés. Elle est due à une diminution de l'activité des enzymes protéolytiques liée à la diminution des sécrétions pancréatiques durant une courte période post natale ou suite à l'ingestion d'inhibiteur des protéases (trypsine) contenues dans le colostrum [SONGER 1996].

Toxine β_2 :

La toxine β_2 a été récemment décrite mais son rôle pathogène n'est pas encore clairement identifié. Elle a été isolée sur une souche provoquant une entérite nécrotique mortelle chez le porcelet.

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

Des études récentes ont permis de classer cette toxine dans les différents toxinotypes décrits dans la littérature [WALKER 2004].

Il s'agit d'une protéine de 27,4 k Da avec un peptide signal de 30 acides aminés en position N-terminale. La séquence de la toxine $\beta 2$ n'a pas beaucoup d'homologie avec celle de la toxine $\beta 1$ (15%) et un très faible niveau de similitude immunologique [DAUBE 1992].

Son pouvoir pathogène est identique à la toxine $\beta 1$. Des pores transmembranaires sont formés dont le mécanisme d'action reste encore indéterminé. La toxine $\beta 2$ a souvent été isolée sur des contenus intestinaux d'entérite nécrotique chez le porc, des entérocolites chez le cheval et des diarrhées chez le chien [WALKER 2004].

Les lésions observées sont une nécrose et des hémorragies de l'intestin grêle. D'autres organes sont affectés par cette toxine : le cœur, les vaisseaux, la vésicule biliaire et les muscles lisses [DAUBE 1992].

Toxine ϵ :

La toxine ϵ est produite par *Clostridium perfringens* en particulier dans les toxinotypes B et D décrits dans la littérature [VERON, WALKER 2004]. Elle est dermonécrosante, oedématisante et létale mais non hémolytique [SONGER 1996].

Elle est souvent présente lors d'entérotaxémies des petits ruminants et plus rarement chez les bovins [DAUBE 1992].

La toxine ϵ est constituée de 331 acides aminés avec un poids moléculaire de 32,7 kDa [Uzal FA, 2004]. Elle est produite sous une forme inactive, protoxine thermostable, et devient active suite à l'action d'enzymes protéolytiques (la trypsine, chymotrypsine et zinc métalloprotéase) qui clivent un peptide de 13 acides aminés en portion N-terminale [DAUBE 1992].

Il s'agit d'une perméase affectant les cellules du cytosquelette ce qui implique une augmentation de la perméabilité des cellules épithéliales et endothéliales (particulièrement au niveau du cerveau) [WALKER 2004].

L'action de la toxine ϵ , sur l'intestin, est moins importante que la toxine β , mais suffisante pour permettre sa diffusion par voie générale. Cette dissémination dans l'organisme facilite sa fixation aux récepteurs des endothéliums vasculaires (surtout dans le cerveau), des cellules de l'anse de Henlé et des sinusoides hépatiques [DAUBE 1992].

Des études, menées par MIYAKAWA et UZAL, ont permis d'élucider le mécanisme d'action de la toxine ϵ , grâce à des injections de toxine dans des anses ligaturées d'intestins d'ovins et de caprins, évoluant en quelques heures vers une accumulation de liquide intra luminal.

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

En effet, elle agit en altérant les mécanismes de transports des ions et de l'eau de la paroi de l'intestin, contribuant à une modification des échanges permis avec les cellules endothéliales. La rétention d'ions et d'eau dans l'intestin est plus rapide et importante chez les caprins que chez les ovins [SMITH B.P 1996]. La meilleure absorption de la toxine ϵ chez les ovins par rapport aux caprins explique les sites différents d'activité entre les espèces [DAUBE 1992].

Toxine ι :

La toxine ι est produite sous forme inactive par *Clostridium perfringens* souvent décrite dans le toxinotype E. Son implication dans les entérotoxémies est faible. Chez la souris, elle est reconnue pour son activité nécrosante et létale [WALKER 2004].

Il s'agit d'une toxine binaire, sécrétée sous forme inactive et activée par des enzymes protéolytiques [WALKER 2004]. La modification des onze derniers acides aminés du côté N-terminal active la toxine. Elle est constituée de deux facteurs protéiques distincts (deux chaînes polypeptidiques), identifiés sous le nom de Ia et Ib, non reliés ni par liaison covalente ni par pont disulfure.

Le composant Ib, de 98 k Da, est le composant permettant la reconnaissance d'une protéine membranaire par sa portion C-terminale. Le composant Ia, de 45 k Da, est porteur de l'activité enzymatique de la toxine par sa portion N-terminale. L'association des deux composants est nécessaire pour assurer l'activité biologique de la toxine [SONGER 1996].

L'entérotoxine (CPE) :

L'entérotoxine (CPE) est produite lors de la sporulation de *C. perfringens* [DAUBE 1992, WALKER 2004] suite à la lyse de la cellule, à la différence des autres toxines sécrétées en phase de croissance exponentielle [DAUBE 1992].

Il s'agit d'un polypeptide constitué d'une chaîne de poids moléculaire de 35 k Da, thermolabile et libéré dans l'organisme lors de la lyse de la cellule végétative. L'activation de la toxine nécessite l'action d'enzymes protéolytiques malgré sa grande résistance à la plupart des enzymes digestives [DAUBE 1992, WALKER 2004].

Son mécanisme d'action moléculaire fait intervenir la reconnaissance d'un récepteur sur la membrane à bordure en brosse de l'intestin [SMITH B.P 1996]. Le domaine N-terminal est le site cytotoxique tandis que le domaine C-terminal est responsable de l'activité par la reconnaissance de récepteurs.

L'entérotoxine s'insère dans la membrane cytoplasmique et s'associe à une autre protéine pour former des complexes de grande taille. Son action entraîne la formation de pores conduisant à une altération de la perméabilité des membranes, une inhibition de la synthèse des macromolécules, une désintégration du cytosquelette et une lyse de la cellule. La réponse cytotoxique de l'entérotoxine est rapide de l'ordre de 20 à 30 minutes. [WALKER 2004].

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

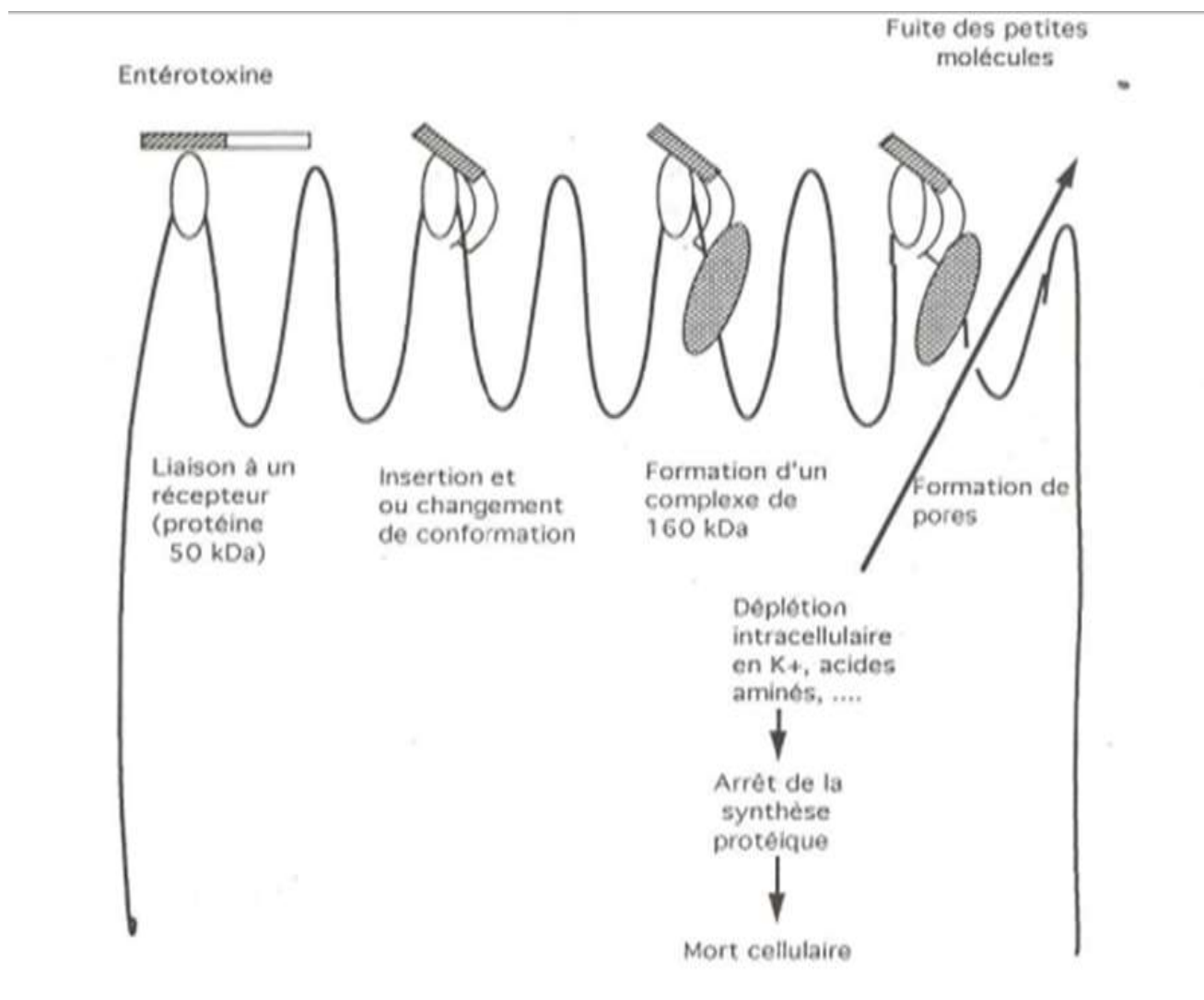


Figure N°3 : Mécanismes d'action de l'entérotoxine de *C. perfringens* (Sylvain, 2007).

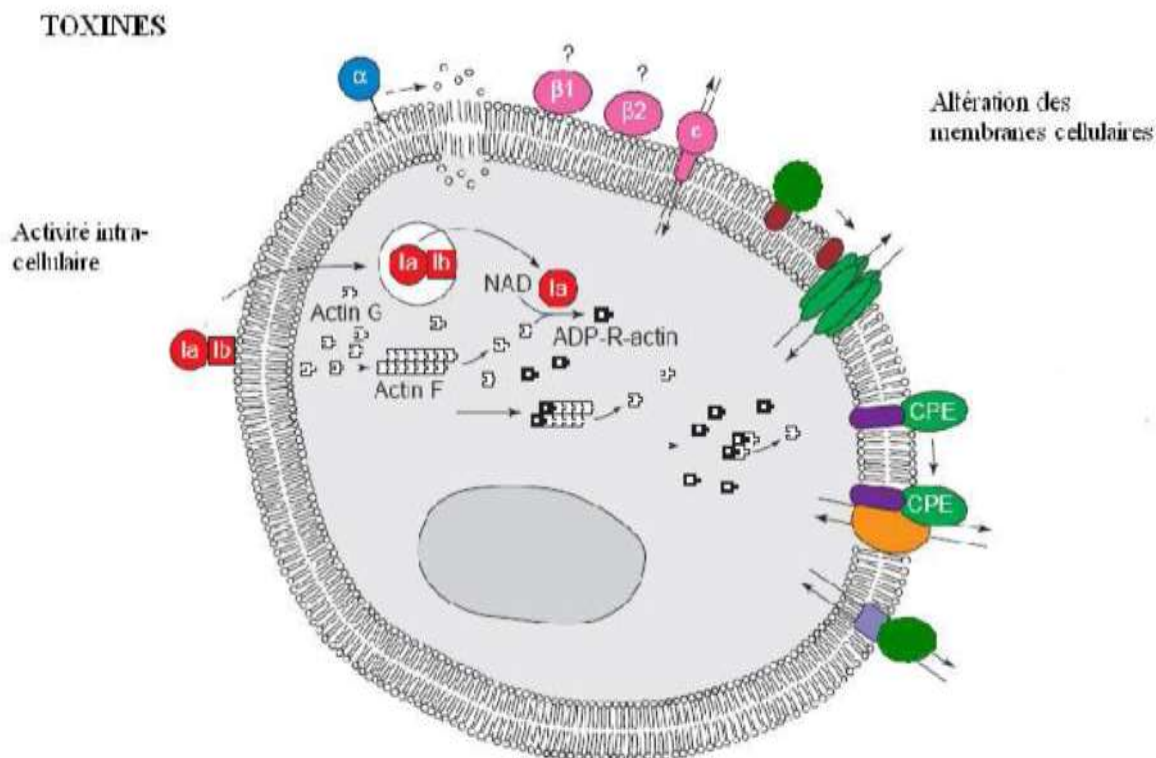


Figure 4 : Schéma récapitulatif des activités biologiques des toxines de *C. perfringens* [69]

b. Toxines mineures :

Les toxines mineures ou facteurs létaux mineurs sont des enzymes hydrolytiques (protéases et hémolysines) qui potentialisent l'action des toxines majeures et jouent un rôle mineur dans la pathologie (Latour, 2004 ; Sylvain, 2007). Il existe trois toxines désignées par des lettres grecques δ , θ et κ (Latour, 2004).

Toxine δ :

Elle est produite par certaines souches de *C. perfringens* (Tableau N°2) pendant la phase de croissance exponentielle et possède une activité hémolytique sur les érythrocytes des bovins, ovins et caprins (Latour, 2004).

Toxine θ ou Perfringolysine :

Elle est produite par tous types de *C. perfringens* (Tableau N°2). C'est une hémolysine oxygène labile qui provoque une hémolyse complète des hématies du mouton et de cheval (Latour, 2004).

Toxine κ ou procollagénase :

Elle est produite par certaines souches de *C. perfringens*. C'est une procollagénase qui hydrolyse le collagène dénaturé par certains facteurs comme la chaleur et favorise la diffusion des lésions au cours des myonécroses (Tableau N°2) (Latour, 2004).

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

toxines	mode d'action	activité biologique	organe cible
alpha ($\alpha 1$)	phospholipase c, sphingomyelinase, dégénérescence membranaire	cytolytique, dermonecrosante, létale et hémolytique	tous les organes
beta ($\beta 1$)	formation de pores et altération des membranes cellulaires	cytolytique, dermonecrosante, létale et nécrose hémorragique de la muqueuse intestinale	intestins, cœur vaisseaux et ganglions lymphatiques
beta ($\beta 2$)	formation de pores, altération des membranes cellulaires	cytolytique, létale et nécrose hémorragique de la muqueuse intestinale	intestins, cœur, vaisseaux, muscles lisses, vésicule biliaire
epsilon (ϵ)	formation de pores, altération de la perméabilité des membranes cellulaires	œdème, dermonecrosante et létale	intestins, poumons, cerveaux, cœur, foie, reins et vaisseaux sanguins
iota (ι)	formation de pores, altération de la perméabilité des membranes cellulaires	désorganisation du cytosquelette de l'intégrité des barrières cellulaires, dermonecrosante et létale	intestins, cerveau et vaisseaux sanguins
enterotoxine	formation de pores	cytotoxique, erythemateuse, létale et fuites d'eau et des électrolytes	intestins
delta (δ)	hémolysine	facteur de virulence accessoire	
téta (θ)	hémolysine	facteur de virulence accessoire	
kappa (κ)	collagénase	facteur de virulence accessoire	

Tableau N°2 : Activité biologique des perfringens (Latour, toxines de C. 2004)

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

I.1.1.6. Toxines produites par Clostridium sordellii :

C. sordellii identifié dans des cas suspects d'entérotoxémie, produit deux toxines : une entérotoxine (HT) et une toxine létale (LT) (Sylvain, 2007)

Toxine létale (LT) :

La toxine LT (toxine létale) est produite pendant la phase de croissance bactérienne, et présente des similitudes antigéniques avec la toxine B de Clostridium difficile.

La toxine LT est de nature protéique. Le poids moléculaire est estimé à 25 k Da. Cette molécule est thermolabile et est dénaturée à pH inférieur à 5 ou supérieur à 8. L'action des protéases n'altère pas son activité biologique, sauf la α -chymotrypsine qui induit une perte d'activité de 50%. En revanche, les traitements oxydants inactivent totalement la toxine. Des expériences de dénaturation ont révélé l'importance des acides aminés tryptophanes et méthionine dans l'effet léthal de la toxine. De plus, les ponts disulfures entre les groupements thiols sont primordiaux pour l'activité biologique [Popoff 1987].

