



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 26868

To cite this version:

Portes, Marion . *L'impact du sevrage chez les ruminants sur le portage des Escherichia coli entéro-hémorragiques*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2020, 63 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

L'IMPACT DU SEVRAGE CHEZ LES RUMINANTS SUR LE PORTAGE DES *ESCHERICHIA COLI* ENTERO- HEMORRAGIQUES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

Marion PORTES

Née, le 01/06/1993 à FONTAINEBLEAU (77)

Directeur de thèse : Mme Laure DAVID

JURY

PRESIDENT :
M. Éric OSWALD

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Laure DAVID
M. Hubert BRUGERE

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

MEMBRE INVITE :
M. Frédéric AUVRAY

Ingénieur de recherches à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie - Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
 M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
 M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
 Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
 M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
 M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
 Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
 Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
 M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
 Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
 Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
 Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
 Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
 Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
 M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
 M. **LHERMIE Guillaume**, *Economie de la santé animale*
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
 Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
 M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
 Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
 Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **BOLON Pierrick**, *Production et pathologie aviaire*
 M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
 Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
 Mme **TOUSSAIN Marion**, *Pathologie des équidés*

ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES VETERINAIRES

- Mme **GAUCHARD Cécile**, *Biologie-écologie-santé*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
 M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
 M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
 M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
 M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
 M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Eric OSWALD, Président du jury,

Professeur des Universités, Université Paul Sabatier, Toulouse III, Praticien Hospitalier,

Bactériologie, Virologie et Hygiène

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

A madame le Docteur Laure DAVID, Directrice de thèse,

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

Hygiène et Industrie des Aliments

Qui a accepté d'encadrer cette thèse,

Pour sa disponibilité, le temps consacré et ses conseils qui ont permis la réalisation de ce travail.

Sincères remerciements.

A monsieur le Professeur Hubert BRUGERE, 2nd assesseur,

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Hygiène et Industrie des Aliments

Qui nous a fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Hommages respectueux.

A monsieur le Docteur Frédéric AUVRAY, membre invité,

Ingénieur de recherches de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pour son aide, ses conseils lors de la réalisation de cette thèse.

Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	7
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION.....	9
I. Généralités sur les <i>Escherichia coli</i> Entéro-hémorragiques (EHEC)....	11
I.1) Un agent pathogène pour l'Homme.....	11
I.1.a) Présentation.....	11
I.1.a.i) Classification.....	11
I.1.a.ii) Facteurs de virulence.....	12
I.1.a.iii) Signes cliniques.....	13
I.1.b) Physiopathologie.....	14
I.2) Epidémiologie.....	16
I.2.a) Réservoirs.....	16
I.2.b) Transmission.....	17
I.3) Rôle des ruminants : principaux réservoirs.....	19
I.3.a) Phénomène de super-excréteurs.....	19
I.3.b) Rôle des veaux vis-à-vis des EHEC.....	20
I.3.b.i) Importance des veaux dans l'excrétion et le maintien des EHEC.....	20
I.3.b.ii) Source des EHEC.....	22
II. Modifications au-cours du sevrage et impact sur les EHEC.....	24
II.1) Passage du monogastrique au poly-gastrique : variations du tube digestif.....	24
II.1.a) Modifications anatomiques et impact sur les EHEC.....	24
II.1.a.i) Mise en place des pré-estomacs.....	24
II.1.a.ii) Intestins et jonction recto-anale.....	29
II.1.b) Modifications physiologiques et impact sur les EHEC.....	31
II.1.b.i) Mise en place de la rumination.....	31
II.1.b.ii) Evolution de l'alimentation.....	33
II.2) Variations microbiologiques au-cours du sevrage.....	35
II.2.a) Inoculation microbienne au début de la vie.....	35
II.2.b) Modifications et orientation du microbiote.....	37
II.2.c) Interactions microbiennes.....	40
II.3) Sevrage : changement sociaux et stress.....	41
III. Mesures de prévention contre les EHEC.....	43
III.1) Conduite d'élevage.....	43
III.2) Prébiotiques, probiotiques et antimicrobiens.....	45
III.3) Vaccination.....	47
CONCLUSION.....	49
BIBLIOGRAPHIE.....	51

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures :

Figure 1 : Image d'*Escherichia coli* O157:H7 en microscopie électronique

Figure 2 : Schéma de l'organisation du Locus d'Effacement des Entérocytes

Figure 3 : Classification simplifiée des EHEC

Figure 4 : Schéma bilan de la physiopathologie des EHEC

Figure 5 : Document d'Interbev récapitulant les classes de propreté des gros bovins pour l'abattage

Figure 6 : Schéma des modes de transmission des *Escherichia coli* entéro-hémorragiques (EHEC)

Figure 7 : Illustration de comparaison des tubes digestifs des monogastriques (porc) et des polygastriques (vache)

Figure 8 : Illustration de l'anatomie générale du tube digestif des ruminants

Figure 9 : Frise chronologique du développement des estomacs d'un veau en fonction de l'âge

Figure 10 : Illustration du développement des papilles ruminales en fonction de l'alimentation

Figure 11 : Illustration de la rumination

Figure 12 : Image de microscopie électronique à transmission de digestion de fibres végétales (*) par les bactéries (→) du rumen chez un mouton

Figure 13 : Frise chronologique de l'implantation des micro-organismes dans le rumen du jeune

Figure 14 : Classification simplifiée des principaux types bactériens retrouvés au sein du tube digestif des ruminants

Figure 15 : Image de caveçons utilisés pour les bovins

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Répartition des prévalences des cinq principaux sérotypes selon le type de bovin

LISTE DES ABBREVIATIONS

A/E : Lésion d'Attachement-Effacement

AEEC: *Escherichia coli* Attachant-Effaçant

AGV : Acides Gras Volatils

AHL : Acyl-Homosérine-Lactone

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

eae : gène codant pour l'intimine

EHEC : *Escherichia coli* entéro-hémorragique

HPA : hydroxypropionaldéhyde

LEE : Locus d'Effacement des Entérocytes

GMQ : Gain Moyen Quotidien

PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

STEC : *Escherichia coli* producteur de Shiga-toxines

Stx : Shiga-toxines

stx : gène codant la production de Shiga-toxines

TIAC : Toxi-Infection Alimentaire Collective

INTRODUCTION

En moyenne, un français consomme 2,9 kilogrammes d'aliments et boissons chaque jour (Bienvenu 2018). La fabrication et la transformation d'aliment sont soumises à un grand nombre de règles de façon à permettre la sécurité des aliments. Malgré l'ensemble de ces mesures, des accidents peuvent survenir et ainsi induire des contaminations par des micro-organismes, comme par exemple lors de problèmes d'éviscération à l'abattoir. En France, en 2018, 1630 toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) ont été répertoriées. En Europe, le 4^{ème} agent responsable de TIAC est la bactérie *Escherichia coli* entéro-hémorragique (Segura 2018). Cette bactérie, considérée comme un pathogène émergent depuis les années 1980, a souvent fait, tristement, la « une » des journaux. C'est en 2011 que cette bactérie a été la plus médiatisée. En effet, une épidémie touchant près de 4500 personnes, à travers l'Europe, a été causée par l'EHEC 0104 :H4. L'aliment d'abord incriminé, à tort, était le concombre espagnol, mais finalement, ce sont des graines de fenugrec germées qui étaient contaminées (Gouali, Weill 2013). D'autres aliments ont entraîné des épidémies comme les camemberts au lait cru ou encore des steaks hachés. D'ailleurs, il arrive parfois que des lots soient retirés du marché pour risque de contaminations par les EHEC.

