

UTILISATION DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI-PARASITAIRES DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITES NEONATALES DES VEAUX : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2007
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Arnaud, Marie, Hubert RÉBILLARD
Né, le 16 Août 1981 à CHATEAU-GONTIER (Mayenne)

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur François SCHELCHER**

JURY

PRESIDENT :
M. Henri DABERNAT

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

ASSESEURS :
M. François SCHELCHER
M. Gilles FOUCRAS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	A. MILON
Directeurs honoraires	M.	G. VAN HAVERBEKE
	M.	J. FERNEY
	M.	P. DESNOYERS
Professeurs honoraires	M.	L. FALIU
	M.	C. LABIE
	M.	C. PAVAU
	M.	F. LESCURE
	M.	A. RICO
	M.	D. GRIESS
	M.	A. CAZIEUX
	Mme	V. BURGAT
	M.	J. CHANTAL
	M.	J.-F. GUELF
	M.	M. ECKHOUTTE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*
- M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

PROFESSEURS 2^e CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **DUCOS de LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- Mlle. **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores domestiques*

INGENIEUR DE RECHERCHES

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

MAÎTRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mme **BENNIS-BRET, Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
Mme **BOUCLAINVILLE –CAMUS, Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du bétail*
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé Avicoles et Cunicoles*
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologie, Histologie*
Mme **LETRON –RAYMOND, Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminant*
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
Mme **TROEGELER –MEYNADIER, Annabelle**, *Alimentation*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAÎTRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS

- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie du bétail*
M. **NOUVEL Laurent-Xavier**, *Pathologie de la reproduction*
M. **PADHILA MATHIAS Goncalo**, *Maladies contagieuses*
M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*
M. **VOLMER Romain**, *Infectiologie*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **BIBBAL Delphine**, *H.I.D.A.O.A Sciences de l'Alimentation*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Henri DABERNAT

Professeur des Universités
Praticien hospitalier
Bactériologie – Hygiène

Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury,
Hommages respectueux.

A nos membres du jury,

Monsieur le Professeur François SCHELCHER

Professeur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour

Pour son enseignement, qu'il trouve ici l'expression de notre très sincère reconnaissance.

Monsieur le Docteur Gilles FOUCRAS

Maître de conférences, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,
Sincères remerciements.

A toutes celles et ceux qui m'ont accompagné jusqu'à présent.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	p. 5
PREMIERE PARTIE : LES AGENTS PATHOGENES RESPONSABLES DES ENTERITES NEONATALES DES VEAUX	p. 6
I.- LES AGENTS PATHOGENES	p. 7
I.1.- Les agents bactériens	p. 7
I.1.1.- Les colibacilles entéropathogènes.....	p. 7
I.1.2.- Les salmonelles.....	p. 9
I.1.3.- Les autres agents bactériens.....	p. 10
I.2.- Les agents parasitaires	p. 11
I.2.1.- Le genre <i>Cryptosporidium</i>	p. 11
I.2.2.- Le genre <i>Giardia</i>	p. 11
I.3.- Les agents viraux	p. 12
I.3.1.- Les rotavirus.....	p. 12
I.3.2.- Les coronavirus.....	p. 12
I.3.3.- Les autres agents viraux.....	p. 13
II.- POUVOIR PATHOGENE ET PHYSIOPATHOLOGIE	p. 13
II.1.- Les germes intraluminaux	p. 14
II.1.1.- <i>E. coli</i> entérotoxigène.....	p. 14
II.1.2.- <i>E. coli</i> vérotoxigène.....	p. 18
II.1.3.- Les cryptosporidies.....	p. 22
II.1.4.- Les giardia.....	p. 24
II.2.- Les germes intracellulaires	p. 25
II.3.- Les germes entéro-invasifs	p. 26
II.3.1.- <i>E. coli</i> CNF1 et CNF2.....	p. 26
II.3.2.- <i>E. coli</i> et Gastro-Entérite Paralysante (GEP).....	p. 27
III.- EPIDEMIOLOGIE : FREQUENCE DES AGENTS PATHOGENES MAJEURS	p. 27
III.1.- Colibacilles	p. 27
III.2.- Rotavirus et coronavirus	p. 28
III.3.- <i>Cryptosporidium parvum</i>	p. 30

DEUXIEME PARTIE : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI-PARASITAIRES DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITES NEONATALES CHEZ LE VEAU.....	p. 32
I.- BIODISPONIBILITE INTESTINALE DES ANTI-INFECTIEUX.....	p. 33
I.1.- Transit gastro-intestinal des anti-infectieux administrés par voie orale.....	p. 33
I.1.1.- Fermeture de la gouttière oesophagienne.....	p. 33
I.1.2.- Transit abomaso-intestinal.....	p. 35
I.1.3.- Motilité intestinale.....	p. 35
I.2.- Passage dans l'intestin des anti-infectieux administrés par voie parentérale.....	p. 37
I.2.1.- Elimination par la bile.....	p. 37
I.2.2.- Sécrétion par l'entérocyte.....	p. 37
II.- BIODISPONIBILITE SYSTEMIQUE DES ANTI-INFECTIEUX.....	p. 38
II.1.- Résorption intestinale des anti-infectieux administrés per os.....	p. 38
II.1.1.- Résorption élevée.....	p. 38
II.1.2.- Résorption modérée.....	p. 39
II.2.- Arrivée des anti-infectieux dans le plasma lors d'administration parentérale.....	p. 40
II.2.1.- Administration intraveineuse.....	p. 40
II.2.2.- Administration intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC)...	p. 41
III.- DISTRIBUTION DES ANTI-INFECTIEUX DANS L'ORGANISME.....	p. 43
III.1.- Propriétés physico-chimiques de l'antibiotique.....	p. 43
III.2.- Fixation aux protéines plasmatiques.....	p. 45
III.3.- Distribution et secteurs hydriques.....	p. 45
IV.- ELIMINATION DES ANTI-INFECTIEUX DE L'ORGANISME.....	p. 47
IV.1.- Métabolisme hépatique.....	p. 47
IV.2.- Physiologie rénale.....	p. 48
V.- CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES.....	p. 49
V.1.- Critères de choix des anti-infectieux.....	p. 49
V.2.- Détermination de la posologie.....	p. 54
VI.- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANTI-PARASITAIRES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE LA CRYPTOSPORIDIOSE ET DE LA GIARDIOSE.....	p. 55
VI.1.- Molécules utilisées dans le traitement de la cryptosporidiose.....	p. 55
VI.2.- Molécules utilisées dans le traitement de la giardiose.....	p. 56

TROISIEME PARTIE : APPROCHE CRITIQUE DE L'UTILISATION DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI-PARASITAIRES DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITES NEONATALES DES VEAU.....	p. 58
I.- EFFETS SECONDAIRES ET TOXICITE INDUITS PAR UNE UTILISATION ABUSIVE DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI-PARASITAIRES.....	p. 59
I.1.- Problèmes liés à la présence d'un anti-infectieux dans le tube digestif	p. 59
I.1.1.- Anti-infectieux et microflore intestinale.....	p. 59
I.1.2.- Anti-infectieux et fonction intestinale.....	p. 60
I.1.3.- Anti-infectieux et thérapeutiques adjuvantes.....	p. 61
I.2.- Toxicité.....	p. 62
I.2.1.- Rénale.....	p. 62
I.2.2.- Neuro-musculaire et neurologique.....	p. 63
I.2.3.- Effets divers.....	p. 64
I.2.3.1.- Ototoxicité.....	p. 64
I.2.3.2.- Collapsus, syncopes.....	p. 65
I.2.4.- Cas des anti-parasitaires.....	p. 65
II.- ETUDE CRITIQUE D'ESSAIS CLINIQUES REALISES SUR DES ANTI-INFECTIEUX.....	p. 65
II.1.- Efficacité testée en conditions expérimentales.....	p. 65
II.1.1.- Comparaison de l'efficacité de la danofloxacin par rapport à l'association baquiloprim/sulfadimidine dans le traitement d'une diarrhée expérimentale à <i>E. coli</i>	p. 65
II.1.2.- Comparaison de l'efficacité de l'association sulbactam/ampicilline par rapport à l'ampicilline trihydrate dans le traitement d'une diarrhée expérimentale à <i>E. coli</i>	p. 68
II.1.3.- Efficacité du ceftiofur dans le traitement d'une salmonellose expérimentale chez des veaux nouveau-nés.....	p. 72
II.1.4.- Synthèse des essais cliniques réalisés en conditions expérimentales.....	p. 76
II.2.- Efficacité testée en conditions terrain.....	p. 77
II.2.1.- Comparaison de l'efficacité de la danofloxacin par rapport à des molécules de référence (gentamicine et association baquiloprim/sulfadimidine) dans le traitement de diarrhées colibacillaires.....	p. 77
II.2.2.- Comparaison de l'efficacité de la marbofloxacin par rapport à l'association amoxicilline/acide clavulanique dans le traitement de diarrhées néonatales.....	p. 81
II.2.3.- Comparaison de l'efficacité de l'enrofloxacin par rapport à l'acide oxolinique dans le traitement de diarrhées néonatales.....	p. 83
II.2.4.- Synthèse des essais cliniques réalisés en conditions terrains...	p. 85
III.- EVOLUTION ET AMPLEUR DU PHENOMENE D'ANTIBIORESISTANCE – CONSEQUENCES.....	p. 86
III.1.- Les mécanismes d'antibiorésistance.....	p. 86

III.1.1.- L'aspect génétique de la résistance.....	p. 86
III.1.1.1- <i>La mutation</i>	p. 86
III.1.1.2- <i>L'acquisition de plasmides de résistance</i>	p. 87
III.1.2.- L'aspect biochimique de la résistance.....	p. 88
III.2.- Etat de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire	p. 89
III.3.- Conséquences en santé publique. Règles d'utilisation des anti-infectieux en médecine vétérinaire	p. 92
III.3.1.- Conséquences en santé publique.....	p. 92
III.3.2.- Réaliser un usage prudent des anti-infectieux.....	p. 94
IV.- QUEL TRAITEMENT ANTI-PARASITAIRE CONTRE LA CRYPTOSPORIDIOSE DES NOUVEAU-NES ?	p. 95
IV.1.- Utilisation préventive du lactate d'halofuginone	p. 95
IV.1.1.- En conditions expérimentales.....	p. 95
IV.1.2.- En conditions naturelles.....	p. 98
IV.2.- Utilisation préventive du sulfate de paromomycine	p. 100
IV.2.1.- En conditions expérimentales.....	p. 100
IV.2.2.- En conditions naturelles.....	p. 102
IV.2.3.- Discussion.....	p. 103
IV.3.- Utilisation préventive du décoquinatate lors de cryptosporidiose expérimentale	p. 104
IV.4.- Autres molécules	p. 105
CONCLUSIONS	p.108

INTRODUCTION

Les entérites néonatales des bovins sont une affection fréquente qui constitue l'une des causes majeures de mortalité et de pertes économiques dans les élevages allaitants. Une enquête épidémiologique réalisée dans la région charolaise montre que 17,8% des veaux nés sont atteints de troubles diarrhéiques, 4,4% d'affections respiratoires, 2,6% d'omphalites et 0,9% d'arthrites [NAVETAT H. et al. 1995/1996].

Les causes de ces diarrhées néonatales sont diverses, bactériennes et/ou virales et/ou parasitaires et souvent méconnues par le vétérinaire praticien au moment du choix thérapeutique. La légitimité du traitement anti-infectieux est, pour cette raison, souvent remise en cause.

Lors de cryptosporidiose, l'utilisation des anti-parasitaires actuellement sur le marché ne fait pas l'unanimité, faute d'une réelle efficacité pour lutter contre de tels agents.

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse des publications qui concernent l'utilisation des anti-infectieux et des anti-parasitaires, non pour apporter des solutions miracles ou des recettes aux vétérinaires praticiens mais plutôt pour leur permettre de mettre en place des schémas thérapeutiques judicieux et raisonnés.

Nous rappellerons dans un premier temps les différentes causes infectieuses des entérites néonatales en insistant sur les causes pathogènes majeurs pouvant justifier l'utilisation d'un traitement anti-infectieux ou anti-parasitaire (*E. coli*, salmonelles, cryptosporidies).

Nous décrirons ensuite le comportement des anti-infectieux et des anti-parasitaires après leur administration lors du traitement d'une entérite néonatale. La connaissance des propriétés pharmacocinétiques des anti-infectieux et des anti-parasitaires est indispensable au choix raisonné des molécules et à leur utilisation.

Enfin, nous aborderons de manière critique l'utilisation actuelle des anti-infectieux et des anti-parasitaires sur des critères de toxicité, d'efficacité et de santé publique. Une attention particulière sera portée à l'efficacité des traitements mis en place lors de cryptosporidiose.

PREMIERE PARTIE

LES AGENTS PATHOGENES RESPONSABLES DES ENTERITES NEONATALES DES VEAUX

I.- LES AGENTS PATHOGENES

I.1.- Les agents bactériens

I.1.1.- Les colibacilles entéro-pathogènes

Les colibacilles sont décrits très tôt, en 1885, par Théodor Escherich sous le vocable de *Bacterium coli commune* qui deviendra plus tard *Escherichia coli*.

De nombreuses classifications sont proposées, les unes se rapportant aux symptômes, les autres aux lésions ou aux toxines. POHL P. en 1993 propose un schéma de classification reposant sur les différents facteurs de virulence.

Parmi les *E. coli* dont l'intervention dans les entérites néonatales des veaux a été démontrée, on peut distinguer :

- les *E. coli* entérotoxinogènes ou ETEC qui possèdent des adhésines (de nature protéique) grâce auxquelles les bactéries colonisent l'intestin, et produisent des entérotoxines.

- les *E. coli* vérotoxinogènes ou VTEC qui produisent une ou des vérotoxines ou shiga liketoxines et possèdent des adhésines qui ne sont, à l'heure actuelle, pas encore bien définies et le gène "eae" responsable de l'attachement aux microvillosités des entérocytes et de leur effacement.

- les *E. coli* CNF 1 et CNF 2 qui produisent une cytotoxine nécrosante respectivement de type 1 ou 2 (CNF pour Cytotoxic Necrotizing Factor). Ces bactéries produisent également une aérobactine et résistent à l'action du complément ou aux effets antibactériens du sérum.

D'autres catégories d'*E. coli* (*E. coli* entéro-pathogènes EPEC, *E. coli* entéro-invasives EIEC, *E. coli* septicémique) sont envisagées par POHL mais soit ces bactéries ne disposent pas de pouvoir entéro-pathogène dans l'espèce bovine, soit elles sont associées à d'autres entités pathologiques.

La classification décrite ci-dessus ne tient pas compte de la complexité de certaines souches qui possèdent une mosaïque de facteurs de virulence. Par exemple on observe chez les veaux des colibacilles qui simultanément produisent la toxine CNF 2, l'entérotoxine LT IIa, une adhésine fonctionnelle de type F17, sécrètent une aérobactine et résistent au sérum [POHL P. 1993].

La classification de POHL est reprise dans le tableau 1. (En gras les souches ayant un pouvoir entéro-pathogène chez les veaux)

Tableau 1 : Classification des *E. coli* pathogènes. [POHL P. 1993, POHL P. 1991]

Catégorie	Facteur de virulence	Sérogroupe(s) majeurs chez le veau	Pathologie associée chez le veau
Septicémiques	aérobactine résistance au sérum	O8, O15, O55, O78	septicémie
ETEC	adhésines entérotoxine STa	O9, O101	diarrhée
VTEC	vérotoxines adhésines attachement/effacement	O5, O26, O111, O8, O118	diarrhée hémorragique
EPEC	adhésines attachement/effacement	-	dysenterie ?
EIEC	aérobactine	-	-
CNF 1	CNF1 aérobactine résistance au sérum	O4, O15, O78, O49, O153	infections intestinales, extra-intestinales et urinaires
CNF 2	CNF2 aérobactine résistance au sérum	nd	

I.1.2.- Les salmonelles

Les salmonelles sont des bactéries Gram négatif appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*. Ces bactéries ont pour habitat naturel le tube digestif des vertébrés, avec un portage asymptomatique.

La grande majorité des salmonelles rencontrées dans l'espèce bovine appartient à deux sérotypes, *Salmonella* Typhimurium, sérotype ubiquiste, pathogène pour de nombreuses espèces animales dont les bovins et *Salmonella* Dublin, sérotype plus spécifique de l'espèce bovine (Tableau 2) [MARTEL J.L. et al. 1983].

Tableau 2 : Principaux sérotypes de salmonelles isolés chez les bovins en France.
(D'après le bilan 1988-1989 du CNVEA-LCHA) [MARTEL J.L. 1992]

	Adultes	Veaux	Total
S. Typhimurium	680	115	795
S. Dublin	406	30	436
S. Montevideo	83	4	87
S. Bredeney	55	3	58
S. Virchow	46	2	48
S. Anatum	42	2	44
S. Goldcoast	42	-	42
S. Newport	40	2	42
S. Bovismorbificans	37	-	37
S. Infantis	27	1	28
Sur un total de :			
Souches	1743	172	1915
Sérotypes	60	19	62

Les jeunes veaux, même s'ils sont moins touchés (tableau 3), sont plus sensibles aux infections par les salmonelles car le pH acide de la caillette et le développement de la flore ruminale sont, chez l'adulte, un régulateur du portage asymptomatique des souches de salmonelles [RINGS D.M. 1985].

Tableau 3 : Les sérotypes majeurs de salmonelles en France.
(d'après le CNVEA-LCHA) [MARTEL J.L. 1992]

Période 1986-1989	
nb de souches recensées en pathologie bovine	3033
<hr/>	
S. Typhimurium	1132
Dont :	
Veaux	199
Adultes	933
<hr/>	
S. Dublin	911
Dont :	
Veaux	143
adultes	768

I.1.3.- Les autres agents bactériens

D'autres agents bactériens peuvent être responsables d'entérites néonatales chez le veau, avec une faible prévalence cependant. Ils font l'objet de peu de publications.

Citons le genre *Clostridium* avec les espèces *perfringens* de type A et C [ANDERSON N.V. 1980].

SONGER J.G. et al. 2004 rapportent deux cas distincts (l'un dans le Wisconsin et l'autre dans le Nebraska) d'entérite néonatale chez des veaux, où a été isolé *Clostridium perfringens* de type E.

Sont également rencontrés les genres *Yersinia* ou *Campylobacter* [ANDERSON N.V. 1980]. Trois études démontrent suite à une inoculation expérimentale la capacité de *Campylobacter fecalis*, *C. fetus* subsp *intestinalis* et *C. fetus* subsp *jejuni* à induire des lésions d'entérite diarrhéique chez des veaux âgés de 1 à 3 semaines [AL-MASHAT R.R. et al. 1980, AL-MASHAT R.R. et al. 1981, AL-MASHAT R.R. et al. 1983].

I.2.- Les agents parasitaires

I.2.1.- Le genre *Cryptosporidium*

Les Cryptosporidies sont des protozoaires appartenant à la famille des Cryptosporidiidae et à la sous-classe des Coccidia.

Dans le genre *Cryptosporidium*, deux espèces au moins affectent les bovins : *Cryptosporidium parvum* et *Cryptosporidium andersoni*. Cependant, *C. andersoni*, localisé à la caillette, est considéré comme peu pathogène alors que *C. parvum*, localisé à l'intestin grêle est le plus fréquemment impliqué dans les troubles diarrhéiques.

C. parvum et *C. andersoni* ont une très faible spécificité d'hôte et peuvent, de ce fait, infecter de nombreuses autres espèces de mammifères. La cryptosporidiose est une zoonose [BOURGOIN H. 1996].

I.2.2.- Le genre *Giardia*

Chez le veau, *Giardia duodenalis*, protozoaire flagellé, se traduit cliniquement par une diarrhée muco-pâteuse inconstante, des retards de croissance et un amaigrissement malgré un appétit conservé [LE DREAN-QUENECH'DU S. 2003].

I.3.- Les agents viraux

Les agents viraux sont évoqués brièvement, ici et dans la partie concernant l'épidémiologie, pour permettre de mieux saisir leur rôle et leur importance lors d'une infection mixte avec une bactérie ou un parasite.

I.3.1.- Les rotavirus

Les rotavirus sont classés dans la famille des *Reoviridae*. Ils affectent principalement les jeunes veaux âgés de moins de 10 jours chez qui ils induisent une diarrhée pâteuse à liquide, parfois mucoïde et pouvant contenir du sang.

Après ingestion, le virus colonise les cellules du sommet des villosités de l'intestin grêle, surtout en partie duodéno-jéjunale. Les cellules infectées se lysent, libèrent une grande quantité de virus dans la lumière intestinale et sont remplacées par des cellules des glandes insensibles au virus. Mais ces cellules encore immatures ne possèdent pas les propriétés enzymatiques des cellules de la bordure en brosse et sont incapables d'assurer les fonctions de digestion. On observe alors une diarrhée de malabsorption-maldigestion [BONAL C. et al. 1993 ; TORRES-MEDINA A. et al. 1985].

I.3.2.- Les coronavirus

Les coronavirus touchent les veaux de 3 jours à 3 mois, mais sont plus fréquents sur les jeunes âgés de 7 à 10 jours et entraînent des manifestations cliniques similaires à celles du rotavirus mais plus sévères en intensité.

Les coronavirus provoquent des lésions de l'intestin grêle (jéjunum, iléon) et du côlon. Ils infectent les cellules de la villosité intestinale de manière beaucoup plus étendue que les rotavirus. Puis, les cellules infectées se détachent et sont remplacées par des cellules immatures provenant des glandes, qui ne possèdent pas leurs propriétés de digestion (déficit enzymatique) et d'absorption. Les villosités intestinales sont atrophiées, fusionnées [BONAL C. et al. 1993 ; TORRES-MEDINA A. et al. 1985].

I.3.3.- Les autres agents viraux

Différents virus, autres que rotavirus et coronavirus, sont parfois retrouvés dans des prélèvements issus de veaux diarrhéiques.

Le *Torovirus* appartient à la superfamille des *Coronaviridae* au même titre que le genre coronavirus. La fréquence des maladies provoquées par le *torovirus* n'est pas encore bien connue car il n'existe pas de techniques de diagnostic en routine pour ce virus.

Les *Enterovirus* bovins appartiennent à la famille des *Picornaviridae*.

Le rôle que jouent les *Parvovirus* dans les diarrhées néonatales n'a pas encore été déterminé, bien qu'ils soient quelquefois mis en évidence sur des veaux diarrhéiques.

Les *Calicivirus* sont de petits virus sphériques capables d'induire des diarrhées sur des veaux gnotobiotiques.

D'autres virus, comme les *Astrovirus* et les *Adenovirus*, ont été isolés lors de diarrhée néonatale chez des veaux. Mais leur place dans la pathologie intestinale du veau nouveau-né n'est pas bien connue, bien qu'ils soient susceptibles d'induire une diarrhée chez des veaux gnotobiotiques [BONAL C. et al. 1993].

Le rôle pathogène du pestivirus de la maladie des muqueuses ou BVDV dans les entérites néonatales n'est pas discuté. La fréquence de l'infection sur les veaux diarrhéiques semble très variable selon les systèmes d'élevage [SCHELCHER F. et al. 1993b].

II.- POUVOIR PATHOGENE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Nous traiterons cette partie en distinguant les différentes localisations anatomiques des agents pathogènes car celles-ci connues, le choix de l'antibiotique et de sa modalité d'administration pourra être optimisé.

Nous distinguerons les germes agissant en restant dans la lumière digestive, les germes intracellulaires et les germes ayant la possibilité de traverser la barrière digestive.

Nous n'évoquerons que la physiopathologie des infections bactériennes et parasitaires.

II.1.- Les germes intraluminaux

II.1.1.- *E. coli* entérotoxigène

Le pouvoir pathogène des *E. coli* entérotoxigènes est lié à la présence de deux facteurs de virulence :

- un facteur d'adhérence ou adhésine qui permet de coloniser l'intestin du veau.
- des entérotoxines qui, par leur mécanisme d'action, provoquent la diarrhée [PLANÇON E. 1998].

Les adhésines sont des structures protéiques filamenteuses qui couvrent la surface de la bactérie. De nombreuses adhésines ont été identifiées. F5 (anciennement K99), F41, F17 (FY) et CS31A sont les plus fréquemment détectées lors de diarrhée chez le veau. Les associations d'adhésines ne sont pas rares (tableau 4). La prévalence des F5 reste globalement faible. En effet, ce colibacille affecte les très jeunes animaux. Il est facilement reconnu par les praticiens qui recourent que rarement au diagnostic de laboratoire pour son identification [MATHEVET P. et al. 2002a].

La production d'entérotoxine par les ETEC est variable qualitativement et quantitativement (tableau 5) mais chez les veaux, seule l'entérotoxine thermostable ST I est en cause.

Il existe une liaison très forte entre la production d'entérotoxine et du facteur d'attachement F5. Une étude belge montre que sur 131 souches d'*E. coli* ST I⁺, le gène codant pour F5 est retrouvé dans 125 cas (96%). De même, sur 126 souches hybridant avec une sonde F5, 125 (99%) hybrident également avec la sonde ST I.

Chez les veaux, les *E. coli* entérotoxigènes sont donc très souvent des *E. coli* F5⁺ ST I⁺ [MAINIL J.G. et al. 1992].

Tableau 4 : Résultats du sérotypage de 291 souches d'*E. coli* par le LVD 71, de janvier à juillet 1999. [MATHEVET P. et al. 2002a]

Typage de souche de <i>E. coli</i>	Nombre de souches positives	Pourcentage (%)
F5 (K99)	16	5,5
CS31A	89	30,6
F17 (FY)	29	10
F41	23	7,9
CS31A + FY	17	5,8
CS31A + K99	1	0,3
CS31A + F41	2	0,7
K99 + FY	2	0,7
K99 + F41	15	5,2
FY + F41	5	1,7
Autres sérotypes	92	31,6

Tableau 5 : Caractéristiques des entérotoxines d'*E. coli*. [SCHELCHER F. et al. 1993a]

	Toxines thermolabiles		Toxines thermostables	
	LT I	LT II	ST I (STa)	ST II (STb)
Nature	protéine	protéine	peptide 18 aa	peptide
Poids moléculaire (x 10³)	85-90	87	1,9 à 2	5
Sous-unité	1A 5B	1A 5B	non	non
Stabilité 65°C x 30 min	+	+	-	-
100°C x 15 min	+/-	+	-	-
Déterminisme génétique	plasmide	chromosome	plasmide	plasmide
Immunogénicité	+	+	-	-
2d messenger activé	AMPc	AMPc	GMPc	?
Associations avec adhésines	K88, att25		K99, F42, F41, F17, CS31A, 987P	987P

Deux étapes peuvent être distinguées dans la description du mécanisme d'action pathogénique des ETEC.

La **colonisation intestinale** débute très rapidement à la jonction iléo-caecale, puis s'étend à l'iléon et au jéjunum distal et moyen. Les ETEC adhèrent grâce aux adhésines à la surface de l'épithélium villositaire, en restant dans la lumière intestinale ; ils sont alors fixés à 80-90% aux cellules contre 10 à 20% en temps normal.

Le mécanisme précis de l'attachement au niveau moléculaire n'est pas encore bien connu mais on sait que les adhésines se lient à des récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules intestinales. La nature du récepteur dépend de la nature de l'adhésine mise en jeu. Cette adhésion à l'intestin permet à la bactérie de résister au péristaltisme et de pouvoir agir librement sur l'hôte, notamment en sécrétant des entérotoxines [MATHEVET P. et al. 2002a, PLANÇON E. 1998, SCHELCHER F. et al. 1993a].

Les **entérotoxines produites** se fixent spécifiquement à un récepteur membranaire de nature protéique, la guanylate cyclase, présente sur les cellules des villosités et des glandes de Lieberkühn. L'activation de la guanylate cyclase (figure 1) conduit très rapidement à la production d'un second messager cellulaire, la GMPc (Guanosine MonoPhosphate cyclique) dont les effets sont incomplètement connus. Il en résulte un accroissement marqué de la sécrétion de Cl^- pour l'ensemble des cellules et une inhibition de l'absorption du Na^+ et donc d'eau ainsi que des Cl^- limitée aux cellules des villosités. Finalement, le rapport absorption/sécrétion s'inverse et conduit à une accumulation de liquide dans la lumière intestinale [SCHELCHER F. et al. 1993a].

L'infection par les ETEC est caractérisée par sa précocité, la localisation intra-luminale des bactéries et une action toxinique locale sans altération de la muqueuse intestinale.