L'effet toxique est multiple. Par injection intra-péritonéale ou intra-veineuse à des souris, la toxine a un effet léthal. Par injection intra-dermique à des cobayes, elle provoque un œdème et un érythème. L'action sur la paroi digestive a été étudiée sur des anses intestinales ligaturées, et révèle une forte exsudation [Popoff 1987].

La toxine a un effet restreint sur la muqueuse digestive, mais lors d'infection clostridienne, l'augmentation de la perméabilité intestinale favorise le passage de la toxine dans l'organisme, avec des effets similaires à ceux observés par inoculation intra-péritonéale ou intra-veineuse [Leonhart 2004].

Toxine hémorragique (HT) :

La toxine HT (toxine hémorragique) est produite en phase de sporulation. Elle est de nature protéique et est inactivée à pH inférieur à 6,5 ou supérieur à 8,5.

Son mode d'action est proche de celui de la toxine A de Clostridium difficile. L'injection intradermique sur des cobayes met en évidence une action dermo-nécrotique, mais non létale. Sur des anses intestinales ligaturées, elle induit une nécrose hémorragique de la muqueuse iléale.

In vivo, la toxine HT provoque une entérite nécro-hémorragique, au niveau de l'intestin grêle. [Latour 2004]

I.2. PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES :

Cet équilibre de la flore intestinale peut être modifié chez les ruminants notamment lors de perturbation en amont du tube digestif c'est à dire au niveau du rumen. Dans ces conditions, les substrats délivrés dans l'intestin permettent de sélectionner un profil de flore différent comme les clostridies.

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

Lors de perturbation de la flore intestinale, *Clostridium perfringens* peut se multiplier à une vitesse élevée : l'effectif peut décupler en dix minutes, passant de 10^5 UFC/mL à 10^7 UFC/mL de contenu intestinal en une heure [SMITH B.P 1996].

Les clostridies ne peuvent pas adhérer à la muqueuse intestinale par des facteurs d'attachement (comme *E. coli*) [SMITH B.P 1996] ou envahir les cellules épithéliales (comme *Salmonella*). Elles se multiplient dans la lumière de l'intestin uniquement en cas d'altération de l'équilibre bactérien. La pathogénie de ces bactéries dépend uniquement de la capacité lors de la phase de multiplication des bactéries à produire des toxines. Ces toxines ont une action locale sur l'intestin puis diffusent dans l'organisme via la circulation sanguine pour atteindre les organes cibles [SMITH B.P 1996].

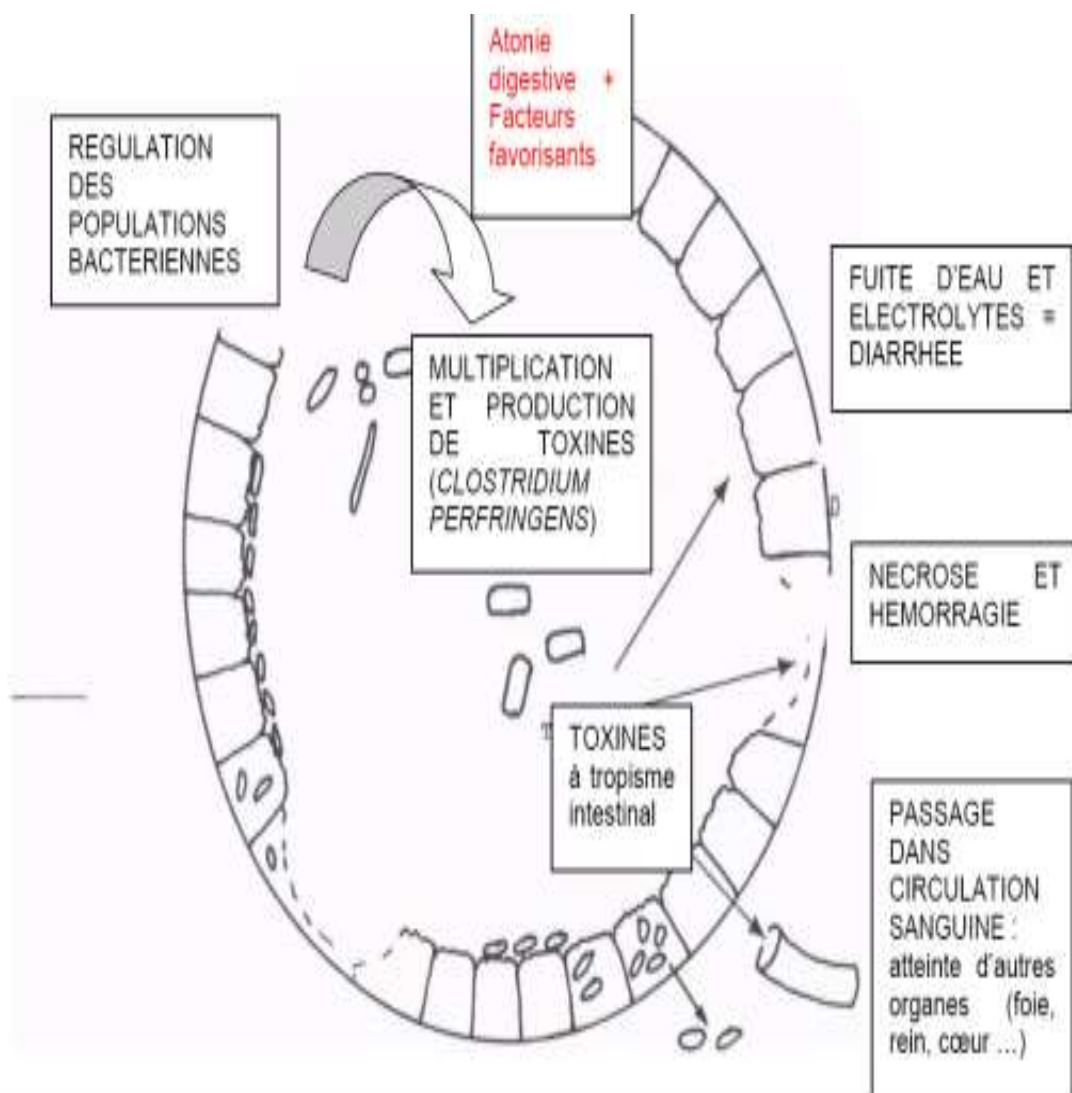


Figure N°5 : Mécanismes d'action des toxines dans l'intestin grêle (Sylvain, 2007)

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

I .2.1.MODE D’ACTION :

I .2.1.1.Lyse des tissus :

Clostridium secrète une exotoxine protéique, une phospholipase (lécithinase) qui désorganise les membranes cellulaires. Cette toxine antigénique a aussi une action hémolytique. C. perfringens secrète aussi une hyaluronidase, une collagénase et une désoxyribonucléase dont l’action cellulaire favorise l’extension de l’infection.

Ce pool enzymatique participe à la destruction des tissus, notamment de la muqueuse intestinale [Ann.2 2005]. Mais aucun facteur d’adhésion n’a été mis en évidence [Leonhart 2004].

I .2.1.2.Augmentation de la perméabilité intestinale :

Certaines souches de Clostridium, dont celles responsables d’entérotoxémie, sécrètent une entérotoxine, thermolabile [Ann.2 2005]. Libérée dans la lumière intestinale, elle agit en augmentant la perméabilité intestinale, favorisant ainsi l’entrée des bactéries et des toxines dans l’organisme.

I.2.1.3 Intoxination :

Suite aux destructions cellulaires et à l’augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale, les toxines clostridiennes (puis les bactéries) sont à même de pénétrer dans l’organisme.Elles vont agir à un site cellulaire précis, différent pour chaque bactérie toxigène [Dart 2005].

Les toxines étant les principaux facteurs de virulence, leur concentration est étroitement corrélée à l’intensité du syndrome entérotoxémique et à la sévérité des lésions. La quantité de toxine libérée est proportionnelle à la multiplication bactérienne [Manteca 2003].

A. Action locale sur l’intestin :

Elles entraînent la nécrose des villosités intestinales et provoquent une hémorragie intraluminale intense (Latour, 2004).

B. Action à distance:

➤ Sur les organescibles:

Les autres organes ou viscères sont la cible des toxines (α , β_1 , β_2 , ϵ , ι) doués de propriétés nécrotiques et qui constituent les principaux facteurs létaux (Latour, 2004).

➤ Action sur le sang :

La sensibilité des hématies rencontrées dans les entérotoxémie est liée à la présence des facteurs hémolytiques dont la toxine α possédant l’activité hémolytique la plus élevée.

Les toxines (α , β_1 , β_2 , ϵ , ι) agissent sur l’endothélium des vaisseaux dont la destruction provoque l’intoxination générale, ainsi l’équilibre des échanges est perturbé ce qui est responsable de l’apparition d’hémorragie, d’œdème et d’épanchement (Latour, 2004).

CHAPITRE I : ETIO-PATHOGENIE DES ENTEROTOXEMIES

➤ Action sur le foie et le rein :

La destruction exagérée des hématies par les toxines hémolytiques provoque une libération intense d'hémoglobine dans le plasma ainsi l'abondance des protéines, des acides aminés et de l'ammoniaque aggrave la défaillance hépatique. Une congestion et une stéatose hépatique peuvent se produire de plus en plus jusqu'à ce que la bile ne soit plus excrétée en quantité suffisante pour assurer son action antimicrobienne, antitoxique et son action sur le péristaltisme intestinal. Cette défaillance favorise le développement de *C. perfringens* (Latour, 2004).

Les hépatocytes sont également altérés par l'action nécrotique directe des toxines. Leur dégénérescence provoque une diminution de leur activité de glycurono-conjugaison. Il s'ensuit une augmentation de la bilirubine non conjuguée dans le sang et donc un ictère de type hépatique (Latour, 2004).

Cet ictère est souvent associé à une insuffisance rénale dont les produits toxiques s'accumulent également dans les reins et entraînent une néphrite et lorsque l'hémolyse est importante, on peut observer une hémoglobinurie chez les ovins et suite de la résorption partielle de l'hémoglobine, le rein accumule alors l'hémosidérine (Latour, 2004).

➤ Action sur le système nerveux :

Les toxines agissent indirectement sur le système nerveux central en augmentant la perméabilité vasculaire dans le plexus choroïde, l'hypothalamus et le cerveau (Latour, 2004).

CHAPITRE II : EPIDIMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE

II.1.EPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

II.1.1. ESPÈCES SENSIBLES ET RÉPARTITION GEOGRAPHIQUE :

Tableau 3: Maladies associées aux divers toxinotypes (classification traditionnelle) de *C. perfringens*, espèces cibles, répartition [Daube 1992]

Toxinotype	Symptomatologie associée	Espèces cibles	Distribution
A ₁	Gangrène gazeuse	Homme	Cosmopolite
	Mammite	Bovin	G-B, Japon
	Entérite nécrotique	Volaille	Cosmopolite
	Colite	Equins	Scandinavie
	Commensal de l'intestin, sol	Homme, animal	Cosmopolite
A ₂	Intoxication alimentaire	Homme	Cosmopolite
B ₁	Dysenterie de l'agneau	Ovins , bovins,équins	Afrique du Sud, G-B
B ₂	Entérotoxémie	Ovins, caprins	Iran
C ₁	Struck	Ovins	Afrique du Sud, G-B,Australie
C ₂	Entérite nécro-hémorragique	Ovins , bovins, équins	USA, G-B
C ₃	Entérite nécro-hémorragique	Porcelet	USA, G-B,Scandinavie
C ₄	Entérite nécro-hémorragique	Homme, volaille	Allemagne
C ₅	Entérite nécro-hémorragique	Homme	Papouasie Nouvelle-Guinée
D	Entérotoxémie	Ovins, caprins , bovins	Cosmopolite
E	Entérotoxémie	Ovins , bovins	G-B, Australie

CHAPITRE II : EPIDIMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE

C. perfringens est une espèce bactérienne présente dans le tube digestif de toutes les espèces animales et de l'Homme. Sa répartition est mondiale. Certains toxinotypes ont des spécificités géographiques ou d'hôte (Tableau 5).

Chez les caprins, *C. perfringens* A et D sont les plus souvent incriminés lors d'entérotoxémie. Les autres types ont été cependant signalés : *C. perfringens* B en Iran et *C. perfringens* C en Angleterre et aux Etats-Unis [Chartier et Broqua 1995]. Les ovins sont sensibles à davantage de toxinotypes différents, mais les toxinotypes A et D demeurent les plus fréquents [Songer 1998].

II.1.2. FORME ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

Chez les ovins, les entérotoxémies évoluent sous forme de cas sporadiques (cas isolés dans le temps) ou de flambées épizootiques (nombreux cas sur une courte période), avec un taux de prévalence pouvant varier de 5 à 30% des animaux. Bien qu'il n'y ait pas de transmission directe de la maladie d'un animal à un autre, plusieurs cas simultanés peuvent apparaître dans un élevage du fait que tous les animaux sont soumis aux mêmes facteurs de risque [Popoff 1994].

L'allure des épisodes entérotoxémiques chez les chèvres est identique, mais dans certains élevages caprins, l'entérotoxémie peut perdurer de manière enzootique, avec apparition de nouveaux cas chaque semaine ou chaque mois. De plus, la chèvre présente une forme chronique, individuelle, rare et souvent non diagnostiquée, de la maladie [Smith et Sherman, 2002].

Les mécanismes de la chronicité à l'échelle de l'élevage ou individuelle sont inconnus. La persistance des spores de *C. perfringens* dans l'environnement à un haut niveau suite à l'excrétion par de nombreux animaux malades ou porteur, peut générer de nouveaux cas spontanément [Chartier 2002].

II.1.3. CATÉGORIES D'ANIMAUX ATTEINTS :

Le mode d'élevage intensif semble corrélé aux troubles entérotoxémiques. Les formes ovines et caprines ne sévissent pas dans les mêmes systèmes de production. Chez les ovins, l'entérotoxémie frappe davantage les agneaux à l'engraissement. Pour la chèvre, l'affection est plus fréquente chez l'animal adulte en production. Le toxinotype majeur varie en fonction de l'âge et l'espèce (Tableau 4) [Chartier et Broqua 1995].

CHAPITRE II : EPIDIMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE

Tableau 4 : Fréquence relative des agents étiologiques d'entérotoxémie en fonction de l'âge chez les ovins et les caprins [Popoff 1989 et 1994].

<i>Clostridium</i>	Nouveau né		Jeune (>3 semaines)		Adulte	
	Ovin	Caprin	Ovin	Caprin	Ovin	Caprin
<i>C. perfringens</i> A	-	-	++	+	++	++
<i>C. perfringens</i> B	+	-	-	-	+	+
<i>C. perfringens</i> C	++	++	+	-	+	-
<i>C. perfringens</i> D	+	+	++	++	++	++
<i>C. perfringens</i> E	+	-	-	-	-	-
<i>C. sordellii</i>	+	+	+	+	+	+

- - non décrit
- + possible ou rare
- ++ courant

Les raisons de cette spécificité ne sont pas totalement expliquées. L'âge et le mode d'élevage sont 2 facteurs de risque de forte influence. L'entérotoxémie due à *C. perfringens* type A sévit davantage chez les adultes, les types B et C apparaissent essentiellement chez les nouveau-nés et le type D concerne tous les âges. *sordellii* et *C. septicum* étant rare, ils n'ont été que peu observés. *C. sordellii* apparaît à tout âge [Popoff 1989 et 1994].

II.2.EPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE :

II .2. 1. Sources et contagion :

Deux sources de contamination pour les ruminants sont connues : les sols, où *C. perfringens* résiste sous forme sporulée plusieurs mois voire années, et les animaux sains ou malades, qu'excrètent les clostridies dans leurs fèces.

CHAPITRE II : EPIDIMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE

II.2.1.1 Les sols

Les sols souillés par les matières fécales peuvent contenir 10^4 UFC/g [Duchesnes et al. 2005]. Cette valeur sous-estime probablement la charge réelle en bactérie, car le nombre de spore est souvent supérieur aux UFC. Les clostridies sporulés survivent de longues périodes dans les sols et l'environnement.

II.2.1.2 Le tractus digestif des animaux :

A) CHEZ LES ANIMAUX NOUVEAU NÉS :

A la naissance, le tractus digestif stérile est colonisé, chez la plupart des espèces animales, primitivement par *Escherichia coli*, *C. perfringens* type A et *Streptococcus*. Ces bactéries pénètrent par voie orale, lors des tétées (mamelle souillée) ou du léchage d'objets. Elles constituent la flore intestinale avant d'être remplacées par une microflore à métabolisme lactique (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*). Une étude chez les jeunes veaux montre que la population de *C. perfringens* est insignifiante dans la caillette, le duodénum et le jéjunum ($<10^3$ UFC/g), elle est sensiblement plus élevée dans l'iléon (10^4 - 10^5 UFC/g) et peut être importante dans le caecum et les segments postérieurs ($>10^8$ UFC/g).