Les contaminations aux EHEC sont majoritairement dues aux ruminants qui présentent cette bactérie dans leur microbiote gastro-intestinal. Le microbiote est une notion qui a beaucoup émergé ces dernières années. Il représente l'ensemble des micro-organismes comme les bactéries, les virus, les parasites ou encore les champignons, qui vivent dans un environnement commun précis. Le plus connu est le microbiote intestinal. Anciennement appelé flore intestinale, ce microbiote chez l'Homme est composé de près de 160 espèces bactériennes et joue des rôles dans la digestion et l'immunité. Son étude permettrait de mieux comprendre certaines maladies qui touchent les êtres humains comme l'obésité ou le diabète (Burcelin et al. 2016).

Dans le cas des EHEC chez les ruminants, l'étude du portage et de l'excrétion de ces bactéries par leurs hôtes permettrait de contrôler les niveaux d'excrétion et ainsi, de réduire le risque de contaminations (Karmali, Gannon, Sargeant 2010). Or, le microbiote gastro-intestinal de ces animaux influence l'excrétion des EHEC en plus de jouer différents rôles dans la santé (Chaucheyras-Durand, Durand 2010). De plus, le microbiote gastro-intestinal varie au-cours de la vie d'un ruminant et notamment au moment du sevrage qui correspond au passage de l'alimentation infantile (lait) à l'alimentation adulte (végétaux).

Ainsi, l'objectif de ce manuscrit est de synthétiser les données de la littérature concernant l'impact du sevrage chez les ruminants sur le portage des *Escherichia coli* Entéro-hémorragiques. Pour cela, une première partie permettra de présenter le danger en question : les *Escherichia coli* Entéro-hémorragiques. Une deuxième partie, exposera les modifications du tube digestif au cours du sevrage et l'impact sur les EHEC. Enfin, la troisième et dernière partie se focalisera sur les moyens de prévention contre le maintien et l'excrétion des EHEC par les veaux.

I. Généralités sur les *Escherichia coli* Entéro-hémorragiques (EHEC)

I.1) Un agent pathogène pour l'Homme

I.1.a) Présentation

I.1.a.i) Classification

Décrite pour la première fois en 1885 (Gouali, Weill 2013), *Escherichia coli* est aujourd'hui bien connue. Cette bactérie appartient à la famille des *Enterobacteriaceae* et au genre *Escherichia*. Il s'agit d'un bacille Gram négatif, aéro-anaérobie facultatif, qui est normalement présent dans le tube digestif de nombreux animaux à sang chaud, comme les ruminants ou encore l'Homme.

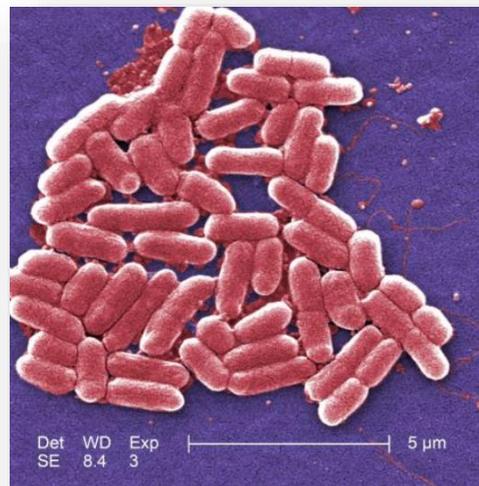


Figure 1 : Image d'*Escherichia coli* O157:H7 en microscopie électronique (tirée de (*Details - Public Health Image Library(PHIL)*))

Dès 1941, les souches *E. coli* ont été classées en sérovars (Cordonnier 2015) que l'on appelle aussi sérotypes. Cette classification permet de différencier les bactéries selon leurs antigènes. Ce sérotypage repose sur la détection des antigènes lipopolysaccharidiques de paroi appelés « O », des antigènes protéiques de flagelle nommés « H » et parfois des antigènes de capsule « K ». Parmi toutes les souches d'*Escherichia coli* certains sérovars sont pathogènes pour l'Homme comme le célèbre O157:H7, visible en microscopie électronique sur la figure 1. Ces sérovars pathogènes sont également classés selon les signes cliniques qu'ils entraînent chez l'Homme. On parle alors de pathovars. Parmi les souches intestinales pathogènes, on trouve les *Escherichia coli* Entéro-Hémorragiques ou EnteroHemorrhagic *E. coli* en anglais (EHEC).

Les EHEC ont été décrits pour la première fois en 1982 aux États-Unis suite à des épidémies dues à des EHEC O157:H7 présents dans des steaks hachés insuffisamment cuits de hamburgers (Gouali, Weill 2013).

I.1.a.ii) Facteurs de virulence

Les EHEC se caractérisent par deux facteurs de virulence. D'une part, par la production de Shiga-toxines (Stx) et, d'autre part par la capacité d'adhésion aux entérocytes.

Les Stx, aussi connues sous le nom de vérotoxines, ont été décrites pour la première fois en 1977. Ce sont des toxines formées d'une sous unité A (Activity) qui est reliée à 5 sous-unités B (Binding). On en distingue deux types (1 et 2) et plusieurs sous-types (respectivement (a, c, d) et (a, b, c, d, e, f, g)) (Krüger, Lucchesi 2015), chacune étant codée par un gène en particulier *stx 1* et *stx 2*. Ces gènes sont portés par des bactériophages tempérés du groupe des lambdaïdes qui peuvent contaminer et intégrer leurs génomes au sein de celui des *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). Un STEC peut posséder plusieurs phages différents et donc plusieurs gènes. Tous les STEC ne sont pas pathogènes pour l'Homme mais un sous-groupe est responsable de signes cliniques graves il s'agit des EHEC.

De plus, les EHEC typiques ont la capacité de se fixer aux entérocytes par le biais d'intimines qui sont à l'origine de lésions d'Attachement-Effacement (A/E). Ces lésions se caractérisent par l'effacement des villosités intestinales et résultent de la formation d'un piédestal entre la bactérie et l'entérocyte. Les gènes codant pour les molécules nécessaires à cette formation sont portés par le Locus d'Effacement des Entérocytes (LEE). Parmi ces molécules, on trouve par exemple l'intimine codée par le gène *eae*, ou encore le système de sécrétion de type III. L'organisation génétique du LEE est représentée sur la figure 2, elle montre comment s'arrangent les gènes qui codent pour les différents éléments.