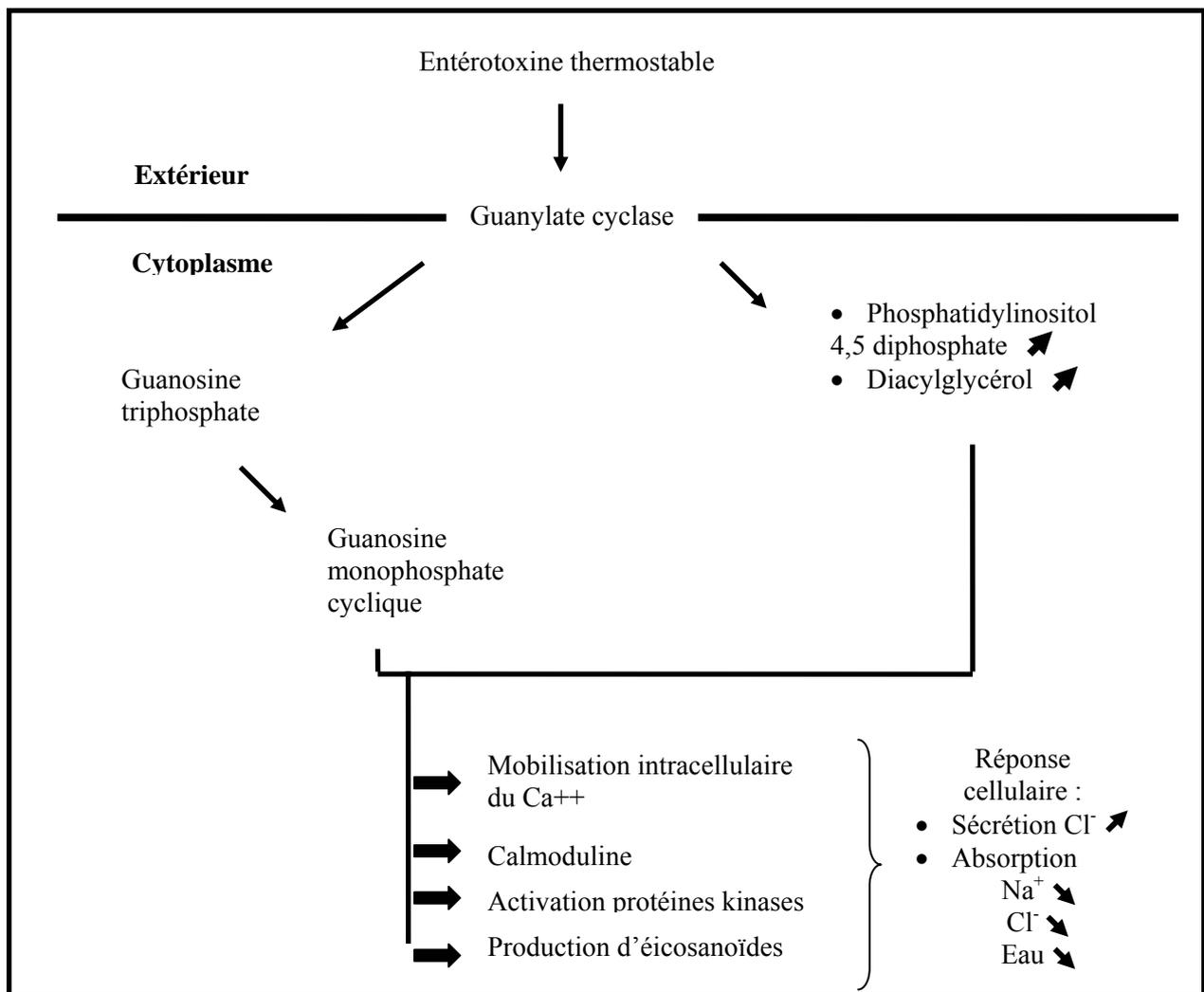


Figure 1 : Mécanisme d'action cellulaire de l'entérotoxine thermostable d'*E. coli*. [SCHELCHER F. et al. 1993a]

II.1.2.- *E.coli* vérotoxigène

La physiopathologie des *E. coli* vérotoxigènes a fait l'objet de moins d'études que celle des *E. coli* entérotoxigènes. Un certain nombre d'étude atteste du rôle pathogène des VTEC dans les diarrhées néonatales (tableaux 6 et 7).

Trois facteurs de virulence semblent expliquer le pouvoir pathogène des souches VTEC :

- un facteur d'attachement "EAF" de la bactérie aux cellules intestinales,
- le produit du gène "eae" responsable de l'attachement aux microvillosités et de leur effacement,
- des cytotoxines : les vérotoxines.

La pathogénie des diarrhées provoquées par les souches vérotoxigènes est moins connue que celle liée aux souches entérotoxigènes. Cependant, il semble possible de pouvoir modéliser le schéma pathogénique de ces bactéries en trois étapes [MAINIL J. 1993].

La colonisation intestinale est presque exclusivement localisée au côlon, débordant parfois sur la partie distale de l'intestin grêle [MAINIL J. 1993]. Cette colonisation serait rendue possible par les adhésines EAF (Enteropathogen Adherence Factor) qui permettraient un **attachement lâche** à l'entérocyte.

Dans un deuxième temps, l'intimine, protéine de 94 kda et produit du gène eae, assurerait un **attachement intime** de la bactérie à la membrane cytoplasmique de l'entérocyte [SCHELCHER F. et al. 1993a].

Son attachement induirait une **disparition (effacement) des microvillosités** en provoquant une lésion cellulaire (polymérisation de l'actine provoquant une rupture du cytosquelette) [POHL P. 1993]. Ces lésions de l'intestin grêle distal et du gros intestin provoqueraient la diarrhée par un phénomène de maldigestion-malabsorption [SCHELCHER F. et al. 1993a].

Tableau 6 : Prévalence de VTEC chez les bovins. [POHL P. 1991]

Références		Nb de VTEC	Sérotypes	Symptômes
Kashiwazaki et al.	1981	1	O26	diarrhée
Blanco et al.	1983	1	?	?
Sherwoord et al.	1985	13	O4, O8, O19, O26, O111, O149, O168, NT	diarrhée
Chanter et al.	1986	4	O23	diarrhée
Mainil et al.	1987	5	O22:K-:H88, O26:K-:H11, O111:K58:H-, rough:H7	diarrhée
Pospichil et al.	1987	1	O5:H-	diarrhée
Borczyck et al.	1987	2	O157:H7	
Derycke et al.	1987	2	O5:H-, O127:H-	diarrhée
Smith HR. et al.	1988	20	O2, 05, 08, 026, O29, O55, O111, O149, O153, NT	diarrhée
Janke et al.	1989	7	O5, O111, NT	diarrhée
Montenegro et al.	1990	57	O3, O10, O22, O39, O75, O82, O91, O104, O105, O113, O116, O126, O136, O139, O156, O157, NT	-
Janke et al.	1990	17	O5, O26, O111, NT	diarrhée
Suthienkul et al.	1990	18	O11, O25, O26, O68, O113, O116, NT	-
Wells et al.	1991	78	O10, O15, O22, O26, O45, O76, O84, O103, O111, O116, O121, O145, O153, O157, O163, O171, NT	-
Pohl et al.	1991	70	O5, O8, O9, O15, O20, O26, O101, O103, O111, O113, O118, O128, O171, NT	diarrhée

Tableau 7 : Infections expérimentales de veaux par des VTEC. MF : Matières Fécales ; Att Eff : Attachement/Effacement [POHL P. 1991]

Références	Souches	Sérotypes	VT	Age des veaux	Statuts	Symptômes	Lésions
Chanter 1984	S 102-9	O5:K-:H-	1 (?)	3 j.	gnotobiot.	diarrhée	Pétéchies / intestin
Hall 1985	Sauvage	O5:K?:H?	1 (?)	5 – 7 j.	gnotobiot.	diarrhée	Att Eff.
				4 j.	conventionnel		
Chanter 1986	S 102-9	O5:K-:H-	1 (?)	21 j.	conventionnel	diarrhée	Att Eff.
				51 j.	conventionnel		
Moxley 1986	84-5406	O5:K4:H-	1 (?)	1 j.	gnotobiot.	diarrhée	Att Eff.
Schoonderwood 1988	sauvage	O111:H-	1 (?)	4 j.	colostrum -	température	Att Eff.
	A 56	O26:K60:H11	1	1 -17 j.	colostrum +	sang, mucus/MF	Att Eff.
Wray 1989					colostrum -	diarrhée	Att Eff.
	A 52	O8:K85:H19	2		colostrum +	sang, mucus/MF	Att Eff.
					colostrum -	diarrhée	Att Eff.

Les vérotoxines semblent aussi contribuer à l'apparition des signes diarrhéiques en exerçant une action toxique directe sur les cellules villositaires, en particulier coliques mais leur rôle est mal connu [SCHELCHER F. et al. 1993a].

Trois types de vérotoxines, VT 1=SLT 1, VT 2=SLT 2, VT 2v=SLT 2v, (tableau 8) sont produites par les VTEC. Seules les vérotoxines SLT 1 et SLT 2 sont produites par les souches bovines de VTEC ; la SLT 1 serait la toxine majoritairement sécrétée chez les jeunes veaux diarrhéiques.

La sous-unité B des vérotoxines reconnaît un récepteur cellulaire glycolipidique. Après internalisation, la sous-unité A exerce son action toxique en inhibant l'élongation peptidique, par une action de type N-glycosidase sur l'ARN ribosomal. Ainsi, *in vitro*, les SLT sont

Tableau 8 : Caractéristiques des toxines Shiga-like (SLT) d'*E. coli*. [SCHELCHER F. et al. 1993a]

	SLT 1	SLT 2	SLT 2v
Activité toxique			
• cellules Vero	+	+	+
• cellules Hela	+	+	-
• létalité/paralysie sur souris	+	+	+
• accumulation de fluide dans anses intestinales ligaturées	(+)	(+)	-
• sécrétion de la toxine	fortement associée à la bactérie	associée à la bactérie	non associée à la bactérie
Séroneutralisation			
• sérum anti SLT 1	+	-	-
• sérum anti SLT 2	-	+	+
Structure moléculaire			
• 1 sous unité A	33 000	33 000	
• 5 sous unités B	7 000	7 000	
Fonctions des sous unités moléculaires			
• A	inhibition de la synthèse des protéines par activité RNA-N-glycosidase	inhibition de la synthèse des protéines par activité RNA-N-glycosidase	inhibition de la synthèse des protéines par activité RNA-N-glycosidase
• B liaison au récepteur	Gb3	Gb3	Gb4

toxiques pour les cellules Vero, Hela mais, *in vivo*, la cible majeure des SLT est la cellule endothéliale. D'ailleurs, le passage des SLT dans la circulation sanguine est très probable et conduirait à une entérotoxémie au sens strict [SCHELCHER F. et al. 1993a].

Bien qu'agissant différemment que les ETEC, les VTEC restent localisés dans la lumière intestinale.

II.1.3.- Les cryptosporidies

Le cycle monoxène se déroule en trois étapes classiquement décrites chez les coccidies : schizogonie, gamétogonie et sporogonie. Cependant, des spécificités importantes peuvent être soulignées :

- les ookystes émis dans le milieu extérieur sont sporulés et donc directement infectants.
- la première schizogonie permet une amplification rapide de l'infection : un trophozoïte se transforme en schizonte de première génération contenant 8 mérozoïtes en 8 à 16 heures après l'infestation.
- les schizontes de seconde génération, à 4 mérozoïtes, destinés à donner les micro et macrogamètes peuvent être produits dans les 24 heures qui suivent l'infestation.
- les zygotes issus de la fusion des gamètes peuvent donner, outre des ookystes à paroi épaisses qui seront libérés après sporogonie dans le milieu extérieur, des ookystes à paroi fine (20% des ookystes produits) permettant une auto-infection de l'individu (figure 2).

La localisation la plus fréquente des cryptosporidies chez le veau est l'épithélium digestif avec une prédilection particulière pour les dômes épithéliaux des plaques de Peyer de l'iléon. Dans le tube digestif, les sporozoïtes libérés de l'ookyste par les sels biliaires et les enzymes, tout comme les mérozoïtes issues des schizontes, vont s'attacher aux microvillosités des entérocytes. Ils sont peu à peu recouverts par une expansion de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte et se retrouvent dans une vacuole parasitophore, juste sous la zone micro-

villositaire de l'entérocyte. Cette position est qualifiée d'"intracellulaire - extracytoplasmique".

Des phénomènes de fusion entre la partie antérieure du parasite et la portion de la membrane parasitophore qui lui est contiguë réalisent un contact étroit entre le trophozoïte et la cellule hôte. Cette zone semble jouer à la fois un rôle d'attachement et de nutrition [ANDERSON N.V. 1980 ; BOURGOUIN H. 1996] (figure 3).

L'interaction du parasite avec son hôte entraîne une atrophie des villosités à l'origine d'une diarrhée par malabsorption et un syndrome inflammatoire minime.

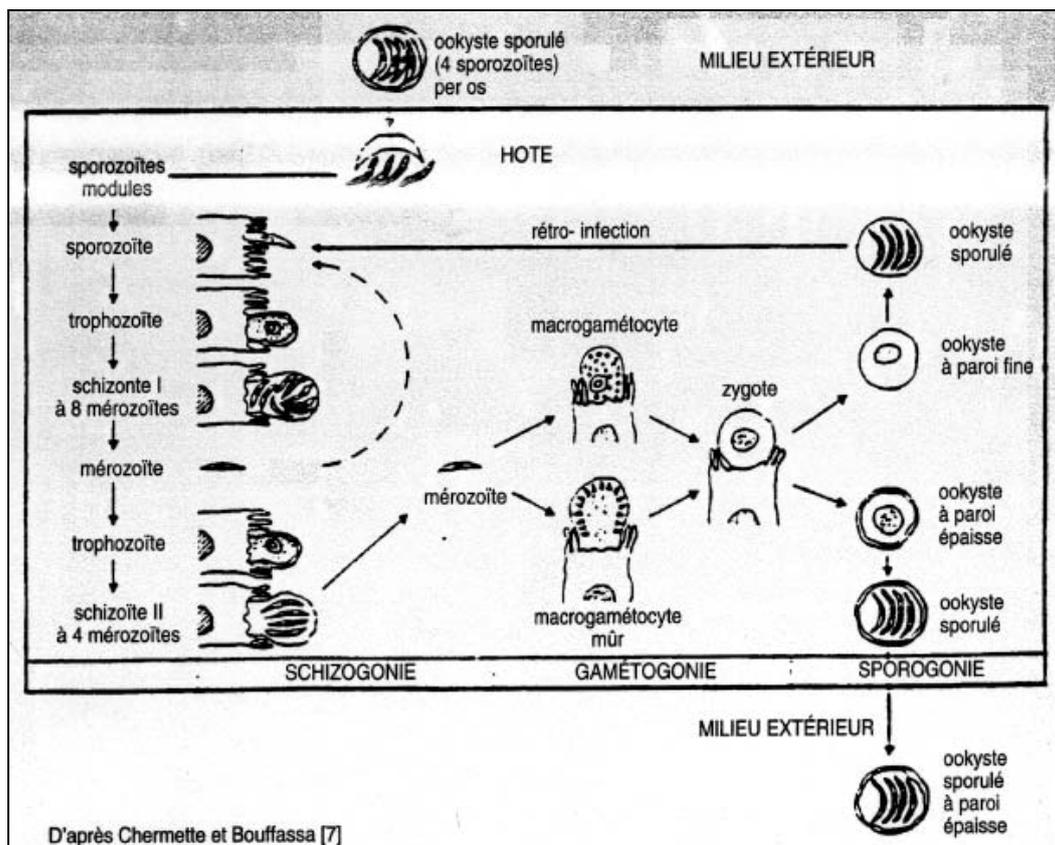


Figure 2 : Cycle évolutif des cryptosporidies. [BOURGOUIN H. 1996]

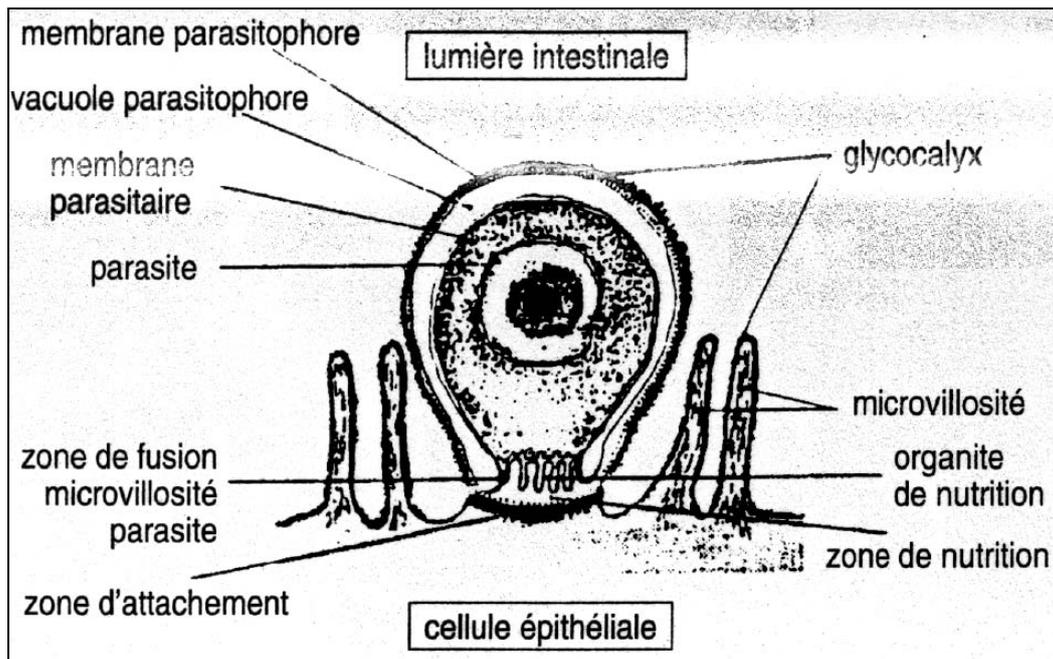


Figure 3 : L'attachement des cryptosporidies à la cellule épithéliale de l'intestin. [BOURGOUIN H. 1996]

II.1.4.- Les giardia

Le protozoaire existe sous deux formes : le trophozoïte, forme de multiplication asexuée et le kyste. La contamination d'un animal se fait par l'ingestion de kystes. L'acidité gastrique facilite l'excystation qui se déroule dans l'intestin grêle. Les trophozoïtes ainsi produits colonisent rapidement le duodénum et le jéjunum proximal où ils se multiplient par division binaire longitudinale (reproduction asexuée) dans les glandes intestinales.

Après ces étapes de répllication et de colonisation de l'intestin par les trophozoïtes, certains s'enkystent dans le jéjunum alors que la plupart sont rejetés dans les fèces. Il leur faut subir une maturation de 3 à 7 jours avant d'être infectant.

L'attachement des trophozoïtes aux villosités grâce à des disques adhésifs entraîne des lésions diffuses de la bordure en brosse du duodénum et du jéjunum. Ces lésions de l'épithélium entraînent une augmentation du renouvellement des cellules épithéliales par des cellules issues des glandes mais immatures. On observe donc un syndrome de maldigestion [PITEL P.H. et al. 2003, TRULLARD F. 2002].

II.2.- Les germes intracellulaires

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

Les très nombreux facteurs de virulence qui participent à ces différents mécanismes demeurent assez mal connus en dépit de très nombreux travaux de recherche [MARTEL J.L. 1992].

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

Le lipopolysaccharide (LPS) des salmonelles est non seulement à la base du sérotypage mais détermine aussi le pouvoir invasif de la bactérie [MURRAY M.J. 1986].

Dans les parties distales de l'intestin grêle on retrouve des structures lymphoïdes organisées en plaques de Peyer. L'épithélium recouvrant les plaques de Peyer comporte des cellules M dont le rôle est d'assurer l'internalisation non sélective de particules ou de micro-organismes et de les transférer aux cellules lymphoïdes sous-jacentes. Les bactéries entéro-invasives utilisent spécifiquement les cellules M comme porte d'entrée [TOUTAIN P.L. et al., 2002].

II.3.- Les germes entéro-invasifs

II.3.1.- *E. coli* CNF1 et CNF2

Ces *E. coli*, de découverte plus récente par rapport aux souches vérotoxino-gènes, produisent une toxine CNF 1 ou CNF 2 qui provoque un effet de multinucléation des cellules en cultures cellulaires et une réaction nécrotique dans la peau du lapin, d'où leur nom Cytotoxic Necrotizing Factor. Les deux toxines diffèrent par leurs propriétés biologiques et par leurs caractéristiques immuno-chimiques (tableau 9).

Tableau 9 : Facteurs cytotoxiques nécrosants (CNF) : caractères distinctifs. [de RYCKE J. et al. 1990]

	CNF 1	CNF 2
Poids moléculaire (kda)	115	110
Déterminisme génétique	chromosome	plasmide Vir
Effet cytopathique sur cellules Hela	cellules géantes multinuclées arrondies	cellules géantes multinuclées allongées
Test cutané lapin	nécrose modérée	nécrose sévère
Test sous-cutané plantaire souris	inflammation sans nécrose	inflammation avec nécrose
Accumulation de fluide sur anses intestinales de lapin	-	+/-

Ces souches ont été décrites dans des entérites du veau de moins de trois semaines. Leur présence a aussi été associée à des septicémies [de RYCKE J. et al. 1990, de RYCKE J. 1990].

II.3.2.- *E. coli* et Gastro-Entérite Paralysante (GEP)

Cette entité clinique particulière a fait l'objet d'un certain nombre d'étude depuis sa description en 1986 dans la région charolaise.

Bien que la physiopathologie soit encore mal connue, il semble que des *E. coli* dotés de marqueurs CS31A et Col V soient retrouvés avec une forte prévalence dans les fèces des veaux atteints. L'hypothèse formulée est que ces *E. coli* fermenteraient le lactose et produiraient de l'acide lactique à l'origine de l'acidose métabolique avec hyper D-lactatémie.

Deux études [CONTREPOIS M. 1990, SMITH H.W. et al. 1976] montrent que le plasmide CS31A et le plasmide Col V sont associés à un caractère septicémique. Ils contiennent tout les deux les gènes codant pour le système aérobactine. L'aérobactine permet à la bactérie de fixer le fer sérique [SANSONETTI P.J. 1990].

Un rapprochement peut être fait entre la présence du système aérobactine et le pouvoir pathogène septicémique des souches, même si d'autres facteurs de virulence interviennent probablement dans ce syndrome.

III.- EPIDEMIOLOGIE : FREQUENCE DES AGENTS PATHOGENES MAJEURS

Nous n'étudierons dans cette partie que la fréquence des agents pathogènes majeurs : colibacilles, rotavirus, coronavirus et cryptosporidium. Les autres agents font l'objet de peu d'études ce qui rend l'interprétation difficile.

III.1.- Colibacilles

De nombreuses enquêtes épidémiologiques sont réalisées en France au début des années 80. Elles mettent en évidence une plus grande fréquence des colibacilles F5⁺ ST⁺ chez les veaux

diarrhéiques de moins de quatre jours et une plus grande fréquence des rotavirus chez ceux de plus de quatre jours [de RYCKE J. et al. 1981].

Par exemple, dans une enquête menée entre les années 1979 et 1980 par MARTEL et PERRIN, sur 171 prélèvements de fèces de veaux diarrhéiques âgés de moins de 15 jours, 87% des cas positifs en *E. coli* F5⁺, dont l'âge est précisé, ont moins de 8 jours, et 66,6% des animaux sont âgés de moins de 24 à 72 heures (tableau 10) [MARTEL J.L. et al. 1980].

Tableau 10 : Age des veaux porteurs de *E. coli* F5⁺ au moment du prélèvement. (31 cas positifs dont l'âge est précisé) [MARTEL J. L. et al. 1980]

Age du veau	Nombre de positifs F5 ⁺	Pourcentage de positifs F5 ⁺ (%)
4 h	4	
48 h	9	58,06
72 h	5	
		87,10
4 jours	1	
6 jours	4	29,04
8 jours	4	
Plus de 8 jours	4	12,90

III.2.- Rotavirus et coronavirus

Perrin recherche en 1980 la présence du rotavirus (technique ELISA) dans 536 prélèvements de fèces de veaux issus de 361 exploitations réparties dans 40 départements français entre juin 1979 et mars 1980. 45,5 % des prélèvements issus de veaux diarrhéiques se révèlent positifs alors que seulement 10,8 % des prélèvements issus de veaux non diarrhéiques sont positifs à la recherche du rotavirus (tableau 11). La répartition de la positivité des animaux est fonction de l'âge des veaux : 53,4 % des veaux de 0 à 15 jours atteints de diarrhée sont positifs à la recherche du virus. La période la plus favorable au développement du virus se situe lors de la deuxième semaine de vie (tableau 12) [PERRIN B. et al. 1980].

Plusieurs enquêtes rapportent une prévalence comprise entre 15 et 21% pour l'implication du coronavirus dans l'étiologie des entérites des veaux [MATHEVET P. et al. 2002a, BENDALI F. et al. 1999]. BENDALI précise même que le coronavirus est le seul agent dont la présence est significativement liée à l'apparition de la diarrhée (tableau 13).

Tableau 11 : Recherche du rotavirus : pourcentage de fèces positives. [PERRIN B. et al. 1980]

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

Tableau 12 : Recherche du rotavirus : répartition des animaux positifs en fonction de l'âge. [PERRIN B. et al. 1980]

Age des animaux	Nombre d'animaux diarrhéique	Nombre de positifs	Pourcentage de positifs (%)
0 à 4 j	101	49	48,5
5 à 8 j	92	48	52,5
9 à 15 j	73	45	61,6
16 à 21 j	31	9	29
> à 21 j	15	5	33,3

Tableau 13 : Corrélation de la présence d'un agent pathogène à l'apparition de la diarrhée. [BENDALI F. et al. 1999]

	Nombre (%) de veaux positifs			
	<i>E. coli</i>	<i>Cryptosporidium</i>	Rotavirus	Coronavirus
Avec diarrhée	13 (12,7%)	17 (16,6)	50 (49)	22 (21,5)
Sans diarrhée	30 (27,5)	16 (14,6)	50 (45,8)	13 (11,9)

III.3.- *Cryptosporidium parvum*

Plusieurs études récentes [BOURGOUIN H. 1996, CONSTANT F. 2001, de la FUENTE R. et al. 1999, NACIRI M. et al. 1999] mettent en évidence une fréquence importante des cryptosporidies dans les cas d'entérites néonatales chez les veaux, devant les rotavirus et largement devant les coronavirus et les *E. coli* F5.

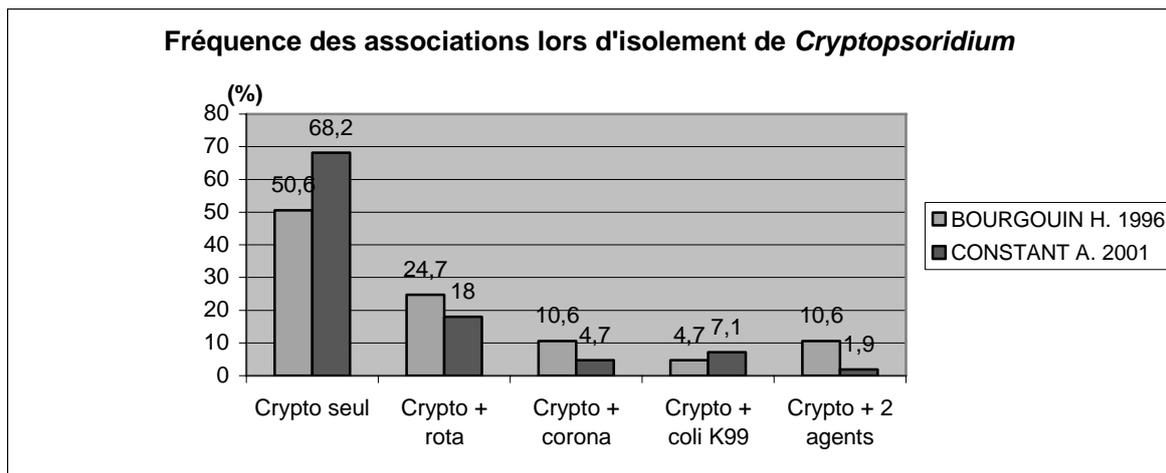
BOURGOUIN H. en 1996 présente les résultats d'une enquête menée en Corrèze entre début janvier et fin avril 1995 (tableau 14). Sur 178 prélèvements issus de veaux diarrhéiques âgés de moins d'un mois, les cryptosporidies ont été les plus fréquemment détectées, suivies de près par les rotavirus.

Tableau 14 : Fréquence de détection des 4 principaux agents pathogènes.
[BOURGOUIN H. 1996]

Agent	Nombre	Fréquence (%)
Cryptosporidie	85	47,7
Rotavirus	72	40,4
Coronavirus	25	14
<i>E. coli</i> K99	28	15,7

Une autre étude rapportée par CONSTANT F. en 2001 et réalisée en Haute-Vienne confirme la forte prévalence des cryptosporidies et des rotavirus chez les veaux de moins d'un mois. Le protozoaire parasite est détecté dans 29,8% des cas et le rotavirus dans 33,3% des cas.

Pendant longtemps le genre *Cryptosporidium* a été considéré comme un agent opportuniste, donc secondaire. Les deux études précédentes montrent que, lorsque *Cryptosporidium* est détecté, dans plus de 50% des cas, il est détecté seul. Dans le reste des cas il est mis en évidence en association avec un ou deux agents pathogènes (graphique 1).



Graphique 1 : Détection de *Cryptosporidium* : fréquence des associations. [BOURGOUIN H. 1996, CONSTANT F. 2001]

Ces données épidémiologiques tendent à démontrer que *Cryptosporidium* est plus qu'un simple opportuniste. Le parasite est un agent majeur des diarrhées néonatales chez le veau.

Notons cependant que la fréquence des différents agents pathogènes dépend de la fenêtre de la période post-natale sur laquelle les différents germes sont recherchés. En effet, sur une période d'un mois, il est normal de retrouver des cryptosporidies en quantité plus importante que sur un délai de 15 premiers jours, celles-ci intervenant plus à partir de la seconde semaine de vie.

DEUXIEME PARTIE

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI- PARASITAIRES DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITES NEONATALES CHEZ LE VEAU

Durant leurs premières semaines de vie, les veaux nouveau-nés subissent de considérables évolutions dans leurs capacités à absorber, métaboliser et excréter les médicaments. [CLARKE C. R. et al. 1985]

Nous nous attacherons au cours de cette partie à détailler la pharmacocinétique des anti-infectieux et nous donnerons simplement les particularités de la pharmacocinétique des anti-parasitaires utilisés dans le traitement de la cryptosporidiose et de la giardiose.