Par la suite, la flore intestinale croît et le nombre de germes anaérobies se stabilise entre 10^{10} et 10^{11} bactéries par gramme de contenu intestinal [Popoff 1989].

B) CHEZ LES ANIMAUX ADULTES :

Sur 18 petits ruminants sains, *C. perfringens* et ses toxines ont pu être mis en évidence chez 13 individus, les 5 autres étaient indemnes de clostridies. L'analyse génétique des souches de *C. Perfringens* prélevées sur ces 13 ovins et caprins, révèle la présence de la toxine α dans 100% des prélèvements et de la toxine ϵ dans 15% des prélèvements [Uzal 2004]. Une autre étude sur un effectif plus grand à l'abattoir, révèle que la toxine ϵ est détectée chez 46% des ovins et des souches de *C. perfringens* type D ont été isolées [Daube 1992].

C. perfringens est donc une bactérie commensale de l'intestin des animaux, mais elle n'est pas présente chez tous les individus. *C. perfringens* type A semblé plus fréquent que le type D. Les types B et C sont plus rares.

II.2.2. CONTAMINATION :

II.2.2.1 Contamination par C .perfringens :

A) CHEZ LE NOUVEAU NÉ :

La contamination orale par un Clostridium toxinogène dans les premières heures de vie peut permettre une colonisation à un niveau élevé du tube digestif par celui-ci du fait de l'absence totale ou partielle des effets répresseurs de la flore digestive. La bactérie se multiplie jusqu'à 10^9 UFC/g. C. perfringens types B et C se rencontrent dans le cadre d'une entérotoxémie chez les animaux de moins de 3 jours [Niilo 1988, Popoff 1989].

Les facteurs induisant la prolifération de C. perfringens type C et la production de toxine sont encore peu connus. Les clostridies se développent dans l'intestin au cours d'une période de jeûne ou de changement alimentaire chez l'agneau de moins de 10 jours. [Popoff 1994]

B) CHEZ LE JEUNE ET L'ADULTE :

L'analyse génétique de souches pathogènes de C. perfringens type A chez des veaux malade sa prouvé qu'elles étaient résidentes du tube digestif, et non des souches spécifiques d'entérotoxémie, particulièrement pathogènes et venues de l'extérieur [Manteca et al 2003].

Il a été également prouvé que la simple ingestion de Clostridium ne permettait pas le développement de la maladie car 90% de ces micro-organismes étaient détruits dans le rumen ou la caillette, et ne peuvent atteindre de duodénum [Uzal et Kelly1 1998].

Ces 2 exemples confortent l'hypothèse que le développement de l'entérotoxémie est dû à la prolifération de clostridies déjà présents dans le tractus digestif et non à la contamination brutale par des germes présents dans l'environnement des animaux.

Par ailleurs il existe une contamination orale, faible et constante des animaux, par les spores de l'environnement. Cette présence de bactéries et de toxines dans l'intestin des animaux sains se traduit par une séroconversion chez le mouton et chez la chèvre. Cette immunité naturelle n'empêche cependant pas les fortes pertes dues à l'entérotoxémie [Daube 1992].

CHAPITRE II : EPIDIMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE

II.2.2.2 Contamination par C .sordellii et C .septicum

C. sordellii n'a été isolé que chez l'animal malade. Son absence chez l'animal sain sous-entend que la contamination orale est déterminante pour la maladie [Shoenian 2005]. Il en va de même pour C. septicum. Des spores peuvent se loger dans le foie des ovins [Songer 1998].

II.2.3.FACTEURS DE RISQUE :

II.2.3.1. Facteurs extrinsèques :

Nous avons montré précédemment qu'une perturbation de l'équilibre de la flore intestinale associée à une atonie digestive conduit à la multiplication des clostridies et à la production de toxines. Les causes favorisantes, principalement l'alimentation, apparaissent véritablement déterminantes dans le développement des entérotoxémies.

➤ L'alimentation

Les principaux facteurs de risque alimentaires sont les mêmes que ceux de l'acidose ruminale.

Equilibre de la ration

Une alimentation riche et concentrée constitue un facteur de risque important.

Chez le jeune:

Les agneaux et les chevreaux nourris avec de grands volumes de lait maternisé ou allaités par une mère hautement productrice sont les candidats typiques à l'entérotoxémie. Paradoxalement, une forte croissance ou un bon état corporel appellent à la vigilance.

Chez l'adulte :

Le déséquilibre permanent ou accidentel de la ration des adultes représente un facteur de risque à entérotoxémie. La faible fibrosité de la ration et la forte concentration d'aliments à fermentation rapide (ration acidogène) modifient la flore intestinale et favorisent le développement de Clostridium. Les alimentations hyper glucidiques pourraient stimuler la toxinogénèse. Par ailleurs, des travaux menés sur la reproduction expérimentale de la maladie ont mis en évidence que son succès était lié à la présence dans l'intestin d'aliments partiellement ou non digérés.

Les protéines peu ou pas dégradées favorisent la multiplication des anaérobies qui ont un équipement enzymatique puissant par rapport à la flore acidogène qui préfère les acides aminés et les oligo-peptides [Popoff 1979].

CHAPITRE II : EPIDIMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE

Une ration riche en protéine est donc un facteur de risque important. Un déséquilibre de ration peut provoquer un état de chronicité. Plusieurs cas d'entérotoxémie peuvent apparaître étalés dans le temps.

Changement alimentaire :

Le changement brutal de ration alimentaire est un facteur de risque important. Qu'il s'agisse de la reprise alimentaire après un jeûne ou d'une modification de ration, une transition progressive est indispensable. En effet, le déséquilibre de la flore digestive et la fragilité passagère de la paroi intestinale occasionnée par le changement alimentaire sont des facteurs de prolifération de Clostridium. Un exemple courant est le passage du troupeau sur une nouvelle pâture, plus luxuriante. De même, un apport brusque et important de céréales ou de fourrage de haute qualité est une situation (accidentelle ou non) fréquemment à l'origine d'épisodes de maladie.

Cependant des troupeaux de chèvres peuvent être nourris avec une ration riche ou peuvent supporter des changements alimentaires brutaux sans pour autant développer la maladie. Selon eux, d'autres facteurs sont nécessaires à l'apparition de la maladie [Smith et Sherman2002].

Aliments contenant des anti-trypsiques :

Les rations contenant des inhibiteurs de protéases digestives (soja, luzerne...) risquent de déclencher des entérotoxémies. Ces aliments anti-trypsiques empêchent la dégradation de la toxine β par les enzymes digestives. Il a été possible expérimentalement d'induire la maladie chez un mouton adulte, en le nourrissant avec de la farine de soja et en lui inoculant C. Perfringens type C [Daube 1992, Niilo 1988].

Aliments contaminés :

Les aliments industriels ayant subi un traitement thermique insuffisant ou stockés dans de mauvaises conditions peuvent être vecteurs de C. perfringens. La toxine α a notamment été isolée à plusieurs reprises (une étude menée par un laboratoire sur 3 ans, recense plusieurs cas chaque année) dans des aliments pour rongeurs ou oiseaux et elle aurait été responsable d'épisodes de mort subite avec entérite. Ces granulés n'induisent pas systématiquement une entérite clostridienne, mais ils constituent un facteur de risque probablement sous-estimé [Greenham et al. 1987].

➤ Le climat et la saison :

Des variations brutales du climat sont génératrices de stress et provoquent un affaiblissement de l'animal. Plusieurs cas d'entérotoxémie peuvent apparaître au sein d'un troupeau à la faveur d'une chute

CHAPITRE II : EPIDIMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE

importante de température. L'ingestion d'eau glacée a été mentionnée comme facteur prédisposant chez les caprins [Uzal et Kelly 1996].

Les entérotoxémies sont souvent décrites comme des maladies saisonnières (Sylvain, 2007), elles sont fréquentes à la fin de l'été et au début de l'automne suivant avec un pic marqué au printemps. L'alimentation hivernale est composée essentiellement de fourrage ce qui induit chez l'animal le développement d'une flore cellulolytique. Au printemps, le brusque passage à une alimentation riche en en matières protéiques (mise à l'herbe) conduit à une modification de la flore digestive qui se transforme progressivement de cellulolytique pour devenir protéolytique.

Au cours de cette transformation, de nombreuses matières protéiques non assimilées favorisent la prolifération des bactéries anaérobies. Selon (Cottureau 1967 et Calmels1983), le même phénomène se produit en Automne (Latour, 2004)

➤ **Mode d'élevage :**

Les systèmes intensifs sont prédisposés au développement d'entérotoxémie. Le rationnement en est la principale raison. Les agneaux à l'engrais et les chèvres laitières en élevage intensif ou semi intensif sont ainsi particulièrement vulnérables. Au pâturage, quelques cas ont été cependant décrits chez la chèvre angora [Uzal et Kelly 1996].

➤ **Le stress, le péristaltisme et la sécrétion biliaire :**

Le stress constitue un facteur de risque d'entérotoxémie. La perturbation de la digestion par une mauvaise irrigation du tube digestif suite à un stress (manipulations brutales, tonte, transport) provoque une libération d'adrénaline entraînant une vasoconstriction de la circulation du tube digestif. Il provoque un ralentissement du transit voire son arrêt et une perturbation du pH gastrique [Latour, 2004]. On aboutit à une stase intestinale [Latour, 2004].

Une diminution du péristaltisme entraîne une rupture de l'effet dépresseur de la flore digestive et contribue à la multiplication des clostridies. En effet, *Clostridium perfringens* n'adhère pas de façon spécifique à la muqueuse intestinale et est éliminé par le transit tout comme les toxines libres dans la lumière. L'augmentation de celui-ci a un effet protecteur et limite les atteintes tissulaires [Songer JG. 1998]. Il est plus important dans la partie proximale de l'intestin ce qui est à mettre en rapport avec la plus forte densité de bactéries dans la partie distale de celui-ci [Latour, 2004]. Toutes modifications du péristaltisme intestinal prédisposent l'animal à une prolifération bactérienne [Songer JG.1998].

La sécrétion biliaire possède un rôle antiseptique qui n'est pas à négliger dans les cas d'entérotoxémie [Songer JG.1998]. Les acides biliaires conjugués inhibent la multiplication des bactéries

CHAPITRE II : EPIDIMIOLOGIE DES ENTEROTOXEMIE

non présentes à l'état naturel au niveau du tube digestif. Les actions des acides biliaires permettent la sélection de certaines souches bactériennes [Songer JG.1998].

➤ Le parasitisme :

Le parasitisme peut interférer et favoriser l'entérotoxémie. Les parasites intestinaux des ruminants créent par leur action traumatisante des portes d'entrée aux bactéries anaérobies. Des études montrent qu'une forte infestation des agneaux et des chevreaux par *Moniezia expansa* favorisent les entérotoxémies. En effet, des lésions inflammatoires sont responsables d'un épaissement de la muqueuse intestinale (une coupe histologique révèle une destruction de l'épithélium et de l'endothélium vasculaire) favorisant l'absorption des toxines [Songer JG.1998].

Ostertagia se développe dans les glandes gastriques, diminuant l'acidité de la caillette. Cette modification du pH provoque une diminution du péristaltisme permettant la prolifération des clostridies. La coccidiose et la cryptosporidiose provoquent des réactions inflammatoires importantes de l'intestin, altérant la muqueuse intestinale et favorisant la dissémination des toxines de *Clostridium perfringens* par voie sanguine [Songer JG.1998].

La fasciolose (*Fasciolahepatica*) est souvent associée aux entérotoxémies. Les douves altèrent le fonctionnement hépatique par une destruction des hépatocytes et une obstruction des canaux biliaires, modifiant le rôle bactéricide de la bile et diminuant le péristaltisme intestinal [Songer JG.1998].

Les lésions du pancréas peuvent favoriser l'apparition des entérotoxémies. La diminution de la sécrétion glandulaire exocrine et en particulier de la trypsine, inductrice ou inhibitrice de certaines toxines, peut interférer dans cette pathologie [Uzal FA.2004].

➤ Antibiothérapie :

L'utilisation excessive des antibiotiques est un problème actuel. Leur administration par voie orale de manière inadaptée entraîne la sélection ou l'émergence de certaines souches bactériennes dans le tube digestif, ce qui contribue à la sélection des bactéries Gram positif comme les clostridies (Sylvain, 2007)

II.2.3.2. Facteurs intrinsèques :

Les différents éléments de l'épidémiologie descriptive sont souvent abordés, tels que l'espèce, la race, le sexe, l'âge, dans les causes favorisantes des entérotoxémies néanmoins ils ne sont pas considérés comme prépondérants dans cette maladie. Nous décrirons brièvement ces différents facteurs intrinsèques.

a. L'espèce :

Les entérotoxémies concernent toutes les espèces mais elles sont plus fréquentes chez les ruminants, et tout particulièrement les ovins [Uzal FA.2004]. Cette prédisposition peut s'expliquer par le fait qu'ils sont plus exposés par les systèmes de productions intensifs à une alimentation favorisant les entérotoxémies [Uzal FA.2004].

b. L'âge :

L'âge des ruminants atteints d'entérotoxémie est ample, allant d'un jeune de 48 heures à l'âge adulte. Néanmoins certaines classes d'âges sont plus décrites tels que les jeunes ou les animaux de réforme. (Sylvain, 2007).

Pour les jeunes ruminants : le sevrage, la période de l'engraissement ou l'allaitement semblent prédisposer l'animal à cette maladie. (Sylvain, 2007).

En ce qui concerne les adultes, les plus touchés sont ceux à l'engraissement (réformés) ou en lactation avec des rations riches en concentrés, en bandes sur des pâturages luxuriants au printemps et à l'automne (Sylvain, 2007).

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

Les entérotoxémies sont à l'origine d'une grande majorité des cas de mort subite. Le diagnostic des entérotoxémies repose sur des données épidémiologiques, cliniques et lésionnelles. Sur le terrain, à partir de ces données il est possible d'établir un diagnostic de forte suspicion d'entérotoxémie mais le diagnostic de certitude repose sur des analyses de laboratoire. Nous exposerons ci-après les bases du diagnostic de suspicion et de certitude.

III.1. Les bases épidémiologiques :

Les critères épidémiologiques sont nécessaires pour orienter le diagnostic vers un cas d'entérotoxémie. Ceux-ci, incluant les facteurs de risques, prédisposent l'animal à une prolifération des clostridies dans l'intestin qui synthétisent des toxines dont leurs actions évoluent vers une mort subite du ruminant.

L'entérotoxémie est une maladie provoquant des morts subites sporadiques, le plus souvent dans un troupeau conduit avec un régime alimentaire intensif, à l'occasion de changements alimentaires brutaux ou changements climatiques. Parmi la totalité des facteurs énoncés, l'alimentation et les conduites d'élevage sont les facteurs les plus importants à prendre en considération dans le but d'établir un diagnostic de suspicion d'entérotoxémie [Uzal FA.2004]. Les bases épidémiologiques sont nécessaires pour orienter le diagnostic vers une suspicion d'entérotoxémie mais à partir de ces données il faut intégrer les bases cliniques et lésionnelles.

III.2. Les bases cliniques :

En raison de la rapidité d'évolution de la maladie, c'est-à-dire une mort subite, il est difficile d'effectuer un diagnostic clinique. Ces affections se caractérisent par une mort subite parfois précédée pendant quelques heures de troubles diarrhéiques, convulsifs ou hémolytiques. D'un point de vue didactique, nous pouvons distinguer différentes formes cliniques même si la plus fréquente est la mort subite.

III.2.1. La forme clinique suraiguë :

➤ Mort subite :

La forme suraiguë se manifeste par une mort subite. Le ruminant est souvent retrouvé mort ou comateux sans aucun signe clinique précurseur [Uzal FA.2004]. Ce sont souvent des animaux sains, en très bon état général qui suite à l'apparition de la maladie, sont découverts morts dans un délai de huit heures [BAILLEUL 1982].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

Il est important de prendre en considération le diagnostic différentiel de mort subite. En effet, prenons l'exemple d'une mort subite d'un ruminant au pré au printemps, différentes maladies peuvent être suspectées et parmi celles-ci l'entérotoxémie. Le diagnostic différentiel inclut les fulgurations, l'électrocution, les météorisations spumeuses et gazeuses, les infections cutanées, les affections respiratoires (pneumonie,...), la thrombose de la veine cave postérieure, les déficiences cardiaques, les intoxications, les tétanies d'herbage, l'hypocalcémie. Le tableau suivant résume les différentes maladies comprises dans le diagnostic différentiel de mort subite.