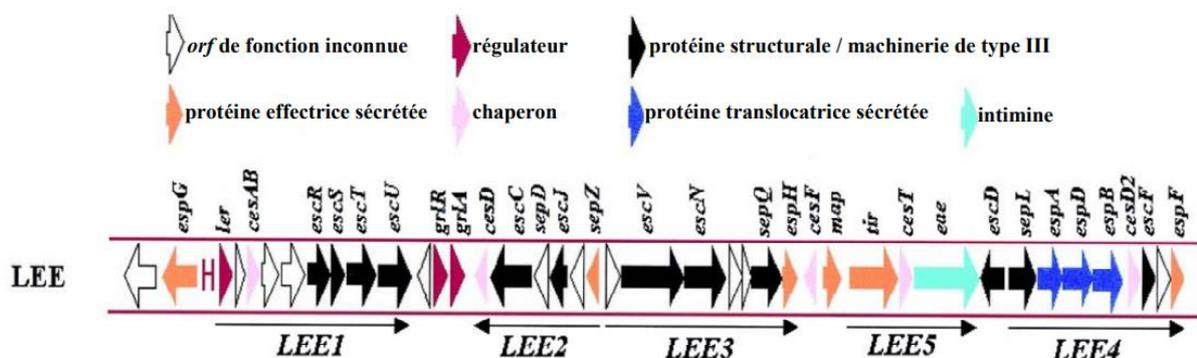


Figure 2 : Schéma de l'organisation du Locus d'Effacement des Entérocytes (tirée de (Saltet de sablet 2007))

Comme précisé ci-dessus, ce sont les EHEC typiques qui possèdent la capacité de se lier à l'épithélium intestinal par le biais d'intimine et il en résulte des lésions d'A/E (Cornick, Booher, Moon 2002). Mais parmi les EHEC, on trouve certains sérovars, comme O104 :H4, qui ne possèdent pas de LEE et donc qui se fixent par le biais de d'autres moyens. Ces STEC sont les souches d'EHEC dites atypiques.

Les principaux sérovars, en France, lors d'infections humaines selon l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) sont : O157:H7, O26:H11, O103:H2, O145:H28 et O111:H8. Ces sérovars sont respectivement responsables en 2015 de 17 %, 14 %, 2 %, 3 % et 4 % des syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) survenus cette année-là chez des enfants de moins de 15 ans (Jones et al. 2018).

La figure 3 montre où se situent les EHEC au sein de l'organisation simplifiée des deux pathovars : entéro-hémorragique et *Escherichia coli* attachant-effaçant (AEEC).

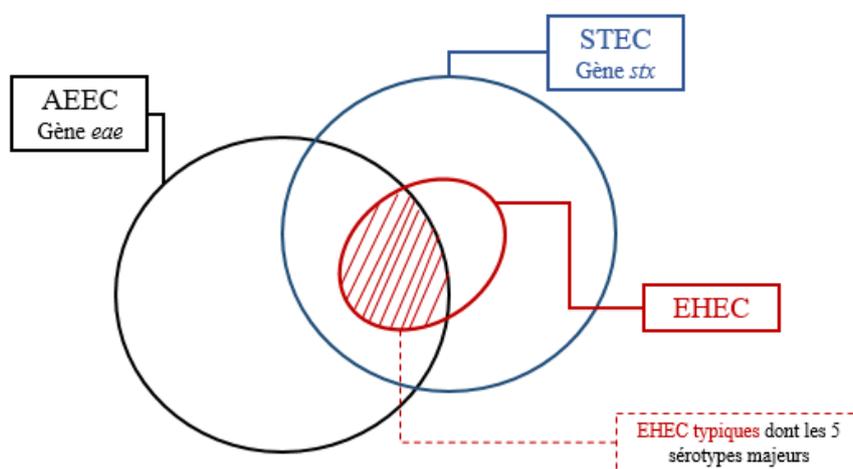


Figure 3 : Classification simplifiée des EHEC (adaptée de (Brugère et al. 2013))

I.1.a.iii) Signes cliniques

En raison de leurs facteurs de virulence, les EHEC peuvent être considérés comme une menace de santé humaine (Fitzgerald et al. 2019). Ils sont responsables d'infection avec des signes cliniques graves comme le syndrome hémolytique et urémique dont la létalité varie de 3 à 5 % (Jones et al. 2018).

Après ingestion des bactéries, la période d'incubation varie de 3 à 8 jours avec une moyenne de 3 à 4 jours. L'infection se traduit alors dans la majorité des cas par des crampes abdominales, de la diarrhée, des vomissements. Dans 90 % des cas survient, par la suite, une colite

hémorragique qui se résout spontanément chez la plupart des personnes infectées. A partir de ce stade certains malades, environ 10 %, développent un SHU ou encore un Purpura Thrombotique et Thrombocytopénique (PTT) (Cordonnier 2015). Il a été montré que les SHU sont plus fortement liés à la toxine Stx2a depuis une épidémie en 2011 avec plus de 800 cas (Melton-Celsa 2014), tous comme les symptômes les plus graves (Fitzgerald et al. 2019). Le SHU représente la principale cause d'insuffisance rénale aigüe chez l'enfant (Brugère et al. 2013). Il touche principalement les enfants de moins de 3 ans (Garnier 2015). En France, la surveillance des infections par les EHEC n'est pas à déclaration obligatoire. En revanche, elle repose sur la surveillance et la déclaration obligatoire des SHU touchant les enfants de moins de 15 ans (Briand 2008). Celle-ci est réalisée depuis 1996 par l'intermédiaire d'un réseau de services de néphrologie pédiatrique (Jones et al. 2018).

Le SHU atteint plusieurs organes mais préférentiellement les reins. Il se traduit par une triade spécifique : anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale. Ces conséquences sont dues à l'action des Stx. En effet, après leur adhésion sur leur récepteur des cellules endothéliales, les plaquettes de l'organisme sont activées et vont s'agréger. C'est ce phénomène qui est responsable de la thrombopénie. Ces agrégations vont entraîner une réduction du diamètre vasculaire. Ceci va être responsable de la destruction des hématies et donc de l'anémie hémolytique. L'ensemble provoque une insuffisance rénale chez le patient qui nécessitera différents soins comme la dialyse (Kamdje et al. 2010).

L'utilisation d'antibiotique dans le traitement des infections par les EHEC est controversée. En effet, l'antibiotique ne protège pas contre l'action néfaste de la toxine et au contraire la lyse bactérienne dont il est responsable favoriserait le relargage de la Stx chez l'individu infecté. Cependant, une antibiothérapie bactériostatique qui inhibe la synthèse protéique de la bactérie sans provoquer sa lyse comme l'azitromycine (macrolide) serait intéressante (Garnier 2015). Enfin, certaines souches seraient de plus en plus résistantes à certains antibiotiques (Kohansal, Ghanbari Asad 2018).

I.1.b) Physiopathologie

Afin de coloniser leurs hôtes, les EHEC ont développé des facteurs de virulence et des adaptations. Ils sont responsables d'infections à partir d'une dose infectante faible. Même si 20 à 80 % des *E.coli* meurent avant d'avoir rejoint l'intestin (Woodward, Krekhno, Finlay 2019), il a été estimé que moins de 100 bactéries sont suffisantes pour provoquer les signes cliniques. Une fois ingérés, les EHEC sont capables de survivre au pH gastrique, qui est acide, grâce à

des systèmes de résistance (Branchu 2012). Arrivés dans l'intestin, les EHEC forment les lésions A/E avec les entérocytes grâce à la sécrétion de l'intimine et de son récepteur. Cet attachement peut être plus ou moins fort en fonction de l'intensité du péristaltisme mis en place par l'hôte. En effet, les EHEC sont capables de ressentir la force de ce péristaltisme et donc de réguler positivement le LEE pour permettre un attachement aux entérocytes plus fort (Woodward, Krekhno, Finlay 2019).