I.- BIODISPONIBILITE INTESTINALE DES ANTI-INFECTIEUX

I.1.- Transit gastro-intestinal des anti-infectieux administrés par voie orale

I.1.1.- Fermeture de la gouttière oesophagienne

Dans les conditions physiologiques, les liquides déglutis atteignent directement l'abomasum grâce à la fermeture de la gouttière oesophagienne, moins de 10% du repas hydrique allant dans le rumen. La fermeture de la gouttière oesophagienne repose sur un réflexe dont le délai d'occurrence est de 8 secondes et qui dure environ 1 à 3 minutes.

Lorsqu'un anti-infectieux est administré par voie orale, il importe qu'il atteigne directement l'abomasum. Plusieurs facteurs peuvent modifier l'arrivée de l'anti-infectieux dans l'abomasum :

- liquide servant à administrer l'anti-infectieux

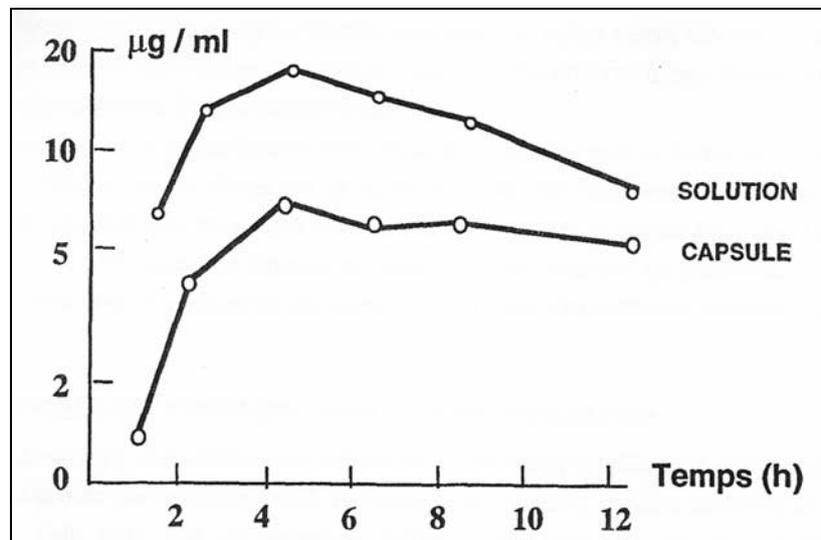
- modalité d'ingestion

- thérapeutique adjuvante

Le réflexe de fermeture de la gouttière oesophagienne est à point de départ buccopharyngé. Il est notamment déclenché par les protéines et les différents électrolytes du lait. Toutefois, il existe une fermeture d'origine centrale (réflexe conditionné). Cela explique que la nature du liquide servant à administrer l'anti-infectieux aura finalement assez peu d'importance sur la fermeture de la gouttière. C'est ainsi que jusqu'à l'âge de 8 jours, l'eau est aussi efficace que le lait pour déclencher le réflexe ; au-delà le lait se révèle légèrement supérieur. Si le médicament est administré sous une forme solide (comprimé), en dehors d'un repas, il arrivera dans le rumen ce qui réduit sa biodisponibilité (graphique 2).

Les modalités d'ingestion peuvent jouer sur l'efficacité de la fermeture. Jusqu'à l'âge de 12 semaines la buvée est aussi efficace que la tétée. Au-delà, la tétée est supérieure.

La fermeture de la gouttière oesophagienne exige l'intégrité fonctionnelle du nerf pneumogastrique. Les parasympholytiques, parfois utilisés comme adjuvants dans le traitement des diarrhées, sont théoriquement à éviter si l'on souhaite répéter les administrations par voie orale [TOUTAIN P.L. et al. 2002].



Graphique 2 : Cinétiques plasmatiques du chloramphénicol après une administration orale (55mg/kg) sous la forme d'une solution ou d'une capsule. [TOUTAIN P.L. et al. 2002]

I.1.2.- Transit abomaso-intestinal

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

Chez un veau recevant un repas lacté, la caséine du lait coagule en 3-4 minutes dans l'abomasum et le coagulum se rétracte en libérant progressivement le lactosérum. On estime que 85% du lactosérum (et avec lui l'anti-infectieux en solution) a quitté l'abomasum en 6 heures. En revanche, après administration d'un litre d'eau, 50% de l'évacuation est réalisée en 45 minutes. Il en résulte que l'accès d'un anti-infectieux à l'intestin sera beaucoup plus rapide avec un repas hydrique et les concentrations locales seront nettement plus élevées. En revanche, avec un repas lacté, l'arrivée dans l'intestin sera plus lente, les concentrations étant *a priori* plus basses. Cette situation est peut-être plus favorable pour maintenir des concentrations efficaces dans l'intestin dans la mesure où le temps de transit duodénum-iléon est d'environ 2 heures.

Certain anti-infectieux ont une forte affinité pour les protéines du lait ou pour la matière grasse. On devra donc envisager un accès encore plus lent dans l'intestin pour ces anti-infectieux, dans la mesure où un délai de 10 heures est nécessaire pour que 50% de la caséine et de la matière grasse quitte l'abomasum. Les anti-infectieux fixés sur les protéines du lait de façon significative sont les tétracyclines. En revanche, l'amoxicilline et la benzylpénicilline ne sont que peu fixées [TOUTAIN P.L. et al. 2002].

I.1.3.- Motilité intestinale

La répartition de l'anti-infectieux dans l'intestin ainsi que son transit seront fonction du profil de motricité, ce dernier étant totalement différent selon que l'animal est à jeun (repas hydrique), en période postprandiale (lait) ou atteint de diarrhée.

Chez l'animal à jeun, la phase liquide arrive dans le duodénum sous la forme de giclées de 6 ml environ. Elle se trouve étalée sur la partie proximale du duodénum. Ultérieurement, le contenu est propulsé vers les parties distales par les contractions intestinales [TOUTAIN P.L.

et al. 2002]. Le débit n'est pas homogène sur l'ensemble de l'intestin mais concerne seulement un secteur de 10 à 20% de sa longueur. En effet, chaque 90 minutes environ, un train de contractions démarre au niveau du duodénum et se déplace progressivement à 20-40 cm/mn vers les parties distales (figure 4). Il en résulte qu'un anti-infectieux administré sous la forme d'une solution hydrique transitera très vite car il est rapidement éliminé de la caillette et de l'intestin. Le temps de contact avec les germes intraluminaux sera court et les possibilités de résorption de l'anti-infectieux seront moindres.

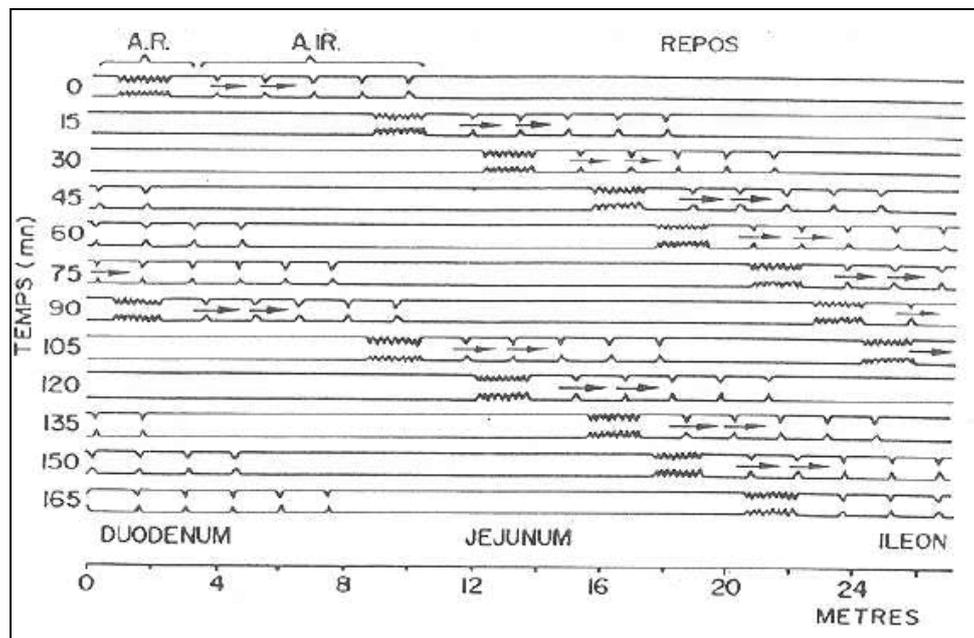


Figure 4 : Motricité de l'intestin grêle chez l'animal à jeun ou après un repas hydrique. AR : activité régulière – AIR : activité irrégulière – Le débit ne se réalise que dans la portion concernée par l'activité irrégulière (flèches). [TOUTAIN P.L. et al. 1983]

En période post-prandiale, ce système de balayage disparaît, et le chyme se trouve réparti de façon plus ou moins homogène sur l'ensemble de l'intestin grêle ce qui, *a priori*, semble plus favorable à l'action de l'anti-infectieux car dans ce cas, le temps de contact de l'anti-infectieux avec les germes intraluminaux est plus long et les possibilités de résorption des anti-infectieux sont augmentées.

En cas de diarrhée, le profil de motricité serait assez semblable à celui qui suit la prise de nourriture [TOUTAIN P.L. et al. 1983].

I.2.- Passage dans l'intestin des anti-infectieux administrés par voie parentérale

Lorsque le germe responsable de l'entérite est localisé dans la lumière du tube digestif, l'anti-infectieux administré par voie parentérale ne peut y parvenir que par deux voies : la bile ou une sécrétion par les entérocytes [TOUTAIN P.L. et al. 1983].

I.2.1.- Elimination par la bile

Bien que le rein soit le principal organe d'élimination pour un grand nombre d'anti-infectieux, certains sont majoritairement excrétés par la bile.

Les composés excrétés par la bile sont libérés dans l'intestin. En fonction de leur liposolubilité, certains anti-infectieux (tétracyclines) sont réabsorbés après avoir été hydrolysés par la β -glucuronidase, présente dans les microorganismes intestinaux.

Ce cycle constitué par l'excrétion biliaire et puis la réabsorption intestinale constitue un cycle entérohépatique. En effet, une fois réabsorbé, le composé retourne via le système porte vers le foie où il peut réintégrer le cycle en étant métabolisé ou partir dans la circulation générale.

Le cycle entérohépatique retarde l'élimination d'un composé lorsqu'une grande fraction de celui-ci entre dans le cycle [RICHARD A. 1995].

TOUTAIN précise qu'aucun anti-infectieux actif sur les *E. coli* n'est éliminé en quantité suffisante par la bile pour être efficace [TOUTAIN P.L. et al. 1983].

I.2.2.- Sécrétion par l'entérocyte

La doxycycline offre la particularité d'être éliminée par les entérocytes mais les concentrations dans l'intestin restent insuffisantes [TOUTAIN P.L. et al. 1983].

II.- BIODISPONIBILITE SYSTEMIQUE DES ANTI-INFECTIEUX

La biodisponibilité systémique d'un médicament est le pourcentage de la dose administrée qui atteint la circulation et la vitesse avec laquelle le principe actif y parvient.

On distinguera la biodisponibilité des anti-infectieux administrés par voie orale et celle des anti-infectieux administrés par voie parentérale.

II.1.- Résorption intestinale des anti-infectieux administrés per os

Parvenus dans l'intestin, certains anti-infectieux seront résorbés.

La biodisponibilité systémique sera fonction de la nature de l'anti-infectieux, de son mode d'administration et de l'éventuelle présence d'une diarrhée.

II.1.1.- Résorption élevée

La résorption intestinale d'un anti-infectieux sera d'autant plus importante que celui-ci est liposoluble et non-ionisé [McKELLAR Q. 2001].

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

Après une administration orale de fluméquine, la résorption systémique est rapide. La biodisponibilité induite est élevée et sans différence significative avec une administration d'une solution de fluméquine par voie IM [ZIV G. et al. 1986].

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

II.1.2.- Résorption modérée

De nombreuses céphalosporines sont très peu résorbées dans le tube digestif.

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

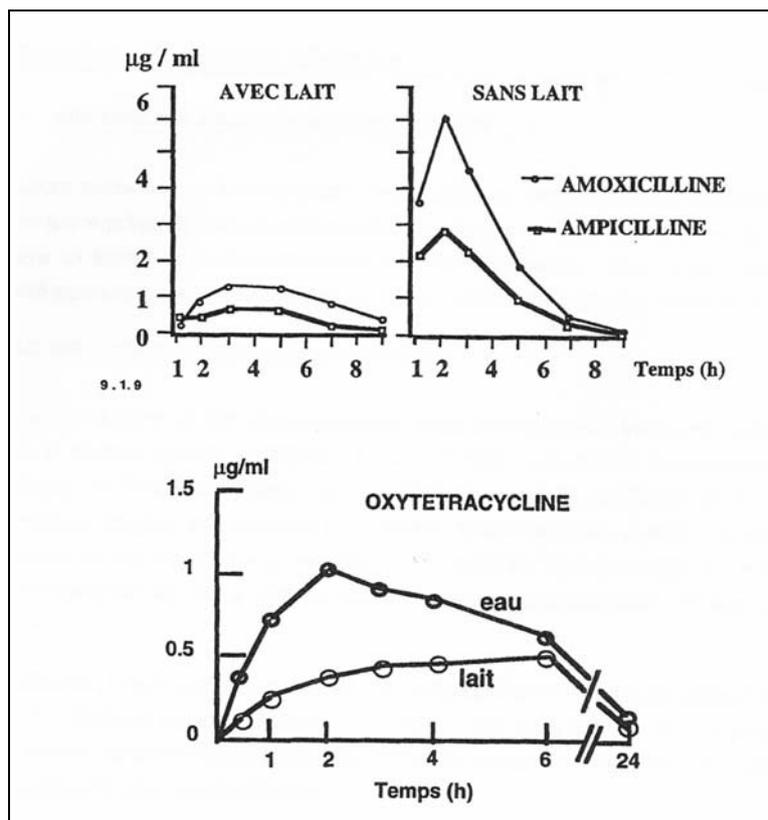
De nombreux facteurs peuvent faire varier la résorption intestinale d'un anti-infectieux :

- la biodisponibilité systémique d'un anti-infectieux administré par voie orale peut varier de façon marquée selon qu'il est administré chez un animal à jeun ou avec un repas. On a par exemple constaté chez les veaux une diminution de la résorption intestinale des tétracyclines, ampicilline, amoxicilline et triméthoprim après un repas contenant des composants laitiers [VAN MIERT et al. 1985] (graphique 3).

- l'existence d'une entérite peut modifier de façon importante la biodisponibilité systémique. Pour l'amoxicilline, la vitesse d'absorption est réduite. Un phénomène similaire a été mis en évidence pour les sulfamides. Chez le veau sain, la biodisponibilité des sulfamides est de 76% contre 56% chez le veau malade [VAN MIERT et al. 1985].

D'autres facteurs peuvent induire des modifications de la résorption intestinale des anti-infectieux administrés par voie orale : pH abomasal, motilité gastro-intestinale, population microbienne, surface d'absorption et perfusion sanguine [VAN MIERT et al. 1985].

Chez l'Homme, la résorption gastro-intestinale de la polymyxine B et de la colistine est lente et limitée si bien qu'une administration orale de ces polymyxines à une dose ordinaire ne permet pas leur détection dans le plasma. Ce constat peut être étendu notamment aux veaux nouveau-nés [ZIV G. 1981].



Graphique 3 : Influence du véhicule d'administration sur l'absorption digestive des antibiotiques. [TOUTAIN P.L. et al. 2002]

II.2.- Arrivée des anti-infectieux dans le plasma lors d'administration parentérale

II.2.1.- Administration intraveineuse

Par définition, la biodisponibilité systémique est de 100% lorsque le principe actif est administré par voie intraveineuse (IV). Toutefois, si l'agent anti-infectieux est administré sous forme d'une pro-drogue, la biodisponibilité systémique peut être très inférieure à 100%.

Chez les veaux, les anti-infectieux sont souvent utilisés sous forme d'esters hydrosolubles inactifs qui nécessitent une hydrolyse préalable. Or chez le veau l'activité estérasique est diminuée par rapport à l'adulte chez qui il est admis que l'activité est déjà faible. Ainsi, compte tenu de la lente hydrolyse chez le veau, une fraction importante de l'ester est éliminée par les reins, ce qui diminue la biodisponibilité systémique de l'anti-infectieux administré [TOUTAIN P.L. et al. 1983].

De même la biodisponibilité d'un anti-infectieux administré par voie IV est plus faible lorsque celui-ci est administré sous forme d'un bolus plutôt qu'en perfusion.

En effet, la fraction des antibiotiques non liée aux protéines est rapidement éliminée par la filtration glomérulaire ou par métabolisation. Ainsi, lorsque l'entière dose est disponible soudainement (bolus IV) dans le sang, la grande majorité (fraction libre) est rapidement disponible pour l'élimination rénale [ZIV G. et al. 1986].

II.2.2.- Administration intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC)

Après une administration IM ou SC, le principe actif doit subir un processus d'absorption avant de parvenir dans le sang. Pour les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 10 000 daltons, la résorption se fait principalement par voie sanguine. Pour les poids moléculaires supérieurs et pour les suspensions non hydrosolubles, l'absorption se fait par voie lymphatique. Cela explique que la résorption de certaines substances ou formulations soit plus rapide après une injection par voie SC que par voie IM car le réseau lymphatique sous-cutané est plus développé.

Par exemple, chez le veau, l'ampicilline trihydrate est plus rapidement et plus complètement absorbée par la voie SC.

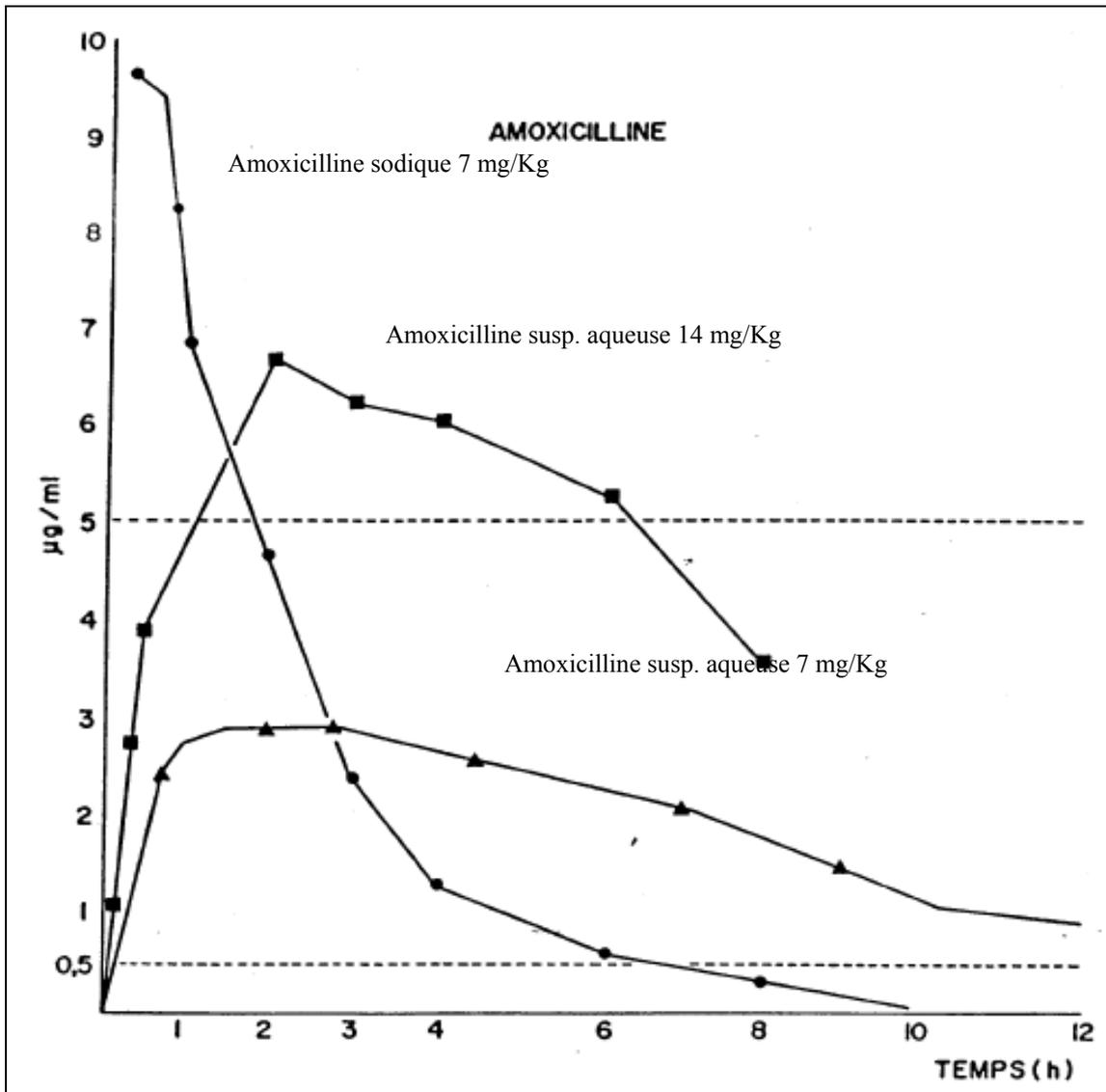
De façon générale, il importe de remarquer que la formulation joue un rôle essentiel sur la biodisponibilité des anti-infectieux (graphique 4).

Lors d'hyperthermie ou plus encore lors de choc, les fonctions cardiovasculaires sont modifiées. Chez le veau l'absorption IM de l'amoxicilline ou de l'ampicilline est largement ralentie en cas de fièvre, et les pics de concentrations plasmatiques peuvent être divisés par deux (graphique 5) [TOUTAIN P.L. et al. 1983].

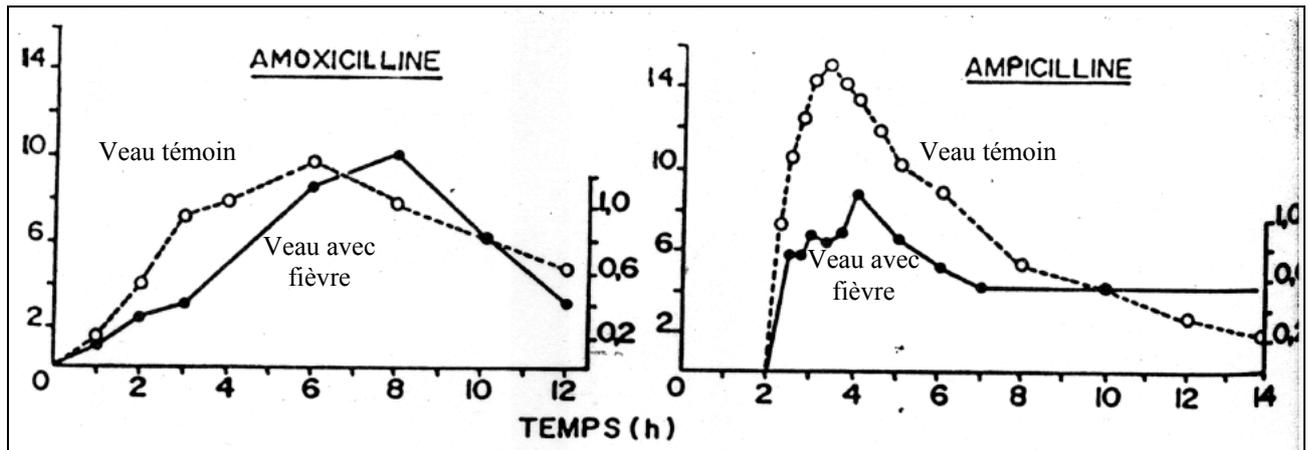
Les polymyxines sont rapidement et complètement résorbées dans le sang après une injection par voie IM [ZIV G. 1981].

La résorption à partir d'un site d'injection IM d'une solution de fluméquine injectable est très rapide : 30 minutes après l'injection, la concentration sérique de la fluméquine est similaire à

celle mesurée 30 minutes après une administration IV de la même dose de fluméquine injectable [ZIV G. et al. 1986].



Graphique 4 : Influence du sel sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline chez le veau après une administration IM. [TOUTAIN P.L. et al. 1983]



Graphique 5 : Effet d'une hyperthermie endotoxinique sur la vitesse d'absorption de l'amoxicilline et de l'ampicilline après une administration orale d'amoxicilline trihydrate et une administration intra-musculaire d'ampicilline trihydrate à la dose de 1 g in toto. [TOUTAIN P.L. et al. 1983]

III.- DISTRIBUTION DES ANTI-INFECTIEUX DANS L'ORGANISME

III.1.- Propriétés physico-chimiques de l'anti-infectieux

La distribution des anti-infectieux au sein de l'organisme va dépendre de certaines propriétés physico-chimiques de l'anti-infectieux :

- liposolubilité

- ionisation

Seules des substances relativement liposolubles et des substances non-ionisées traversent les barrières cellulaires par diffusion passive.

La plupart des anti-infectieux étant des acides ou des bases faibles (tableau 15), leur ionisation dépend du pH du milieu :

- les acides faibles sont ionisés et donc peu liposolubles en milieu basique et non ionisés donc liposolubles en milieu acide.

- les bases faibles sont ionisées donc peu liposolubles en milieu acide et non ionisées donc liposolubles en milieu basique.

Le pH sanguin étant légèrement basique (7,4), les anti-infectieux bases faibles traversent facilement les membranes cellulaires et se fixent dans les tissus ainsi que certains anti-infectieux liposolubles, quel que soit le pH (tableau 16). Ces propriétés sont intéressantes lorsque des pathogènes vont se localiser dans certains tissus spécifiques : articulations, méninges...

En revanche, les anti-infectieux acides faibles ainsi que les anti-infectieux non liposolubles n'ont pas cette capacité à franchir la barrière sanguine. Ils restent donc localisés dans le secteur vasculaire. Ceci est intéressant pour contrôler une septicémie mais ne permet pas d'atteindre des germes intracellulaires [KECK G. et al. 1982].

Tableau 15 : Liposolubilité des anti-infectieux. [McKELLAR Q. 2001]

Elevée	Modérée	Faible
Ampicilline	Pénicilline	Aminoglycoside
Macrolides	Cloxacilline	Polymyxine
Lincosamides	Céphalosporines	
Chloramphénicol	Tétracyclines	
Rifampicine	Sulfonamides	
Triméthoprim	Quinolones	

Tableau 16 : Caractères acido-basiques des antimicrobiens. [McKELLAR Q. 2001]

Acide	Base	Amphotère
Pénicillines	Macrolides	Tétracyclines
Céphalosporines	Lincosamides	Quinolones
Rifampicine	Aminoglycosides	
Sulfonamides	Polymyxine	

III.2.- Fixation aux protéines plasmatiques

La fixation aux protéines plasmatiques est un facteur important dans la distribution des anti-infectieux puisque seule leur fraction libre peut diffuser [VAN MIERT et al. 1985].

Chez le veau, la concentration des protéines plasmatiques est inférieure à celle de l'adulte, (47 g/l à la naissance dont 26 g/l d'albumine contre 70 g/l dont 31 g/l pour l'albumine chez l'adulte). De plus, l'albumine d'origine fœtale présente une moindre affinité pour les médicaments que l'albumine synthétisée chez l'adulte. Il en résulte donc que la diffusion des anti-infectieux dans les tissus est favorisée chez le veau [TOUTAIN P.L. et al. 1983].

Cependant une étude montre que chez le veau, le pourcentage de gentamicine liée aux protéines plasmatiques diminue avec l'âge bien que la concentration plasmatique de l'albumine augmente avec l'âge. L'albumine néonatale aurait une plus forte affinité pour la gentamicine par rapport à celle de l'adulte. D'autres protéines plasmatiques pourraient avoir une affinité particulière pour la gentamicine [CLARKE C.R. et al. 1985].

III.3.- Distribution et secteurs hydriques

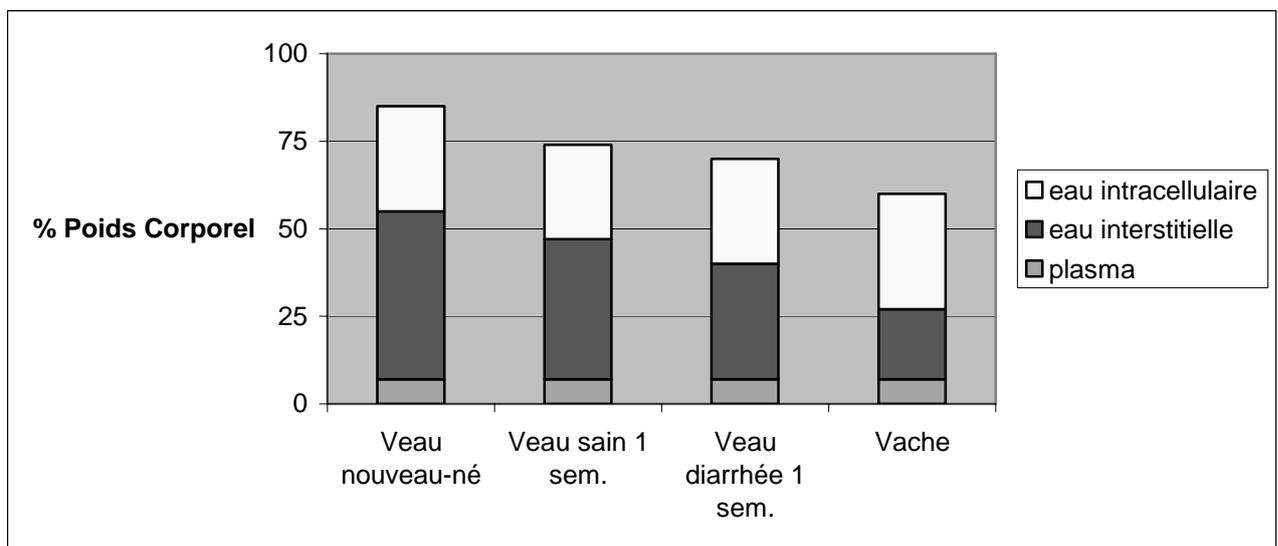
Le volume de distribution (VD) est le volume virtuel dans lequel se répartirait de façon homogène une quantité donnée d'antibiotique avec une concentration égale au plasma. Cette grandeur n'a pas de réalité physiologique mais elle permet d'établir une relation entre les quantités d'anti-infectieux dans l'organisme et les concentrations plasmatiques selon l'équation :

$$Q_t = VD \times C_p^t$$

avec Q_t = quantité d'anti-infectieux dans l'organisme au temps t et C_p^t = concentration plasmatique au temps t.