Tableau 5 : Diagnostic différentiel des différentes causes de mort subite chez les ruminants [LATOURE 2004]

Origine de la mort subite	Différentes maladies	Critères de diagnostic
METABOLIQUE	Indigestion spumeuse ou gazeuse aiguë	Météorisation (distension du creux du flanc gauche puis flanc droit) Accumulation de gaz ou mousse dans le rumen (Esophage congestionné en partie cervicale et exsangue en partie thoracique)
	Tétanie d'herbage ou hypomagnésémie	A la mise à l'herbe au printemps, en automne Stress thermique Dosage du magnésium sur LCR dans les 2h après la mort
	Toxémie de gestation	Brebis grasse en fin de gestation Gestation multiple (double ou triple)
	Myopathie-dyspnée	Dégénérescence musculaire (carence vitamine E et sélénium), atteinte du myocarde d'aspect très pâle avec stries blanchâtres (dépôt de calcium)
	Acidose lactique aiguë	Ingestion massive de glucides fermentescibles Contenu ruminal d'odeur aigrelette et pH acide < 6
	Intoxication cuivre	cuiivre > 400 ppm Ictère, hémoglobinurie
	Nécrose du cortex cérébral	Crises convulsives et absence d'hyperthermie Au sevrage
PHYSIQUE	Fulguration, électrocution, coup de chaleur	Fulguration : cavité buccale avec aliments, traces de brûlure linéaire ou étoilées, données météorologiques Réseau électrique défectueux

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

INTOXICATIONS	Végétaux toxiques (if, œnanthe, galéga, gland, crucifère)	If : circonstances, coliques, bradycardie, tremblement et coma
		Oenanthe : circonstances, abattement, hypersalivation, coliques, convulsions, paralysie des membres postérieurs
		Gland : circonstances, anorexie, inrumination, constipation puis diarrhée noirâtre et nauséabonde, anurie, convulsion et coma
		Galéga : œdème pulmonaire, Hydrothorax
	Organophosphorés	Ptyalisme, diarrhée, myosis, convulsions
	Intoxication par azote non protéique	Urée : 500g Diarrhée, ballonnements, grincements de dents, convulsions, coma, pH ruminal 7-8
VASCULAIRES	Hémorragies	Muqueuses pâles Volume de sang collecté dans la lumière et paroi de l'organe Rupture utérine
	Thrombose de la veine cave	Thrombus à l'autopsie, hémoptysie, ascite
	Torsion ou volvulus de la caillette	Météorisation de la caillette Etat de choc
MECANIQUE	Obstruction de l'œsophage	Corps étranger dans l'œsophage Masses musculaires thoracique et cervicale, nœuds lymphatiques de la tête congestionnés et hémorragiques
	Ulcère de caillette	Péritonite avec perforation de la caillette
TOXI-INFECTION	Mammite suraiguë (choc endotoxinique : <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>S.uberis</i> , <i>S.aureus</i>)	Choc endotoxinique Muqueuses congestionnées, foie toxi-infectieux
	TOXI-INFECTIONS gangréneuses à point de départ cutané, conjonctif ou musculaire (<i>C. sordellii</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. novyi B</i>)	Traumatisme inoculateur (gangrène gazeuse), nécrose musculaire, crépitation, odeur rance
	TETANOS (<i>Clostridium tetani</i>)	Plaie ou effraction tissulaire, paralysie spastique
	Septicémies à <i>E.coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>P.haemolytica</i> , <i>B.anthraxis</i> , <i>L.monocytogenes</i>	Choc septicémique : congestion, hémorragies multifocales, déshydratation Listériose : Méningo-encéphalite, convulsions, paralysie, bactériologie

Tableau 5 : Diagnostic différentiel des différentes causes de mort subite chez les ruminants [LATOUR 2004]



Photo N°1: Mort subite caractéristique de l'évolution suraiguë des entérotoxémie (Site web : entérotoxémie/toxinfection)

III.2.2. La forme clinique aiguë :

Cette forme clinique est caractérisée par l'apparition brutale de symptômes souvent généraux évoluant rapidement vers la mort [BAILLEUL 1982]. L'entérotoxémie s'exprime par des signes cliniques majeurs tels que les symptômes diarrhéiques, hémolytiques et convulsifs. A côté de ces symptômes dominants, apparaissent des symptômes mineurs, inconstants.

➤ Les symptômes généraux :

Les ruminants présentent un abattement accompagné de difficultés locomotrices [LATOURE 2004]. Souvent, les jeunes animaux sont anorexiques et prostrés en décubitus latéral [LATOURE 2004] avec des tremblements généralisés. Une diarrhée, avec tuméfaction important de l'anus, peut s'ajouter à ces signes cliniques, ainsi qu'une enophtalmie, signe de déshydratation [Songer 1998].

La maladie peut se traduire par une hyperthermie (41 à 42°C). On retrouve chez certains sujets, notamment les veaux, des modifications du fonctionnement cardiorespiratoire avec une dyspnée, une hypotension, une tachycardie et un pouls faible et rapide [Songer 1998].

Des cas de forme clinique aiguë avec action de l'entérotoxine (CPE) présentent une vasodilatation généralisée qui s'accompagne d'un choc hypovolémique entraînant la mort de l'animal [DAUBE 1992].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

➤ Les symptômes digestifs :

Le syndrome diarrhéique est typique de l'entérotoxémie et souvent présent en fin d'évolution clinique [DAUBE 1992]. Cette diarrhée, le plus souvent hémorragique, peut être fétide, bulleuse et de couleur blanche, jaune ou brune [BAILLEUL 1982].

Des études de GKIOURTZIDIS ont relaté l'existence de douleurs abdominales, de diarrhées hémorragiques sur des agneaux atteints d'entérotoxémie. Les animaux présentent des coliques intenses séparées de phases de rémission ; les animaux se plaignent, se débattent et se tapent sur l'abdomen [UZAL 2004].

➤ Les symptômes nerveux :

Les crises convulsives sont souvent présentes dans l'expression des formes aiguës et dominent le tableau clinique. Les symptômes se manifestent par des grincements de dents, du pédalage, du ptyalisme, des contractions des muscles notamment ceux de l'encolure, une hyperesthésie, des pertes de connaissances et des convulsions intermittentes tonico-cloniques [walker 2004].

L'animal se tient souvent à l'écart du troupeau, en opisthotonos [Songer 1998]. Une cécité, un nystagmus intermittent et des oscillations horizontales des yeux peuvent être observés [SONGER 1996].

D'autres ruminants sont prostrés dans un état comateux évoluant vers la mort [Songer 1998].

L'association de signes cliniques digestifs (diarrhée), nerveux (crises convulsives), hémolytiques et d'une évolution fatale extrêmement rapide font partie des critères cliniques orientant le diagnostic vers une suspicion d'entérotoxémie. Néanmoins, les manifestations cliniques conduisant à un diagnostic d'entérotoxémie sont assez diffuses en dehors de l'évolution brutale vers la mort.

Ce diagnostic repose essentiellement sur un diagnostic d'exclusion des différentes pathologies responsables de mort subite. Sur le terrain, ces manifestations cliniques sont rarement observées par le praticien, ce dernier a souvent recours à une autopsie qui peut lui fournir de précieux renseignements.

III.3. Les bases lésionnelles

Le diagnostic nécropsique est indispensable pour permettre d'exclure certaines pathologies responsables de mort subite (ulcères de caillette, fulguration...) [walker 2004]. L'autopsie doit être rapide et complète. Elle permet de mettre en évidence des lésions en rapport avec une suspicion d'entérotoxémie. L'existence de dominantes lésionnelles rapportées à un toxinotype particulier reste très théorique et non adapté au terrain. Une grille lésionnelle a été récemment mise en place permettant de

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

relever l'ensemble des lésions et de les comparer aux lésions caractéristiques d'entérotoxémie [latour 2004].

III.3.1. Aspect général :

➤ Aspect extérieur :

A l'autopsie, les cadavres présentent souvent un bon état d'engraissement, comme de la graisse sous-cutanée abondante témoin d'un embonpoint exagéré, montrant que cette maladie n'est pas la phase terminale d'une maladie chronique [latour 2004]. Les muqueuses sont le plus souvent très congestionnées, mais dans certains cas elles peuvent être pâles, cyanosées ou ictériques [latour 2004]. L'action hémolytique de la toxine α se traduit par un ictère pré-hépatique généralisé [uzal 2004]. En effet, la destruction importante des hématies provoque une libération intense d'hémoglobine dans le plasma. L'accumulation de la bilirubine libérée par l'activité intense de la glycurono-conjugaison aboutit à cet ictère [UZAL 2004].

En ce qui concerne les cas d'entérotoxémies liées à *Clostridium sordellii*, la surface de la peau crépite à la palpation, ce qui est à différencier des gangrènes gazeuses (issue d'une plaie traumatique) dont cette bactérie est agent. Une congestion du cadavre et un liquide sanguinolent s'écoulant par le mufle ont été observés chez certains sujets [UZAL 2004].

➤ Aspect interne :

A l'ouverture des cavités abdominale et thoracique, on constate la présence d'un épanchement séreux et sanguinolent voire de l'ascite pour certains sujets (Photo N°2), lésions majeures des toxines α et β [DAUBE 1992]. En effet, ces toxines agissent sur l'endothélium des vaisseaux en augmentant leur perméabilité, ce qui est responsable de l'apparition d'hémorragies et d'épanchements. Une putréfaction rapide du cadavre s'installe après la mort, affectant d'abord le rein et le foie. Les séreuses péritonéales, pleurales et péricardiques présentent des pétéchies et des suffusions. Dans certains cas les séreuses sont recouvertes de fibrine [DAUBE 1992].



Photo N°2 : Augmentation du volume de liquide abdominal. (CEVA, 2009)

III.3.2. Les organes internes :

A. L'appareil cardio-respiratoire

➤ Les poumons

Au niveau macroscopique

Les modifications circulatoires sont à l'origine des lésions de l'appareil respiratoire. Les poumons présentent une congestion active [Smith 2002]. Parfois ils sont œdémateux, avec un dépôt de fibrine ou un exsudat séreux ou sérofibrineux dans les alvéoles [DAUBE 1992].

L'accumulation d'écume retrouvée souvent dans les voies respiratoires est à relier à une souffrance ante mortem plutôt qu'à une lésion caractéristique d'entérotoxémie [Smith 2002]. Des ecchymoses et des pétéchies peuvent être visibles sur le diaphragme, la séreuse pleurale et le thymus mais ceux-ci ne présentent en général aucune anomalie [DAUBE 1992].



Photo N°3: Pleurésie dans un cas d'entérotoxémie (C Delaunay 2007)

Au niveau microscopique :

Lors d'injection intraveineuse de toxine α et ι , on retrouve un œdème interstitiel et intra alvéolaire associés à une hyperplasie lymphoïde péri bronchiolaire et une atélectasie [Smith 2002].

➤ Le cœur et l'appareil vasculaire :

Au niveau macroscopique :

Le cœur présente des pétéchies et des ecchymoses sur l'endocarde, l'épicarde et le myocarde. Un épanchement séro-hémorragique dans le péricarde est observé dans la majorité des cas [DAUBE 1992]. Un œdème péri vasculaire est présent plus souvent autour des petites et moyennes artères que des veines

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

[Smith 2002]. Ces lésions proviennent de l'altération de l'endothélium vasculaire par les toxines provoquant une augmentation de sa perméabilité [Shoenian 2005].



Photo N° 4 : péricardite exsudative « le liquide péricardique peut présenter un aspect variable séreux à hémorragique » (CEVA, 2009)

Au niveau microscopique :

Les lésions myocardiques sont souvent minimales. Les cellules cardiaques présentent des dégénérescences vacuolaires ou hyalines.

Elles peuvent montrer de légères infiltrations calcaires ainsi qu'une caryolyse. Dans quelques cas, on constate une minéralisation des parois des vaisseaux comme l'aorte, des veines et des artères [Shoenian2005]. Néanmoins ces lésions ne sont pas systématiques et significatives d'entérotoxémie.

B .L'appareil digestif :

➤ **La cavité buccale :**

Chez certains sujets, il a été décrit des cas de stomatites avec hyperplasie locale de l'épithélium linguale. La stomatite est plutôt à considérer comme une lésion concomitante et non spécifique de l'entérotoxémie [Popoff M.1994].

➤ **La caillette et le rumen**

Les pré-estomacs ne présentent généralement pas de lésions significatives. Ils sont souvent remplis d'aliments et en particulier de lait chez les jeunes [Popoff M.1994]. Une ruminite, de gravité variable, est associée à un décollement de l'épithélium du rumen. Le pH du rumen est souvent acide, compris entre 4-5 [Popoff M.1994]. La caillette est souvent congestionnée et présente des ecchymoses, des pétéchies en surface et des hémorragies diffuses non ulcératives [DAUBE 1992].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

D'après ROEDER et al. en 1987, la toxine α a été soupçonnée de provoquer une inflammation de la caillette chez le veau pouvant aller jusqu'à l'ulcère perforant. Il en est de même pour la toxine ι avec une gastrite associée à des hémorragies de la muqueuse avec une infiltration neutrophilique importante [Popoff M.1994]. Mais depuis, les recherches histologiques effectuées sur la paroi de la caillette ne permettent pas de définir ces lésions comme significatives d'entérotoxémie.



Photo N°5 : Surcharge de rumen.

(CEVA, 2009)



Photo N°6 : Abomasite hémorragique.

(CEVA, 2009)

➤ L'intestin grêle :

Aspect macroscopique :

Les lésions de l'intestin grêle sont systématiques lors d'entérotoxémie. La lésion typique est une entérite hémorragique ou séro-hémorragique avec un contenu liquidien sérohémorragique.

Les anses intestinales sont dilatées par la présence de gaz issu des bactéries [Chartier C.2002]. Il peut être affecté dans sa totalité (entérite aiguë diffuse) ou seulement dans certaines zones localisées du jéjunum ou de l'iléon (entérite aiguë localisée). La paroi présente un œdème, une congestion, une nécrose et des hémorragies. Des pétéchies sur le jéjunum et le colon peuvent être présentes dans certains cas avérés de la maladie [Chartier C.2002].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

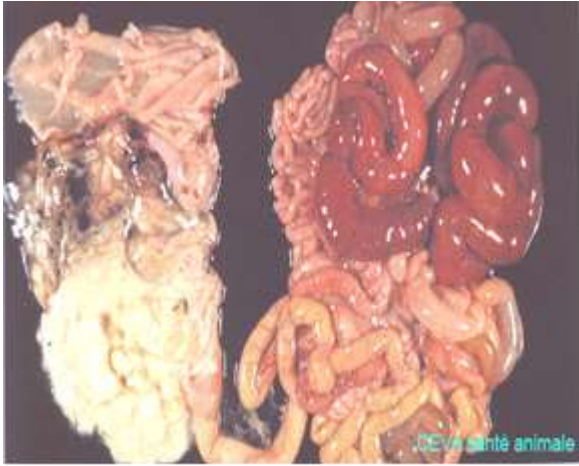


Photo N°7 : Entérite hémorragique avec intestinales distendues. (CEVA, 2009)

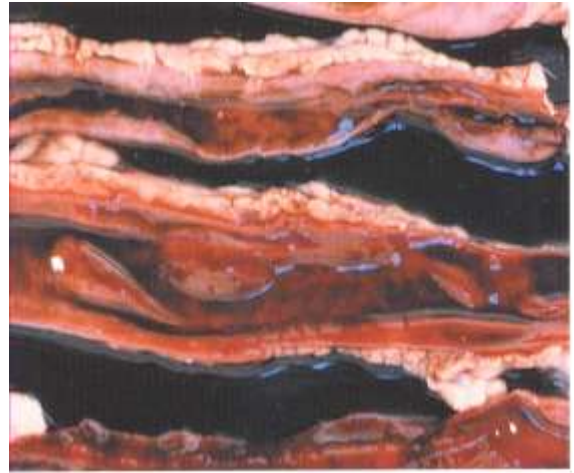


Photo N°8 : Entérite hémorragique anses « Jéjunum avec contenu sanguinolent ».



C. Manteca CEVA SA

Photo N°9 : Entérotaxémie ovine. Jéjunum hémorragique [C. Manteca CEVA SA].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC



Photo N°10 : Entérotoxémie ovine. Entérite hémorragique [C. Manteca CEVA SA].