Une fois la colonisation de l'intestin réalisée, les EHEC mettent en jeu leur deuxième facteur de virulence : la production de Shiga-toxines. Elles sont sécrétées par les EHEC puis relarguées dans la lumière du tube digestif lors de la lyse bactérienne. Les Stx vont rejoindre les cellules endothéliales qui présentent leur récepteur : le Gb3. On le trouve notamment au niveau des vaisseaux du colon, du rein ou encore de l'encéphale. Pour ce faire, les Stx doivent rejoindre le compartiment sanguin. Le moyen par lequel les Stx rejoignent la circulation sanguine n'est pas encore bien défini mais plusieurs hypothèses existent (Saltet de sablet 2007). Par exemple, elles pourraient rejoindre le sang en utilisant des brèches de l'épithélium intestinal dues à la dégradation et la déstabilisation de ce dernier. Il est également envisagé que les Stx pourraient passer par voie paracellulaire avec une fragilisation des jonctions serrées ou enfin par translocation par les entérocytes. Le mode de franchissement de la barrière intestinale pourrait être différent selon le type de toxine (Stx 1 ou Stx 2) (Mariani-Kurkdjian, Bingen 2012).

Les Stx auraient la capacité d'induire la production de cytokines comme le TNF- α , qui entraînent une réaction inflammatoire permettant d'augmenter la présence du récepteur Gb3 à la surface des endothéliums (Loukiadis 2007). Ce sont les sous-unités B qui permettent la liaison au récepteur cellulaire Gb3. Après passage membranaire par endocytose la toxine subit un transport rétrograde (Bonanno 2015), puis la sous unité A compromet le fonctionnement du ribosome eucaryotique et stoppe la synthèse protéique dans les cellules cibles (Melton-Celsa 2014). Ceci entraîne l'apoptose des cellules touchées. Ainsi, les cellules qui ne possèdent pas le récepteurs Gb3 ne seront pas du tout sensibles à l'action des Stx et c'est le cas chez les ruminants.

L'ensemble des évènements lors de l'infection par des EHEC est représenté sur la figure 4.

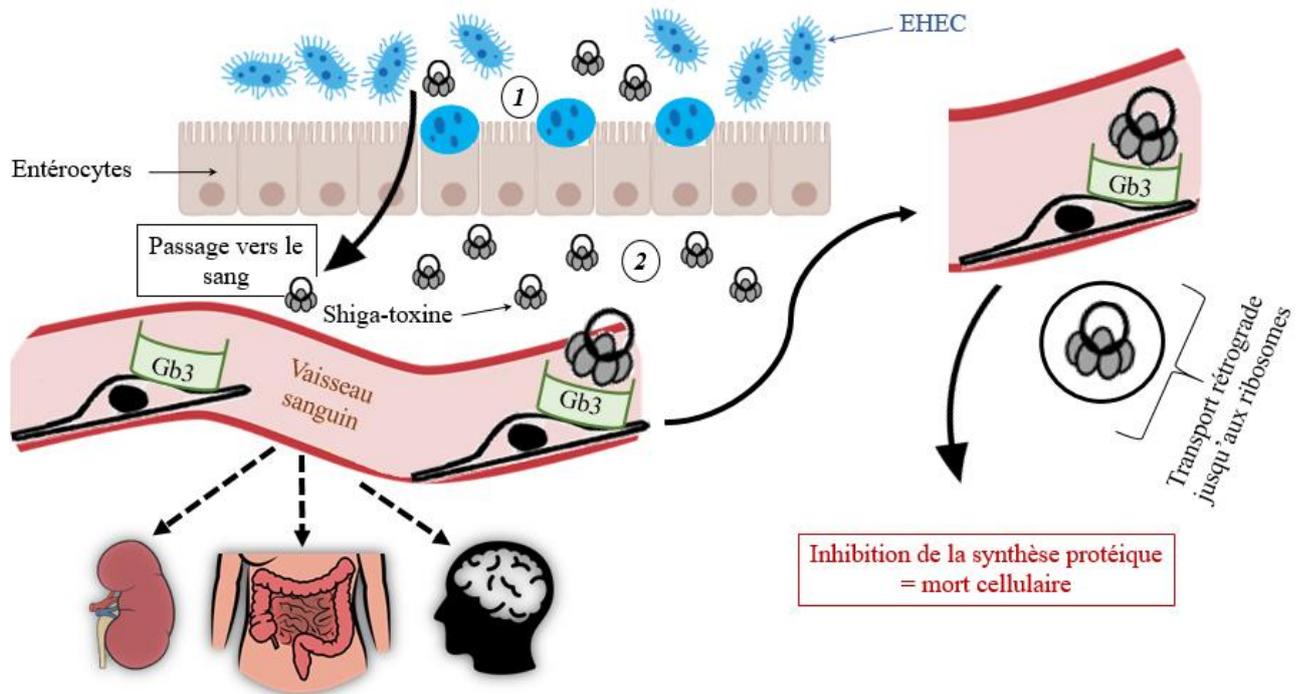


Figure 4 : Schéma bilan de la physiopathologie des EHEC (adapté de (Melton-Celsa 2014; Mariani-Kurkdjian, Bingen 2012)). 1) Formation de lésions d'Attachement-Effacement avec les entérocytes ; 2) Production de Shiga-toxines puis, passage dans le sang et fixation au récepteur Gb3 des cellules endothéliales.

I.2) Epidémiologie

I.2.a) Réservoirs

Les EHEC ont pu être isolés dans le tube digestif de nombreux animaux comme les bovins, les petits ruminants, les porcs, les chevaux, les oies et au sein de la faune sauvage (cerf). Néanmoins, ce sont les ruminants qui sont considérés comme le principal réservoir des EHEC et majoritairement les bovins (Loukiadis 2007). La prévalence varie selon les échantillons et selon la cible recherchée (souche spécifique ou gène *stx*). De ce fait, entre 20 % et 80 % des bovins seraient porteurs de STEC alors que l'on estime à moins de 3 % le portage de la souche O157:H7 (Vernozy-Rozand, Roze 2003). La prévalence des EHEC au sein des troupeaux de l'union européenne a été estimée entre 6,1 % et 16,2 % (Duffy, McCabe 2014) mais elle pourrait probablement être sous-estimée (Ferens, Hovde 2011).

Les EHEC, comme O157:H7 peuvent parfois être associés à de la diarrhée chez le veau nouveau-né (Maes 2010) cependant, les bovins sont dits porteurs sains pour les EHEC. En effet, ils ne possèdent pas le récepteurs Gb3 et ne sont donc pas sensibles aux Stx.