Bien que le VD n'ait pas de réalité physiologique précise, on peut en faire une approche théorique pour en comprendre la signification.

L'eau de l'organisme est répartie en trois secteurs : eau plasmatique, eau extracellulaire du milieu interstitiel et eau intracellulaire. Les valeurs de ces trois compartiments hydriques peuvent être différentes chez les ruminants selon l'âge et/ou la présence de maladie. Chez le veau, la quantité totale d'eau est nettement plus importante que chez l'adulte [CLARKE C.R. et al. 1985] et sa répartition est différente avec une proportion plus importante pour l'eau extracellulaire. La quantité totale d'eau diminue progressivement après la naissance : le volume d'eau extracellulaire diminue mais le volume d'eau intracellulaire a une légère tendance à augmenter [VAN MIERT et al. 1985] (graphique 6).

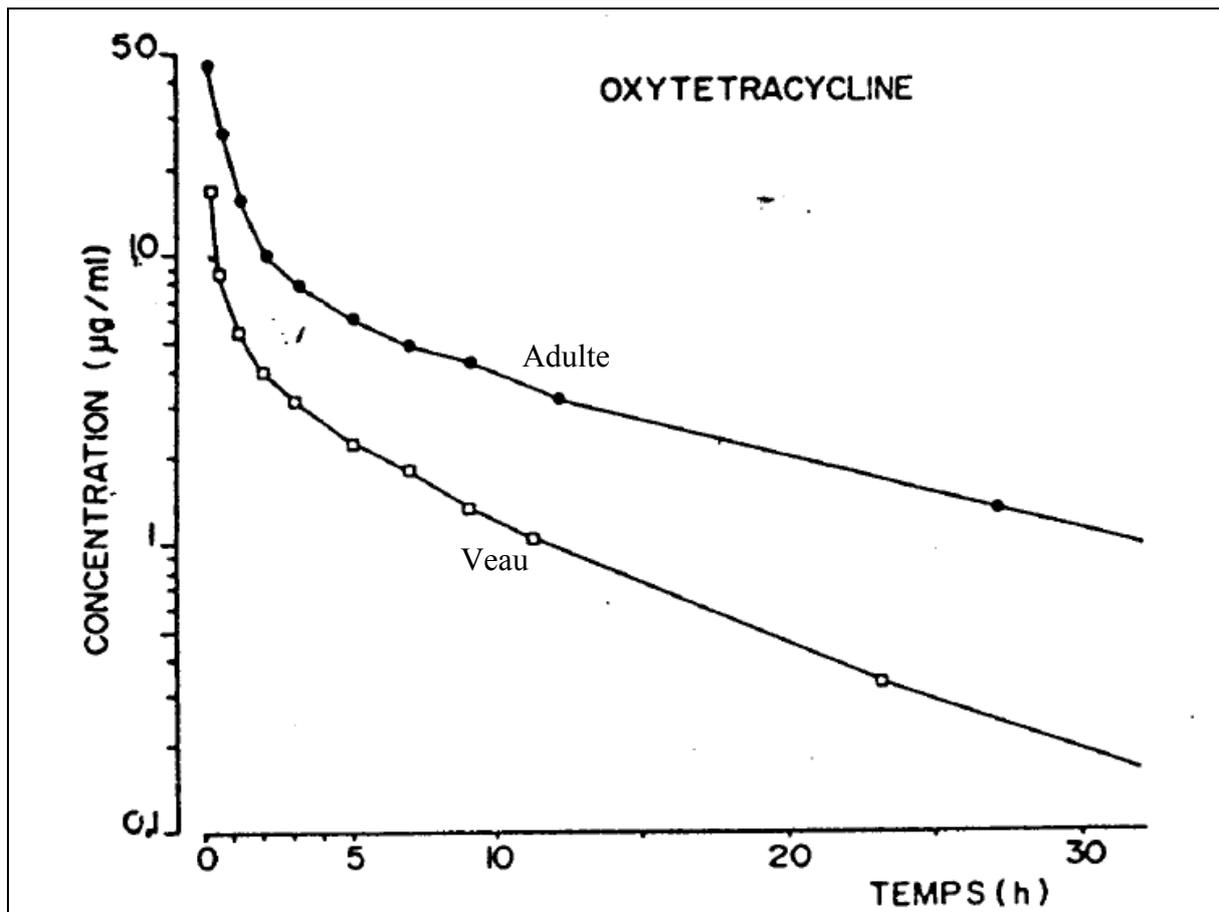


Graphique 6 : Secteurs hydriques chez le veau (sain ou diarrhéique) et chez la vache. [TOUTAIN P.L. et al. 1983]

De plus, en cas de diarrhée, la déshydratation vient accentuer la réduction du volume extracellulaire et l'augmentation relative du secteur intracellulaire.

Compte tenu des différences entre le veau et la vache, on doit s'attendre à ce que le VD soit plus important chez les jeunes que chez l'adulte. Cela a été démontré pour plusieurs antibiotiques : oxytétracycline (2,4 vs 0,8 l/kg), chloramphénicol (1,13 vs 0,8 l/kg), gentamicine (1,9 vs 0,2 l/kg).

En conséquence, pour une même posologie et sous réserve que les autres paramètres pharmacocinétiques ne soient pas modifiés, les concentrations plasmatiques seront nettement plus faibles chez le veau que chez la vache (graphique 7) [TOUTAIN P.L. et al. 1983].



Graphique 7 : Effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'oxytétracycline chez un veau et un adulte. [TOUTAIN P.L. et al. 1983]

IV.- ELIMINATION DES ANTI-INFECTIEUX DE L'ORGANISME

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

IV.1.- Métabolisme hépatique

Chez les jeunes, l'activité métabolique du foie est généralement inférieure à celle de l'adulte ; il en résulte que les antibiotiques qui doivent subir un métabolisme hépatique pour être éliminés sont susceptibles d'avoir une cinétique différente entre le jeune veau et l'adulte.

Chez le jeune, le cytochrome P450 et la glucuroconjugaison sont déficients [VAN MIERT et al. 1985]. Ainsi le temps de demi-vie plasmatique du triméthoprim chez le veau de 1 jour est de 13 à 17 heures contre 4 à 6 heures à 3 semaines [TOUTAIN P.L. et al. 1983].

Par contre il est rapporté que l'acétylation, la sulfoconjugaison et la conjugaison de la glycine sont normalement développées chez les nouveau-nés [VAN MIERT et al. 1985].

IV.2.- Physiologie rénale

Chez la plupart des espèces, le rein est immature à la naissance, ce qui peut limiter l'élimination rénale de certains antibiotiques.

Chez le veau, le rein ne semble pas immature à la naissance (tableau 17).

Cela explique que les temps de demi-vie plasmatique des antibiotiques directement éliminés par les reins sont similaires chez le veau et la vache [TOUTAIN P. L. et al. 1983].

Tableau 17 : Paramètres des fonctions rénales chez le veau nouveau-né et la vache. [TOUTAIN P. L. et al. 1983]

Paramètres	Veau	Vache
Débit urinaire maximal (ml/mn/kg)	0,26	0,22
Clairance urinaire (ml/mn/kg)		
Urée	1,2	0,9
Inuline	2,2	1,9
PAH	10	10

V.- CONSEQUENCES THERAPEUTIQUES

V.1.- Critères de choix des anti-infectieux

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

- la sensibilité de la bactérie à l'anti-infectieux sélectionné d'où la nécessité quand cela est possible de tester les antibiorésistances de la bactérie isolée.

- l'aptitude de l'antibiotique à être présent à des concentrations suffisantes (efficaces) sur le ou les sites d'infection. Il est par exemple illusoire d'attendre des effets antibactériens généraux d'un anti-infectieux mal absorbé par la muqueuse digestive après administration orale (par exemple, la néomycine, la gentamicine...) [KECK G. et al. 1982].

Les principales propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques utilisées dans le traitement des entérites des veaux sont rassemblées dans les tableaux 18 à 21.

Tableau 18: Principales propriétés pharmacocinétiques des β -lactamines et de la colistine utilisées dans le traitement des entérites néonatales des veaux.

Auteur	Molécule	Voie	Dose	Age	T $\frac{1}{2}$ β (min)	Vd (ml/kg)	Clairance (ml/h/kg)	Biodisponibilité (%)	T max (min)	Cmax (μ g/ml)	Liaison prot. plasm. (%)	
Amoxicilline												
ZIV G. et al. 1977	sodique	IV	1 g	2 à 6 sem	98,7	18,8%PV						
	trihydrate	VO	1 g	2 à 6 sem	93,3			32	188,6	13,4		
	trihydrate	VO + lait	1 g	2 à 6 sem	116			29,04	240	6,7		
	Ampicilline											
	sodique	IV	1 g	2 à 6 sem	101,3	16,1%PV						
	trihydrate	VO	1 g	2 à 6 sem	99,1			12,08	172	3,6		
trihydrate	VO + lait	1 g	2 à 6 sem	163,2			4,53	174	0,8			
LOBELL R. D. et al. 1994	Florfénicol	IV	20mg	3 à 6 mois	159	767	225					
IM		1098				78,5	200	3,07	12,7 à 39 %			
RENARD L. et al. 1991	Colistine	IV	25 000 UI/kg	Veaux (40 à 73 kg)	271,2	1020	150					
IM		394,2			1370	150	109,31	30	37 UI/ml			

Tableau 20 : Principales propriétés pharmacocinétiques des quinolones utilisées dans le traitement des entérites néonatales des veaux.

Auteur	Molécule	Voie	Dose (mg/kg)	Age	T ½ β (h)	Vd (ml/kg)	Clairance (l/h/kg)	Biodisponibilité (%)	T max (h)	Cmax (µg/ml)	Liaison prot. plasm. (%)				
ZIV G. et al. 1976	Ac. oxolinique	VO	12,5	3 à 5 sem	3,17				7	3					
		VO	50	3 à 5 sem	3,17				10	25					
		IM	20	3 à 5 sem	3,61				1	4					
KAARTINEN L. et al. 1997	Enrofloxacin	IV	2,5	1 j	6,61	1,81	0,19		15*	0,087*					
				1 sem	4,87	2,28	0,39		2,8*	0,142*					
ALIABADI F. S. et al. 2003	Danofloxacin	IV	1,25	4 à 4,5 mois	2,65	3,90	1,02								
		IM			4,03	3,90	1,02	76	0,83	0,21					
ZIV G. et al. 1986	Fluméquine	VO	10	3 à 5 sem		2,25	1,47	0,45 x 10 ⁻³							
									55,7	2	2,35				
									2,41						
									2,58			85	2	6,53	74,5
									3			92,5	1	9,23	
		IM	10		2,33			108	0,5	6,2					

* Valeurs de la ciprofloxacine, métabolite de l'enrofloxacin

Tableau 21 : Principales propriétés pharmacocinétiques des tétracyclines utilisées dans le traitement des entérites néonatales des veaux.

Auteur	Molécule	Voie	Dose (mg/kg)	Age	T ½ β (h)	Vd (ml/kg)	Clairance (l/h/kg)	Biodisponibilité (%)	T max (min)	Cmax (µg/ml)	Liaison prot. plasm. (%)
BURROWS G. E. et al. 1987	Oxytétracycline	IV	10	1-2 j	11,2	1,67	1,66				
				1 sem	10,8	1,18	1,25				
				2 sem	9,52	1,27	1,54				
				4 sem	7,84	1,03	1,49				
				6 sem	6,42	1,07	1,88				
				adulte	6,29	1,16	2,17				
RIOND J. L. et al. 1989	Doxycycline hyclate	IV	20	14 à 36 j	9,9	1,81	2,2				92,3
				3 mois	14,9	1,31	1,07				
MEIJER L. A. et al. 1993	Doxycycline	IV VO + lait	5 10	3 mois	9,5 12,6			69	209	3,32	

V.2.- Détermination de la posologie

La posologie de l'anti-infectieux (tableau 24) doit être fixée de manière à obtenir une efficacité antibactérienne maximale et une toxicité minimale. D'autres paramètres, tels que le coût, la voie d'administration et la facilité d'administration de l'animal seront également à prendre en compte.

La détermination de la posologie repose sur la comparaison entre les concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues *in vitro* et les concentrations sériques ou tissulaires des anti-infectieux ; ces dernières doivent être égales ou supérieures aux CMI. [KECK G. et al. 1982]

En pratique, pour calculer une posologie, il importe de disposer de deux types de paramètres : la concentration minimale inhibitrice et différents paramètres pharmacocinétiques qui décrivent le devenir du principe actif dans l'organisme (biodisponibilité, temps de demi-vie et volume de distribution). La CMI est obtenue *in vitro* pour les anti-infectieux bactéricides. En revanche, pour les anti-infectieux bactériostatiques, on multiplie les CMI obtenues *in vitro* par un facteur de sécurité (FS) égal à 3. [TOUTAIN P. L. et al. 1983]

La dose d'entretien (DE) s'obtient ainsi :

$$DE = CMI \cdot FS \cdot VD \cdot t \cdot b$$

Avec VD : Volume de Distribution ; t : intervalle de dosage et b : constante d'élimination (b = 0,693 divisé par le temps de demi-vie)

Ceci permet d'obtenir une CMI moyenne dans l'intervalle entre deux doses.

Si l'on souhaite obtenir une concentration qui ne descende pas en dessous de la CMI, la dose d'entretien est alors :

$$DE = CMI \cdot FS \cdot VD \cdot (e^{-bt} - 1)$$

Si la biodisponibilité est inférieure à 100%, ces doses devront être ajustées en fonction des valeurs de la biodisponibilité. Une dose de charge peut être nécessaire si l'on veut obtenir rapidement les CMI souhaitées.

Cette dose initiale (DI) peut se calculer à partir de la dose d'entretien par l'équation :

$$DI = DE / 1 - e^{-bt}$$

Cette dose initiale permet de débiter un schéma thérapeutique qui devra répondre à l'un des grands principes de l'antibiothérapie qui est de frapper vite, fort et longtemps.

VI.- PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES ANTI-PARASITAIRES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE LA CRYPTOSPORIDIOSE ET DE LA GIARDIOSE

VI.1.- Molécules utilisées dans le traitement de la cryptosporidiose

Toutes les molécules utilisées (AMM ou non) sont administrées par voie orale.

Les molécules principalement utilisées sont présentées dans le tableau 22 avec le schéma posologique associé.

Peu de données sont disponibles à propos de la biodisponibilité systémique et de l'élimination de ces molécules.

Le sulfate de paromomycine est un antibiotique aminoside faiblement absorbé par la muqueuse digestive. Le décoquinatate est une hydroxyquinolone anticoccidienne très peu résorbé au niveau de la barrière intestinale et lorsqu'il est résorbé, est rapidement éliminé du sang et des tissus. [RICHARD A. 1995]

Tableau 22 : Principales molécules (avec ou sans AMM) utilisées dans le traitement de la cryptosporidiose. [NAVETAT H. et al.1999]

Molécules	Dose/mg/Kg	Rythme/jour	Durée (j)
Sulfaquinoxaline	60	1	5
Sulfadiméthoxine	100	1	5
Halofuginone	0,06 à 0,12	1	7
Lasalocid	3	1	3
Décoquinate	2,5 à 5	1	28
Paromomycine	100	1	11

VI.2.- Molécules utilisées dans le traitement de la giardiose

Plusieurs molécules sont rapportées pour le traitement de la giardiose chez le veau. Toutes ces molécules sont également administrées par voie orale (tableau 23).

Tableau 23 : Principales molécules utilisées dans le traitement de la giardiose. [ROUSSEL Jr A. J. et al. 1993, PITEL P. H. et al. 2005]

Molécules	Dose/mg/Kg	Rythme/jour	Répétition
Quinacrine HCl	1	2	7
Furazolidone			
Dimétridazole	50	1 à 2	5
Fenbendazole	10 à 20	1	3

La quinacrine HCl est rapidement absorbée par la muqueuse intestinale après une administration par voie orale puis est largement distribuée dans les tissus où elle a tendance à s'accumuler. Elle est ensuite lentement excrétée et peut être encore détectable dans les urines, deux mois après le traitement [RICHARD A. 1995].

Tableau 24 : Posologie des antibiotiques ayant une AMM dans le traitement des entérites néonatales des veaux. [TOUTAIN P. L. et al. 2002, KECK G. et al. 1982, FONTAINE M. 1987]

Molécule	Voie	Dose / kg PV	Rythme / jour	Répétition	Absorption intestinale
Pénicillines					
Amoxicilline	VO	10 mg	1	5	Oui
Ampicilline	VO	10 mg	2	3	Oui
Aminoglycosides					
Gentamicine	IM, IV	3 mg	3	3	Non
	VO	5 mg	2	2	Non
Néomycine	VO	10 à 15 mg	2	3-5	Non
Apramycine	VO	20 à 40 mg	1	5	Non
Quinolones					
Acide oxolinique	VO	20 mg puis 10 mg	1	1 ^{er} jour puis j 2 à j 5	
Enrofloxacin	VO	5 mg	1	3	
Danofloxacin	IV, SC	6 mg	1	1 (48h)	
	IM	1,25 mg	1	3-5	
Marbofloxacin	VO	1 mg	1	3	
Fluméquine	VO	12 mg	1	3-5	Oui
Tétracyclines					
Oxytétracycline	VO	10 mg	2	3-8	
Doxycycline	VO	10 mg	1	4-6	
Sulfamides					
Sulfadiméthoxine	VO	14 mg	2	3	
Triméthoprime- Sulfadiméthoxine	VO	4,2 mg TMP 21 mg Sulfa	2	3-5	Oui
Polypeptides					
Colistine	VO	50 000 UI	2	3	Non
	IM	25 000 UI	2	3	Non

TROISIEME PARTIE

APPROCHE CRITIQUE DE L'UTILISATION DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI- PARASITAIRES DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITES NEONATALES DES VEAU

I.- EFFETS SECONDAIRES ET TOXICITE INDUITS PAR UNE UTILISATION ABUSIVE DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI-PARASITAIRES

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

Quelle que soit la voie par laquelle il y parvient, l'anti-infectieux produit son effet bactéricide ou bactériostatique dans la lumière intestinale. Mais, outre cet effet recherché, la présence de l'anti-infectieux dans la lumière intestinale peut perturber le fonctionnement intestinal, via la microflore ou les entérocytes eux-mêmes. Seront également à envisager les thérapeutiques adjuvantes sur l'effet des anti-infectieux.

I.1.1.- Anti-infectieux et microflore intestinale

L'activité des anti-infectieux sur la microflore intestinale résidente, communément qualifiée de banale ou de commensale, a été négligée.

Cette microflore peut voir son équilibre et par suite son rôle modifiés par la présence d'anti-infectieux.

Alors qu'il naît avec un tube digestif stérile, le jeune veau possède 2 heures au plus après sa naissance la quantité maximale de bactéries, soit environ 10^9 à 10^{10} bactéries par gramme de fèces [CONTREPOIS M. 1973]. Qualitativement, on constate l'apparition très précoce de bactéries anaérobies facultatives telle que *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, alors que les bactéries anaérobies strictes (*Clostridium*, *Bacteroides*), qui seront dominantes chez l'adulte, n'apparaissent que vers la deuxième semaine de vie.

Comparativement aux animaux sains, la microflore des veaux atteints de diarrhée se caractérise par une augmentation du nombre des bactéries anaérobies facultatives,

principalement des *E. coli*, mais également des streptocoques et des lactobacilles [CONTREPOIS M. 1973].

Les traitements antibiotiques sont à même d'inhiber ou de tuer certaines espèces de cette microflore. Les Entérobactéries feraient partie des moins touchées par les anti-infectieux [CONTREPOIS M. 1973]. Les déséquilibres, déjà apparus du fait de la diarrhée, peuvent être accrus par l'antibiothérapie et occasionner des troubles plus graves ou des retards de guérison ; en effet, cette flore autochtone assure en partie la protection de l'organisme contre les agents microbiens étrangers, potentiellement pathogènes (effet barrière) et participe au métabolisme local [CRESPEAU F. et al. 1986]. C'est justement à cause de ces effets – néfastes- imprévisibles sur la microflore intestinale que certains auteurs ne préconisent pas l'usage systématique de l'antibiothérapie [BRUGERE H. 1983].

I.1.2.- Anti-infectieux et fonction intestinale

Dans une étude, la mortalité des veaux était plus élevée dans les troupeaux utilisant des anti-infectieux que dans les troupeaux n'en utilisant pas. Certains chercheurs se sont alors intéressés à l'effet de quelques anti-infectieux administrés oralement sur les fonctions digestives.

Ainsi, 77% de veaux nouveau-nés, sains, non diarrhéiques, ayant reçu du colostrum ont développé une diarrhée après 3 à 5 jours de traitement à des doses normales de néomycine (25 mg/kg 4 fois par jour), d'ampicilline (12 mg/kg 3 fois par jour), de tétracycline (11 mg/kg 2 fois par jour) et de chloramphénicol (50 mg/kg 2 fois par jour). Les deux tiers des animaux traités avec l'ampicilline, la tétracycline et le chloramphénicol ont été atteints de diarrhée alors que le tiers restant présentait une augmentation du mucus dans les fèces. En revanche, l'ensemble des animaux traités avec la néomycine était diarrhéique.

Cette diarrhée est due à une malabsorption mise en évidence par des tests de tolérance au glucose et au lactose par voie orale : les capacités d'absorption des veaux traités au chloramphénicol et à la néomycine sont moindres que celles de leurs congénères non traités.

D'un point de vue morphologique, on a constaté une réduction de la hauteur des villosités et de la profondeur des glandes. L'intensité des lésions est liée à la sévérité de la malabsorption, ainsi qu'aux concentrations d'anti-infectieux, sériques ou fécales. Des lésions de même sévérité peuvent donc être provoquées par un anti-infectieux très bien absorbé, comme le chloramphénicol, ou très mal absorbé, comme la néomycine [MERO K.N. et al. 1985, ROLLIN R.E. et al. 1986].

Une antibiothérapie trop longue, ou inadaptée, gêne le fonctionnement de la flore et/ou altère la paroi ; elle se trouve ainsi à l'origine d'un retard de guérison ou, de manière plus grave, à l'apparition d'une diarrhée chronique.

I.1.3.- Anti-infectieux et thérapeutiques adjuvantes

Le choix de la thérapie adjuvante devra se faire en fonction de l'anti-infectieux puisque les adjuvants choisis pourront avoir ou non une influence sur l'efficacité des anti-infectieux.

Le traitement de veaux de 5 à 10 jours atteints de diarrhée avec une association amoxicilline/solution d'électrolyte, de glucose et de glycine (GGES) induit une diminution significative de la durée de l'épisode diarrhéique et du taux de mortalité par rapport à un traitement à base d'amoxicilline et de lait de remplacement, de GGES seul ou en l'absence de traitement [BYWATER R.J. 1977].

D'une manière plus générale, l'administration par voie orale d'une solution de glucose et de glycine s'est montrée plus efficace que l'administration d'eau ou de lait de remplacement pour obtenir des concentrations plasmatiques élevées d'amoxicilline, d'ampicilline et d'oxytétracycline. Le lait interfère avec plusieurs anti-infectieux notamment l'érythromycine et les tétracyclines [MULLOWNEY P.C. et al. 1985].

Les protecteurs et absorbants intestinaux peuvent interférer avec l'absorption des différents médicaments. Les gels d'hydroxyde d'aluminium retardent l'absorption gastro-intestinale de la sulfadiazine. Le kaolin limite l'activité et la biodisponibilité de la lincomycine et de la néomycine. L'absorption des tétracyclines par l'intestin et leur activité biologique est réduite par la présence de cations bivalents comme le calcium [MULLOWNEY P.C. et al. 1985].

D'autres facteurs -la digestion et la dissolution de solides, l'administration orale ou par l'intermédiaire d'un tube gastrique de l'anti-infectieux- ont une influence sur la biodisponibilité des anti-infectieux oraux [MULLOWNEY P.C. et al. 1985].

I.2.- Toxicité

I.2.1.- Rénale

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

Le premier est la déshydratation : la diminution du volume sanguin entraîne une synthèse d'aldostérone, impliquant *in fine* une diminution de la diurèse [RUCKEBUSCH Y. 1981].

Le second est l'acidose ; elle a trois origines :

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

Les lésions provoquées sont essentiellement dues à l'action des molécules sur les membranes des cellules des tubules rénaux, aboutissant finalement à une néphrite tubulaire. Aux doses thérapeutiques indiquées, aucun changement n'est observable, que ce soit en ce qui concerne les taux plasmatiques d'urée ou les taux de filtration glomérulaire. Les molécules les plus néphrotoxiques sont les aminosides et les polymyxines.

La néphrotoxicité de la néomycine sur des veaux sains traités à 2,25 ou 4,5 mg/kg deux fois par jour en injection intramusculaire a été étudiée. Dès le 5^{ième} jour, une protéinurie (suite à

une nécrose tubulaire aiguë) a été détectée. Le 10^{ième} jour, une hyperurémie a été décelée, avec mortalité le 14^{ième} jour [BURROWS G.E. et al. 1987].

Les effets cliniques provoqués, chez des veaux sains, par des injections répétées de 2,5 à 5 mg/kg/j de sulfate de colistine et de 5 mg/kg de méthane-sulfonate de colistine ont été étudiés [ZIV G. et al. 1982] ; les paramètres biochimiques de la fonction rénale n'ont pas été affectés de manière significative. Cependant, deux animaux sur 18 testés ayant reçu deux injections de 5 mg/kg de colistine sulfate en intramusculaire ont émis une urine colorée en rouge.

Il est donc important d'insister sur le fait que, chez le veau diarrhéique, les désordres aboutissant à une baisse d'efficacité de la fonction rénale –via la diminution de la diurèse– doivent être corrigés, en même temps que la mise en place de l'antibiothérapie, en instituant une fluidothérapie et une correction de l'acidose.

I.2.2.- Neuro-musculaire et neurologique

Pour la colistine, doubler la dose thérapeutique de 50 000 UI/kg occasionne des troubles ataxiques sur les veaux, 2 à 4 heures après l'administration [ZIV G. 1981]. Des blocages neuromusculaires ont été observés lors de l'utilisation de la gentamicine ou des polymyxines [ZIV G. et al. 1982].

Chez les veaux, les manifestations cliniques d'une toxicité nerveuse seraient même plus précoces que celles d'une néphrotoxicité, tout au moins pour les polymyxines. Ces blocages neuromusculaires peuvent causer des insuffisances respiratoires ; dans le cas des polymyxines, il s'agit de blocages de type non compétitif ; ils ne répondent pas à une thérapie à base de néostigmine ou de gluconate de calcium. C'est différent dans le cas des aminoglycosides où les blocages sont de type compétitif (non dépolarisant) : le traitement consiste à administrer du gluconate de calcium à 10% en intraveineuse ; le succès d'une thérapie avec un agent anticholinestérasique, comme le méthylsulfate de néostigmine à la dose de 0,022 mg/kg en sous-cutanée n'est pas garanti [PRESCOTT J.F. 1988].

Le tableau 25 compare la toxicité aiguë de divers anti-infectieux en donnant la dose létale chez la souris.

Tableau 25 : Toxicité aiguë comparée de différents antibiotiques. [PRESCOTT J.F. 1988]

Antibiotique	DL 50 (mg/kg) Souris	
	Voie intraveineuse	Voie orale
Pénicilline G	1 800	12 000
Streptomycine	85	15 000
Néomycine	32	15 000
Polymyxine B	5	700
Macrolides	100 à 200	4 à 5 000

I.2.3.- Effets divers

I.2.3.1.- Ototoxicité

Tous les aminosides sont potentiellement ototoxiques via leur action sur le nerf crânien VIII. Leur action peut s'exercer sur la branche vestibulaire et perturber ainsi la fonction d'équilibration (cas de la streptomycine et de la gentamicine) ou sur la branche cochléaire entraînant des troubles de l'audition (exemple de la néomycine). Cette action sur les branches du VIII s'exerce par divers transporteurs après accumulation des aminosides dans l'endolymphe et la périlymphe [PRESCOTT J.F. 1988]. Il s'agit d'une toxicité à terme, difficile à déceler. A titre indicatif, aucune lésion n'est décelable au niveau vestibulaire après un traitement d'une semaine à la streptomycine à dose thérapeutique. De plus cette toxicité est d'intensité très faible dans l'espèce bovine.

I.2.3.2- Collapsus, syncopes

De nombreux anti-infectieux ont un effet choquant lorsqu'ils sont administrés au veau en intraveineuse rapide. Les aminosides ont un effet cardio-vasculaire dépresseur par interaction avec l'ion Ca^{2+} [PRESCOTT J.F. 1988]. Sous réserve de compatibilité physico-chimique avec un soluté réhydratant, une formulation adéquate de l'anti-infectieux pourra par contre être avantageusement incorporée au liquide de perfusion [ENRIQUEZ B. et al. 1985].