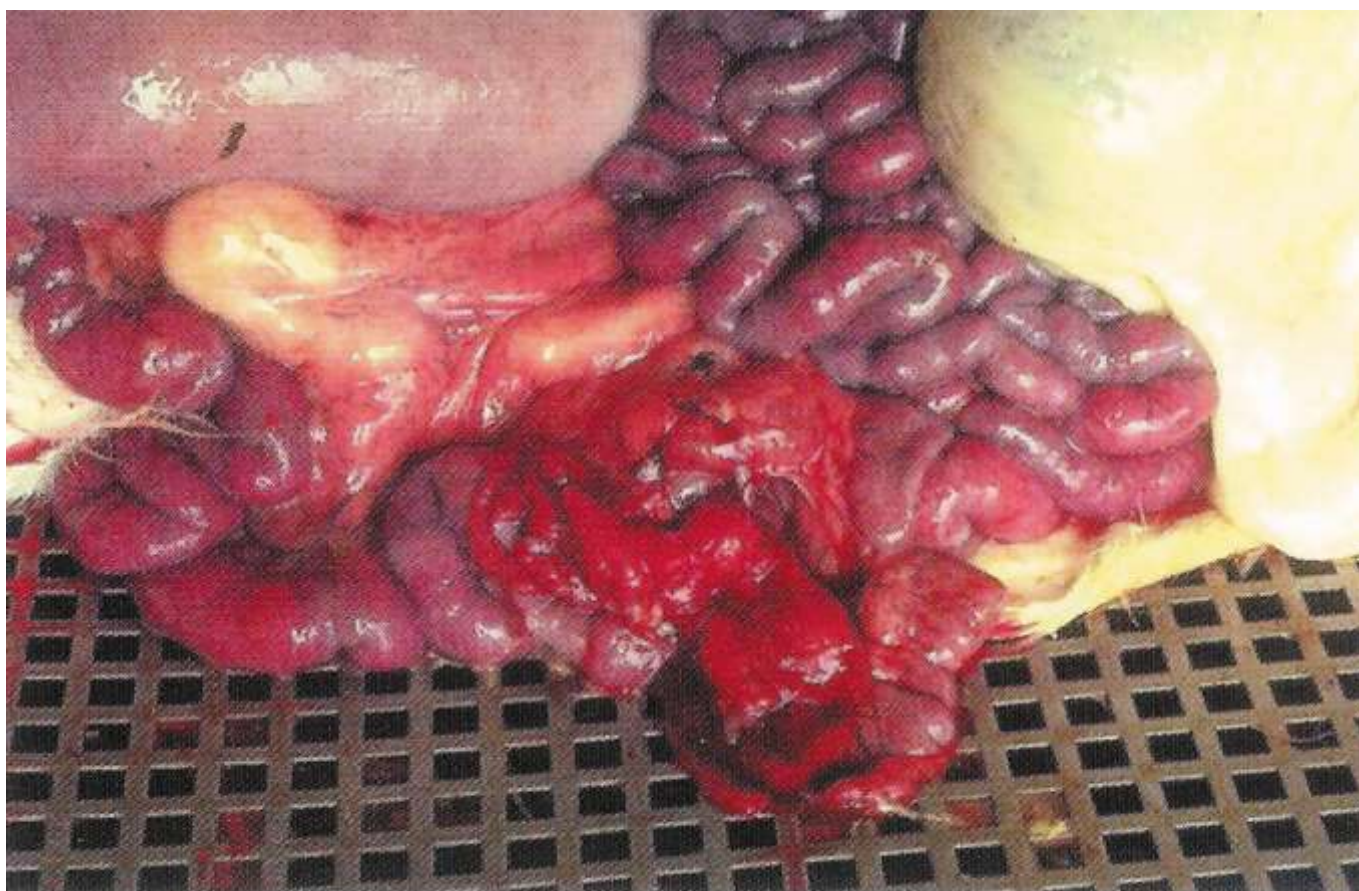


Photo N°11: Entérotoxémie caprine. Entérite et colite hémorragique [AFSSA Niort].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

Depuis de nombreuses années, on a essayé d'associer chaque lésion de l'intestin grêle à un toxinotype particulier qui sont décrites ci suivant :

- Dans les cas de toxinotype A, les lésions essentielles sont celles d'entérite ou de gastroentérite (œdème, hémorragies, pétéchies et nécrose) avec une congestion des vaisseaux du mésentère. Les lésions se situent le plus souvent sur le jéjunum et l'iléon. Le contenu intestinal est liquidien et de nature hémorragique ou non [DAUBE 1992].
- Pour le toxinotype B, la nécrose de la muqueuse intestinale de l'iléon provoque la destruction complète des villosités [Chartier C.2002].
- Dans le toxinotype C, on retrouve une congestion de l'intestin et une entérite hémorragique ulcéralive surtout dans la portion du jéjunum et de l'iléon. Une couleur violacée est visible sur des portions voire la totalité des anses intestinales [Chartier C.2002].
- Pour le toxinotype D, les zones de congestion sont de plus en plus importantes en regard de l'iléon [Chartier C.2002].
- Les lésions du toxinotype E sont semblables à celles du toxinotype A, avec une nécrose hémorragique, une congestion intense et des pétéchies. Le contenu est muqueux et hémorragique [Chartier C.2002]

Cette classification lésionnelle en fonction d'un toxinotype montre une certaine homogénéité des lésions rendant difficile une interprétation lésionnelle toxinotypique. En effet, les lésions caractéristiques telles qu'une entérite hémorragique ou séro-hémorragique avec congestion, un contenu intestinal liquidien et hémorragique sont décrites dans chaque toxinotype

Aspect microscopique :

Au microscope, on observe une nécrose et une destruction des villosités intestinales. Les principales lésions se situent au niveau de la muqueuse et de la sous muqueuse [DAUBE 1992]. Trois types de nécrose ont été décrits :

- une nécrose au sommet des villosités avec hémorragie intraluminaire,
- une nécrose totale de l'épithélium villositaire avec préservation de l'axe conjonctivo-vasculaire,
- une nécrose de l'axe conjonctivo-vasculaire menant à la disparition totale de la villosité [Chartier C.2002].

La membrane nécrosée des villosités est souvent à l'origine d'une destruction totale de celles-ci. La nécrose est limitée à la muqueuse alors que l'hémorragie et l'hyperhémie affectent à la fois la muqueuse et la sous-muqueuse [Leonhart.2004]. Dans les portions saines, on observe un afflux important de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de macrophages [Leonhart.2004]. La lamina propria est

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

partiellement détruite suite à cette forte infiltration ; les capillaires sont dilatés et une grande densité de bactéries en bâtonnet, Gram + sont visibles au niveau des villosités [Chartier C.2002].

➤ **Le colon et le caecum :**

Les portions terminales du tube digestif sont souvent moins affectées. Une colite congestive ou hémorragique et une typhlite sont constatées. La musculature de ces organes est infiltrée par des neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes. Dans certains cas, une colite pseudomembraneuse est présente chez les caprins mais cette lésion n'est pas spécifique [UZAL 2004]. Parfois, on observe la présence de nécrose hémorragique et pétéchies sur la muqueuse du colon et du caecum [Leonhart.2004].



Photo N°12 : Entérotoxémie caprine « Inflammation du caecum » (Trevenec, 2007)

➤ **La rate :**

La rate est de consistance diminuée. Une splénomégalie avec ou sans congestion et des pétéchies sont quelques fois mises en évidence [DAUBE 1992]. Ceci reste très théorique car il est difficile d'apprécier une splénomégalie chez les ruminants selon la présence ou non de splénocontraction au moment de la mort.

➤ **Les reins :**

Aspect macroscopique :

Les reins apparaissent congestionnés ou hémorragiques, de consistance diminuée mais ils peuvent dans certains cas ne présenter aucune lésion [Leonhart.2004]. L'ictère produit par l'action hémolytique de la toxine α entraîne l'accumulation de produits toxiques conduisant à une néphrite. Des hémorragies et des pétéchies peuvent être observées dans le cortex rénal [Leonhart.2004]. Le rein pulpeux, dû à la toxine ϵ , est typique et évocateur d'entérotoxémie chez les ovins et plus rare chez les bovins. Cette diminution de consistance est liée à une dégénérescence rénale mais selon certains auteurs cette lésion serait surestimée et liée en grande partie à l'autolyse rapide en quelques heures de l'organe [UZAL 2004].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

D'après notre étude, nous avons pu constater que la diminution de consistance liée à l'autolyse est beaucoup moins intense et très facile à différencier de celle liée aux toxines de l'entérotoxémie [données personnelles du Professeur BEZILLE]. Le rein est entièrement détruit, très mou et difficile à couper à l'autopsie. L'absence du rein pulpeux n'est pas un critère d'exclusion de l'entérotoxémie.



Photo N° 13 : Entérotoxémie ovine
(Rein pulpeux en haut et rein normal en bas)
(Eyma ,2008)

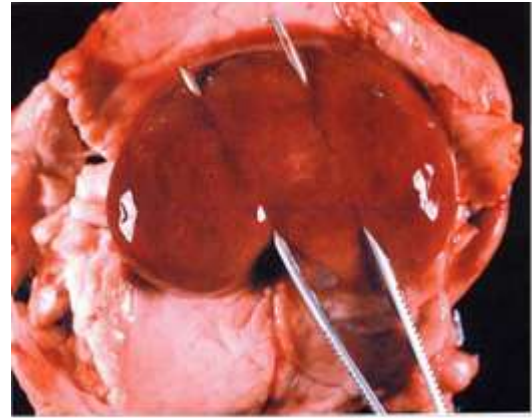


Photo N°14 : Rein pulpeux en cas
d'entérotoxémie
(Poncelet, 2002)

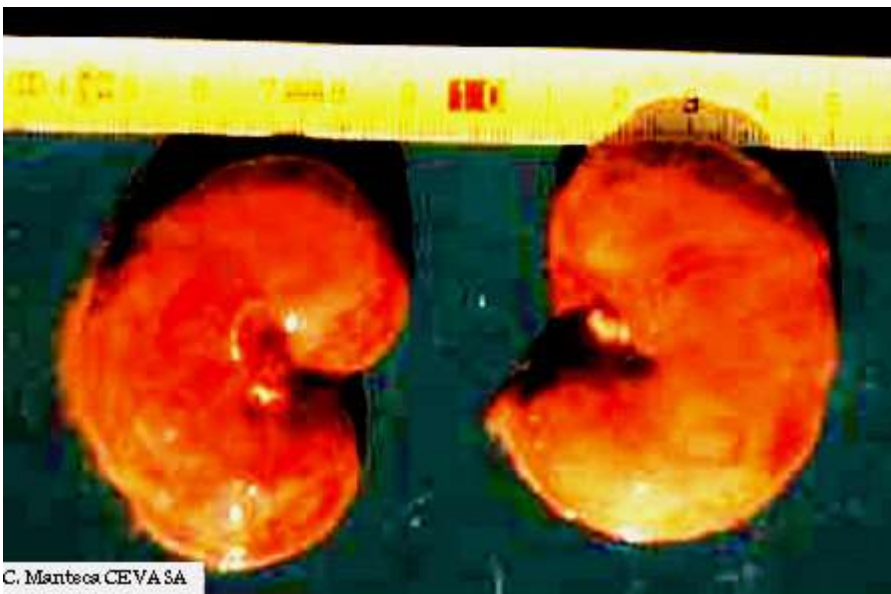


Photo N°15 : Entérotoxémie ovine. Reins pulpeux [C. Manteca CEVA SA].

Aspect microscopique :

Au niveau microscopique, les lésions des reins se traduisent par une dégénérescence parenchymateuse [Dart 2004]. Les observations microscopiques montrent des lésions de périglomérulite subaiguë focale en anneau, de nécrose des cellules épithéliales des tubes contournés proximaux et distaux

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

[Dart 2004]. La limite cortex-médulla présente un aspect hémorragique avec une corticale granuleuse, jaune et friable [Leonhart.2004].

➤ Le foie :

Le foie est généralement de consistance friable, congestionné, décoloré et des « foyers de nécrose » sont présents. Dans certains cas, des lésions importantes de dégénérescence graisseuse sans congestion sont observées, associées à de larges zones de dégénérescence granuleuse voire vacuolaire ainsi qu'une caryolyse des hépatocytes entourant les veines centro-lobulaires intervenant dans le drainage sanguin des territoires entériques lésés [DAUBE 1992].



Photo N° 16 : Entérotoxémie ovine. Congestion hépatique [C. Manteca CEVA SA].

Le système lymphatique :

Les nœuds lymphatiques mésentériques et médiastin aux sont systématiquement hypertrophiés, œdémateux et hémorragiques. On constate de larges zones de nécrose sur les portions corticales et médullaires des ganglions [Dart 2004].

➤ La vessie et urine :

Très peu de lésions sont décrites pour cet organe. Dans quelques cas, la vessie est congestionnée avec une urine rouge liée à la présence d'hémoglobine. Chez les ovins atteints d'entérotoxémie, l'analyse d'urine révèle la présence de glucose en grande quantité. Des études sur des agneaux ont montré qu'environ la moitié d'entre eux présentait une forte glucosurie.

La glycogénolyse des réserves hépatiques entraîne une élévation du taux de glucose sanguin. L'hypothèse la plus probable est une décharge de catécholamines suite à un œdème cérébral due à l'action de la toxine ϵ . Une glucosurie élevée peut-être un indicateur dans le diagnostic des

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

entérotoxémies, a contrario, une absence de glucose dans l'urine ne permet en aucun cas d'effectuer un diagnostic d'exclusion [UZAL 2004].

➤ Le cerveau :

Aspect macroscopique :

En général, le cerveau est congestionné voire hémorragique. En effet, on trouve des phénomènes congestifs ou même hémorragiques sur les méninges. Le cerveau est mou, avec des sillons peu profonds et des crevasses sur le cortex cérébral [SONGER 1996].

Chez les ovins, la présence de foyers d'encéphalomalacie oriente le diagnostic vers une action de la toxine ϵ . Ces foyers sont caractérisés par des lésions focales symétriques [Dart 2004].

Une nécrose bilatérale et symétrique du parenchyme du cerveau s'installe, touchant le corpus striatum, le thalamus et plus rarement le cortex cérébelleux [UZAL 2004]. Les études d'UZAL, par injection intraveineuse de toxine ϵ chez des veaux, décrivent aussi des lésions d'encéphalomalacie symétrique avec l'association de symptômes nerveux [UZAL 2004].

Aspect microscopique :

Les toxines agissent indirectement sur le système nerveux central par l'augmentation de la perméabilité vasculaire dans le plexus choroïde. On observe une dégénérescence des jonctions serrées des cellules de l'endothélium vasculaire du cerveau, provoquant un gonflement et une rupture des astrocytes [UZAL 2004].

L'augmentation de la perméabilité des capillaires provoque une perte de substances (eau, protéines plasmatiques) d'où une augmentation de la pression intracérébrale.

Des œdèmes péri vasculaires et intercellulaires, une transsudation plasmatique sont observés. En effet, la matière blanche du thalamus, du cervelet et de la capsule interne sont atteintes d'œdème [SONGER 1996].

La toxine ϵ , chez les ovins, est souvent responsable d'œdème du cerveau et d'hémorragies situés au niveau des méninges et du cervelet. Ceci se traduit par des espaces intercellulaires et péri vasculaires importants et une dégénération des cellules de Purkinje [SONGER 1996].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

Le tableau suivant synthétise les lésions les plus caractéristiques lors d'entérotoxémie.

organes cibles	lésions et observations caractéristiques d'enterotoxémies
carcasse	putréfaction rapide, bon état d'engraissement, belle conformation, parfois muqueuses ictériques
cavités abdominale et thoracique	épanchement sero-hémorragique péritonéal et péricardique
caillette	muqueuse congestionnée, parfois hémorragique voire nécrotique
intestin grele	muqueuse congestionnée, parfois hémorragique voire nécrotique contenu intestinal liquide sero-hémorragique
foie	congestionne, friable, décoloré et hypertrophie
rein	congestion de la corticale pétéchies, hémorragies sous-capsulaire, « reins pulpeux » (ovin)
coeur	pétéchies, suffusions péricardique, endocardique, myocardique
poumon	œdème, congestion active
ganglions	adénite congestive, œdémateuse ou hémorragique
cerveau	œdème, hémorragie, « foyers d'encephalomalacie » (ovin)

Tableau 6: Synthèse des lésions caractéristiques observées à l'autopsie sur les ruminants morts d'entérotoxémie [LATOURE 2004].