Les EHEC sont présents tout au long du tube digestif des bovins même si cela reste variable entre les animaux (Keen et al. 2010). L'isolement de la souche O157:H7 a été réalisé dans les

différents compartiments du système digestif : cavité buccale, rumen, réseau, feuillet, caillette mais aussi les intestins. La portion du tube digestif privilégiée par les EHEC resterait le colon. En effet, les EHEC sont sensibles au gradient de biotine (vitamine B8) et la faible quantité de cet élément dans le colon est un signal d'activation du LEE. Ainsi, une supplémentation en biotine a montré chez la souris une réduction significative de l'adhésion des EHEC (Woodward, Krekhno, Finlay 2019). Une localisation plus précise au niveau de la jonction recto-anale a été mise en évidence. D'après une étude, les EHEC pourraient se localiser en quantité plus importante au niveau de la jonction recto-anale et de la partie terminale du rectum (Naylor et al. 2003; Zaheer et al. 2017). Cette localisation impacterait l'excrétion de la bactérie par l'animal ainsi que son taux de persistance chez le bovin.

Suite à l'infection, l'excrétion des EHEC par les bovins est intermittente et estimée en moyenne à un mois. La période d'excrétion la plus longue mise en évidence était de 98 jours. L'absence d'excrétion était, elle, comprise entre 28 et 112 jours (Duffy, Burgess, Bolton 2014).

I.2.b) Transmission

En France, chaque année on recense une centaine de SHU sur des enfants de moins de 15 ans (Vernozy-Rozand, Roze 2003). Depuis 2006, différentes épidémies aux EHEC ont été recensées et ont montré des voies de transmission différentes. Ainsi, on en distingue 4 grandes :

- La transmission alimentaire
- La transmission interhumaine
- La transmission via de l'eau contaminée
- La transmission par contact animal

Aux États-Unis, il a été estimé chacune des voies à respectivement : 66 %, 20 %, 12 % et 2 % (Vernozy-Rozand, Roze 2003).

Les bovins excrètent les EHEC dans leurs fèces et ainsi contaminent leur milieu. Les animaux peuvent donc se réinfecter souvent via leur environnement et leurs contacts (contamination oro-fécale). En effet, il a été montré que les STEC peuvent survivre jusqu'à 59 jours dans les fèces (Duffy, Burgess, Bolton 2014), voire un an si les conditions le permettent (Raynaud et al. 2005). Les EHEC sont aussi capables de perdurer plus de 90 jours dans le fumier et jusqu'à 231 jours dans le sol (Duffy, Burgess, Bolton 2014). Les animaux peuvent alors être souillés et les aliments aussi si les mesures et bonnes pratiques d'hygiène ne sont pas appliquées ou si un accident survient. Par exemple, lors de la traite si la mamelle est trop sale, il peut arriver que le lait soit contaminé par des fèces ou souillures. Les produits laitiers non pasteurisés sont une des

principales catégories d'aliments à risque. D'ailleurs, une épidémie en 2005 a incriminé des camemberts au lait cru.

Il en est de même pour le cuir. C'est pourquoi une classification des bovins amenés à l'abattoir est réalisée. Elle permet de séparer les bovins selon leurs degrés de saletés présentes sur le cuir de façon à limiter et éviter la contamination des carcasses comme le montre la figure 5. En France, on distingue 4 catégories de propreté sachant que les animaux de catégorie D (très sale) ne doivent pas être abattus car ils représentent un grand risque de contamination.



Figure 5 : Document d'Interbev récapitulant les classes de propreté des gros bovins pour l'abattage (tiré de (Bastien, Cartier, Lucbert 2006)).

Cette classification est pertinente mais deux catégories seraient suffisantes. En effet, une étude montre que la présence de *E.coli* O157 sur les cuirs et les carcasses n'est pas significativement différente entre les animaux propres et ceux qui sont peu sales ; alors que cette même différence est significative entre les animaux propres et les animaux dits sales (Blagojevic et al. 2012). Toutes ces mesures sont nécessaires car les produits carnés sont les plus à risque et notamment la viande hachée. Elle a souvent été mise en cause lors d'épidémies, car insuffisamment cuite, comme en 2008 aux États-Unis où 99 cas d'infection humaine ont été recensés.

D'autre part, les effluents ou boues peuvent contaminer l'eau. Si celle-ci n'est pas traitée, des infections sont probables et la contamination des végétaux irrigués par cette eau devient alors possible.

La transmission interhumaine reste limitée à des cas particuliers comme dans les crèches, le milieu familial suite à la contamination d'un proche. Enfin, la contamination directe par l'animal se produit généralement sur des fermes pédagogiques comme en Angleterre en 2009 (Brugère et al. 2013).

La figure 6 récapitule les éléments importants de la transmission des EHEC de la fourche à la fourchette.

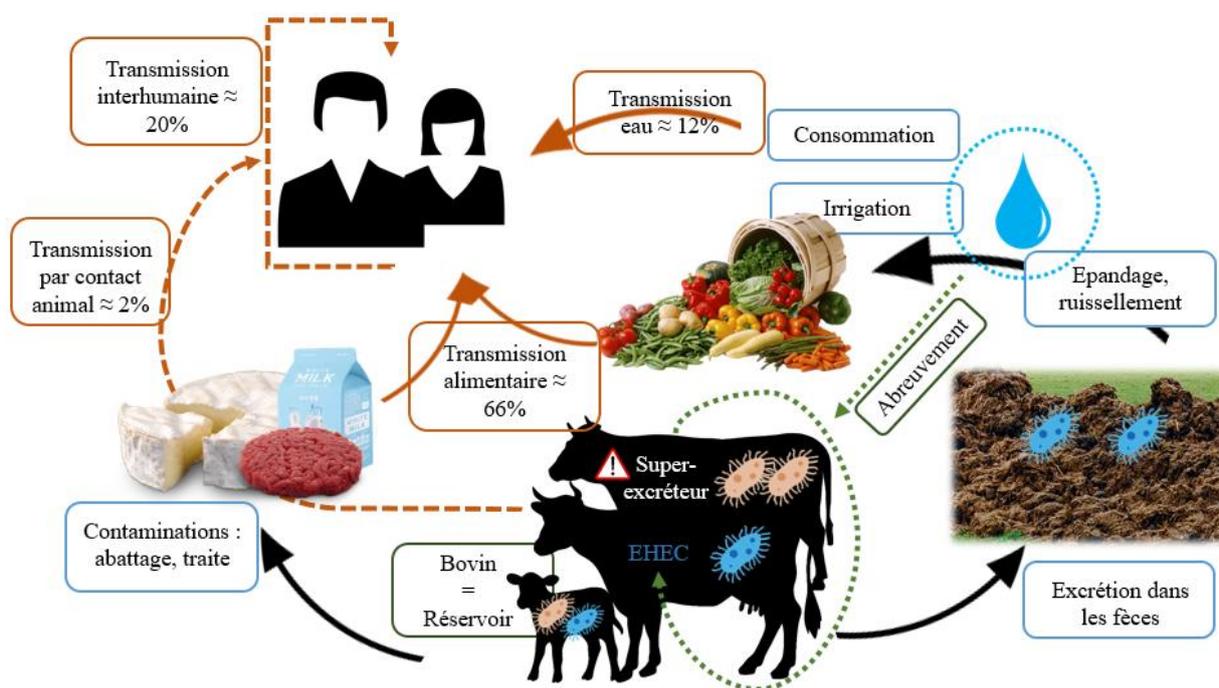


Figure 6 : Schéma des modes de transmission des *Escherichia coli* entéro-hémorragiques (EHEC) (adaptée de ((Brugère et al. 2013)).