I.2.4.- Cas des anti-parasitaires

L'halofuginone lactate utilisée à la dose de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ PV/j dans le traitement d'une cryptosporidiose expérimentale chez des veaux entraîne au bout de 24 heures l'apparition de signes de toxicité. Les animaux sont abattus et anorexiques, atteints de diarrhée liquide et perdent du poids si le traitement est poursuivi pendant 3 jours [VILLACORTA I. et al. 1991].

II.- ETUDE CRITIQUE D'ESSAIS CLINIQUES REALISES SUR DES ANTI-INFECTIEUX

Dans le souci d'être le plus pertinent possible et le plus proche de la situation actuellement rencontrée par les vétérinaires sur le terrain, nous n'exposerons que les études les plus récentes (10 dernières années). La majeure partie de celles-ci concerne des quinolones de troisième génération.

II.1.- Efficacité testée en conditions expérimentales

II.1.1.- Comparaison de l'efficacité de la danofloxacin par rapport à l'association baquiloprim/sulfadimidine dans le traitement d'une diarrhée expérimentale à *E. coli* [WHITE D.G. et al. 1998]

Animaux

75 veaux mâles âgés de une à deux semaines sans signes cliniques et ayant bu normalement le colostrum sont inclus dans l'essai.

Inoculation

10^{11} unités formant colonies (UFC) de la souche B₄₄ de *E. coli* (O9 ; K30 ; K99) sont administrés par voie orale à deux ou trois reprises en fonction des animaux.

Seulement 38 animaux déclarent une diarrhée dans les 48 heures suivant la dernière inoculation et peuvent être inclus.

Traitements

15 veaux reçoivent un traitement à base de danofloxacin à la dose de 1,25 mg/kg/j.

15 veaux reçoivent un traitement à base de baquiloprim/sulfadimidine à la dose de 10 mg/kg.

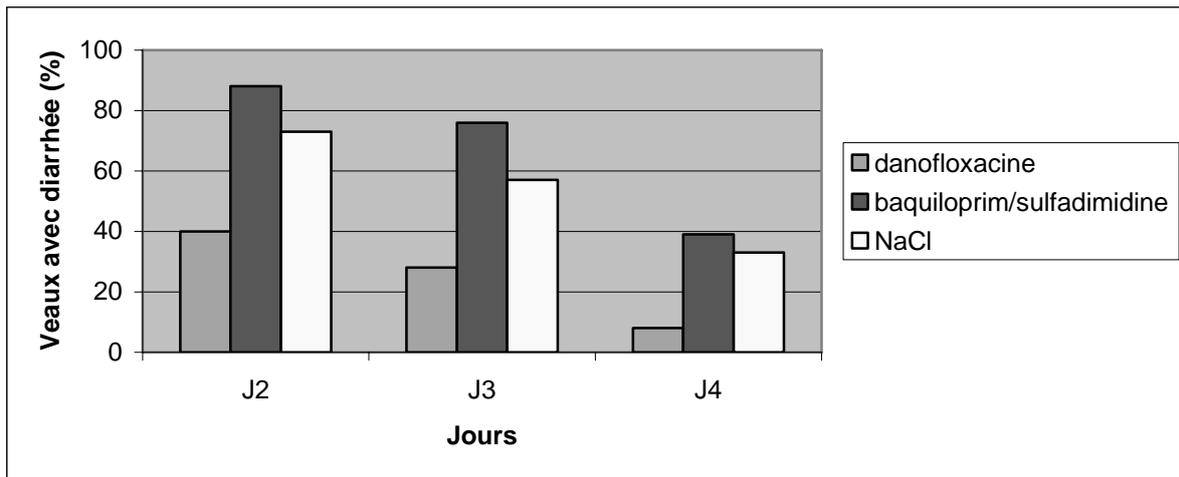
8 veaux reçoivent un traitement placebo (1ml de NaCl 0,9%/20 kg/j).

Tout les traitements sont administrés par injection intramusculaire dans le cou pour un volume de 1 ml/20 kg PV, une fois par jour, pendant 3 jours consécutifs (J0, J1, J2).

Résultats

Les animaux sont examinés 4 fois par jour pendant les 4 premiers jours (J0 à J3) puis deux fois par jour pendant les 3 jours suivants (J4 à J6). La consistance fécale, le comportement et la déshydratation sont évalués à chaque examen clinique.

Pour chacun des trois critères cliniques le score clinique du groupe traité à la danofloxacin est meilleur que ceux des deux autres groupes (graphique 8 : évolution de la diarrhée au cours du traitement).



Graphique 8 : Proportions de veaux ayant de la diarrhée à J2, J3 et J4. (Le traitement commence à J0) [WHITE D.G. et al. 1998]

Quelques paramètres biochimiques sont évalués comme le pH sanguin et la concentration en bicarbonate.

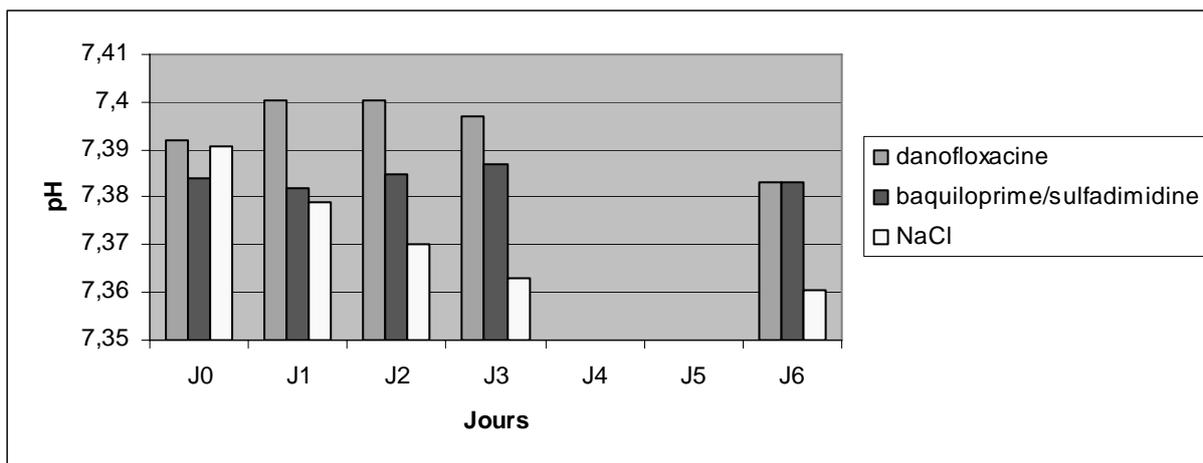
Les veaux du groupe contrôle (NaCl) ont tendance à l'acidose entre J0 et J3 alors que chez les veaux recevant de la danofloxacin, le pH augmente entre J0 et J3. L'évolution de la concentration en bicarbonate est la même que celle du pH : elle diminue pour le groupe témoin alors qu'elle augmente pour le groupe danofloxacin. Le groupe baquiloprim/sulfadimidine est dans une situation intermédiaire (graphiques 9 et 10).

Discussion

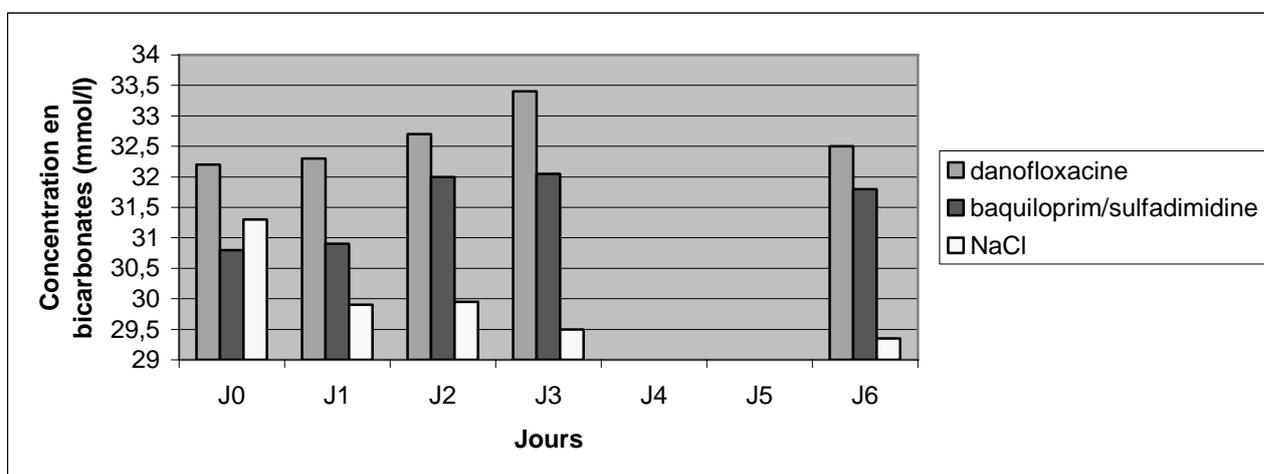
Les auteurs concluent que le traitement à la danofloxacin est associé à un effet rapidement positif sur la diarrhée. Les veaux récupèrent également plus tôt un comportement normal par rapport à ceux du groupe contrôle. Enfin, l'acidose métabolique s'améliore plus rapidement.

Deux des paramètres choisis (comportement, déshydratation) pour l'évaluation clinique font appel à une certaine part de subjectivité. De plus, les auteurs ne précisent pas combien d'opérateurs réalisent les examens cliniques et si ces examens sont réalisés en aveugle.

Des analyses fécales sont réalisées à plusieurs moments de l'étude et révèlent la présence de nombreux germes autres que *E. coli* chez un nombre non négligeable de veaux. Ce modèle expérimental est-il réellement mono-factoriel ?



Graphique 9 : Evolution du pH sanguin au cours de l'expérience. [WHITE D.G. et al. 1998]



Graphique 10 : Evolution de la concentration en bicarbonate au cours de l'expérience. [WHITE D.G. et al. 1998]

II.1.2.- Comparaison de l'efficacité de l'association sulbactam/ampicilline par rapport à l'ampicilline trihydrate dans le traitement d'une diarrhée expérimentale à *E. coli* [LOFSTEDT J. et al. 1996]

Animaux

Trente veaux n'ayant pas bu de colostrum, sans signes cliniques et âgés de moins de 6 heures sont inclus dans l'expérience. Ils reçoivent rapidement après leur arrivée 1 litre de colostrum dépourvu d'anticorps anti-*E. coli* B44.

Inoculation

Après avoir reçu le colostrum, les veaux sont mis à jeun pendant 8 heures. Après cette période les animaux reçoivent une solution de 80 ml de NaHCO₃ à 5% pour permettre la fermeture de la gouttière oesophagienne, suivie immédiatement de 500 ml de lait contenant 20 ml d'un inoculum titrant 10¹¹ ETEC/ml. Les colibacilles administrés sont sensibles aux anti-infectieux utilisés.

Traitement

Les veaux sont examinés deux fois par jour à partir de l'inoculation. Lorsque le score fécal est supérieur à 3 et la température supérieure à 40°C ou lorsque le score est supérieur à 2 pour les trois autres critères (comportement, énophtalmie, élasticité de la peau) ils reçoivent l'un des trois traitements possibles :

- pour 10 veaux, une injection intramusculaire quotidienne de sulbactam/ampicilline (SAMP) aux doses respectives de 3,3 et 6,6 mg/kg PV.
- pour 10 veaux, une injection intramusculaire quotidienne d'ampicilline trihydrate (AMP) à la dose de 6 mg/kg PV.
- pour 10 veaux, une injection intramusculaire quotidienne de 3 ml d'une solution saline (SAL) à 0,9%.

Chaque traitement est interrompu 24 heures après la disparition des signes cliniques avec une durée minimale et maximale de 3 et 7 jours.

Le premier jour du traitement correspond à J0.

Résultats

L'efficacité des traitements est évaluée sur des critères cliniques et biochimiques. Les veaux comateux (score de comportement = 4) ou sévèrement déshydratés (score d'énophtalmie = 2 et score d'élasticité de la peau = 3) et ne buvant pas, sont euthanasiés.

Les paramètres cliniques à J2 soit le troisième jour du traitement sont rapportés dans le tableau 26. Notons que 5 veaux sont morts ou euthanasiés dans le groupe recevant une solution saline et dans le groupe recevant de l'ampicilline trihydrate. Les scores du groupe SAMP sont significativement inférieurs aux scores des deux autres groupes.

Tableau 26 : Comparaison des scores cliniques entre chaque groupe de traitement. [LOFSTEDT J. et al. 1996]

Paramètre clinique	Solution saline (n=5)	Ampicilline (n=5)	Sulbactam/ampicilline (n=10)
Comportement	2 +/- 0,71	1,4 +/- 1,34	0,5 +/- 0,71
Position des yeux	0,8 +/- 0,84	0,8 +/- 0,84	0 +/- 0
Elasticité de la peau	1,6 +/- 1,14	1,25 +/- 1,5	0 +/- 0
Consistance fécale	4 +/- 0	2,8 +/- 1,64	1,8 +/- 1,14

Les paramètres biochimiques à J3 soit 24 heures après la troisième injection du traitement sont rapportés dans le tableau 27. Un et 3 veaux supplémentaires sont mort ou euthanasié respectivement dans le groupe de la solution saline et dans le groupe ampicilline. L'hématocrite, les concentrations en protéines totales et en fibrinogène sont significativement inférieurs dans le groupe SAMP. Les autres paramètres ne sont pas significativement différents entre les trois groupes.

Les causes de mortalité ou d'euthanasie des animaux sont rapportées dans le tableau 28.

Tableau 27 : Comparaison des paramètres biochimiques entre chaque groupe de traitement. [LOFSTEDT J. et al. 1996]

Variable	Solution saline (n=4)	Ampicilline (n=2)	Sulbactam/ampicilline (n=10)
Hématocrite (l/l)	0,38 +/- 0,03	0,337 +/- 0,036	0,3 +/- 0,05
Protéines totales (g/l)	67,75 +/- 6,13	66,5 +/- 3,536	55,9 +/- 4,51
Fibrinogène (g/l)	9,25 +/- 0,5	9,5 +/- 2,12	5,7 +/- 1,64
Globules blancs (x10 ⁹ /l)	12,95 +/- 3,96	12,45 +/- 6,44	12,46 +/- 3,6
Neutrophiles segmentés (x10 ⁹ /l)	7,01 +/- 1,34	4,43 +/- 3,59	6,20 +/- 2,26
Neutrophiles (x10 ⁹ /l)	1,30 +/- 1,71	0,29 +/- 0,07	0,43 +/- 0,59
Monocytes (x10 ⁹ /l)	1,59 +/- 1,22	1,63 +/- 1,07	0,92 +/- 0,33

Tableau 28 : Résumé des causes d'euthanasie ou de mortalité. [LOFSTEDT J. et al. 1996]

Diagnostic	Solution saline (nombre de veaux concernés)	Ampicilline (nombre de veaux concernés)
Diarrhée colibacillaire avec déshydratation	3	4
Diarrhée colibacillaire avec déshydratation et septicémie	4	1
Anoxie néo-natale	1	
Colite à <i>Clostridium</i>		1
Pneumonie		1

En conclusion le traitement SAMP sur des veaux inoculés oralement avec des *E. coli*, (i) diminue la sévérité de la diarrhée après 3 jours de traitement (J2) par rapport au traitement

SAL, (ii) améliore le comportement à J2 par rapport au traitement SAL, (iii) améliore l'état d'hydratation par rapport aux traitements SAL et AMP, (iv) diminue l'inflammation par rapport aux traitements SAL et AMP et enfin (vi) augmente significativement le taux de survie par rapport au traitement SAL.

Discussion

Les groupes de traitements ne sont pas constitués de manière homogène : il existe au départ des différences de poids, de température rectale et d'élasticité de la peau entre les groupes. Ainsi, pour le groupe AMP la température rectale et le score d'élasticité de la peau sont supérieurs au groupe SAMP. Il existe donc au départ une inégalité de statut sanitaire entre les groupes qui peut se répercuter sur l'évaluation de l'efficacité du traitement.

A J0, jour du début de traitement, *E. coli* (sans spécificité de pathovar) est isolé dans les fèces de chacun des animaux mais un coronavirus est également détecté chez 6 veaux du groupe SAL, 5 veaux du groupe AMP et 6 veaux du groupe SAMP. Aussi, l'essai ne teste pas l'efficacité des anti-infectieux sur le colibacille inoculé, mais sur l'association colibacille/coronavirus. Les auteurs n'envisagent pas dans leur discussion le rôle possible du coronavirus.

II.1.3.- Efficacité du ceftiofur dans le traitement d'une salmonellose expérimentale chez des veaux nouveau-nés [FECTEAU M.E. et al. 2002]

Animaux

Quarante deux veaux Holstein, mâles, âgés de 1 à 4 jours tous issus de la même ferme sur une période de 96 heures. Ils reçoivent 3 repas de colostrum, 2 dans les 9 heures qui suivent la naissance et le troisième, 8 à 12 heures après le second repas de colostrum.

Inoculation

Seuls les 36 premiers veaux nés sont inoculés. Les 6 autres veaux constituent un lot témoin, non inoculé et non traité. Lorsque le plus jeune des 36 veaux atteint l'âge d'1 jour, tous les veaux reçoivent par voie orale $6,5 \times 10^8$ UFC de *Salmonella* Typhimurium.

Traitement

Quatre vingt six heures après l'inoculation de salmonelles par voie orale, seuls 29 veaux sur 36 ont survécu.

Quinze veaux reçoivent une injection IM quotidienne de ceftiofur à la dose de 5 mg/kg. L'injection est répétée pendant 5 jours.

Quatorze veaux ne reçoivent pas d'injection de ceftiofur et constituent un lot témoin inoculé et non traité.

Les veaux sont suivis pendant une durée de 18 jours après l'inoculation.

Résultats

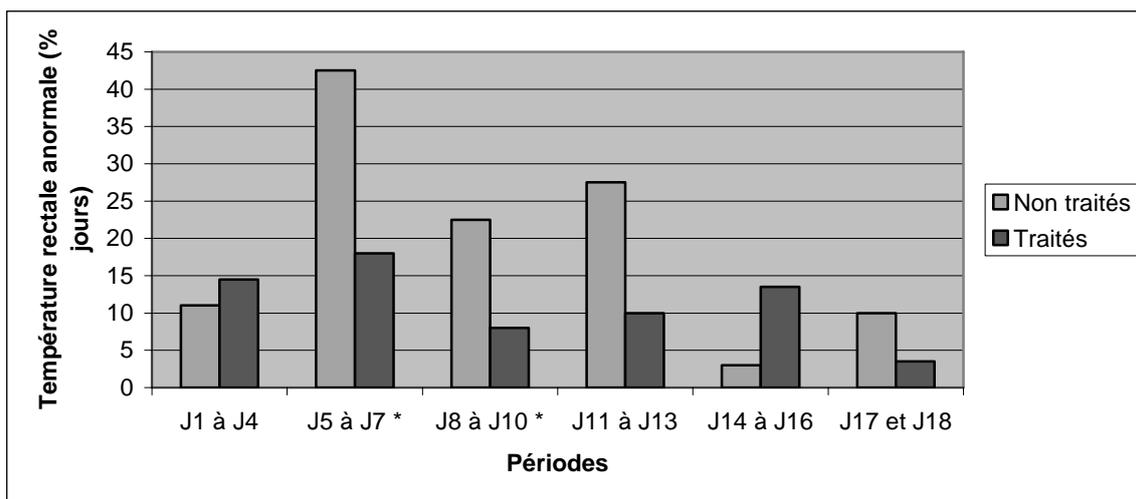
Neuf veaux (7/36 veaux inoculés et 2/6 veaux non inoculés) sont morts ou ont été euthanasiés avant le début du traitement au ceftiofur. L'autopsie réalisée sur les 2 veaux morts issus du lot non inoculé et non traité, révèle une infection à ETEC.

Durant les 86 heures précédant la première injection de ceftiofur, 76% (22/29) des veaux survivants ont développé une diarrhée, 14% (4/29) ont eu de la fièvre, 38% (11/29) une baisse d'appétit et 31% (9/29) ont présentés une attitude dépressive.

Sur les 29 veaux survivants traités au ceftiofur, des différences significatives en faveur des veaux traités sont observées sur les critères de température rectale et de diarrhée : durant les périodes J5 à J7 et J8 à J10, la proportion de jours où les veaux ont une température anormale est significativement moindre pour les veaux traités que pour les veaux non traités (graphique 11).

De même, pendant les périodes J8 à J10, J11 à J13 et J14 à J16 la proportion de jours où les veaux ont de la diarrhée est significativement moindre pour les veaux traités que pour les veaux non traités (graphique 12).

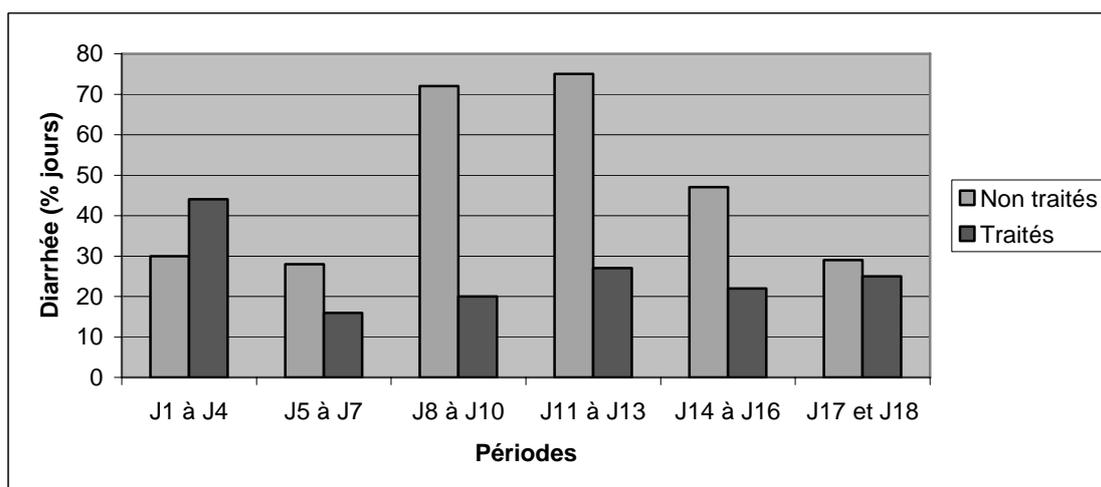
Aucune différence significative n'est mise en évidence pour l'appétit et le comportement.



* : période ou les différences sont significatives ($p < 0,05$)

Graphique 11 : Proportion de jours ou les veaux traités et non traités ont une température anormale.

[FECTEAU M.E. et al. 2002]



Graphique 12 : Proportion de jours ou les veaux traités et non traités ont de la diarrhée. [FECTEAU

M.E. et al. 2002]

Aucune salmonelle n'a été mise en évidence sur les fèces des veaux avant l'inoculation. Trois jours après l'inoculation, 90% des veaux inoculés (26/29) excrètent des salmonelles dans les fèces. La quantité moyenne de salmonelles excrétées dans les fèces est de $1,45 \times 10^6$ UFC/g. Il n'y a pas de différence significative entre les lots traités (n=15) et non traités (n=14), lors de leur constitution, vis-à-vis de l'excrétion de salmonelles.

A J6, J9 et J12, soit respectivement 2, 5 et 8 jours après le début du traitement au ceftiofur, on constate une diminution significative du nombre de salmonelles excrétées et de la proportion de veaux excréant des salmonelles dans les fèces, en faveur des veaux traités (graphique 13).

Trois des 15 veaux traités et 4 des 14 veaux non traités sont morts ou ont été euthanasiés entre J4 et J18. Les taux de mortalité (20 et 28%) ne sont pas significativement différents.

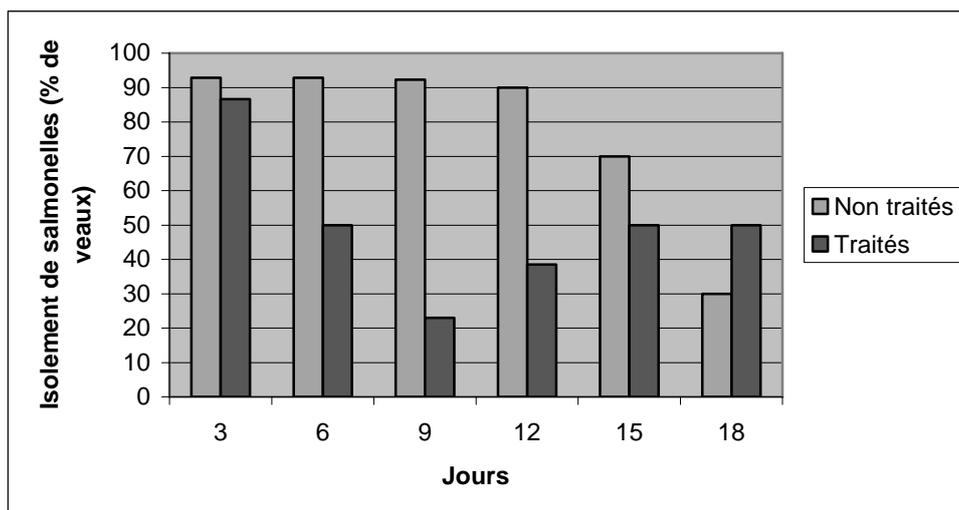
Discussion

Les auteurs concluent que le traitement de la salmonellose chez les veaux avec une forte dose de ceftiofur (5 mg/kg, la dose d'enregistrement étant de 1 mg/kg) semble réduire l'excrétion fécale de Salmonelles et améliorer l'état clinique des animaux.

La mort des 2 veaux non inoculés et non traités due à des ETEC peut suggérer que la mort des autres veaux entre l'inoculation et le traitement et après le début du traitement peut être liée à la présence d'ETEC, par ailleurs non recherchée dans les prélèvements fécaux des veaux inoculés.

Les taux de mortalité (20% pour le lot traité et 28% pour le lot non traité) non significativement différents indiquent que le ceftiofur n'apporte pas une diminution significative de la mortalité lors d'entérite néonatale due à *Salmonella* Typhimurium.

Cette étude à l'intérêt d'être réalisée contre placebo ce qui permet d'évaluer plus facilement le réel effet du ceftiofur.



Graphique 13 : Excrétion de salmonelles en fonction du traitement ou non des animaux.

[FECTEAU M.E. et al. 2002]

II.1.4.- Synthèse des essais cliniques réalisés en conditions expérimentales

Les trois essais décrits ci-dessus montrent qu'il est difficile, même en conditions expérimentales, d'obtenir des modèles strictement mono-factoriels. Ainsi, dans les deux premières expériences, des germes autres que les bactéries inoculées initialement sont retrouvés en quantité relativement importante dans des analyses fécales. Dans le troisième essai, la mort de deux veaux témoins due à des ETEC suggère que ce germe est également présent chez les animaux des lots principaux.

Les deux premiers essais sont comparatifs mais les échantillons d'animaux sont de taille réduite et les critères d'évaluations cliniques et biochimiques peu nombreux et parfois sujets à de grandes variabilités, ce qui altère la puissance de l'essai.

Notons que dans ces trois essais aucune médication autre que les traitements décrits n'est administrée. Ceci permet d'évaluer l'efficacité intrinsèque de chaque molécule testée et non l'efficacité du traitement au sens large du terme.

Il serait intéressant de comparer plusieurs schémas thérapeutiques pour une même molécule en faisant varier notamment la dose administrée mais également la voie d'administration dont

le choix est parfois crucial pour la survie de l'animal. Il aurait par exemple été intéressant de tester dans la dernière étude décrite plusieurs doses de ceftiofur.

II.2.- Efficacité testée en conditions terrain

II.2.1.- Comparaison de l'efficacité de la danofloxacin par rapport à des molécules de référence (gentamicine et association baquiloprim/sulfadimidine) dans le traitement de diarrhées colibacillaires [SUNDERLAND S.J. et al. 2003]

Animaux

Sept sites (France (2), Allemagne (3), Irlande (1), Royaume-Uni (1)) connus pour leurs antécédents de diarrhée colibacillaire sont retenus dans le cadre des essais cliniques. Seuls les veaux atteints de diarrhée sévère ou de diarrhée modérée, associée à un abattement ou une déshydratation modérés sont inclus.

Quatre cent deux veaux âgés de 1 semaine à 3 mois, de race holstein, charolaise, limousine, herford, blonde d'aquitaine ou blanc bleue belge répondent aux conditions requises.

Traitements

Dans un rapport de type 2:1, les veaux sont traités soit avec de la danofloxacin soit avec un des deux traitements de référence : gentamicine ou association baquiloprim/sulfadimidine.

Les veaux traités à la danofloxacin reçoivent une injection sous-cutané de 6 mg/kg PV de danofloxacin à J0 (jour du début du traitement). Une seconde injection à la même dose est réalisée 48 heures plus tard si l'examen clinique révèle une diarrhée sévère ou modérée associée, à un abattement ou à une déshydratation modérés.

Les veaux traités à la gentamicine reçoivent une première injection intramusculaire de 4 mg/kg PV de gentamicine à J0. Les injections sont répétées toutes les 12 heures à la même dose et par la même voie pendant 3 jours pour les sites d'expérience français. En Allemagne, le traitement est poursuivi par le même schéma thérapeutique que précédemment, mais à la dose de 2 mg/kg PV.