Notons l'importance de l'autopsie qui permet d'observer les lésions caractéristiques d'entérotoxémie. Néanmoins l'ensemble de ces lésions n'est pas pathognomonique. Les bases épidémiologiques, cliniques et lésionnelles permettent essentiellement d'exclure les maladies intervenant

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

dans le diagnostic différentiel de mort subite. Cependant sur le terrain, ce diagnostic d'exclusion permet d'établir une hypothèse de forte suspicion d'entérotoxémie mais elle doit être confirmée par une analyse de laboratoire.

III.4. Diagnostic de laboratoire :

Le diagnostic de laboratoire est indispensable pour confirmer une suspicion clinique d'entérotoxémie et établir un diagnostic définitif.

III.4.1. PRÉLÈVEMENTS :

Les prélèvements doivent permettre la recherche des toxines et/ou la mise en évidence des bactéries. La recherche de toxine s'effectue sur contenu digestif, les liquides d'épanchement, le sang et les organes cibles. La recherche de bactéries se fait préférentiellement sur contenu digestif.

b) Tractus et contenu digestif :

Le prélèvement est effectué dans les heures qui suivent la mort, soit 6 heures post mortem pour une recherche de toxine, soit 3 heures post mortem pour un diagnostic bactériologique. Mais ces délais sont difficilement réalisables en élevage [Daube 1992, Philippeau et al. 2003]. En effet, la labilité des toxines dans le contenu intestinal oblige à effectuer les prélèvements sur cadavre frais, et éventuellement à les réfrigérer en attente d'analyse. Un prélèvement tardif accroît donc les risques de résultats « faux négatifs » [Philippeau et al. 2003]. Par ailleurs, l'anaérobiose post mortem est une condition favorable à la multiplication et la diffusion des clostridies dans l'organisme, tant chez l'animal mort d'entérotoxémie que chez l'animal sain.

La cinétique de croissance bactérienne dans le contenu intestinal après la mort reste à étudier chez les petits ruminants. Un prélèvement trop tardif ne permet plus de différencier sur la base du dénombrement bactérien, un animal entérotoxémique d'un animal sain ou mort d'une autre cause [Philippeau et al. 2003].

Le segment digestif à prélever varie selon l'espèce. Chez les ovins il est intéressant de prélever au niveau de l'intestin grêle, tandis que chez les caprins, les segments lésés sont davantage situés en aval : caecum et colon.

Les prélèvements sont effectués rapidement à cause de la croissance bactérienne et de la labilité des toxines. La concentration de la toxine ϵ chute de 90% en 24 heures dans le tractus digestif de l'animal mort [Blackwell et al. 1991]. Les prélèvements sont envoyés au laboratoire d'analyse, avec un délai de conservation maximal de 24 heures à 4°C. La congélation est proscrite car non supportée par les

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

clostridies [Philippeau et al. 2003]. L'addition de conservateurs comme le formol classiquement utilisé pour conserver les prélèvements en vue d'une étude histologique, est susceptible de compliquer l'interprétation des tests.

b) Sang :

La prise de sang est effectuée sur tube sec pour effectuer une recherche sérologique ou sur tube héparine pour établir un profil biochimique. Chez les petits ruminants, ce test est facultatif car pauvre en renseignement ou trop coûteux.

c) Liquide péricardique :

Ce prélèvement est effectué au cours de l'examen nécropsique. Il semble davantage utile chez la chèvre que chez le mouton. La détection de glucose dans le liquide péricardique chez la chèvre morte d'entérotaxémie est relativement constante [Uzal 2004].

III.4.2. Étude bactériologique :

L'identification et le dénombrement bactérien sont réalisables en routine dans les laboratoires, car faciles et peu coûteux. En règle générale, elle se fait sur contenu digestif, sang ou organes lésés. Elle est la méthode de choix en clientèle. La cinétique de croissance et le dénombrement bactérien, ont été davantage étudiés chez les ovins. En pratique, les caprins sont assimilés aux ovins pour l'interprétation de leurs résultats. La valeur diagnostique de l'identification et du dénombrement est variable selon l'espèce et le type de *Clostridium* [Uzal 2004, Uzal et Kelly 1996].

a) IDENTIFICATION :

Clostridium perfringens est un hôte normal de l'intestin des ruminants avec des populations variables selon le type (A>D>B>C>E) [Uzal 2004]. L'interprétation de l'isolement d'une souche de *Clostridium* sur contenu digestif, varie selon les publications. Le désaccord entre les différents auteurs repose sur la présence de *C. perfringens* dans l'intestin des animaux sains.

Le simple isolement de la bactérie chez un animal malade n'a donc pas de valeur diagnostique [Uzal 2004]. Cependant, la probabilité d'isoler *Clostridium* chez l'animal sain change en fonction du type de *Clostridium* considéré et de son hôte. Pour certains auteurs, *C. perfringens* type A a une croissance tellement rapide sur culture anaérobie qu'elle peut cacher la présence éventuelle d'autres pathogènes. Une culture positive pour ce germe, peut rendre le diagnostic plus difficile (Tableau 7) [Van Metre et al. 2000].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

➤ Chez l'adulte :

La plupart des auteurs s'accorde à penser que l'isolement de *Clostridium perfringens* types A et D chez les ovins n'est en aucun cas témoin de clostridiose, puisqu'ils sont naturellement présents dans le tube digestif [Uzal 2004]. Une enquête effectuée chez les caprins, indique que seulement 61% des chèvres saines hébergent des clostridies dans leur intestin et que 3% uniquement hébergent *Clostridium perfringens* type D. L'isolement de cette bactérie sur une chèvre suspecte d'entérotoxémie serait un indicateur très important. Un résultat négatif ne permet pourtant pas d'exclure une infection à *Clostridium perfringens* type D [Uzal 2004].

Bien que *Clostridium perfringens* types B et C aient été isolés récemment sur des moutons sains, certains auteurs croient en la valeur diagnostique de leur isolement. Ils ont également été isolés sur des chèvres saines [Uzal 2004].

➤ Chez le jeune :

Chez l'agneau et le chevreau, l'identification de *C. perfringens* types B et C a une valeur diagnostique forte. D'une manière générale, *C. sordellii* et *C. septicum* sont considérés comme étant absents chez l'animal sain, leur mise en évidence a une valeur diagnostique forte [Shoenian 2005, Songer 1998]. La présence de l'espèce et du type de *Clostridium* dans l'intestin des animaux sains conditionne la valeur diagnostique de l'identification des bactéries dans le tractus digestif.

type de clostridium	présence chez l'animal sain	valeur diagnostique chez les caprins	valeur diagnostique chez les ovins
<i>c. perfringens</i> type a	oui	aucune	chez l'agneau uniquement
<i>c. perfringens</i> type b	rare	oui	oui
<i>c. perfringens</i> type c	rare	oui	oui
<i>c. perfringens</i> type d	possible	oui	non
<i>c. sordellii</i>	non	oui	oui
<i>c. septicum</i>	non	oui	oui

Tableau 7 : Présence et valeur diagnostique de *Clostridium* dans l'intestin des petits ruminants [Latour 2004, Rood 1998, Shoenian 2005, Songer 1998, Uzal 2004].

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

L'identification simple de *C. perfringens* dans l'intestin d'animaux morts d'entérotoxémie ne suffit pas. Le dénombrement est nécessaire dans la majorité des cas.

b) DÉNOMBREMENT :

Au moment de la mort, les fractions bactériennes augmentent. Il n'y a pas de différence significative d'augmentation relative des coliformes et des entérocoques en fonction de l'origine de la mort (entérotoxémie ou autre).

En revanche, l'augmentation des sulfitoréducteurs (principalement les clostridies) permet d'orienter le diagnostic. Avec un cycle de 10 minutes, une bactérie *C. perfringens* type A initiale peut se multiplier pour atteindre la valeur significative de 10^7 UFC/mL dans l'intestin grêle dans les 6 premières heures. [Latour 2004, Philippeau et al. 2003] La concentration de *C. perfringens* augmente lentement dans la caillette et le caecum des ruminants [Philippeau et al. 2003].

c) Recherche de toxines :

La recherche de toxines est réalisée sur le contenu intestinal, les épanchements séreux, les tissus lésés ou le surnageant de culture. Les méthodes qui peuvent être entreprises sont soit biologiques soit immunologiques (Latour, 2004) (Tableau N°8).

CHAPITRE III : DIAGNOSTIC

Tableau N°8 : Synthèse des avantages et inconvénients des méthodes de recherche des toxines de *C. perfringens* (Sylvain, 2007)

Méthodes de laboratoire	avantages	inconvénients	seuil de détection des toxines
<i>Test intradermique</i>	Facile de réalisation Lecture facile (mesure réaction cutanée)	Sensibilité et spécificité faible Utilisation de souris Pas de détection de l'entérotoxine	3,8 µg/ml pour chaque toxine
<i>Séroneutralisation des souris</i>	Lecture du résultat Facile (mort) Utilisation pour les toxinotypages	Sensibilité et spécificité faible Utilisation de nombreux Pas de détection de l'entérotoxine	3 µg/ml pour β2
<i>Counter-immuno électrophorèse</i>	Rapide Lecture facile des résultats (précipité) Bonne sensibilité et spécificité pour l'entérotoxine	Limitée à l'entérotoxine	0,2 µg/ml d'entérotoxine
<i>Méthode sur cellule Vero</i>	Rapide, peu coûteuse	Lecture trop subjective Sensibilité et spécificité variable	40 ng/ml d'entérotoxine 0,2 µg/ml de toxine β2
<i>Test d'agglutination reverse passive</i>	Bonne sensibilité et spécificité Lecture du résultat facile mais subjective	Réaction croisée diminuant la spécificité	2 ng/ml d'entérotoxine
<i>ELISA</i>	Excellente sensibilité et spécificité pour toutes les toxines, rapide Pas de subjectivité du résultat	Chère, réalisation complexe	2-4 ng/ml de toxine β et ι 4-8 ng/ml de toxine ε 25 ng/ml de toxine α 4 ng/ml d'entérotoxine

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

Etant données la rapidité d'évolution et la sévérité des symptômes, le pronostic est très sombre. Le traitement est souvent illusoire. On considère que si l'animal se rétablit, il y avait erreur sur le diagnostic. Toutefois, le traitement peut être mis en œuvre sur les formes modérées ou en début d'infection. Les animaux vaccinés demeurent plus réceptifs au traitement et bénéficient d'un meilleur pronostic.

IV.1.TRAITEMENT

IV.1.1. MESURES HYGIENIQUES

En cas de présence d'enterotoxémie dans un élevage, la première mesure consiste à diminuer ou à supprimer les rations d'engraissement et de lactation ou à rentrer les animaux des pâturages luxuriants et à les maintenir à un régime pauvre à base de foin. Après 1 à 3 semaines, les quantités d'aliments concentrés pourront être augmentées progressivement, et réparties sur plusieurs repas au cours de la journée.

La distribution de foin grossier ou la mise en pâturage est recommandée pour assurer un apport suffisant en fibres. Lorsque des cas d'enterotoxémie surviennent chez des jeunes à l'allaitement, il est conseillé de diminuer temporairement la ration ou l'herbage des mères de manière à réduire la production lactée [Popoff 1994].

Un traitement anthelminthique est à prévoir si les animaux sont parasités.

Des mesures de désinfection des locaux et du matériel des jeunes animaux peuvent être réinstaurées. Les mères doivent être isolées à la mise bas [Latour 2004].

IV.1.2. MESURES MEDICALES

IV.1.2.1. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique consiste à lutter contre l'état de choc lié à l'intoxication et aux pertes hydriques. Une réhydratation avec un soluté salin ou glucose est de rigueur. Des hépato-protecteurs et des analeptiques cardio-respiratoires peuvent également être administrés [Popoff 1994]. En présence de lésions intestinales nécrotiques et hémorragiques, la résection chirurgicale des segments lésés serait indispensable. Ceci est difficilement envisageable d'un point de vue pratique et économique chez les petits ruminants [Popoff 1989].

IV.1.2.2. Antibiothérapie

L'antibiothérapie vise à réduire la prolifération des clostridies dans l'intestin et dans l'organisme. Ils limitent ou suppriment la production de toxine, mais la toxine secrétée antérieurement n'est pas inactivée : les antibiotiques n'ont donc que peu d'effets sur les stades avancés de la maladie [Ann.³ 2005].

L'antibiotique de choix reste la famille des pénicillines. Les antibiotiques à base de céphalosporines, tétracyclines, erythrocyne-lincomycine sont souvent inopérants.

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

L'antibiothérapie échoue très souvent. Lors d'infection à *C. septicum*, on suppose que la raison de cet échec est encore hypothétique, mais on pense qu'on peut l'attribuer aux protoxines α , dont le pouvoir pathogène s'exprime bien après la disparition de *C. septicum*.

L'antibiotique est donc administré souvent trop tard, même lorsqu'une métaphylaxie est tentée [Manteca *et al.* 2005].

IV.1.2.3.Sérothérapie

La sérothérapie peut être employée pour le traitement des infections diagnostiquées précocement [Ann.¹ 2005].

L'activité des toxines clostridiennes est inhibée par les anticorps spécifiques (antitoxines). Une chèvre peut être sauvée par l'administration de 25 ml d'un sérum contenant l'antitoxine de *C. perfringens* C et D adjoint d'un traitement antibiotique à base de sulfamides [Blackwell et Butler 1992]. Cependant les antitoxines inhibent uniquement les toxines circulantes et ne peuvent pas agir sur les toxines fixées sur leur récepteur. [Dart 2005] De plus, les doses de sérum sont importantes et donc très coûteuses. La sérothérapie est donc rarement prescrite à titre curatif [Popoff 1989].

En plus de la vaccination, l'antitoxine peut entrer dans un programme de prévention chez les animaux à risque. L'antitoxine fournira à un animal 10 jours à 3 semaines de protection [Ann.¹ 2005].

IV.1.2.4.Phytothérapie

Au Mexique, certaines plantes traditionnellement utilisées dans le traitement des affections gastro-intestinales, exercent action inhibitrice sur la croissance, la sporulation et la production d'enterotoxine de *C. perfringens* type A. Quant aux autres types de *C. perfringens*, aucune donnée n'a été publiée.

Les extraits de *Psidium guajava*, *Haemotoxylon basiletto* et *Euphobia prostata* ont une activité anti-clostridienne. Il a été démontré que *P. guajava* aurait une activité anti diarrhéique par ralentissement du péristaltisme intestinal (observe *in vitro*) Ces plantes peuvent être utilisées à titre curatif mais aussi à titre préventif en les mêlant l'alimentation [Garcia *al.* 2002].

Le choix d'instaurer un traitement d'enterotoxémie est rare pour 2 raisons : la rapidité d'évolution de la maladie et la faible valeur économique des petits ruminants. Sa mise en œuvre est identique chez les ovins et les caprins. Le traitement symptomatique est primordial, il est associé à une antibiothérapie à base de pénicilline. Le pronostic reste cependant très sombre. La sérothérapie donne de bons résultats mais elle est trop coûteuse.

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

IV.2. PROPHYLAXIE

IV.2.1. MAITRISE DES FACTEURS DE RISQUE

La maîtrise des facteurs de risque débute par la gestion du rationnement : il faut éviter les rations acidogènes, les pâturages luxuriants et prévoir des périodes de transition alimentaires. Il est donc recommandé de mesurer la qualité et la quantité des aliments en fonction du stade physiologique des animaux : composants de la ration (taux en glucides à fermentation rapide, pH des ensilages), taille des particules (40% de la MS sous forme de particules supérieures à 2mm), rapport concentrés/fourrages environ 40%)... [Sauvant *et al.* 1999].

Mais la restriction alimentaire est en contradiction avec les objectifs de production, d'autant plus que les élevages intensifs ou semi-intensifs sont les plus en proie aux enterotoxémies.

Les éleveurs sont tenus de trouver un compromis entre l'hygiène alimentaire du troupeau et la production.

La gestion du parasitisme constitue le second point de la maîtrise des facteurs de risque. Elle est l'une des principales problématiques en élevage de petits ruminants. Ce paramètre représente un élément de prévention important.

La prévention des enterotoxémies par la maîtrise des facteurs de risque n'est pas fiable à 100%. En pratique, même les éleveurs les plus consciencieux connaissent des cas isolés ou des épidémies d'enterotoxémie. La maîtrise efficace de la maladie nécessite de vacciner le troupeau.