I.3) Rôle des ruminants : principaux réservoirs

I.3.a) Phénomène de super-excréteurs

Comme décrit précédemment, l'excrétion des EHEC est transitoire et varie selon les animaux. Certains bovins seraient davantage impliqués dans l'excrétion de la bactérie. Par exemple, une étude a montré que 9 % des bovins seraient responsables de plus de 90 % des excrétions d'EHEC (Duffy, McCabe 2014; Fitzgerald et al. 2019). On parle de super-excréteurs.

Le terme de super-excréteur a été introduit par *Matthews et al* en 2006 puis la définition a été complétée par *Chase topping et al* en 2008. Ainsi, un super-excréteur correspond à un animal

qui excrète plus de 10^4 UFC d'*E.coli* O157:H7 par gramme de fèces (Zaheer et al. 2017). D'autres auteurs précisent que l'excrétion doit être comprise entre 10^3 et 10^4 UFC par gramme de fèces sur une période prolongée (Spencer et al. 2015). Des études de prévalence ont mis en évidence que près de 20 % des bovins d'un troupeau déjà identifié comme excréteur de *E.coli* O157:H7 seraient des super-excréteurs.

D'autre part, le statut de super-excréteur serait aussi influencé par le type de shiga-toxine produit par les EHEC. En effet, une étude en 2019 (Fitzgerald et al. 2019) montre que la synthèse de la shiga-toxine Stx 2a augmente la transmission inter-animale et le nombre d'animaux qui deviennent super-excréteurs. D'ailleurs, la production de la shiga-toxine Stx2a conduit à une excrétion significativement plus importante d'EHEC par des veaux qui sont au contact de super-excréteurs. Le type de shiga-toxine jouerait donc un rôle non négligeable sur la prévalence des EHEC dans les fèces.

Ces super-excréteurs sont significativement responsables d'une plus grande dissémination des EHEC et notamment de la souche O157:H7. Cette dissémination se fait au sein des troupeaux mais aussi lors de transport ou encore à l'abattoir (Duffy, McCabe 2014). D'ailleurs, il a été montré que la présence d'un bovin super-excréteur dans l'aire d'attente à l'abattoir augmentait la présence de carcasses contaminées aux STEC (Jacob, Renter, Nagaraja 2010).

On sait que certains sous-types de shiga-toxines sont plus associés aux super-excréteurs comme la toxine Stx2a (Fitzgerald et al. 2019). L'augmentation du nombre de super-excréteurs est responsable d'un plus grand risque d'infections humaines.

Les super-excréteurs participent au maintien des EHEC au sein des troupeaux de bovins. La définition du super-excréteur ne précise pas d'âge alors quel est le rôle et le statut des veaux vis-à-vis de ces bactéries ?

I.3.b) Rôle des veaux vis-à-vis des EHEC

I.3.b.i) Importance des veaux dans l'excrétion et le maintien des EHEC

La bactérie la plus commune lors de diarrhée ou de septicémie chez le veau est *Escherichia coli* (Kolenda, Burdukiewicz, Schierack 2015). Différentes études ont montré que les veaux sont rapidement exposés aux EHEC mais n'en transportent que peu dans leur tube digestif avant le sevrage (Ferens, Hovde 2011; Laegreid, Elder, Keen 1999). C'est pourquoi, une hypothèse selon laquelle des anticorps, contenus dans le colostrum, joueraient un rôle protecteur contre les pathogènes responsables de lésions A/E, a été étudiée (Woodward, Krekhno, Finlay 2019; Ferens, Hovde 2011). Par exemple, une observation au Danemark a montré que l'excrétion des

EHEC était plus faible chez les veaux de 1 à 4 mois d'âge s'ils avaient consommé le colostrum de leurs mères (Rugbjerg, Nielsen, Andersen 2003).

Cependant, il a été montré que les veaux sont capables d'excréter la souche O157:H7 dans leurs fèces aux mêmes log que les super-excréteurs, soit entre 10^3 et 10^5 UFC par gramme de fèces (Zhao et al. 1995). Mais, cette excrétion se fait majoritairement au moment du sevrage (Caprioli et al. 2005; Rugbjerg, Nielsen, Andersen 2003). En effet, plusieurs études ont évalué l'excrétion et la prévalence des EHEC chez les bovins lors de cette étape particulière chez les ruminants. Par exemple, une expérimentation, conduite en 1999 aux Etats-Unis, a montré que l'excrétion de la souche O157:H7 se faisait principalement au moment du sevrage, avec une prévalence moyenne estimée à 7,4% (Laegreid, Elder, Keen 1999). En 2014, en France, une autre étude montre des résultats similaires. Les données (voir tableau 1) ont montré que la prévalence, des cinq principaux sérotypes d'EHEC, était significativement plus élevée dans les fèces des jeunes bovins et notamment de ceux de race laitière (Bibbal et al. 2015). Cette variation est probablement en lien avec le type de sevrage qui varie selon la race de l'animal. En effet, selon l'espèce et la race, le sevrage peut être précoce ou tardif mais aussi abrupt ou progressif. Par exemple, en filière bovin lait, les veaux sont séparés de leurs mères dès les premières 24 heures et sevrés au bout de deux ou trois mois tandis que les veaux allaitants peuvent être sevrés à partir de six à huit mois (Zhao et al. 2014). Chez les agneaux le sevrage se fait vers un mois en filière laitière et vers deux mois et demi ou plus tard en allaitant (Gagne 2006).

Tableau 1 : Répartition des prévalences des cinq principaux sérotypes selon le type de bovin (résultats tirés de (Bibbal et al. 2015)).

Type d'animaux prélevés	Prévalence des 5 principaux sérotypes O157:H7, O26:H11, O103:H2, O111:H8 et O145:H28
Jeunes laitiers	4,5 %
Jeunes mâles allaitant	2,4 %
Vaches laitières	1,8 %
Vaches allaitantes	1,0 %

Autre exemple, pour finir, il a été évalué que près de 60 % des veaux de 1 à 3 mois portent des STEC dans leur tube digestif contre 20 % des veaux à l'âge d'un an (Mir et al. 2016).

Donc, le sevrage reste un moment clé où l'excrétion et la prévalence des EHEC chez les veaux augmentent (Branchu 2012; Ferens, Hovde 2011). C'est pourquoi il y a un intérêt à documenter l'impact du sevrage sur le portage des EHEC chez les ruminants.

I.3.b.ii) Source des EHEC

On a vu que l'excrétion des EHEC est importante au moment du sevrage par contre, la contamination se fait probablement en amont de celui-ci. Alors à partir de quelles sources les veaux peuvent-ils être exposés aux EHEC ?