Les veaux traités avec l'association baquiloprim/sulfadimidine reçoivent par voie orale un bolus apportant 4 mg/kg PV de baquiloprim et 36 mg/kg PV de sulfadimidine à J0. Un bolus est à nouveau administré à J2 si l'examen clinique révèle la présence de diarrhée sévère ou modérée associée, à un abattement ou une déshydratation modérés.

Tableau 29 : Effectifs des groupes thérapeutiques. [SUNDERLAND S.J. et al. 2003]

Danofloxacin	Traitement de référence	
	<i>Gentamicine</i>	<i>Baquiloprim/sulfadimidine</i>
267 veaux traités	98	37

Résultats

Sur chaque site, *E. coli* est isolé dans les fèces de 90 à 100% des animaux à J0. La fréquence d'isolement du sérotype F5 est de 8 à 46%, et la fréquence du sérotype F41 est de 46 à 92%.

Soixante six pour cent des animaux traités à la danofloxacin ont reçu une seule injection alors que 34% en ont reçu 2. Chez les animaux traités avec les molécules de référence, 43,4% d'entre eux ont été atteints de diarrhée sévère ou de diarrhée modérée, associée à un abattement ou une déshydratation modérés à J2.

Les animaux peuvent être exclus de l'expérience si apparaissent entre J4 et J10 des signes cliniques, digestifs ou non, jugés sévères et nécessitant une médication supplémentaire.

19% des animaux non exclus ont fait l'objet d'une fluidothérapie, non considérée comme un critère d'exclusion.

Il n'y a pas de différence significative dans la répartition des animaux ayant reçu une fluidothérapie et dans le pourcentage d'animaux exclus, entre le groupe danofloxacin et les groupes de référence (tableau 30).

L'efficacité des traitements est jugée sur trois critères : diarrhée, déshydratation et abattement. Quatre scores sont possibles pour chacun de ces critères : absent, léger, modéré, sévère (tableau 31).

Discussion

Les auteurs considèrent que la danofloxacin administrée par voie sous-cutanée à la dose de 6 mg/kg PV une ou deux fois à 48 heures d'intervalle est aussi efficace que les molécules de référence dans le traitement des diarrhées néonatales de type colibacillaire.

Plusieurs éléments invitent cependant à être très prudent dans l'interprétation des résultats :

- l'étude ne dispose pas de lot placebo, difficilement imposable aux éleveurs lors d'essais en conditions terrain.

- les traitements ne sont pas identiques au sein d'un même groupe : les animaux traités à la danofloxacin peuvent recevoir une ou deux injections alors que les veaux traités avec l'association baquiloprime/sulfadimidine peuvent recevoir un second bolus si l'évolution clinique n'est pas suffisamment favorable à J2. Les schémas posologiques concernant le traitement à la gentamicine sont différents en fonction des pays.

Tableau 30 : Répartition des exclusions. [SUNDERLAND S.J. et al. 2003]

Traitement	Exclusion pour cause digestive	Exclusion pour cause non digestive	Animaux non exclus
Danofloxacin	39 (14,6%)	14 (5,2%)	214 (80,2%)
Traitement de référence	17 (12,6%)	8 (5,9%)	110 (81,5%)

Tableau 31 : Résultats de l'expérience. [SUNDERLAND S.J. et al. 2003] A : Absent ; Mi : léger ; Mo : modéré ; S : sévère.

Signes cliniques	Traitement	Pourcentage d'animaux											
		J0				J4				J10			
		A	Mi	Mo	S	A	Mi	Mo	S	A	Mi	Mo	S
Diarrhée	<i>Danofloxacine</i>	0	0	28	72	56	27	14	3	77	18	3	2
	<i>Référence</i>	0	0	25	75	50	30	15	5	80	17	3	0
Déshydratation	<i>Danofloxacine</i>	23	45	32	0	67	26	7	0	83	16	1	0
	<i>Référence</i>	27	46	27	0	64	29	7	0	92	8	0	0
Abattement	<i>Danofloxacine</i>	27	35	38	0	75	19	5	0	85	12	3	0
	<i>Référence</i>	28	34	38	0	67	26	7	0	87	11	2	0

- la mise en place d'une fluidothérapie et l'exclusion de cas cliniques sévères, s'ils n'influencent pas la comparaison de l'efficacité de la danofloxacine par rapport aux molécules de référence, ne permettent pas d'apprécier l'efficacité propre des antibiotiques puisqu'ils cachent des complications, des échecs ou des rechutes.

La même étude menée sans fluidothérapie et sans exclusion aurait abouti à la même conclusion (même efficacité relative de la danofloxacine et des molécules de référence) mais aurait mis en évidence des efficacités absolues moindres.

- la détermination de l'étiologie colibacillaire des diarrhées est simplement démontrée par la recherche des facteurs d'attachement F5 et F41 sur des prélèvements de fèces réalisés à J0. Aucun autre agent pathogène susceptible d'intervenir dans l'étiologie des diarrhées néonatales n'est recherché.

- la détermination des scores cliniques est réalisée par différents opérateurs.

II.2.2.- Comparaison de l'efficacité de la marbofloxacin par rapport à l'association amoxicilline/acide clavulanique dans le traitement de diarrhées néonatales [MATHEVET P. et al. 2002b]

Animaux

Cent soixante quatorze veaux âgés de moins de 5 jours (2,3 jours en moyenne), principalement de race charolaise, atteints de diarrhée et d'au moins un symptôme général (réduction de l'appétit, altération de l'état général, déshydratation cliniquement visible) de score supérieur ou égal à deux sont inclus dans l'expérience.

Traitements

Tous les animaux reçoivent pendant 48 heures (J0 et J1) un traitement réhydratant par voie orale 3 fois par jour ; en cas de déshydratation marquée, une réhydratation intraveineuse est réalisée.

Quatre vingt onze animaux reçoivent par voie orale et pendant 3 jours (J0, J1 et J2) de la marbofloxacin à la posologie de 1 mg/kg/j. Quatre vingt trois autres animaux reçoivent également par voie orale et pendant les 3 même jours l'association amoxicilline/acide clavulanique (ACA) à la posologie combinée de 12,5 mg/kg/12h.

Résultats

Le critère principal de l'essai est le résultat clinique à J3. Trois classements sont possibles en fonction du résultat de l'examen clinique à J3 : guérison, amélioration, rechute (tableau 32).

Les fèces de tous les animaux ont été prélevées à la mise en lots (J0) et avant tout traitement. Un test ELISA a été réalisé sur chaque prélèvement pour détecter la présence d'*E. coli* F5, coronavirus, rotavirus, et cryptosporidies. *Salmonella* spp. a été recherchée par isolement ainsi que *E. coli* F5 en cas de positivité au test ELISA (tableau 33).

Deux autres critères secondaires ont également été analysés :

- le délai de guérison (1, 2 ou 3 jours) à J3 est significativement plus court pour les animaux du groupe marbofloxacin : 84,9% des animaux traités avec la marbofloxacin sont guéris à J2 contre 64,6% pour le groupe ACA.

- le taux de rechute (réapparition de la diarrhée entre J4 et J7 sur un animal guéri à J3) est identique dans le groupe marbofloxacin (21,9%) et dans le groupe ACA (22,9%).

Les auteurs concluent qu'après un traitement de 3 jours, l'utilisation de la marbofloxacin à 1 mg/kg/j apporte statistiquement de meilleurs résultats dans le traitement des diarrhées néonatales du jeune veau par rapport à l'association amoxicilline/acide clavulanique à 12,5 mg/kg/12h.

Tableau 32 : Résultats cliniques à J3 selon le traitement. [MATHEVET P. et al. 2002b]

Evolution	Marbofloxacin	ACA
Guérison	66 (72,5%)	48 (57,8%)
Amélioration	15 (16,5%)	21 (25,3%)
Echec	10 (11%)	14 (16,9%)

Tableau 33 : Résultats cliniques à J3 selon l'étiologie et le traitement. (33) : nombre de cas [MATHEVET P. et al. 2002b]

Etiologie	Marbofloxacin			ACA		
	Guérison	Amélioration	Echec	Guérison	Amélioration	Echec
E. coli K99	85,7% (36)	7,1% (3)	7,1% (3)	69,6% (32)	13% (6)	17,4% (8)
Rotavirus	58,3% (7)	25% (3)	16,7% (2)	50% (5)	50% (5)	0
Coronavirus	14,3% (1)	71,4% (5)	14,3% (1)	0	62,5% (5)	37,5% (3)
Cryptosporidies	75% (3)	25% (1)	0	0	100% (5)	0
Non identifiée	73,1% (19)	11,5% (3)	15,4% (4)	78,6% (11)	0	21,4% (3)

Discussion

Comme l'étude précédente :

- cet essai ne dispose pas de lot placebo,
- les examens cliniques sont réalisés par différents opérateurs, l'expérience étant multicentrique.

Par ailleurs, 48,1% des souches colibacillaires sont résistantes à l'ACA et 36,7% sont dans une situation intermédiaire. Et pourtant l'ACA permet un taux de guérison de 69,6% pour les diarrhées dues à *E. coli* K99 et un taux d'amélioration de 13% (tableau 33). Compte tenu de l'antibiogramme il est surprenant d'avoir de tels scores même si le taux d'échec (17,4%) est plus élevé que celui (7,1%) de la marbofloxacin. Deux hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer ce constat :

- les résultats de l'antibiogramme et de l'expérience sont à rapprocher des différences entre les conditions *in vitro* et *in vivo*.
- la qualification de diarrhée colibacillaire est attribuée à tout animal avec un prélèvement positif à *E. coli*, qu'il soit seul ou en association. *E. coli* n'est peut être pas l'agent majoritairement responsable de la diarrhée.

II.2.3.- Comparaison de l'efficacité de l'enrofloxacin par rapport à l'acide oxolinique dans le traitement de diarrhées néonatales [FLOC'H S. 1997]

Animaux

Cent vingt veaux de race charolaise atteints d'entérite néonatale et répartis dans trois clientèles du charolais sont retenus dans l'étude.

Traitements

Soixante veaux reçoivent de l'enrofloxacin par voie orale à la dose de 5 mg/kg/j pendant 3 jours consécutifs (J1 à J3).

Soixante veaux reçoivent de l'acide oxolinique par voie orale à la dose de 20 mg/kg/j le premier jour et à la dose de 10 mg/kg/j pendant les 4 jours suivants (J1 à J4).

A J1 et J2 l'alimentation lactée est supprimée et remplacée par une réhydratation orale trois fois par jour. Si le veau est déshydraté avec un score de 3 (5 à 10%), il reçoit une perfusion veineuse (volume administré = poids du corps x pourcentage de déshydratation).

Aucun autre traitement complémentaire n'est accepté. Les animaux fortement déshydratés (score = 4 soit déshydratation supérieure à 10%) nécessitant une perfusion continue sont exclus de l'essai.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux lots d'animaux (enrofloxacin et acide oxolinique) dans la quantité de réhydratation orale ou veineuse effectuée. De même les lots sont homogènes en terme de poids et d'âge mais pas en terme de sexe. Le lot acide oxolinique comprend autant de mâles que de femelles alors que le lot enrofloxacin comprend 70% de mâles et 30% de femelles.

Résultats

Un prélèvement de fèces est effectué à J1 pour examen bactériologique, virologique et parasitologique. Les résultats distinguent les diarrhées dues à *E. coli* F5 des autres diarrhées.

De nombreux paramètres digestifs (volume, consistance et fréquence des selles, efforts de défécation) et non digestifs (déshydratation, température rectale, refus alimentaire, comportement général) sont évalués lors des examens cliniques.

Les résultats thérapeutiques sont évalués à partir des paramètres cliniques et du délai pour obtenir une guérison.

Globalement les deux traitements donnent les mêmes résultats. Trois jours après le début du traitement, les animaux sont pratiquement guéris. A J4, pour l'enrofloxacin et à J6 pour l'acide oxolinique, soit 1 jour après la fin des traitements, les animaux sont totalement guéris, que la diarrhée soit de type colibacillaire ou non.

L'auteur conclut qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux traitements, quel que soit le paramètre considéré.

Discussion

Il n'y a pas de lot placebo et les examens cliniques sont réalisés par différents opérateurs.

Des prélèvements de fèces sont réalisés à J1 pour rechercher des virus, des parasites et des bactéries mais l'auteur ne précise pas les résultats des recherches.

L'étude exclut les animaux nécessitant une perfusion continue et les animaux morts sans préciser s'il existe une différence significative entre les deux lots, enrofloxacin et acide oxolinique.

A J3 (dernier jour de traitement à l'enrofloxacin et antépénultième jour de traitement à l'acide oxolinique), les animaux sont invariablement presque tous guéris.

La durée du traitement à base d'acide oxolinique est-elle pertinente ? Cette question n'est pas soulevée par les auteurs.

II.2.4.- Synthèse des essais cliniques réalisés en conditions terrains

Aucun essai présenté en condition terrain ne teste une molécule contre placebo. Il est donc difficile d'apprécier l'efficacité propre des molécules testées. Ces essais sont comparatifs et permettent d'obtenir une information sur l'efficacité d'une molécule par rapport à une autre.

L'intérêt de ces études comparatives est limité par l'utilisation de traitements adjuvants (fluidothérapie...) qui ne permet finalement que de comparer l'efficacité de deux traitements (molécule testée associée à une thérapie adjuvante) et non pas de deux molécules.

Les essais sont le plus souvent multicentriques si bien que les évaluations cliniques des animaux sont réalisées par différents opérateurs. La subjectivité des opérateurs s'ajoute souvent à la subjectivité de certains paramètres évalués.

III- EVOLUTION ET AMPLEUR DU PHENOMENE D'ANTIBIORESISTANCE - CONSEQUENCES

III.1.- Les mécanismes d'antibiorésistance

L'utilisation croissante des anti-infectieux conduit à la sélection de souches bactériennes résistantes qui sont à l'origine d'échecs thérapeutiques. Pour le bactériologiste, le mécanisme de la résistance acquise aux antibiotiques revêt deux aspects, génétique et biochimique [MARTEL J.L. et al. 1994].

III.1.1.- L'aspect génétique de la résistance

L'acquisition d'un mécanisme de résistance est un phénomène héréditaire chez la bactérie et résulte soit d'une mutation du chromosome bactérien, soit le plus souvent de l'acquisition de plasmides.

III.1.1.1- La mutation

La mutation est un phénomène rare, indépendant de la présence de l'anti-infectieux. Sa fréquence est habituellement de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-9} . Par ailleurs, la probabilité d'observer des mutations doubles est extrêmement faible (théoriquement de 10^{-12} à 10^{-18}).

En pratique les mutations sont le plus souvent à l'origine de monorésistance chez des bactéries dont la modification du patrimoine génétique entraîne une modification de la cible d'action de l'anti-infectieux. La cible n'étant plus reconnue par l'anti-infectieux celui-ci n'a plus d'action inhibitrice sur le métabolisme de la bactérie qui devient ainsi résistante.

Parfois, la mutation peut entraîner une multirésistance par modification de la perméabilité de la membrane cytoplasmique de la bactérie.

Le seul avantage pour la bactérie mutante est lié à l'acquisition de la résistance qui lui permet de croître dans un milieu contenant l'anti-infectieux. Mais le plus souvent les mutants dont la croissance est affectée par les conséquences physiologiques de la mutation, ne trouvent pas des conditions favorables à leur diffusion dans le milieu naturel.

Une exception remarquable doit être signalée. Elle concerne les mutants résistants aux quinolones. *A priori* cette famille d'anti-infectieux apparaît très intéressante car les bactéries ne semblent acquérir de résistance à l'égard de ces molécules que par mutation. Néanmoins la fréquence de ce phénomène est cent fois plus élevée que pour d'autres familles d'anti-infectieux. Par ailleurs, certaines mutations ponctuelles modifiant l'ADN gyrase qui intervient dans la réplication de l'ADN chromosomique et qui constitue la cible des quinolones n'affectent ni la multiplication bactérienne ni la diffusion de souches mutantes [MARTEL J.L. et al. 1994].

III.1.1.2- L'acquisition de plasmides de résistance

En bactériologie clinique c'est par l'acquisition de plasmides codant en particulier pour des enzymes inactivant les anti-infectieux que les bactéries deviennent le plus fréquemment résistantes aux anti-infectieux.

Les plasmides sont porteurs de l'information génétique extrachromosomique transmise verticalement dans la descendance de la bactérie résistante mais également horizontalement aux bactéries voisines.

On sait que cette transmission peut avoir lieu par conjugaison entre espèces bactériennes différentes, parfois fort éloignées taxonomiquement (transmission hétérogramique), ce qui peut expliquer la pérennisation de la résistance plasmidique dans la flore bactérienne normale avec des risques importants de transfert au premier pathogène venu, avec des conséquences potentielles très importantes sur la santé humaine.

Par ailleurs l'information génétique portée par les plasmides est souvent multiple, conférant d'emblée à la bactérie des résistances simultanées à plusieurs anti-infectieux de familles différentes. Chaque anti-infectieux concerné peut ainsi jouer le rôle d'agent de cosélection pour l'ensemble de ces résistances.

Ce phénomène de cosélection concerne également les nombreux facteurs de pathogénicité à déterminisme génétique : facteurs d'attachement (par exemple adhésine F5 des colibacilles entéropathogènes du veau) et toxines (entérotoxine thermostable des mêmes colibacilles) [MARTEL J.L. et al. 1994].

Le transfert de résistance des espèces animales à l'espèce humaine est alors réalisable, via le transfert de la souche bactérienne antibiorésistante.

III.1.2.- L'aspect biochimique de la résistance

L'étude des enzymes d'origine plasmidique, produites par les bactéries résistantes et responsables de l'inactivation des anti-infectieux, est riche en applications pratiques. Les paragraphes suivants donnent l'exemple des bêtalactamases, enzymes hydrolysant les bêtalactamines, pénicillines et céphalosporines.

Les inhibiteurs des bêtalactamases (l'acide clavulanique) sont des bêtalactamines montrant une faible affinité pour les protéines de liaison à la pénicilline (cible d'action) et une forte affinité pour les bêtalactamases sur lesquelles ils se fixent irréversiblement. Leur partenaire (par exemple l'amoxicilline) est alors libre de se fixer sur les protéines de liaison à la pénicilline et d'inhiber la synthèse de la paroi bactérienne.

L'utilisation de telles associations doit tenir compte de plusieurs facteurs essentiels :

- les bêtalactamases sont très fréquentes et très variées, ce qui reflète l'énorme capacité d'adaptation des bactéries. Le risque à long terme de l'utilisation des bêtalactamines est l'apparition de mutations dans les gènes codant pour les différentes bêtalactamases entraînant leur perte d'affinité pour les inhibiteurs. Plusieurs types de mutants bactériens ayant des bêtalactamases modifiées ont été décrits en milieu hospitalier.

- l'inhibiteur a des affinités différentes selon la nature des bêtalactamases produites par la bactérie.

- le partenaire auquel l'inhibiteur est associé. L'association amoxicilline-clavulanate est plus active que l'association avec l'ampicilline lorsque l'on considère les *E. coli* produisant des bêtalactamases de type TEM [MARTEL J.L. et al. 1994].

III.2.- Etat de l'antibiorésistance en médecine vétérinaire

L'antibiorésistance n'est pas un phénomène récent. Après la découverte de la pénicilline par Fleming en 1929, et avant son usage thérapeutique, Abraham et Chain en 1940 avaient observé que des extraits de différentes bactéries pouvaient détruire cette molécule. Ainsi le monde bactérien était capable de s'adapter aux anti-infectieux [GUILLOT J.F. et al. 1983b].

Dans les années 1950, l'usage des anti-infectieux se généralise dans le traitement et la prévention des affections digestives des veaux permettant de réduire nettement leur incidence et leurs conséquences. Les tétracyclines et la streptomycine sont les anti-infectieux disponibles les plus utilisés. Le nombre de souches d'*E. coli* résistant à la streptomycine et aux tétracyclines dans les fermes où des cas de diarrhées étaient observés en 1955, était nettement plus élevé que dans une étude similaire menée de 1950 à 1953 [GUILLOT J.F. et al. 1983a].

Durant les années 60 on note une nette diminution de la sensibilité des souches d'*E. coli* en moyenne de 90 à 30% pour la streptomycine, de 50 à 30% pour le chloramphénicol, de 70 à 20% pour le furoxone. Seules 10% des souches sont sensibles aux tétracyclines et aucune ne résiste à la colistine [GUILLOT J.F. et al. 1983a].

Une étude globale a été menée en Angleterre de 1974 à 1979 sur les *E. coli* des animaux d'élevage (tableau 34). Il existe de nettes différences dans la fréquence de résistance en fonction de l'espèce animale. Pour chacun des 6 antibactériens considérés les souches d'origine bovine sont les plus fréquemment résistantes [GUILLOT J.F. et al. 1983b].

Une étude menée en 1995 et 1996 évalue la sensibilité de 195 souches d'*E. coli* isolés à partir de veaux diarrhéiques (tableau 35).

Tableau 34 : Pourcentage de souches d'*E. coli* résistants d'origine bovine, ovine, porcine et aviaire. D'après : Anonymous, 1980 et Jackson, 1981. [GUILLOT J.F. et al. 1983b]

Pourcentage de souches d' <i>E. coli</i> résistants d'origine bovine, ovine, porcine et aviaire						
	<i>1974</i>	<i>1975</i>	<i>1976</i>	<i>1977</i>	<i>1978</i>	<i>1979</i>
<i>E. coli</i> d'origine bovine						
Chloramphénicol	23,7	22,9	22,9	24,7	26,3	30,2
Streptomycine	59,7	58,2	58,5	62,6	63,1	65
Tétracycline	43	41,8	42,4	47	50,5	52,6
Néomycine	22	21,7	20	23	23,9	27,8
Ampicilline	31,7	35	34,7	38,9	41	42,2
Furazolidone	11,8	10,5	11,7	12,9	13,1	10,8
<i>E. coli</i> d'origine ovine						
Chloramphénicol	8,4	8,2	5,4	7,9	10	13,3
Streptomycine	25,9	27,6	25,8	27,1	34,2	35,1
Tétracycline	17,8	16,1	15,3	17,1	24,6	26,7
Néomycine	7,7	7,6	5,3	7,9	9,4	12,4
Ampicilline	15,1	14,2	13,2	22	23	22,1
Furazolidone	4,3	5	6,8	4,5	6,1	5,1
<i>E. coli</i> d'origine porcine						
Chloramphénicol	6,9	6,9	6,9	8,6	10,6	10,6
Streptomycine	46,4	50	52,1	55,5	62,3	63,1
Tétracycline	46,9	43,9	44,4	47,1	52,3	51,4
Néomycine	15,6	14,2	15	16	17,7	18,4
Ampicilline	15,5	17,8	17,4	21,6	25	24,6
Furazolidone	8	7	7,8	7,9	9,7	8,3
<i>E. coli</i> d'origine aviaire						
Chloramphénicol	3,7	3,8	4,6	4,9		
Streptomycine	20,5	23,8	25,2	26,2		
Tétracycline	29,6	27,6	32	37,4		
Néomycine	3,7	3,5	2,8	4,2		
Ampicilline	9,7	14,6	17,2	22,6		
Furazolidone	11,6	9,9	10,4	9,6		

Tableau 35 : Sensibilité de 195 souches d'*E. coli* isolé de veaux diarrhéiques à 13 antibiotiques. [ORDEN J.A. et al. 2000]

Antimicrobien	CMI		Résistance (%)
	50%	90%	
Ampicilline	16	>512	49,2
Streptomycine	128	>512	66,7
Néomycine	2	128	31,8
Kanamycine	4	>512	37,4
Apramycine	2	8	5,1
Gentamicine	0,5	32	10,3
Spectinomycine	32	>512	47,2
Tylosine	256	>512	100
Chloramphénicol	16	>512	49,2
Florfénicol	8	8	1
Tétracycline	64	256	68,2
Sulfadiméthoxine	128	>512	23,6
Triméthoprim	0,5	>512	41

Les résistances sont très élevées pour la streptomycine, la tylosine et la tétracycline. Elles sont élevées pour l'ampicilline, la néomycine, la kanamycine, la spectinomycine, le chloramphénicol, la sulfadiméthoxine et le triméthoprim.

Aujourd'hui l'antibiorésistance est au cœur de l'actualité. Elle est un phénomène majeur en production bovine.

Les anti-infectieux étaient utilisés jusqu'à très récemment, comme facteur de croissance en productions animales intensives. Ce type d'utilisation est aujourd'hui interdit car il avait de grave conséquence en santé publique.

III.3.- Conséquences en santé publique. Règles d'utilisation des anti-infectieux en médecine vétérinaire

III.3.1.- Conséquences en santé publique

En matière de santé publique, la présence de résidus d'antibiotiques dans les denrées alimentaires est considérée comme étant un problème mineur et c'est l'émergence et la sélection de germes résistants ou de gènes de résistance qui représente le principal danger d'une antibiothérapie vétérinaire. Aujourd'hui, la question n'est plus de savoir si oui ou non l'usage des anti-infectieux chez l'animal est à l'origine d'échecs thérapeutiques chez l'homme, mais plutôt de considérer que tout usage d'anti-infectieux contribue peu ou prou à l'antibiorésistance et, à ce titre, représente un danger qu'il convient de minimiser.

L'antibiorésistance associée à une antibiothérapie vétérinaire peut concerner trois types de bactéries : les bactéries pathogènes pour l'animal et qui sont visées par l'antibiothérapie, les bactéries zoonotiques (*Campylobacter*, salmonelles...) et les bactéries de la flore commensale (essentiellement digestive). L'antibiorésistance dénoncée en terme de santé publique est essentiellement celle qui a trait aux bactéries zoonotiques et à la flore commensale [TOUTAIN P.L. 2004].

Pour les bactéries zoonotiques, le danger réside dans la transmission vers l'Homme, essentiellement par la chaîne alimentaire, de bactéries potentiellement pathogènes (*Campylobacter*, *Salmonella* spp, *Listeria*, *E. coli*...) dont le niveau de résistance aux anti-infectieux utilisés en médecine humaine pourrait être augmenté par l'usage inconsidéré des anti-infectieux vétérinaires. Ce danger peut se transformer en risque sur des populations affaiblies (personnes âgées, patients immunodéprimés...). Le tableau 36 rapporte les statistiques en matière de mortalité par des bactéries zoonotiques en France. Il apparaît que 4 bactéries sont à l'origine de la quasi-totalité des cas de décès [TOUTAIN P.L. 2004].

Tableau 36 : Estimation par bactérie du nombre annuel moyen des cas, de cas hospitalisés et de cas décédés par infection d'origine alimentaire en France dans les années 90. (rapport INVS, mai 2003). [TOUTAIN P.L. 2004]

Bactéries	Cas total	Cas hospitalisés	Cas décédés	% d'origine alimentaire
<i>Brucella</i>	57-265	116	2	50
<i>Campylobacter spp</i>	15995-21652	3247-4395	16-22	80
<i>Cl. botulinum</i>	22	17	0-1	100
<i>Cl. perfringens</i>	2790-8928	33-107	2-6	100
<i>E. coli</i>	747-1494	220-441	0-1	50
<i>Listeria monocytogenes</i>	307	307	79	99
<i>Salmonella non Typhi</i>	32208-43304	5991-10739	97-563	95
<i>Salmonella Typhi</i>	67	64	0-1	80
<i>Shigella spp</i>	1561-2329	215-689	0-3	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	3217-10422	596-1907	0	100
<i>Yersinia spp</i>	728-2121	172-706	4-11	90
Total bactéries	58002-91626	11007-19575	201-690	

Le cas des bactéries commensales est peut être le plus préoccupant. Les bactéries de la flore commensale de l'animal (entérocoques) vont subir l'action des anti-infectieux (émergence de résistance et pression de sélection) et ils seront *a priori* suspectés d'être à l'origine de la transmission des gènes de résistance depuis la flore normale de l'animal jusqu'à l'Homme.

Historiquement, ces commensaux n'étaient à l'origine que de quelques infections urinaires et de myocardites. Aujourd'hui, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont devenus des pathogènes humains majeurs dont la prévalence est croissante chez les patients débilisés

en soins intensifs, en oncologie, ou encore chez les sujets instrumentés (cathéter, sonde) [TOUTAIN P.L. 2004].

III.3.2.- Réaliser un usage prudent des anti-infectieux

Beaucoup de document émis par des organismes professionnels voient plus dans l'usage prudent des anti-infectieux, des pratiques visant à optimiser l'efficacité des anti-infectieux chez l'animal plutôt qu'à minimiser leur impact sur l'émergence de bactéries zoonotiques résistantes. Or il faudrait plutôt entendre par usage prudent des anti-infectieux un ensemble de bonnes pratiques vétérinaires visant à minimiser l'émergence, la sélection et la dissémination de bactéries résistantes ou des gènes de résistance [TOUTAIN P.L. 2004].

Les bonnes pratiques vétérinaires recommandent donc de n'avoir recours à l'usage des anti-infectieux que lorsqu'une infection bactérienne est diagnostiquée. Elle suggère en plus d'avoir recours à un antibiogramme pour orienter le choix vers la molécule la plus active vis-à-vis du germe à traiter et de réaliser une administration selon un schéma posologique adéquat pour assurer des concentrations appropriées dans la biophase [TOUTAIN P.L. 2004].

Le point le plus important est probablement la décision d'utiliser ou non des anti-infectieux. L'antibiothérapie ne peut pas servir de substitut aux mauvaises pratiques d'élevage ou encore devenir une nécessité imposée par certains choix techniques ou économiques dans les systèmes de production.

Lorsqu'une antibiothérapie est décidée, le facteur le plus important est le choix d'une voie d'administration. La voie orale est potentiellement la plus dangereuse. Cela explique que le porc, la volaille et le veau pré-ruminant sont les filières les plus exposées aux critiques car elles font appel à des traitements collectifs, souvent réalisés par voie orale.