IV.2.2 VACCINATION

IV.2.2.1 Préparation des vaccins

a. OBTENTION DES ANTIGÈNES

Pour la préparation de chaque vaccin, on sélectionne la souche qui produit le titre le plus élevé de toxine. L'origine de cette souche n'a pas d'importance. Ainsi, une souche *C. perfringens* D isolée chez un bovin de Nouvelle Zélande est une aussi bonne candidate qu'une souche ovine isolée en France. Il n'a pas été observé de dérive antigénique parmi les toxines de *Clostridium* [Popoff 1989].

Les bactéries sont cultivées en grande quantité dans des cuves à fermentation dans les conditions qui permettent le meilleur rendement de production de toxine. Après traitement au formaldéhyde, les organismes sont centrifugés. La toxine est récupérée dans le surnageant. Il s'agit alors d'un «toxoid». Le vaccin commercialisé par les laboratoires Schering-Plough, Covexin® 8 est un exemple de vaccin fabriqué à partir de «toxoid». La quantité de toxine produite en phase de croissance est mesurée par un test de l'activité enzymatique (lecithinase, hémolyse...) ou par un test *in vivo* comme le test MNT.

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

La valeur est exprimée en dose minimale hémolytique, en termes de dose létale (DL₅₀ pour la souris), ou en équivalent standard en antitoxine.

Dans la mesure où le retrait de *C. perfringens* induit une perte considérable de l'efficacité vaccinale, certains fabricants prennent le parti de laisser les cellules bactériennes dans la préparation pour créer une double immunité. Cette technique obtient de bons résultats, notamment avec le vaccin Xento® produit par Schering-Plough.

L'antigène est ensuite associé à un adjuvant. A ce stade, chaque lot de vaccin subit une série de contrôles chimiques, de stérilité, d'innocuité et d'efficacité.

L'efficacité du vaccin est vérifiée sur des animaux de laboratoire. Selon un protocole standard, on détermine le titre en anticorps neutralisant induits par la vaccination.

Les résultats sont exprimés en unités internationales. Pour chaque valence, les vaccins doivent induire un titre minimum d'anticorps neutralisant, normes définies comme assurant une protection suffisante contre les enterotoxémies survenant spontanément.

Les vaccins à *C. sordellii* sont testés après épreuve virulente : les animaux doivent être protégés contre une injection standardisée de *Clostridium* toxigène [Popoff 1989].

Beaucoup de vaccins anti-clostridiens sont multivalents. Les valences se limitent souvent aux clostridies, mais certains sont couplés à d'autres maladies, comme Heptavac®, qui lutte conjointement contre les affections respiratoires avec une valence anti-pastourelles [Walker 1992].

La mise au point de vaccins multivalents est onéreuse et délicate. Il serait plus judicieux d'adapter les formules des vaccins aux conditions épidémiologiques. Un nombre élevé de valences peut remettre en cause leur efficacité. La prescription du vaccin approprié procure souvent de meilleurs résultats que ceux d'un vaccin large spectre [Popoff 1989].

b. CHOIX DE L'ADJUVANT

Les adjuvants potentialisent la réaction immunitaire.

Sels minéraux

Les vaccins contre l'enterotoxémie sont le plus souvent adjuvés de sel minéral, comme l'hydroxyde d'aluminium, le phosphate d'aluminium ou le sulfate d'aluminium et de potassium. Mais le choix de l'adjuvant conditionne la qualité de la réponse immunitaire. Chez le mouton, les animaux vaccinés avec un vaccin adjuvé au sulfate de potassium et d'aluminium ne produisent pas assez d'anticorps pour être protégés (100% létalité sur test MNT), même lorsque la dose vaccinale augmente. En revanche, 2 ml de vaccin adjuvé à l'hydroxyde d'aluminium permettent une immunité satisfaisante (test MNT négatif) [Srinivasan *et al.* 2001]. Des résultats similaires sont obtenus chez les chèvres [Uzal et Kelly² 1998]. L'hydroxyde d'aluminium est l'adjuvant le plus utilisé par les fabricants.

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

Adjuvants huileux

Les adjuvants huileux obtiennent de meilleurs résultats que les autres adjuvants. Ils permettent une protection locale et générale sur 100% des sujets vaccinés [Uzal et Kelly² 1998].

LOTS	TITRE EN AC UI/ML	LESIONS DIGESTIVES	LESIONS SYSTEMIQUES
VACCIN ADJUVANT HUILEUX (5 CHEVREAUX)	2,45-230	0/5	0/5
VACCIN ADJUVANT HYDROXYDE D'ALUMINIUM (4 CHEVREAUX)	0,2-1,5	4/4	1/4
TEMOIN NON VACCINE (5 CHEVREAUX)	<0,03	5/5	5/5

Les adjuvants huileux et leurs dérivés sont plus efficaces, car ils exercent une action « réservoir »: ils permettent une diffusion plus longue des antigènes dans le sang. De ce fait, la stimulation des macrophages et de la réponse humorale est plus intense et plus soutenue qu'avec un autre adjuvant. On obtient ainsi une meilleure réponse anticorps. L'hypothèse d'une injection unique serait alors envisageable [Uzal *et al.*² 1999].

Mais les adjuvants huileux bénéficient d'une moins bonne résorption. Ils sont rarement utilisés à cause d'une forte réaction au site d'injection. Pour pallier cette intolérance locale, une injection intramusculaire peut être pratiquée [Walker 1992].

Les adjuvants huileux sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour produire des chèvres hyper-immunisées [Uzal et Kelly² 1998].

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

IV.2.2.2 Specialites et protocoles

En France, 5 spécialités vétérinaires contre les enterotoxémies sont disponibles pour les petits ruminants. [Petit 2005]

1- MILOXAN® (LABORATOIRE MERIAL)

C'est un vaccin inactivé, adjuvé d'hydroxyde d'aluminium. Chaque dose de 2 ml permet le contrôle des infections à *C. perfringens* type B, C et D avec des taux d'anticorps antitoxine β et ϵ respectivement de 10 UI/mL et 5 UI/mL de sérum. Ce vaccin protège aussi contre *C.septicum*, *C. novyi*, *C. tetani* avec 2,5 UI/mL d'antitoxine et à 100% contre *C. chauvoeii* et *C.sordellii*. Il est donc indiqué dans la prévention des enterotoxémies à *C. Perfringens* et *C. sordellii*, en particulier la dysenterie de l'agneau, le « truck disease » et la maladie du rein pulpeux. L'AMM est obtenue pour les espèces : bovins, ovins et caprins.

La primo vaccination s'effectue en 2 injections à 4-6 semaines d'intervalle dès l'âge de 15 jours pour les animaux nés de mère non vaccinée et dès l'âge de 8 semaines pour les animaux nés de mère vaccinée. Pour une meilleure immunité colostrale, les mères reçoivent une injection de rappel 2-6 semaines avant la date présumée de mise bas. Le rappel est annuel.

Etant donné l'hypersensibilité des chèvres, il est recommandé de pratiquer des injections test sur un petit effectif et il est déconseillé de vacciner en période de gestation.

2-COGLAVAX® (LABORATOIRE CEVA)

C'est un vaccin inactivé, adjuvé. Une dose de 2 ml permet de prévenir les infections *C. perfringens* type A, B, C, et D avec des taux d'anticorps antitoxine α , β , et respectivement de 2, 10 et 5 UI/ml de sérum. Il protège aussi contre *C. septicum*, *C. novyi*, *C.tetani* et *C. chauvoei*. Ce vaccin est notamment indiqué dans la prévention des enterotoxémies chez les bovins, ovins, caprins et lapins. Le protocole de vaccination est identique à celui de Miloxan®. Les précautions d'emploi pour Miloxan® sont applicables pour Coglavax®.

3-COGLAMUNE® (LABORATOIRE CEVA)

Ce vaccin est équivalent au précédent, mais ne contient que les anatoxines de *C. perfringens*. Il est indiqué uniquement pour la prévention des enterotoxémies chez les bovins, ovins, caprins, porcins et lapins.

4-TASVAX® HUIT (LABORATOIRE Schering plough)

C'est un vaccin inactivé, adjuvé à l'hydroxyde d'aluminium. Les taux minimaux en antitoxine α , β et ϵ de *Perfringens* obtenus chez l'animal de contrôle sont respectivement 1, 10 et 5 UI/ml. Il protège également contre *C. septicum*, *C.novyi*, *C. chauvoei* et *C. tetani*. Il est préconisé pour la prévention des

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

clostridioses, dont les infections à *C. perfringens* type A, B, C et D chez les bovins, ovins, caprins et les lapins. Le protocole de vaccination est identique aux précédents.

5-SERANAMIX® (LABORATOIRE CEVA)

Vaccin inactif, adjuvé à l'hydroxyde d'aluminium. Les taux minimaux d'antitoxine β et ϵ de *C. perfringens* permis par le vaccin sont respectivement de 10 et 5 UI/mL de sérum. Il prévient aussi contre les infections à *C. septicum*, *C. novyi*, *C. tétaniee* et *Escherichia coli*. Ce vaccin est indiqué dans la prévention des maladies clostridiennes, notamment à *C. Perfringens* type B, C et D, chez les ovins, caprins et lapins...

La primo vaccination se déroule en 2 injections de 5 mL à 21 jours d'intervalle ou 48 heures d'intervalle si la pression microbienne est élevée. Le rappel est effectué tous les 6 mois et 1 mois avant la mise bas pour les femelles gravides.

Le tableau 9 détaille les vaccins contre l'enterotoxémie disponibles en France. Les vaccins sont tous inactifs et adjuvés avec l'hydroxyde d'aluminium. Les taux en anticorps antitoxine après injection sur un animal de contrôle sont équivalents d'un vaccin à l'autre. Les doses et les protocoles sont identiques pour la plupart. Serenamix® fait exception, en pratique il est davantage utilisé chez le lapin.

Les réelles différences entre les spécialités sont les valences. *C. perfringens* type B, C et D sont retrouvés dans toutes les spécialités.

La protection contre *C. perfringens* type A n'est pas systématique. Or cet agent semble responsable de la majorité des enterotoxémies des petits ruminants en France. Seuls Coglavax® et Coglamune® possèdent cette valence. Miloxan® protège contre *C. sordellii*, dont la prévalence chez les petits ruminants est loin d'être négligeable. Toutefois, l'utilité de cette valence est discutable car le rôle de *C. sordellii* dans la pathogénicité est nul chez les ovins et reste à prouver chez les caprins. Les laboratoires Schering Plough s'apprêtent à commercialiser un vaccin contenant une valence contre *C. sordellii*, sous le nom de Covexin® 10.

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

Tableau 09: Vaccins contre les infections clostridiennes disponibles en France pour les petits ruminants en 2005 [Petit 2005].

specialite	valences contre l'enter toxemie	amm	protocole d'utilisation	autres valences
miloxan®	<i>c. perfringens b</i> <i>c. perfringens c</i> <i>c. perfringens d</i> <i>c. sordellii</i> <i>c. septicum</i>	ovins, caprins , bovins	primo : 2 injections de 2 ml a 4-6 semaines d'intervalle.	<i>c. novyi</i> <i>c. tetani</i> <i>c. chauvoei</i>
				<i>c. novyi</i> <i>c. tetani</i> <i>c. chauvoei</i>
coglavax®	<i>c. perfringens a</i> <i>c. perfringens b</i> <i>c. perfringens c</i> <i>c. perfringens d</i> <i>c. septicum</i>	ovins, caprins , bovins, lapins	jeunes nes de mere non vaccinee : des 15j jeunes nees de mere vaccinee : des 8 semaines rappel : annuel femelles gravides : 2-6 semaines avant mise bas	<i>c. tetani</i>
				<i>c. tetani</i> <i>c. chauvoei</i>
coglamune®	<i>c. perfringens a</i> <i>c. perfringens b</i> <i>c. perfringens c</i> <i>c. perfringens d</i>	ovins, caprins , bovins, lapins,porcins		<i>c. tetani</i> <i>c. chauvoei</i>
tasvax®	<i>c. perfringens b</i> <i>c. perfringens c</i> <i>c. perfringens d</i> <i>c. septicum</i>	ovins, caprins , bovins, lapins		
seranamix®	<i>c. perfringens b</i> <i>c. perfringens c</i> <i>c. perfringens d</i> <i>c. septicum</i>	ovins, caprins , lapins	primo: 2 injections de 5 ml a 21j d'intervalle en milieu sain, 48h d'intervalle en milieu contamine. rappel : 6 mo	<i>c. novyi</i> <i>c. tetani</i> <i>c. chauvoei</i>

En France, tous les vaccins contre les clostridioses ont une AMM pour les caprins, mais à l'échelle mondiale, les caprins sont souvent délaissés. La majorité des vaccins vendus dans les autres pays sont prévus pour les bovins et les ovins (Tableau 9).

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

Tableau10:Quelques vaccins vétérinaires contre l'enterotoxémie disponibles dans le monde [Shoenian 2005]

LABORATOIRE ET NOM DEPOSE	ESPECES
BOEHRINGER INGELHEIM BAR-GUARD-99™	BOVINS
BOEHRINGER INGELHEIM BAR VAC™ CD	BOVINS OVINS, CAPRINS
BOEHRINGER INGELHEIM BAR VAC™ CD/T	BOVINS OVINS, CAPRINS
COLORADO SERUM CASE-BAC™	OVINS
COLORADO SERUM CASEOUS D-T™	OVINS
COLORADO SERUM C-D ANTITOXIN	BOVINS, PORCINS OVINS, CAPRINS
COLORADO SERUM CD/T	PORCINS OVINS
SCHERING PLOUGH COVEXIN™ 8	PORCINS OVINS
CSL GLANVAC®	PORCINS OVINS
INTERVET HEPTAVAC®	PORCINS OVINS

Les caprins reçoivent des doses et des protocoles ajustés, mais sans certitude sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin. L'utilisation hors AMM de vaccins obligerait à appliquer le « principe de la cascade » selon lequel les temps d'attente pour le lait et la viande sont fixes arbitrairement à 7 jours et 28 jours.

La vaccination contre l'enterotoxémie est un acte répandu en élevage de petits ruminants, car la maîtrise totale des facteurs de risque étant difficile, elle semble être l'une des meilleures manières de se protéger de la maladie. En France 5 spécialités ont une AMM ovine et caprine. Toutes protègent contre les enterotoxémies de types B, C et D, et la plupart ont la valence de *C. septicum*. Seulement 2 ont la valence de *C. perfringens* type A et une seule à celle de *C. sordellii*.

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

L'utilisation des vaccins doit se faire selon un choix raisonné par rapport à la prévalence des agents étiologiques d'entéroxémie et à leur pathogénicité. En France, *C. perfringens* type A a la plus forte prévalence et la pathogénicité de *C. sordellii* est discutée. Si ces données ne sont pas erronées, il semblerait que certains vaccins commercialisés ne soient pas adaptés à la situation en France.

IV.2.2.3 Innocuité de la vaccination

La question de l'innocuité se pose quant à l'utilisation des vaccins sur les chèvres, car ces animaux présentent fréquemment des réactions d'hypersensibilité.

1-REACTION D'HYPERSENSIBILITE

Les caprins sont connus pour leur hypersensibilité. La vaccination peut provoquer une réaction forte voire un choc anaphylactique. Il est donc recommandé par la plupart des fabricants d'effectuer un test préalable sur un effectif réduit, avant de vacciner l'ensemble du cheptel. De même, il est déconseillé de vacciner les chèvres gestantes et en début de lactation [Petit 2005].

2-REACTION AU LE SITE D'INJECTION

Les préparations brutes contiennent de nombreux antigènes dont certains sont allergisants et les adjuvants peuvent avoir un effet irritant [Popoff 1989].

Il existe une réaction inflammatoire de 2-3 cm de diamètre au niveau du site d'injection. On ne détecte pas de différence significative de l'inflammation, entre ovins et caprins le lendemain de la vaccination. Sur la période 7-14 jours post injection, les ovins réagissent davantage : inflammation plus étendue, sur un plus grand nombre d'individus. L'écart diminue après 28 jours [Green *et al.* 1987].

La réaction inflammatoire est encore palpable sur 53% des chèvres 6 mois après. Pour cette raison, l'injection est pratiquée sur la nuque ou derrière les oreilles, de manière après avoir servi la carcasse. De plus, il est important de choisir un site d'injection loin des nœuds lymphatiques, afin d'éviter toute confusion avec une lymphadénite caséuse [Blackwell *et al.* 1983].

La réaction au site d'injection semble être corrélée avec la réponse humorale 14 jours post injection [Green *et al.* 1987].