Premièrement, il est possible que la contamination des veaux soit due aux mères comme pour l'inoculation du microbiote gastro-intestinal (Laegreid, Elder, Keen 1999). Aussi, lors d'une expérience, réalisée en 2016, ces pathogènes ont été isolés dans les fèces d'environ 60% des veaux de l'essai. Lors de cette expérimentation, les veaux étaient gardés avec leurs mères jusqu'au sevrage à 7-8 mois d'âge (Mir et al. 2016).

Cependant, la proportion d'adultes qui portent des EHEC dans le tube digestif est relativement faible, contrairement à la proportion de jeunes veaux ou génisses contaminées. Par exemple, une analyse a déterminé la prévalence de l'EHEC O157:H7 dans des groupes de différents âges et de plusieurs troupeaux laitiers (Zhao et al. 1995). Cette étude a montré qu'une seule vache sur 662, ce qui correspond à 0,15 %, excréta la bactérie dans ses fèces. A l'inverse cette même bactérie était isolée dans les fèces de 2,3 % des veaux et de 3,0 % des génisses. De même, une analyse, au Japon, a révélé que la prévalence des EHEC au sein des ruminants adultes s'élevait à 10% maximum alors que chez les génisses cette prévalence était comprise entre 32% et 46% (Ferens, Hovde 2011). De plus, dans les élevages laitiers, les veaux sont séparés des mères de façon précoce et il se trouve que ces veaux laitiers sont souvent rapportés comme étant un des principaux réservoirs d'EHEC parmi les bovins (Bibbal et al. 2015).

D'autre part, les jeunes pourraient être contaminés via l'eau ou d'autres éléments de l'environnement (Laegreid, Elder, Keen 1999). Effectivement, les EHEC sont excrétés dans les fèces et se retrouvent dans le milieu des animaux. D'ailleurs, les EHEC ont l'aptitude de perdurer plus ou moins longtemps dans l'environnement selon les conditions. En effet, des observations ont même mis en évidence la capacité de formation de biofilms de façon à augmenter la survie (Segura 2018). C'est le cas de la souche MC₂ de l'*Escherichia coli* entéro-hémorragique O157:H7. Cette souche zoonotique a été reconnue comme étant une souche persistante dans les fermes françaises. Elle peut survivre dans les fèces à l'aide de la mise en place d'un biofilm protecteur lors de températures plus faibles (Segura et al. 2018). Ainsi, le sol et l'environnement des veaux peuvent être des échantillons riches en EHEC (Etcheverría, Padola 2013). De plus, les jeunes sont regroupés et leur comportement de jeu va permettre beaucoup d'interactions entre eux et avec leur environnement.

Enfin, le risque de contamination par les EHEC peut être dû à une source extérieure à l'élevage. Tout comme pour des micro-organismes pathogènes, les mouvements d'animaux, entre les élevages, peuvent être responsables d'importation d'EHEC (Matthews et al. 2006). Les animaux sauvages, eux aussi, peuvent être porteurs de ces bactéries. Ils peuvent soit, venir au contact des ruminants domestiques dans les pâtures soit, contaminer directement les prés. D'ailleurs, il a été montré que les bovins ayant accès à l'extérieur ont plus de risque d'excréter la bactérie *Escherichia coli* O157:H7 tout comme les bovins d'un troupeau qui sont plus fréquemment exposés aux rongeurs ou aux rats laveurs par exemple (Venegas-Vargas et al. 2016).

Ainsi, les EHEC vont coloniser le tube digestif des ruminants. Les veaux jouent un rôle important dans le maintien et l'excrétion de ces pathogènes par le biais du sevrage. Mais alors quelles sont les caractéristiques et changements qui ont lieu lors de cette étape et, quels en sont les impacts concernant les EHEC ?

II. Modifications au-cours du sevrage et impact sur les EHEC

Les mammifères nouveau-nés consomment du lait produit par la mère dès la naissance. Le sevrage correspond au moment où la proportion de lait dans l'alimentation diminue et finit par s'arrêter au profit d'aliments plus solides. Chez les ruminants, cette étape de sevrage est un moment clé dans l'élevage car en plus d'un changement de site de digestion, il s'agit aussi d'un changement de nutriments. En effet, à la naissance et jusqu'au sevrage, l'animal tire son énergie du lait qui est digéré principalement dans la caillette tandis qu'après sevrage, il utilise majoritairement son rumen pour dégrader son aliment et produire de l'énergie à partir de végétaux (Steele et al. 2016). Pour cela, des modifications anatomiques mais aussi physiologiques se mettent en place.

II.1) Passage du monogastrique au poly-gastrique : variations du tube digestif

II.1.a) Modifications anatomiques et impact sur les EHEC

II.1.a.i) Mise en place des pré-estomacs

Contrairement aux monogastriques, les poly-gastriques, comme les ruminants, sont des animaux qui présentent plusieurs compartiments « estomacs » (Voir figure 7).

Ainsi, chez les ruminants tels que les bovins, on trouve trois pré-estomacs : le rumen, le réseau et le feuillet ; et un véritable estomac appelé caillette. On qualifie les trois premières chambres de pré-estomacs car leurs muqueuses sont sèches et non sécrétoires contrairement à la caillette qui est tapissée d'une muqueuse glandulaire sécrétant de l'acide chlorhydrique et des enzymes comme la chymosine.

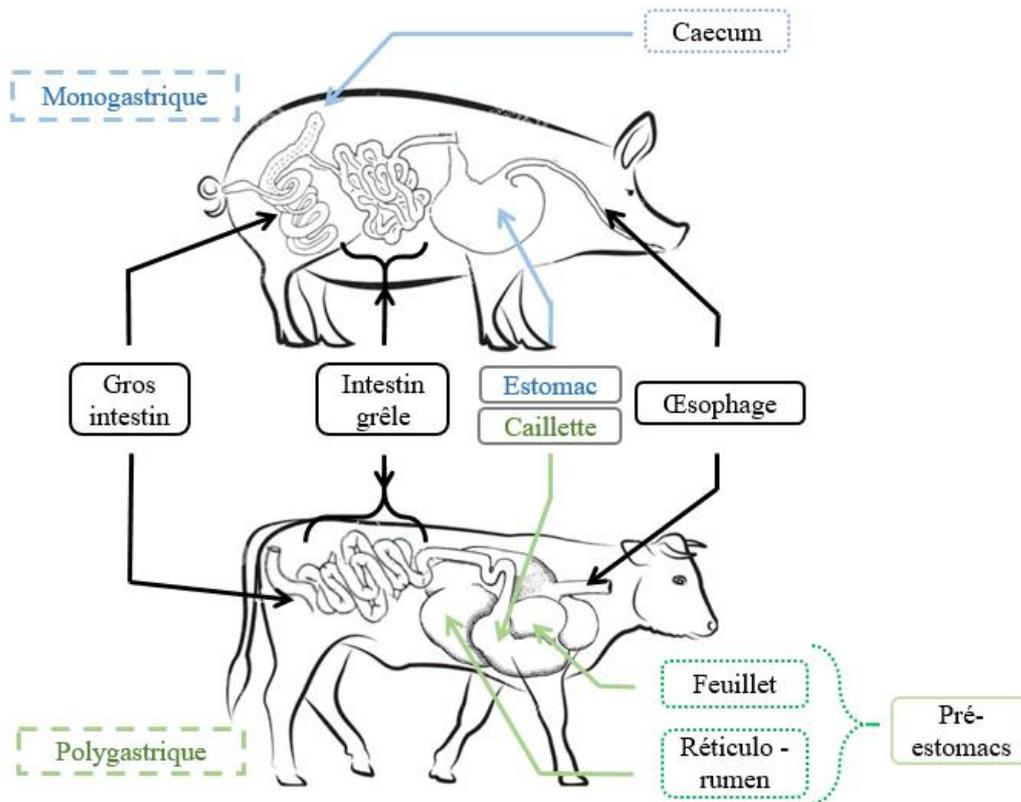


Figure 7 : Illustration de comparaison des tubes digestifs des monogastriques (porc) et des polygastriques (vache) (Source personnelle).