La voie orale est d'autant plus critiquable qu'elle fait appel à des anti-infectieux dont la biodisponibilité absolue est faible et erratique. Le prix à payer pour ce type d'antibiothérapie mal maîtrisée est d'exposer inutilement la flore digestive et au-delà, d'exposer à ces anti-infectieux les flores des lisiers et de l'environnement. Ces dernières peuvent devenir à leur tour des sources de gènes de résistance.

Pour la voie orale, un anti-infectieux serait idéal s'il était intégralement biodisponible (absorbé dans les parties proximales du tube digestif) ou encore si la fraction non absorbée était rapidement inactivé et/ou adsorbée sur la cellulose dans les parties distales du tube digestif et/ou encore n'ayant pas d'action sur les entérocoques.

Le recours à la voie parentérale ne garantit pas la non-exposition de la flore digestive à l'anti-infectieux car celui-ci peut gagner le tube digestif par la bile ou par une élimination directe par la paroi intestinale. C'est le cas des fluoroquinolones ; les concentrations en enrofloxacin dans les fèces pouvant être jusqu'à 20 fois plus grande que dans le plasma après une injection parentérale [TOUTAIN P.L. 2004].

IV.- QUEL TRAITEMENT ANTI-PARASITAIRE CONTRE LA CRYPTOSPORIDIOSE DES NOUVEAU-NES ?

Le traitement de la cryptosporidiose retient de plus en plus l'attention des chercheurs. Un grand nombre de molécules ont déjà été testées ; peu ont montré un intérêt tant d'un point de vue curatif que préventif. L'essentiel des publications de ces dernières années concernent des essais de traitement préventif de la cryptosporidiose, naturelle ou expérimentale.

IV.1.- Utilisation préventive du lactate d'halofuginone

IV.1.1.- En conditions expérimentales [NACIRI M. et al. 1993]

Animaux

Vingt veaux (Frison/Holstein) âgés de 1 jour et ayant reçu le colostrum.

Inoculation

Chaque animal reçoit une inoculation orale de 1×10^6 oocystes de *C. parvum* à 24-48 heures d'âge. L'inoculation est réalisée à J0.

Traitement

Trois groupes de 5 animaux, sans signes cliniques au début du traitement, reçoivent chacun une administration orale quotidienne d'halofuginone lactate à la dose de 30, 60 ou 120 µg/kg pendant 7 jours entre J2 et J8.

Un groupe de 5 animaux constitue un lot témoin et ne reçoit aucun traitement.

Résultats

Après l'infection, les animaux du lot témoin et ceux du lot recevant la dose la plus faible d'halofuginone (30 µg/kg/j) sont atteints d'anorexie, suivie par une diarrhée intense. Les deux animaux survivants sont atteints d'une diarrhée profuse pendant 6 jours (J5 à J10).

Dans le groupe d'animaux recevant 60 µg/kg/j d'halofuginone, aucune diarrhée liquide n'est détectée. Les fèces sont légèrement ramollies pour 4 veaux.

Dans le groupe d'animaux recevant 120 µg/kg/j d'halofuginone, aucune diarrhée n'a été observée.

D'un point de vue parasitaire, le traitement retarde et diminue l'excrétion d'oocystes. Les animaux non traités excrètent entre J5 et J10, alors que les animaux traités à 60 et 120 µg/kg/j excrètent respectivement entre J9 et J16 et entre J18 et J27. Pour ces deux derniers groupes les quantités excrétées sont deux fois moins importantes que pour les animaux non traités.

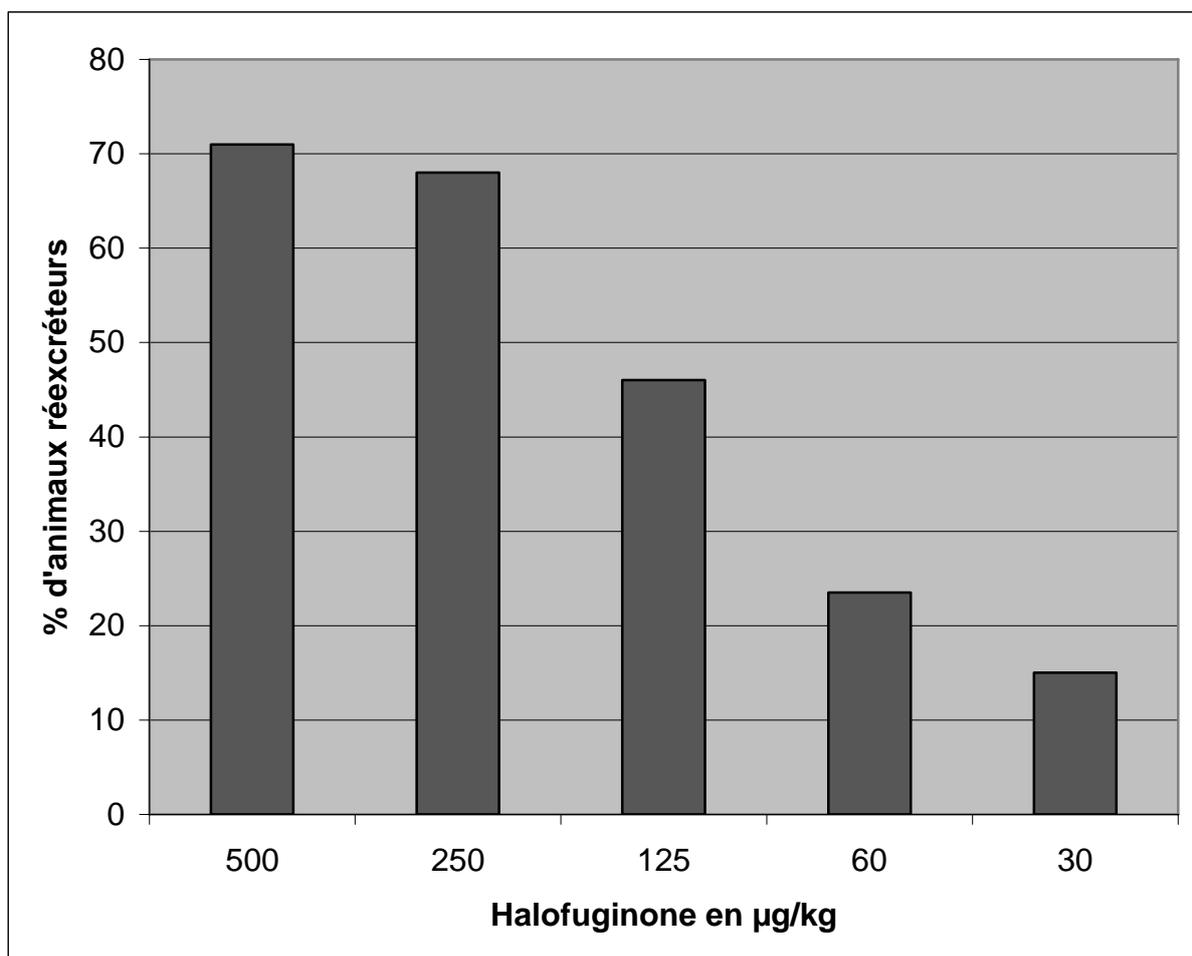
Discussion

Dans cette étude expérimentale, les auteurs ont constitué un lot témoin qui permet de contrôler la réelle efficacité de la molécule testée.

L'halofuginone lactate ne permet pas un arrêt complet de l'excrétion d'oocyste. Cependant elle permet de la retarder et de la diminuer. Dans une autre étude, [VILLACORTA. I. et al. 1991] le nombre d'animaux réexcréteurs est d'autant plus faible que la dose d'halofuginone lactate administrée est faible (graphique 14).

L'hypothèse des auteurs est qu'une dose faible n'arrête pas totalement le développement du parasite et facilite ainsi le développement d'une immunité prévenant les réinfections tandis qu'une dose élevée stoppe complètement le cycle du parasite ne permettant pas la mise en place d'une immunité.

Dans les conditions de l'expérience ci-dessus, les possibilités de réinfections ne sont pas envisageables selon les auteurs. Le délai de réexcrétion des oocystes serait le reflet de l'activité cryptosporidistatique de l'halofuginone ?



Graphique 14 : Influence de la dose d'halofuginone lactate sur le pourcentage d'animaux re-excréteurs de *C. parvum*. [VILLACORTA. I. et al. 1991]

IV.1.2.- En conditions naturelles [LEFAY D. et al. 2001, JARVIE B.D. et al. 2005]

Matériel et méthode

Tableau 37 : Matériel et méthode. [LEFAY D. et al. 2001, JARVIE B.D. et al. 2005]

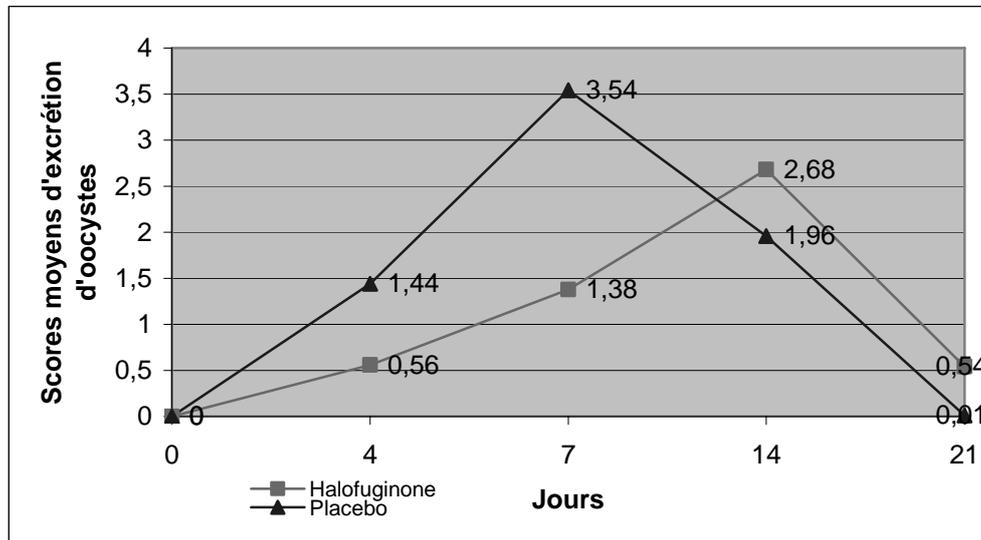
	Animaux	Age à J0	Traitement VO J0 à J6	Placebo	Autre traitement
Jarvie B.D. et al. 2005	31 holstein	1 jour d'âge	100 µg/kg/j (n=15)	Oui (n=16)	Sulfamethazine si score fécal = 4 Réhydratation orale si score fécal = 3 ou 4
Lefay D. et al. 2001	158 veaux charolais et croisés	85% : 24 à 48 h 15% : 6 à 24 h	120 µg/kg/j (n=78)	Oui (n=80)	Réhydratation orale

Résultats

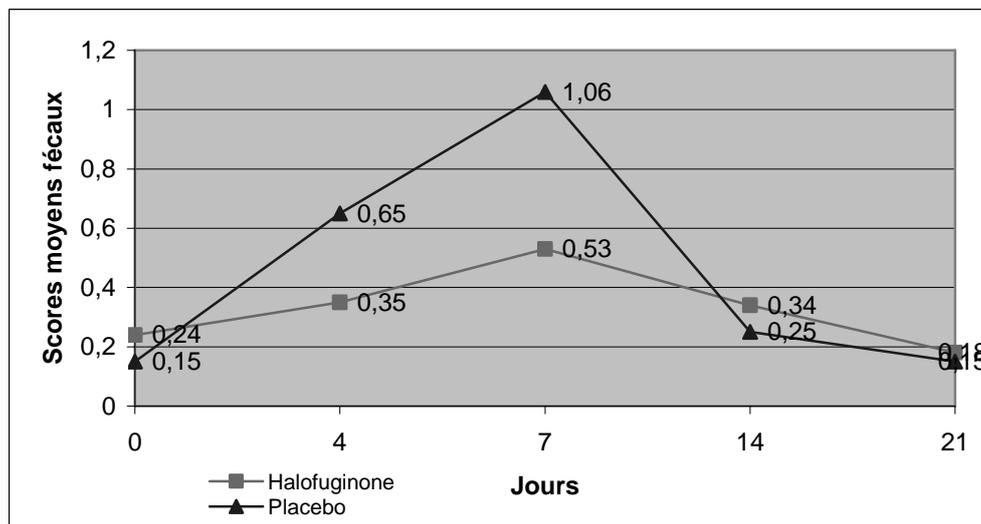
Dans l'étude de Jarvie et al. 2005, à J9 et J10, la proportion d'animaux ayant de la diarrhée (score fécal de 3 ou 4) est moins importante dans le groupe halofuginone que dans le groupe placebo. Seulement 33% des animaux traités sont atteints de diarrhée à J9 et J10 contre 75% dans le lot des animaux placebo. Sur le reste de la période étudiée (J7 à J21), il n'y a pas de différence significative sur l'incidence de la diarrhée. Sur cette même période, il n'y a pas non plus de différence significative sur le gain de poids, la prise alimentaire et la consommation d'eau.

L'excrétion d'oocyste débute dès J2 dans le groupe d'animaux placebo et le pic est atteint dans la période J7-J13. Dans le groupe halofuginone, l'excrétion est diminuée et retardée : l'excrétion ne débute qu'à partir de J14 et le pic, atteint au cours de la période J14-J20, est deux fois moins important que pour les animaux du groupe placebo.

Dans l'étude de Lefay et al. 2001, à J7, le risque d'excrétion d'oocystes est réduit de 44% et le risque d'apparition de diarrhée est réduit pour le groupe traité par rapport au groupe placebo (graphiques 15 et 16).



Graphique 15 : Excrétion d'oocystes avec halofuginone ou placebo. [LEFAY D. et al. 2001] Score 0 = pas d'oocystes ; 1 = moins d'un oocyste par champ microscopique ; 2 = 1 à 5 oocystes par champ ; 3 = 6 à 10 oocystes par champ ; 4 = 11 à 20 ; 5 = plus de 20.



Graphique 16 : Développement de la diarrhée avec halofuginone ou placebo. [LEFAY D. et al. 2001] Score 0 = pas de diarrhée ; 1 = diarrhée semi-liquide ; 2 = diarrhée liquide.

Discussion

Les résultats des études sur le terrain sont similaires à l'étude de NACIRI et al. en terme d'excrétion d'oocystes : l'halofuginone permet de réduire et de retarder l'excrétion d'oocystes.

En revanche, en conditions naturelles et contrairement aux conditions en station, le traitement à base d'halofuginone ne permet pas de stopper la diarrhée mais simplement d'en réduire l'incidence. Ce résultat rappelle qu'en conditions naturelles, les cryptosporidies sont souvent associées à d'autres bactéries pour créer des co-infections rendant ainsi l'efficacité de la molécule testée plus aléatoire et dépendante des bactéries présentes. Dans l'étude menée par LEFAY et al. des colibacilles sont présents à J0 chez 19,7% des animaux et du rotavirus chez 16,6% des animaux. JARVIE et al. n'ont pas recherché la présence d'autres germes que *C. parvum*.

La co-infection *C. parvum*/autres germes explique aussi que les animaux étudiés en conditions naturelles nécessitent, pour certains, une réhydratation et/ou une médication supplémentaire. Dans l'étude menée par JARVIE et al., 27 des 31 animaux ont nécessité un traitement à base de sulfaméthazine et une réhydratation orale ; dans l'étude de LEFAY et al., 48% des animaux placebo et 32% des animaux traités ont fait l'objet d'une réhydratation.

En conclusion des trois études présentées l'halofuginone lactate est relativement efficace dans la prévention de la cryptosporidiose expérimentale à une posologie de 120 µg/kg/j pendant 7 jours.

En conditions naturelles l'efficacité du schéma préventif semble plus réduite.

IV.2.- Utilisation préventive du sulfate de paromomycine

IV.2.1.- En conditions expérimentales [FAYER R. et al. 1993]

Animaux

Seize veaux Prim' Holstein. Aucune indication n'est donnée concernant la prise colostrale.

Inoculation

Les veaux reçoivent au plus tard à 7 jours d'âge une inoculation orale de $1,5$ à 2×10^6 oocystes de *C. parvum* dilués dans 200 ml d'eau.

Traitement

Quatre veaux ne reçoivent aucun traitement et constituent le lot témoin.

Douzes veaux séparés en 3 groupes de 4 veaux reçoivent des doses respectives de 25 (groupe C), 50 (groupe B) ou 100 (groupe A) mg de sulfate de paromomycine par kg de poids vif en deux administrations quotidiennes. Le traitement s'étale sur une durée de 11 jours consécutifs et commence le jour précédant l'inoculation d'oocystes.

Résultats

La diarrhée, l'excrétion d'oocystes et le gain de poids sont les critères évalués pour juger de l'efficacité des traitements (tableau 38).

Les veaux non traités ont un score de sévérité de diarrhée plus élevé que tous les veaux traités sauf 1 (veau 3 groupe C). Sur les 12 veaux ayant reçu de la paromomycine, aucun du groupe A n'excrète d'oocystes sur la période d'observation de 28 jours alors que les 4 veaux du groupe B et seulement 2 veaux du groupe C excrètent des oocystes. Les excrétions d'oocystes surviennent pour 4 veaux 11, 12, 16 et 19 jours après l'inoculation d'oocystes c'est-à-dire 2, 3, 7 et 10 jours après la fin du traitement et pour 2 veaux pendant le traitement à la paromomycine.

Tableau 38 : Diarrhée, excrétion d’oocystes et gains de poids comparés chez des veaux traités ou non à la paromomycine. [FAYER R. et al. 1993] Score fécal : 0=pas de diarrhée ; 1=selles ramollies ; 2=liquide avec beaucoup de matières ; 3=liquide avec peu de matières

Groupe	Nb de jours de diarrhée	Sévérité de la diarrhée	Nb de jours d’excrétion d’oocyste	Nombre d’oocystes excrétés	Gain de poids
A (100 mg/kg)	3,25 +/- 1,31	3,50 +/- 1,50	0 +/- 0	0 +/- 0	10,50 +/- 0,65
B (50 mg/kg)	4,75 +/- 1,25	4,75 +/- 1,25	4,50 +/- 1,84	4,28 +/- 2,08	14 +/- 1,47
C (25 mg/kg)	4,25 +/- 2,01	4,25 +/- 2,07	3,00 +/- 1,91	5,18 +/- 4,85	10,25 +/- 0,75
D (0 mg/kg)	9,50 +/- 1,93	17,50 +/- 3,18	6,50 +/- 0,65	26,23 +/- 12,92	13,50 +/- 1,32

IV.2.2.- En conditions naturelles [GRINBERG A. et al. 2002]

Animaux

Vingt veaux Prim Holstein âgés de 36 heures.

Traitement

Dix veaux reçoivent une dose orale quotidienne de 100 mg/kg de sulfate de paromomycine pendant 10 jours. Le traitement commence à J0 et se termine à J9.

Dix veaux ne reçoivent aucun traitement et constituent le lot témoin.

Résultats

Les veaux sont surveillés sur la période J0-J21.

Les oocystes sont détectés chez tous les animaux des deux groupes mais l’installation de la diarrhée et de l’excrétion d’oocystes est significativement retardée dans le groupe des animaux traités. L’excrétion d’oocystes démarre à J11 dans le lot des veaux traités à la paromomycine et l’ensemble des animaux devient positif à J21. Dans le lot témoin l’excrétion d’oocystes débute à J9 et l’ensemble des animaux devient positif à J13.

A J9, J11, J13 et J15, les animaux du lot témoin excrètent significativement plus d'oocystes que les animaux traités alors qu'à J18 et J21, les tendances sont inversées.

Aucun des veaux traités n'est atteint de diarrhée pendant le traitement. La diarrhée n'est observée qu'à partir du 6^{ième} jour post-traitement soit à J15 alors qu'elle apparaît à J7 pour les animaux du lot témoin.

Comme pour l'excrétion d'oocystes les scores fécaux sont significativement plus élevés pour les animaux du lot témoin à J7, J9, J11, J13 et J15 alors qu'à J18 et J21 les scores sont plus élevés chez les animaux du groupe traité.

IV.2.3.- Discussion

Les deux études présentées ci-dessus sont difficilement interprétables. Les effectifs inclus sont réduits. Ceci est particulièrement vrai pour l'étude de FAYER et al où les animaux ne sont que 4 par groupes. Il eut été plus judicieux de ne tester qu'un seul traitement pour obtenir un échantillon un peu plus important (8 animaux témoins et 8 animaux traités).

Les matériels et méthodes sont imprécis : prise colostrale (étude de FAYER et al.), nombre d'opérateurs évaluant les scores cliniques de diarrhée.

Seule la diarrhée est prise en compte dans l'évaluation clinique de l'efficacité des traitements. Il eut été intéressant de corroborer la pertinence du critère diarrhée par l'évaluation d'autres critères cliniques (déshydratation, abattement, anorexie...).

Aucune indication n'est donnée sur l'évolution clinique des animaux (mortalité, infections intercurrentes etc) et sur d'éventuels traitements supplémentaires administrés.

Les résultats ne sont pas présentés de manière suffisamment précise puisque l'étude de GRINBERG et al ne donne que des résultats semi-quantitatifs : aucune donnée ne précise les niveaux d'excrétion d'oocystes des animaux par exemple. Dans l'étude de FAYER et al, les résultats quantitatifs sont présentés sous forme de moyenne ce qui en diminue la pertinence.

Il semble qu'un traitement préventif de sulfate de paromomycine à la dose de 100 mg/kg pendant 10 à 11 jours soit efficace dans la prévention de la cryptosporidiose. Toutefois des études menées à plus grande échelle sont indispensables pour valider ces résultats.

IV.3.- Utilisation préventive du décoquinate lors de cryptosporidiose expérimentale [MOORE D.A. et al. 2003]

Animaux

Soixante quinze veaux âgés de 1 à 24 heures ayant reçu du colostrum.

Inoculation

Cinq groupes d'animaux reçoivent le jour d'arrivée une dose respective de 0, 50, 100, 1000 ou 10000 oocystes de *C. parvum* par voie orale.

Traitement

Dans chaque groupe, une partie des animaux ne reçoit pas de traitement et constitue un lot témoin. L'autre partie reçoit 2 mg/kg de décoquinate ajouté au lait reconstitué à partir du jour suivant l'arrivée et pendant une durée pouvant aller jusqu'à 28 jours.

Résultats

Quarante deux pour cent des animaux sont morts ou euthanasiés avant 28 jours d'âge. Il n'y a pas de différence significative sur le taux de mortalité, entre les animaux traités à base de décoquinate et les animaux non traités.

De même il n'existe aucune différence significative entre les animaux traités et les animaux non traités sur les paramètres cliniques suivis pendant l'expérience, à savoir la consistance fécale, l'attitude, l'appétit, et l'état d'hydratation.

Il n'y a pas de différence significative en terme d'excrétion d'oocystes.

Discussion

L'administration quotidienne préventive de 2 mg/kg de décoquinatate ne permet ni de prévenir l'apparition de la cryptosporidiose ni d'en diminuer la sévérité chez des veaux nouveau-nés.

IV.4.- Autres molécules

L'administration quotidienne préventive et pendant 21 jours de 5g de sulfadiméthoxine à des veaux infectés expérimentalement par des oocystes de *Cryptosporidium parvum* n'entraîne aucune différence significative sur les signes cliniques et l'excrétion d'oocystes par rapport à un lot témoin inoculé et non traité. [FAYER R. 1992]

L'administration curative de 500 mg/kg de β -cyclodextrin par voie orale pendant 3 jours à des veaux diarrhéiques et excréant des oocystes de *C. parvum* entraîne une nette diminution de la sévérité des signes cliniques et de l'intensité de l'infection.

L'efficacité de la molécule est meilleure lorsqu'elle est administrée à la même dose et par la même voie pendant les 3 premiers jours de vie des veaux.

Dans ce cas, l'administration préventive empêche l'apparition de la diarrhée chez 2 veaux sur 4 et réduit l'intensité et la durée d'excrétion d'oocystes [CASTRO-HERMIDA J.A. et al. 2001] (tableau 38).

De nombreux essais ont été conduits sur le souriceau nouveau-né ou le rat immunodéprimé et ont montré que certains produits réduisaient l'excrétion parasitaire et les signes cliniques lorsqu'ils étaient administrés de manière préventive. Il s'agit de l'alborixine, de l'amprolium, de l'arprinocide, de l'azithromycine, de la clarithromycine, de la cyclosporine A [CHARTIER C. 2001].

Tableau 39: Diarrhée et excrétion d'oocystes lors de traitement curatif ou préventif avec le β -cyclodextrin. [CASTRO-HERMIDA J.A. et al. 2001] D : Diarrhée ; ND : pas de diarrhée ; 0 : pas d'oocystes ; 1 : moins d'1 oocystes par champ ; 2 : 2 à 5 oocystes ; 3 : 6 à 10 oocystes ; 4 : plus de 10 oocystes.

Age (j)	Groupes											
	Groupe contrôle				Administration préventive				Administration curative			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
6	ND1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	ND1	ND1	D1	0	0	0	0	0	ND1	ND1	ND2	0
8	ND1	ND1	D2	0	ND1	0	ND1	0	D4	D3	ND2	0
9	D2	ND1	D2	D2	ND1	ND2	ND1	D3	D4	D3	D4	ND2
10	D3	D2	D2	D3	ND1	ND2	D1	ND2	D4	ND2	D4	D4
11	D3	D4	D2	D3	ND1	ND2	ND1	ND2	ND3	ND2	ND2	D4
12	D2	D4	D2	D3	ND1	ND2	ND1	ND2	ND2	ND1	ND1	D4
13	D2	D4	D3	D3	ND1	ND1	ND1	ND2	ND1	ND1	ND1	D3
14	D2	D3	D2	D3	ND1	ND1	ND1	ND2	ND1	ND1	ND1	ND2
15	D2	D3	ND2	D3	ND1	0	ND1	ND1	ND1	ND1	ND1	ND2
16	ND1	D3	ND1	D3	0	0	ND1	ND1	0	ND1	ND1	ND2
17	0	ND2	ND1	ND2	0	0	ND1	0	0	0	ND1	ND1
18	0	ND2	ND1	ND2	0	0	0	0	0	0	ND1	0
19	0	ND2	ND1	ND1	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	ND1	0	ND1	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	ND1	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	ND1	0	0	0	0	0	0	0	0

L'azithromycine a été testée sur des humains séropositifs HIV avec des signes cliniques de cryptosporidiose. Après 5 jours de traitement les auteurs constatent une amélioration des signes cliniques et après 7 jours les signes cliniques disparaissent. [KADAPPU K.K. et al. 2002]

A l'heure actuelle seule deux molécules ont une activité préventive certaine vis-à-vis de *C. parvum* : l'halofuginone et la paroromycine. Le lactate d'halofuginone est la seule molécule disponible en France. D'autres molécules ont des activités intéressantes aussi bien de manière curative que préventive. Leur développement servirait non seulement la cause de la médecine vétérinaire mais aussi celle de la santé publique, la cryptosporidiose étant une zoonose.

CONCLUSIONS

L'utilisation quasi-systématique des anti-infectieux par les vétérinaires praticiens lors du traitement des entérites néonatales des veaux est en partie corroborée par l'étude critique des essais cliniques que nous avons présentée au cours de ce travail.

Les praticiens associent très souvent une antibiothérapie par voie orale à une antibiothérapie par voie parentérale, le plus souvent par voie intra-veineuse. La meilleure connaissance de la physiopathogénie des infections à l'origine des diarrhées ainsi que des propriétés pharmacocinétiques liées à l'utilisation des anti-infectieux devrait inciter les vétérinaires praticiens à être plus rigoureux dans leurs choix thérapeutiques.

La question de l'antibiothérapie systématique ne doit pas être écartée et doit, au contraire, être une question majeure lors de la décision thérapeutique. Majeure car nombre de cas d'entérite néonatale ne nécessite pas l'utilisation d'un anti-infectieux pour assurer la survie de l'animal mais majeure, surtout, parce que l'utilisation à outrance d'anti-infectieux en médecine vétérinaire a un impact important sur la santé publique.