Les ovins présentent donc une réaction au site d'injection plus forte que chez les caprins. Par ailleurs, aucun autre risque n'est recensé, qui empêcherait l'utilisation des vaccins sur les chèvres.

➤ IV.2.2.4 Efficacité de la vaccination

Chaque espèce présente des spécificités qui conditionnent l'efficacité de la vaccination : le Taux d'anticorps initial, la réponse humorale post-vaccinale et la protection clinique permise par la vaccination.

a- T AUX D'ANTICORPS PRE-VACCINAL

Le taux d'anticorps anti-toxine initial conditionne probablement la qualité de la réponse vaccinale. Plus il est élevé, plus le potentiel immunitaire de l'animal est bon, meilleure sera la réponse anticorps.

On connaît depuis longtemps l'existence d'une immunité naturelle à *C. Perfringens* chez les ovins. Cette séroconversion est acquise progressivement grâce à la présence de *C. perfringens* et la sécrétion de toxines en faible quantité dans l'intestin des animaux sains [Daube 1992]. On considère que chez les ovins, le taux d'anticorps pré-vaccinal est supérieur de 17% à celui des caprins [Green *et al.* 1987]. Dans l'espèce caprine, la moitié des individus issus d'élevage indemne d'enter toxémie possède un titre en anticorps anti-toxine ϵ non nul avant la première injection de vaccination. Mais il est insuffisant pour fournir une protection contre la maladie [Blackwell *et al.* 1983].

La variabilité du taux d'anticorps initial entre individus d'une même espèce est probablement due au passe vaccinal, au statut physiologique ou à l'immuno-compétence individuelle [Blackwell *et al.* 1983].

b-REPONSE ANTICORPS APRES INJECTION

La réponse anticorps post vaccination est sensiblement différente chez les 2 espèces.

➤ Seuils protecteurs

Chez les ovins, la concentration minimale protectrice en anticorps anti-toxine ϵ est estimée entre 0,1 et 0,3 UI/ml selon les auteurs.

Chez les caprins, les seuils de protections ne sont pas clairement établis. En 1960, une valeur limite protectrice est définie à 0,15 UI/ml. En 1983 les individus sont classés en 3 groupes. Pour être protégés, les chèvres doivent présenter une concentration en anti-toxine ϵ supérieure à 1 UI/ml. Les sujets présentant des valeurs comprises entre 0,1 et 1 UI/ml sont classés comme individus à risque et ceux possédant un taux inférieur à 0,1 UI/ml ne sont pas protégés [Blackwell *et al.* 1983]. Plus tard en 1998, les résultats suivants sont obtenus: les animaux présentant un taux supérieur à 2,45 UI/ml sont protégés à la fois contre les effets systémiques et digestifs, tandis que les animaux présentant un taux compris entre 0,22 et 1,52 UI/ml développent une légère diarrhée sans trouble systémique [Uzal et Kelly² 1998].

Toujours en 1998, les mêmes auteurs définissent arbitrairement une valeur protectrice de 0,25 UI/ml [Uzal *et al.* 1998]. En bref, le seuil de protection chez la chèvre varie entre 0,15 et 1 UI/ml selon les auteurs, mais le plus récemment retenu est 0,25 UI/ml.

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

➤ Amplitude de la réponse anticorps

Un pic sérique est obtenu entre le 14^{ème} et 28^{ème} jour post vaccination. Les ovins présentent un taux d'anticorps supérieur de 30% à celui des caprins. De plus, ils bénéficient d'une variation du taux d'anticorps significativement plus importante [Green *et al.* 1987].

Les caprins sont en proie à de fortes variations individuelles pouvant atteindre 100 UI/ml [Blackwell *et al.* 1983].

Par ailleurs, les chèvres ne sont pas réactives avec tous les vaccins commercialisés. Chez les ovins, on observe une augmentation du titre en anticorps sur tous les animaux, quel que soit le vaccin utilisé, alors que chez les caprins, le vaccin Heptavac® par exemple, n'induit pas une meilleure réponse que le témoin. L'étude en question n'en n'a pas déterminé la raison [Green *et al.* 1987].

Persistance du taux d'anticorps

L'évolution dans le temps des titres d'anticorps anti-toxine est similaire chez les ovins et les caprins. La demi-vie des immunoglobulines sériques chez les ovins est de 17 jours, contre 14- 17 jours chez les caprins [Blackwell *et al.* 1983].

Mais les seuils de protections sont spécifiques. Dans le cadre d'utilisation de vaccins ovins chez des caprins (acte répandu à l'étranger) les protocoles vaccinaux appliqués aux ovins, doivent être adaptés pour une efficacité optimale chez les caprins.

Intervalle entre les rappels

➤ Chez les ovins

L'évolution du titre d'anticorps dans le temps conditionne l'intervalle entre les rappels de vaccination. Les avis des auteurs divergent. La chute de l'immunité après une première injection, nécessite un rappel entre 2 et 6 semaines pour un vaccin adjuvé à l'hydroxyde d'aluminium.

Une étude récente prouve que les ovins possèdent un titre anticorps suffisant pour assurer leur protection (> 0,15 UI/ml) jusqu'à 8 semaines après une première injection de vaccination. Un rappel de primo vaccination effectuée à 8 semaines, permet une réponse d'amplitude plus élevée, avec un pic sérique plus tardif. Bien qu'il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'amplitude de la réponse anticorps et la persistance d'un taux en antitoxine protecteur, la présence d'un pic décalé, permet une protection plus longue. Il serait donc recommandé d'effectuer le rappel de primo vaccination 8 semaines après la première injection. Mais cette étude est effectuée avec un vaccin monovalent contre *C. perfringens* type D et adjuvé à l'hydroxyde d'aluminium.

La question de l'application de ce délai avec des vaccins commercialisés (souvent multivalents) reste posée [Bernath *et al.* 2004].

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

➤ Chez les caprins

Le titre en anticorps passe en deca du seuil de protection (0,25 UI/ml) entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaine après la première injection. De la même manière que chez les ovins, une injection de rappel effectuée 6 semaines après la première injection permet une réponse anticorps plus forte. Mais l'amplitude et la persistance du taux d'anticorps ne sont pas corrélées. Que le rappel soit effectué à 4 ou 6 semaines post primo, l'immunité devient insuffisante dès la 14^{ème} semaine. Il est donc recommandé d'effectuer un premier rappel 4 à 6 semaines après la première injection puis un second rappel environ 1 mois après. Le protocole se poursuit à raison d'un rappel tous les 3-4 mois [Uzal *et al.* 1998].

La vaccination contre l'enterotoxémie se révélerait alors coûteuse et chronophage pour les éleveurs et problématique sur le choix du site d'injection [Uzal et Kelly² 1998].

Les chèvres reçoivent en pratique double dose de vaccin et un rappel tous les 6 mois (exemple donne avec Tasvax®, Covexin® 8 et Heptavac®) [Green *et al.* 1987].

c-P PROTECTION PERMISE PAR LA VACCINATION

L'efficacité de la vaccination est reconnue chez les ovins. En revanche, elle est contestée chez les caprins. La vaccination des chèvres permettrait de diminuer l'incidence et la sévérité des symptômes d'enterotoxémie, mais ce résultat est loin d'être systématique.

➤ Hypothèse

L'hypothèse première est fondée sur l'expression clinique de la maladie. *C. perfringens* pénètre « facilement » dans l'organisme des ovins et ses effets sont systémiques. La vaccination des ovins est efficace car les anticorps vaccinaux protègent contre la toxémie. Au contraire chez les caprins, la bactérie exerce son pouvoir pathogène dans l'intestin, là où les anticorps vaccinaux sont faiblement présents. Il a été suggéré que l'immunisation des chèvres avec des anticorps anti-toxine ϵ par voie parentérale, offrait une protection uniquement contre les effets systémiques de la maladie et non contre les dommages intestinaux et ceux causés par les autres toxines clostridiennes. La vaccination des chèvres est remise en cause sérieusement.

➤ L'immunité de la muqueuse intestinale

Chez les ruminants, la meilleure immunité de la muqueuse intestinale est obtenue par stimulation antigénique de la muqueuse elle-même. L'immunisation par la voie parentérale obtient de moins bons résultats.

L'immunisation par voie parentérale stimule la production IgG1. Mais il est reconnu que l'immunité de la muqueuse est réalisée par les IgA et que les IgE constituent une seconde ligne de défense. Les IgA luttent contre l'absorption des bactéries et des toxines en bloquant leur adhésion à la paroi intestinale. Leur action est double : elles protègent contre les effets délétères des toxines sur la

CHAPITRE IV : MOYEN DE LUTTE

muqueuse intestinale et elles diminuent leur action systémique en limitant leur absorption dans l'organisme.

Lors d'un épisode de la maladie, l'augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale entraîne une exsudation. Les IgE et les IgG contenues dans les fluides sortant neutralisent les toxines dans la lumière intestinale.

Mais le rôle des IgE et des IgG dans la protection de la muqueuse intestinale n'est que secondaire car la muqueuse intestinale des ruminants ne secrète qu'un faible taux d'IgE. De plus, une étude sur des ovins montre que les IgG issue du plasma sanguin ne représente que $1/6^{\text{ème}}$ des immunoglobulines prélevées dans la lumière intestinale [Uzal et Kelly² 1998].

➤ L'immunité sérique

Bien que le taux d'IgA dans la muqueuse intestinale soit indépendant du taux sérique en IgG, il y aurait une corrélation entre la protection contre les effets locaux de la toxine et la concentration en anticorps sériques. En effet, les animaux vaccinés ne développent pas la maladie ou présentent simplement des symptômes digestifs atténués. Les animaux non vaccinés sont touchés par des signes digestifs et systémiques [Uzal et Kelly² 1998].

La vaccination provoque une réaction persistante au point d'injection, qui peut avoir un effet dépréciateur de carcasse si elle est mal située. Elle est plus forte chez les ovins que chez les caprins.

L'efficacité de la vaccination est reconnue chez les ovins et douteuse chez les caprins. Il existe des variations spécifiques de la réponse humorale post vaccinale. Non seulement, les ovins bénéficient d'un taux d'anticorps pré vaccinal (potentiel immunitaire) supérieur à celui des caprins, mais la réponse humorale post-vaccinale est aussi meilleure, avec un taux d'anticorps supérieur de 30% à celui des caprins.

Les chèvres sont caractérisées par de fortes variabilités individuelles par rapport à la réponse vaccinale, leur seuil de protection n'est pas encore connu précisément et il semblerait qu'elles nécessitent des rappels vaccinaux plus fréquents que les ovins.

Les raisons de ces différences entre ovins et caprins, et de la variabilité individuelle au sein de l'espèce caprine ne sont pas déterminées avec certitude. L'immunité de la muqueuse intestinale est l'une des principales pistes de réflexion.

CONCLUSION

La prophylaxie qu'elle soit médicale et sanitaire reste la solution de choix dont la vaccination et le respect du rappel est l'idéale solution pour la réduction de l'entérotoxémie qui reste une maladie encore mal contrôlée notamment dans notre pays où les conditions d'élevage demeurent précaires et non adaptées pour la préservation du cheptel ovin qui constitue un facteur économique non négligeable et d'après notre étude Tous les vétérinaires interrogés préconisent les recommandations suivantes:

- ✓ La Vaccination (primo-vaccination puis rappel périodique) à titre préventif et à titre curatif en cas de la déclaration de la maladie pour tout le cheptel.
- ✓ Faire une transition alimentaire.
- ✓ Eviter les changements brutaux d'alimentation surtout aux moments de la mise à l'herbe jeune.
- ✓ Assurer une alimentation adaptée et équilibrée.
- ✓ Appliquer les mesures d'hygiène.
- ✓ Déparasitage périodique des animaux.
- ✓ Eviter l'antibiothérapie prolongée.
- ✓ L'autopsie et le diagnostic de laboratoire sont importants pour la confirmation du diagnostic clinique étant donné la difficulté du diagnostic différentiel.

Références bibliographiques

- Ann1. Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA).
- Ann2. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière. Site de l'université de médecine Paris VI.
- Ann3. Université Claude Bernard Lyon 1. Site de l'université Claude Bernard à Lyon 1. Mise à jour en 2005. [<http://www.univ-lyon1.fr>].
- Blackwell TE, Butler DG, Prescott JF, Wilcock BP. (1991). Differences in signs and lesions in sheep and goat with enterotoxaemia by intraduodenal infusion of Clostridium type D.
- BAILLEUL M.N. Etude diagnostique et pathogénique des entérotoxémies chez les bovins, Thèse de doctorat vétérinaire, faculté de médecine de Créteil, 1982.
- CEVA santé animale
- Clark S. (2003) Sudden death in periparturient sheep associated with Clostridium sordellii. Vet Rec
- Chartier C, Broqua C. (1995) Maladies nutritionnelles et métaboliques de la chèvre adulte. Point Vet.
- Chartier C. (2002) Entérotoxémie et vaccination chez les caprins. Point Vet. (n° spécial pathologie ovine et caprine).
- Daube. G. Clostridium perfringens et pathologies digestives. Ann. Méd. Vét ; 1992.
- Dart F, La coprologie sur le web. Mises à jour janvier 2005 [<http://coproweb.free.fr>]
- Eyma Cindy. session 2007-2008. Appréciation des conséquences de la vaccination de la brebis contre l'entérotoxémie sur l'immunité colostrale chez l'agneau (centre de recherche ovine, Belgique).
- GREENHAM L.W., HARBER C., LEWIS E., SCULLION F.T. Clostridium perfringens in pelleted feed. Vet. Rec., 1987
- http://fr.wikipedia.org/wiki/Clostridium_perfringens, 2014. Catégorie : Clostridium; catégorie cachées
- Leonhart L. (2004) Les entérotoxémies: actualités bibliographiques. Thèse Méd Vét. Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, Lyon.
- LATOUR pascal. 2004. LES ENTEROTOXEMIE CHEZ LES BOUVINS : bilan bibliographique et contribution à l'amélioration du diagnostic nécropsique et bactériologique.
- Manteca C. (2003) Etude étiologique de l'entérotoxémie bovine. Thèse Méd Vét. Université de Liège, Liège.

- Manteca C, Daube G. (1994) Etude de l'entérotoxémie bovine en Belgique. Ann Med Vet
- PETIT L., GIBERT M., POPOFF M.R. Clostridium perfringens: toxinotype and genotype, Trends Microbiol., 1999
- Phukan A, Dutta GN, Daube G, Das BC. (1997) Characterization of Clostridium perfringens isolates from goats. Indian Vet J.
- Popoff. M. (1987) Purification and characterization of Clostridium sordellii lethal toxin and cross-reactivity with Clostridium difficile cytotoxin. Infect Immun.
- PONCELET JL novembre 2002. Entérotoxémie. Fiche ovine GTA.
- Philippeau C, Gonçalves S, Julliand V. (2003) Diagnostic bactériologique des entérotoxémies. Point Vet.
- Popoff M. (1989) Les entérotoxémies. Revue Med. Vet. 140(6):479-491
- Popoff M. (1994) Les affections à Clostridium chez les ovins. Bulletin des GTV.
- SMITH B.P., Diseases caused by Clostridium perfringens toxins, Large animal internal medicine. Diseases of horses, cattle, sheep and goat, 2nd edition, 1996.
- Sylvain POURCHER, 2007. APPORT DIAGNOSTIQUE DU DENOMBREMENT DE Clostridium perfringens DANS L'INTESTIN GRELE DES RUMINANTS SUSPECTS D'ENTEROTOXEMIE.
- Shoenian S, Vaccines (biologics) used in the sheep and goat industry. Site de Maryland small ruminant page. Mise à jour le 11 novembre 2005. [<http://www.sheepandgoat.com/articles/vaccinestable.html>]
- SONGER J.G. Clostridial enteric diseases of domestic animals. Clin. Microbiol. Rev., 1996.
- Smith MC, Shermann DM. (2002) Goat medicine. Philadelphia: Saunders.
- Songer JG. (1998) Clostridial diseases of small ruminants. Vet. Res.
- TREVENNEC Karen 2007. ENTEROTOXEMIE : COMPARAISON DES FORMES OVINES ET CAPRINES
- Uzal FA. (2004) Diagnosis of Clostridium perfringens intestinal infections in sheep and goats. Anaerobe 10.
- Uzal FA, Kelly1 WR. (1998) Experimental Clostridium perfringens type D enterotoxaemia in goats. Vet Pathol.
- VERON M., LE MINOR L. Clostridium, Bactériologie médicale 2nd édition, 1989.
- WALKER R. L., HIRSH D. C., MACLACHLAN N.J. Clostridium, Veterinary microbiology 2nd édition, 2004.