Malgré des recherches nombreuses, le traitement de la cryptosporidiose ne fait pas encore l'objet d'un réel consensus parce qu'il ne fait pas preuve d'une grande efficacité. Gageons que ce sujet soit l'objet de recherches plus approfondies dans les prochaines années.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

M. REBILLARD Arnaud, Marie, Hubert

a été admis(e) sur concours en : 2001

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 06/07/06

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, F. SCHELCHER, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

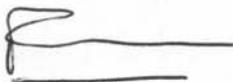
autorise la soutenance de la thèse de :

M. REBILLARD Arnaud, Marie, Hubert

intitulée :

« *Utilisation des anti-infectieux et des antiparasitaires dans le traitement des entérites néonatales des veaux : synthèse bibliographique.* »

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur François SCHELCHER**

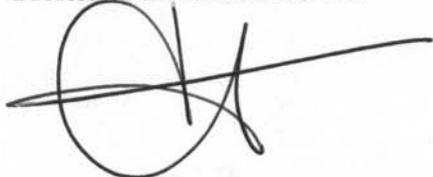


**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



03 NOV. 2006

**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Henri DABERNAT**



**Vu le :
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU**

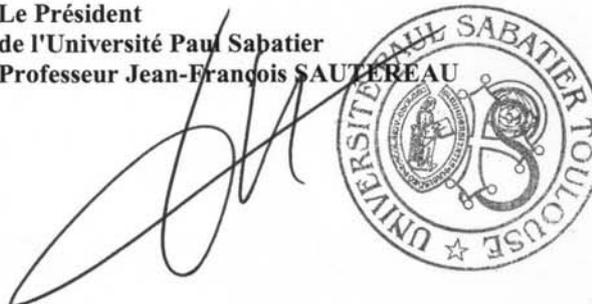


TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme d'action cellulaire de l'entérotoxine thermostable d'E. coli.....	p. 17
Figure 2 : Cycle évolutif des cryptosporidies.....	p. 23
Figure 3 : L'attachement des cryptosporidies à la cellule épithéliale de l'intestin.....	p. 24
Figure 4 : Motricité de l'intestin grêle chez l'animal à jeun ou après un repas hydrique...	p. 36

TABLE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 :	Détection de <i>Cryptosporidium</i> : fréquence des associations.....	p. 31
Graphique 2 :	Cinétiques plasmatiques du chloramphénicol après une administration orale (55mg/kg) sous la forme d'une solution ou d'une capsule.....	p. 34
Graphique 3 :	Influence du véhicule d'administration sur l'absorption digestive des antibiotiques.....	p. 40
Graphique 4 :	Influence du sel sur la pharmacocinétique de l'amoxicilline chez le veau après une administration IM.....	p. 42
Graphique 5 :	Effet d'une hyperthermie endotoxinique sur la vitesse d'absorption de l'amoxicilline et de l'ampicilline après une administration orale d'amoxicilline trihydrate et une administration intra-musculaire d'ampicilline trihydrate à la dose de 1 g in toto.....	p. 43
Graphique 6 :	Secteurs hydriques chez le veau (sain ou diarrhéique) et chez la vache...	p. 46
Graphique 7 :	Effet de l'âge sur la pharmacocinétique de l'oxytétracycline chez un veau et un adulte.....	p. 47
Graphique 8 :	Proportions de veaux ayant de la diarrhée à J2, J3 et J4.....	p. 67
Graphique 9 :	Evolution du pH sanguin au cours de l'expérience.....	p. 68
Graphique 10 :	Evolution de la concentration en bicarbonate au cours de l'expérience...	p. 68
Graphique 11 :	Proportion de jours ou les veaux traités et non traités ont une température anormale.....	p. 74
Graphique 12 :	Proportion de jours ou les veaux traités et non traités ont de la diarrhée...	p. 74
Graphique 13 :	Excrétion de salmonelles en fonction du traitement ou non des animaux.	p. 76
Graphique 14 :	Influence de la dose d'halofuginone lactate sur le pourcentage d'animaux re-excréteurs de <i>C. parvum</i>	p. 97
Graphique 15 :	Excrétion d'oocystes avec halofuginone ou placebo.....	p. 99
Graphique 16 :	Développement de la diarrhée avec halofuginone ou placebo.....	p. 99

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Classification des <i>E. coli</i> pathogènes.....	p. 8
Tableau 2 :	Principaux sérotypes de salmonelles isolés chez les bovins en France.....	p. 9
Tableau 3 :	Les sérotypes majeurs de salmonelles en France.....	p. 10
Tableau 4 :	Résultats du sérotypage de 291 souches <i>E. coli</i> par le LVD 71 de janvier à juillet 1999.....	p. 15
Tableau 5 :	Caractéristiques des entérotoxines d' <i>E. coli</i>	p. 16
Tableau 6 :	Prévalence de VTEC chez les bovins.....	p. 19
Tableau 7 :	Infections expérimentales de veaux par des VTEC.....	p. 20
Tableau 8 :	Caractéristiques des toxines Shiga-like (SLT) d' <i>E. coli</i>	p. 21
Tableau 9 :	Facteurs cytotoxiques nécrosants (CNF) : caractères distinctifs.....	p. 26
Tableau 10 :	Age des veaux porteurs de <i>E. coli</i> K99+ au moment du prélèvement. (31 cas positifs).....	p. 28
Tableau 11 :	Recherche du rotavirus : pourcentage de fèces positives.....	p. 29
Tableau 12 :	Recherche du rotavirus : répartition des animaux positifs en fonction de l'âge.....	p. 29
Tableau 13 :	Corrélation de la présence d'un agent pathogène à l'apparition de la diarrhée.....	p. 29
Tableau 14 :	Fréquence de détection des 4 principaux agents pathogènes.....	p. 30
Tableau 15 :	Liposolubilité des anti-infectieux.....	p. 44
Tableau 16 :	Caractères acido-basiques des antimicrobiens.....	p. 44
Tableau 17 :	Paramètres des fonctions rénales chez le veau nouveau-né et la vache....	p. 48
Tableau 18 :	Principales propriétés pharmacocinétiques des β -lactamines et de la colistine utilisées dans le traitement des entérites néonatales des veaux ..	p. 50
Tableau 19 :	Principales propriétés pharmacocinétiques des aminoglycosides utilisés dans le traitement des entérites néonatales des veaux ..	p. 51
Tableau 20 :	Principales propriétés pharmacocinétiques des quinolones utilisées dans le traitement des entérites néonatales des veaux ..	p. 52
Tableau 21 :	Principales propriétés pharmacocinétiques des tétracyclines utilisées dans le traitement des entérites néonatales des veaux ..	p. 53
Tableau 22 :	Principales molécules utilisées dans le traitement de la cryptosporidiose.....	p. 56
Tableau 23 :	Principales molécules utilisées dans le traitement de la giardiose.....	p. 56

Tableau 24 :	Posologie des antibiotiques ayant une AMM dans le traitement des entérites néonatales des veaux.....	p. 57
Tableau 25 :	Toxicité aiguë comparée de différents antibiotiques.....	p. 64
Tableau 26 :	Comparaison des scores cliniques entre chaque groupe de traitement.....	p. 70
Tableau 27 :	Comparaison des paramètres biochimiques entre chaque groupe de traitement.....	p. 71
Tableau 28 :	Résumé des causes d'euthanasie ou de mortalité.....	p. 71
Tableau 29 :	Effectifs des groupes thérapeutiques.....	p. 78
Tableau 30 :	Répartition des exclusions.....	p. 79
Tableau 31 :	Résultats de l'expérience.....	p. 80
Tableau 32 :	Résultats cliniques à J3 selon le traitement.....	p. 82
Tableau 33 :	Résultats cliniques à J3 selon l'étiologie et le traitement.....	p. 82
Tableau 34 :	Pourcentage de souches d' <i>E. coli</i> résistants d'origine bovine, ovine, porcine et aviaire.....	p. 90
Tableau 35 :	Sensibilité de 195 souches d' <i>E. coli</i> à 13 antibiotiques.....	p. 91
Tableau 36 :	Estimation par bactérie du nombre annuel moyen des cas, de cas hospitalisés et de cas décédés par infection d'origine alimentaire en France dans les années 90.....	p. 93
Tableau 37 :	Matériel et méthode.....	p. 98
Tableau 38 :	Diarrhée, excrétion d'oocystes et gains de poids comparés chez des veaux traités ou non à la paromomycine.....	p. 102
Tableau 39 :	Diarrhée et excrétion d'oocystes lors de traitement curatif ou préventif avec le β -cyclodextrin.....	p. 106

BIBLIOGRAPHIE

ALIABADI F.S., LEES P. – Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of danofloxacin in the calf – Res. Vet. Sci. 2003 ; 74 : 247-259.

AL-MASHAT R.R., TAYLOR D.J. – Production of enteritis in calves by the oral inoculation of pure cultures of *Campylobacter fetus* subspecies *intestinalis* – Vet. Rec. 1983 ; 112 : 54-58.

AL-MASHAT R.R., TAYLOR D.J. – Production of enteritis in calves by the oral inoculation of pure cultures of *Campylobacter fecalis* – Vet. Rec. 1981 ; 109 : 97-101.

AL-MASHAT R.R., TAYLOR D.J. – Production of diarrhea and dysentery in experimental calves by feeding pure cultures of *Campylobacter fetus* subspecies *jejuni* - Vet. Rec. 1980 ; 107 : 459-464.

ANDERSON N. V. – Veterinary gastroenterology – 1980, Lea Febiger, 720 p.

BENDALI F., BICHET H., SCHELCHER F., SANAA M. – Pattern of diarrhoea in newborn beef calves in south-west France – Vet. Res. 1999 ; 30 : 61-74.

BONAL C., MOUSSA. A. – Les entérites néonatales virales du veau – Point Vét. 1993 ; 25 : 625-630.

BOURGOUIN H. – La place de la cryptosporidiose dans les maladies néo-natales du veau en Corrèze – Bull. GTV 1996 Mars – Avr. ; 2 : 19-41.

BRUGERE H. – Les diarrhées, physio-pathologie, déductions thérapeutiques – Rec. Méd. Vét. 1983 Mars ; 159 (3) : 149-158.

BURROWS G.E., BARTO P.B., MARTIN B. – Comparative pharmacokinetics of gentamicin, neomycin and oxytetracycline in newborn calves – J. Vet. Pharmacol. Therap. 1987 ; 10 : 54-63.

BYWATER R.J. – Evaluation of an oral glucose-glycine-electrolyte formulation and amoxicillin for treatment of diarrhea in calves – Am. J. Vet. Res. 1977 Dec. ; 38 (12) : 1983-1987.

CASTRO-HERMIDA J.A., GONZALEZ-LOSADA Y., FREIRE-SANTOS F., MEZO-MENENDEZ M., ARES-MAZAS E. – Evaluation of β -cyclodextrin against natural infections of cryptosporidiosis in calves – Vet. Parasitol. 2001 ; 101 : 85-89.

CHARTIER C. – Entérites néonatales : contrôle de la cryptosporidiose des ruminants – Point Vet. 2001 Mars ; 213 : 32-35.

CLARKE C.R., SHORT C.R., HSU R.-C., BAGGOT J.D. – Pharmacokinetics of gentamicin in the calf : developmental changes – Am. J. Vet. Res. 1985 Dec. ; 46 (2) : 2461-2466.

CONSTABLE P.D. – Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea – J. Vet. Intern. Med. 2004 ; 18 : 8-17.

CONSTANT F. – Etiologie des diarrhées néonatales des veaux. Les cryptosporidies confirmées. *E. coli* toujours plus résistant – Point Vét. 2001 ; 219 : 16-17.

CONTREPOIS M. – Caractéristiques et propriétés des colibacilles septicémiques du veau - GRDEPV : Colibacilloses, choc endotoxinique chez les bovins – 1990 : 73-107.

CONTREPOIS M., GOUET Ph. – La microflore du tube digestif du jeune veau préruminant : dénombrement de quelques groupes bactériens à différents niveaux du tube digestif – Ann. Rech. Vét. 1973 ; 4 (1) : 161-170.

CRESPEAU F., FONTAINE J. J. – Structure et protection des muqueuses gastrique et intestinale – GRDEPV : Barrière muqueuse gastro-intestinale et cytoprotection, 1986 ; 15-25.

DE LA FUENTE R., LUZON M., RUIZ-SANTA-QUITERIA J.A., GARCIA A., CID D., ORDEN J.A., GARCIA S., SANZ R., GOMEZ-BAUTISTA M. – *Cryptosporidium* and concurrent infections with other major enteropathogens in 1 to 30-day-old diarrheic dairy calves in central Spain – Vet. Parasitol. 1999 ; 80 : 179-185.

DE RYCKE J., OSWALD E., TABOURET M., BOIVIN R. – Identification immunochimique et propriétés biologiques de deux cytotoxines colibacillaires à activité nécrosante : la toxine CNF (CNF 1) et la toxine Vir (CNF 2) – GRDEPV : Colibacilloses, choc endotoxinique chez les bovins – 1990 : 43-57.

DE RYCKE J. – Hypothèse sur le rôle des colibacilles cytotoxiques dans la pathologie du veau - GRDEPV : Colibacilloses, choc endotoxinique chez les bovins – 1990 : 59-71.

- DE RYCKE J., LE ROUX Ph., MELIK N., RAIMBAULT P.** – Fréquence de *Escherichia coli* entéropathogène K99⁺ ST⁺ et du rotavirus dans les diarrhées néonatales des veaux. Enquête dans une clientèle vétérinaire de la Sarthe – Ann. Rech. Vét. 1981 ; 12 (4) : 403-411.
- ENRIQUEZ B., MAILHAC J.-M.** – Les solutés en médecine vétérinaire – Rec. Méd. Vét. 1985 Mars ; 161 (3) : 205-223.
- FAYER R., ELLIS W.** – Pararomycin is effective as prophylaxis for cryptosporidiosis in dairy calves – J. Parasitol. 1993 ; 79 (5) : 771-774.
- FAYER R.** – Activity of sulfadimethoxine against cryptosporidiosis in dairy calves – J. Parasitol. 1992 ; 78 (3) : 534-537.
- PECTEAU M.E., HOUSE J.K., KOTARSKI S.F., TANKERSLEY N.S., ONTIVEROS M.M., ALCANTAR C.R., SMITH B.P.** – Efficacy of ceftiofur for treatment of experimental salmonellosis in neonatal calves – Am. J. Vet. Res. 2003 Juil. ; 64 (3) : 918-925.
- FLOC'H S.** – Utilisation de l'enrofloxacin dans le traitement des gastro-entérites néonatales du veau – Thèse Vétérinaire, Nantes 1997 ; 72p.
- FONTAINE M.** – VADE-MECUM du vétérinaire XVe Ed., Ed. Vigot 1987, 1642 p.
- GRINBERG A., MARKOVICS A., GALINDEZ J., LOPEZ-VILLALOBOS N., KOSAK A., TRANQUILLO V.M.** – Controlling the onset of natural cryptosporidiosis in calves with paromomycin sulphate – Vet. Rec. 2002 Nov. ; 151 : 606-608.
- GUILLOT J.F., LAFONT J.P., CHASLUS-DANCLA E.** – Antibiothérapie en médecine vétérinaire et antibiorésistance en pathologie animale – Rec. Med. Vet. 1983 ; 159 (6) : 581-590. [GUILLOT J.F. et al. 1983a]
- GUILLOT J.F., LAFONT J.P.** – Antibiorésistances des *Escherichia coli* du veau – Rec. Med. Vet. 1983 ; 159 (3) : 314-321. [GUILLOT J.F. et al. 1983b]
- INRA – ITEB** – Les gastro-entérites diarrhéiques des veaux : compte rendu de la journée d'information du 26.2.1982.
- JARVIE B.D., TROTZ-WILLIAMS L.A., McKNIGHT D.R., LESLIE K.E., WALLACE M.M., TODD C.G., SHARPE P.H., PEREGRINE A.S.** – Effect of halofuginone lactate on the occurrence of *Cryptosporidium parvum* and growth of neonatal dairy calves – J. Dairy Sci. 2005 ; 88 : 1801-1806.

- KAARTINEN L., PYÖRÄLÄ S., MOILANEN M., RÄISÄNEN S.** – Pharmacokinetics of enrofloxacin in newborn and one-week-old calves – J. Vet. Pharmacol. Therap. 1997 ; 20 : 479-482.
- KADAPPU K.K., NAGARAJA M.V., RAO P.V., SHASTRY B.A.** – Azithromycine as treatment for cryptosporidiosis in human immunodeficiency virus disease – J. Postgrad Med. 2002 ; 48 (3) : 179-181.
- KECK G., MEISSONNIER E.** – Choix et posologie des médicaments antimicrobiens – Point Vét. 1982 ; 14 (69) : 31-41.
- LE DREAN-QUENECH'DU S.** – Parasitisme. L'importance de la giardiose – Action Vét. 2003 Oct. ; 1654 : 11-12.
- LEFAY D., NACIRI M., POIRIER P., CHERMETTE R.** – Efficacy of halofuginone lactate in the prevention of cryptosporidiosis in suckling calves – Vet. Rec. 2001 ; 148 : 108-112.
- LOBELL R.D., VARMA K.J., JOHNSON J.C., SAMS R.A., GERKEN D.F., ASHCRAFT S.M.** – Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle – J. Vet Pharmacol. Therap. 1994 ; 17 : 253-258.
- LOFSTEDT J., MILLER L., DUIZER G., DALEY J.** – Comparison of efficacy of sulbactam:ampicillin to ampicillin and saline for treatment of experimentally induce *Escherichia coli* diarrhea in neonatal calves. – Can. J. Vet. Res. 1996 ; 60 : 210-215.
- MAINIL J.** – Les colibacillooses dans l'espèce bovine – Ann. Méd. Vét. 1993 ; 137 : 343-350.
- MAINIL J.G., BEX F., DREZE P., KAECKENBEECK A., COUTURIER M.** – Replicon typing of virulence plasmid of enterotoxigenic *Escherichia coli* isolates from cattle – Infect. Immun. 1992 Aug. ; 60 : 1536-1543.
- MARTEL J.L., CHASLUS-DANCLA E., COUDERT M., LAFONT J.P.** – La résistance aux antimicrobiens : pourquoi et comment savoir ? Comment prévoir ? – SFB Proc. : Les antimicrobiens chez les bovins : pourquoi et comment choisir ? – Paris 1994 ; 76-85.
- MARTEL J.L., SAVEY M.** – Salmonelloses des ruminants et santé humaine – Point Vét. 1992 ; 24 (145) : 201-206.
- MARTEL J.L., MOULIN G.** – Les entérites salmonelliques des bovins – Rec. Méd. Vét. 1983 ; 159 (3) : 251-256.

MARTEL J.L., PERRIN B. – *Escherichia coli* K99⁺ et rotavirus dans le syndrome diarrhée néo-natale du veau en France : bilan d'une campagne de diagnostics (1979-1980) – Bull. Soc. Vét. Prat. de France 1980 Nov. ; 64 (9) : 729-753.

MATHEVET P., CHARRIER E., GRANDEMANGE E., DAVOT J.-L. – Etiologie colibacillaire des diarrhées néonatales du veau – Bull. GTV 2002 Fév. – Mars ; 14 : 135-137. [MATHEVET P. et al. 2002a]

MATHEVET P., CHARRIER E., GRANDEMANGE E., DAVOT J.L. – Utilisation de la marbofloxacin dans le traitement des gastro-entérites colibacillaires du veau nouveau-né. – Bull. GTV 2002 Fév. – Mars ; 14 : 139-142. [MATHEVET P. et al. 2002b]

Mc KELLAR Q. – Pharmacocinétique et posologie des antibiotiques – SFB Proc. : Actualité en buiatrie – Paris 2001 ; 181-185.

MEIJER L.A., CEYSSENS K.G. F., de GREVE B.I.J.A.C., de BRUIJN W. – Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline hyclate after oral administration in calves – Vet Q. 1993 ; 15 : 1-5.

MERO K.N., ROLLIN R.E., PHILLIPS R.W. – Malabsorption due to selected oral antibiotics – Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 1985 Nov. ; 1 (3) : 581-587.

MOORE D.A., ATWILL E.R., KIRK J.H., BRAHMBHATT D., ALONSO L.H., HOU L., SINGER M.D., MILLER T.D. – Prophylactic use of decoquinate for infections with *Cryptosporidium parvum* in experimentally challenged neonatal calves – JAVMA 2003 Sep. ; 223 (6) : 839-845.

MULLOWNEY P. C., PATTERSON W.H. – Therapeutics agents used in the treatment of calf diarrhea – Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 1985 Nov. ; 1 (3) : 563-579.

MURRAY M.J. – Salmonella : virulence factors and enteric salmonellosis – JAVMA 1986 ; 189 (2) : 145-147.

NACIRI M., LEFAY M.P, MANCASSOLA R., POIRIER P., CHERMETTE R. – Role of *Cryptosporidium parvum* as a pathogen in neonatal diarrhoea complex in suckling and dairy calves in France – Vet. Parasitol. 1999 ; 85 ; 245-257.

NACIRI M., MANCASSOLA R., YVORE P., PEETERS J.E. – The effect of halofuginone lactate on experimental *Cryptosporidium parvum* infections in calves – Vet. Parasitology 1993 ; 45 : 199-207.

- NAVETAT H., RIZET C.L.** – Diarrhées néonatales, quand faut-il recourir à l'antibiothérapie ? – Journées Nationales GTV/INRA : antibiothérapie et antibiorésistance – Nantes, 26, 27 et 28 mai 1999 ; 107-112.
- NAVETAT H., SCHELCHER F., RIZET C., ESPINASSE J.** – Les gastro-entérites paralysantes du veau : aspects cliniques et thérapeutiques – Point Vét. 1995 Déc. 1996 Jan. ; 27 (272) : 892-894.
- ORDEN J.A., RUIZ-SANTA-QUITERIA J.A., GARCIA S., CID D., DE LA FUENTE R.** – In vitro susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic dairy calves to 15 antimicrobial agents – J. Vet. Med. 2000 ; B 47 : 329-335.
- PERRIN B., SOLSONA M., LONGCHAMBON D.** – Incidence en France du rotavirus dans les diarrhées néo-natales des veaux – Bull. Acad. Vét de France 1980 ; 53 : 421-427.
- PITEL P.H., CHAUVIN H., FORTIER G., BALLET J.J., FAVENNEC C.** – Quelle attitude adoptée lors de giardiose – Point Vét. 2005 ; 255 : 34-36.
- PITEL P.H., LEGOUPIL V., GRAFTIAUX F., GARGALA G., BALLET J.-J., FAVENNEC L.** – Diarrhée parasitaires des bovins. Giardiose : une cause émergente d'entérite néonatale en France – Point Vét. 2003 ; 238 : 12-13.
- PLANÇON-ROLLIN B.** – Diarrhées colibacillaires du veau : aspects pathogéniques actuels – Thèse vétérinaire, Alfort 1998 ; 53 p.
- POHL P.** – Les souches pathogènes d'*Escherichia coli*, histoire et classification – Ann. Rech. Vét. 1993 ; 137 : 325-333.
- POHL P.** – Les *Escherichia coli* vérotoxino-gènes isolées des bovins – Ann. Rech. Vét. 1991 ; 135 : 569-576.
- PRESCOTT J.F., BAGGOT J.D.** – Antimicrobial therapy in veterinary medicine – 1988, Blackwell Scient. Pub.
- RENARD L., SANDERS P., LAURENTIE M.** – Pharmacocinétique de la colistine sulfate administrée par voies intraveineuse et intramusculaire chez le veau – Ann. Rech. Vét. 1991 ; 22 : 387-394.
- RICHARD A.** – Veterinary pharmacology and therapeutics, 7th edition, 1995. Edited by Richard Adams. 1181 p.

RINGS D.M. – Salmonellosis in Calves – Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 1985 ; 1 (3) : 529-539.

RIOND J.-L., TYCZKOWSKA K., RIVIERE J.E. – Pharmacokinetics and metabolic inertness of doxycycline in calves with mature or immature rumen function – Am. J. Vet. Res. 1989 Aug. ; 50 (8) : 1329-1333.

ROLLIN R.E., MERO K.N., KOZISECH P.B., PHILLIPS R.W. – Diarrhea and malabsorption in calves associated with therapeutic doses of antibiotics : absorptive and clinical changes – Am. J. Vet. Res. 1986 May ; 47 (5) : 987-990.

ROUSSEL Jr A.J., BRUMBAUGH G.W. – Traitement des diarrhées néonatales chez le veau – Point Vét. 1993 ; 25, numéro spécial gastroentérologie bovine : 653-661.

RUCKEBUSCH Y. – Physiologie, pharmacologie, thérapeutique animale – Deuxième édition 1981, Maloine éd. 612 p.

SANSONETTI P.J. – Facteurs de pathogénicité de *Escherichia coli* - GRDEPV : Colibacilloses, choc endotoxinique chez les bovins – 1990 : 21-42.

SCHELCHER F., DE RYCKE J., MARTEL J.L., VALARCHER J.-F., ESPINASSE J. – Diarrhées colibacillaires néonatales du veau – Point Vét. 1993 ; 25, numéro spécial gastroentérologie bovine : 611-623. [SCHELCHER F. et al. 1993a]

SCHELCHER F., VALARCHER J.-F., BONAL C., ESPINASSE J. – Le virus BVD et les gastroentérites néonatales du veau – Point Vét. 1993 ; 25, numéro spécial gastroentérologie bovine : 631-636. [SCHELCHER F. et al. 1993b]

SMITH H.W., HUGGINS M.B. – Further observations on the association of the colicine V plasmid of *Escherichia coli* with pathogenicity and with survival in the alimentary tract – J. Gen. Microbiol. 1976 ; 92 : 335-350.

SONGER J.G., MISKIMMINS D.W. – *Clostridium perfringens* type E enteritis in calves : two cases and a brief review of the literature – Anaerobe 2004 ; 10 : 239-242.

SUNDERLAND S.J., SARASOLA P., ROWAN T.G., GILES C.J., SMITH D.G. – Efficacy of danofloxacin 18% injectable solution in the treatment of *Escherichia coli* diarrhoea in young calves in Europe – Res. Vet. Sci. 2003 ; 74 : 171-178.

TORRES-MEDINA A., SCHLAFER D.H., MEBUS C.A. – Rotaviral and coronaviral diarrhea – Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 1985 ; 1 (3) : 471-491.

TOUTAIN P.L. – Que faut-il savoir pour réaliser un usage prudent des antibiotiques – Journées Nationales GTV Tours 2004 ; 47-51.

TOUTAIN P.L., BOUSQUET-MELOU A. – L'antibiothérapie du veau – Document pédagogique, ENVT 2002 ; 16-23.

TOUTAIN P.L., RUCKEBUSCH Y. – Biodisponibilité systémique et locale des antibiotiques chez le veau – SFB Proc. : Plasmidologie et antibiothérapie chez le veau – Moulins 1983 ; 61-101.

TRULLARD F. – Etude de la prévalence de l'infection des veaux par *Giardia duodenalis* en Pays de Loire – Thèse vétérinaire, Nantes 2002 ; 79 p.

VAN MIERT ASJPAM., BOGAERT M.G., DEBACKERE M. – Comparative veterinary pharmacology toxicology and therapy - Proceedings of the 3rd congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, August 25-29 1985, Gand, Belgique.

VILLACORTA I., PEETERS J.E., VANOPDENBOSCH E., ARES-MAZAS E., THEYS H. – Efficacy of halofuginone lactate against *Cryptosporidium parvum* in calves - Antimicrobial agents and chemotherapy 1991 Fév. ; 35 (2) : 283-287.

WHITE D.G., JOHNSON C.K., CRACKNELL V. – Comparison of danofloxacin with baquiloprim/sulphadimidine for the treatment of experimentally induced *Escherichia coli* diarrhoea in calves - Vet. Rec. 1998 ; 143 : 273-276.

ZIV G., SOBACK S., BOR A., KURTZ B. – Clinical pharmacokinetics of flumequine in calves – J. Vet. Pharmacol. Therap. 1986 ; 9 : 171-182.

ZIV G., BOR A., SOBACK S., ELAD D., NOUWS J.F.M. – Clinical pharmacology of apramycine in calves – J. Vet. Pharmacol. Therap. 1985 ; 8 : 95-104.

ZIV G., NOUWS J.F.M., VAN GINNEKEN C.A.M. – The pharmacokinetics and tissue levels of polymyxin B, colistin and gentamicin in calves – J. Vet. Pharmacol. Therap. 1982 ; 5 : 45-58.

ZIV G. – Clinical pharmacology of polymyxins – JAVMA 1981 ; 179 (7) : 711-713.

ZIV G., NOUWS J.F.M., GROOYHUIS D.G., VAN MIERT ASJPAM. – Oral absorption and bioavailability of ampicillin derivatives in calves – Am. J. Vet. Res. 1977 July ; 38 (7) : 1007-1013.

ZIV G. – Clinical pharmacology of oxolinic acid in young dairy calves – Am. J. Vet. Res.
1976 May ; 37 (5) : 513-516.

Toulouse, 2007

NOM : REBILLARD

Prénom : Arnaud

TITRE : UTILISATION DES ANTI-INFECTIEUX ET DES ANTI-PARASITAIRES
DANS LE TRAITEMENT DES ENTERITES NEONATALES DES VEAUX :
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Résumé : Les entérites néonatales, première cause de mortalité chez le veau de moins de 15 jours sont causés par de nombreux germes ; les colibacilles, salmonelles, cryptosporidies, rotavirus et coronavirus sont les germes majoritairement rencontrés.

L'utilisation d'anti-infectieux et d'anti-parasitaires dans le traitement de ces affections est largement controversée, à cause, respectivement de son impact sur la santé publique et de son inefficacité.

Les vétérinaires doivent connaître la physiopathologie et la pharmacocinétique pour établir des protocoles de traitements adaptés et raisonnés.

Les nombreuses études concernant le traitement de la cryptosporidiose, zoonose, permettent de rester optimiste quant à l'efficacité de prochaines molécules.

MOTS-CLES : ANTI-INFECTIEUX, ANTI-PARASITAIRE, VEAU, ENTERITE

ENGLISH TITLE : THE USE OF ANTI-INFECTIOUS AND ANTI-PARASITIC
MOLECULES IN THE TREATMENT OF NEONATAL ENTERITIS IN CALVES :
BIBLIOGRAPHIC STUDY

Abstract : Neonatal enteritis is the first cause of mortality in young calves and is due to several pathogens; colibacilles, salmonella, cryptosporidium, rotavirus and coronavirus are among the main ones.

The use of anti-infectious and anti-parasitic molecules is largely discussed because of, respectively, their impact on public health and their inefficiency.

Veterinarians must be familiar with physiopathology and pharmacokinetics in order to establish adapted and reasoned treatments.

The numerous studies on the treatment of cryptosporidiosis, a zoonosis, invite to be optimistic regarding the efficiency of future molecules.

KEYWORDS : ANTI-INFECTIOUS, ANTI-PARASITIC, CALF, ENTERITIS