Le tube digestif se poursuit par un intestin grêle d'environ 40 mètres et un gros intestin de 10 mètres (Caillat 2008) (Voir figure 8).

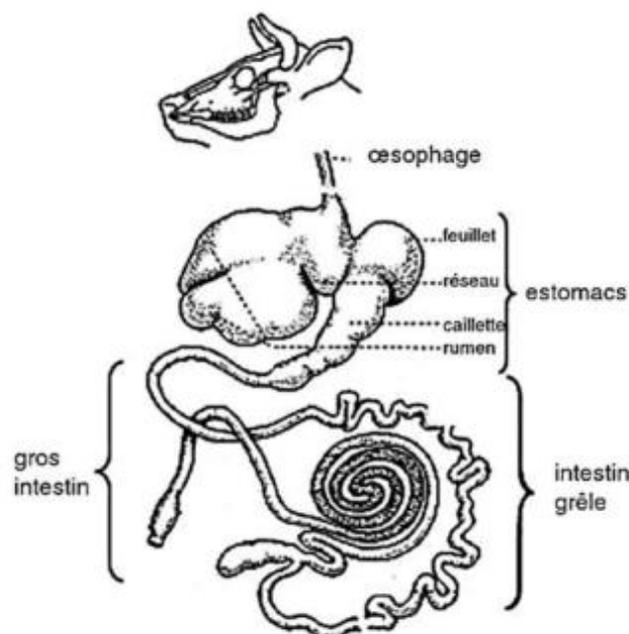


Figure 8 : Illustration de l'anatomie générale du tube digestif des ruminants (d'après (Fonty, Chaucheyras-Durand 2007)).

De la naissance au sevrage, l'alimentation des ruminants évolue tout comme le tube digestif (voir figure 9). A la naissance, le volume de la caillette, de 1,5 litres, est deux fois plus élevé que celui du réticulo-rumen (Kerharo 2017). Le jeune peut donc être assimilé à un monogastrique car la caillette représente au moins 49 % du poids des estomacs (Diao, Zhang, Fu 2019).

L'alimentation solide va influencer le développement des pré-estomacs. Le sevrage qui est la période où la part de concentrés augmente dans la ration a pour but de développer le rumen (Kerharo 2017). Donné en complément du fourrage, le concentré est un aliment riche en énergie et protéines. Il a été montré que chez des veaux nourris uniquement à base de lait, le rumen et sa muqueuse ne se développent pas correctement et ont plutôt tendance à régresser (Diao, Zhang, Fu 2019).

Au cours de la croissance de l'animal, la proportion de la caillette tend à diminuer au profit des pré-estomacs. Ainsi, à 8 semaines d'âge, la caillette ne représente plus que 25 à 37 % du poids des estomacs chez le veau. Ce poids diminuera petit-à-petit jusqu'à atteindre 15 % du poids total des estomacs à partir de 12 semaines (Diao, Zhang, Fu 2019).

Dès 6 à 8 mois le tube digestif a fini son développement (Ribot 1980), le rumen est alors le compartiment le plus important avec un volume de 120 à 200 litres. En effet, au moment du sevrage il représente 70 % du tube digestif alors qu'il n'est que de 30 % chez le veau non sevré (Steele et al. 2016). Les autres estomacs présentent des volumes bien plus faibles : 7 à 12 litres pour le réseau, 9 à 16 litres pour le feuillet et 12 à 20 litres pour la caillette (Rey 2012).

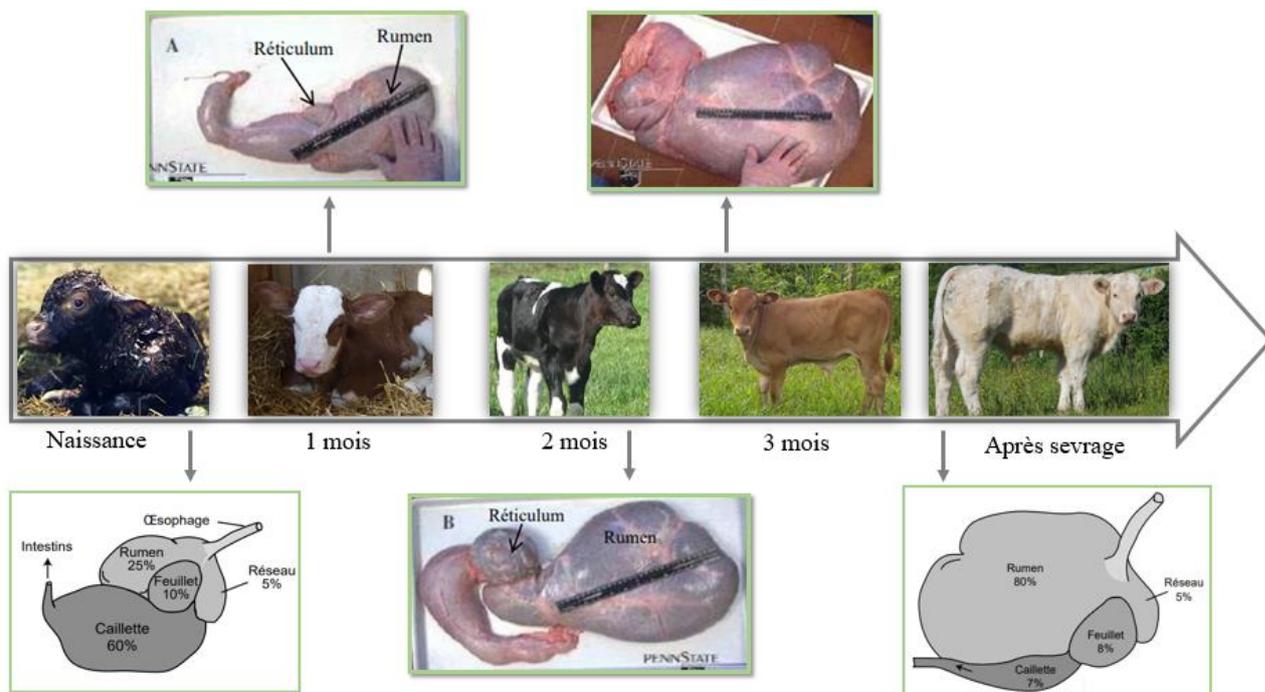


Figure 9 : Frise chronologique du développement des estomacs d'un veau en fonction de l'âge (Adapté de (Rey 2012; Wattiaux [sans date])).

Le développement des pré-estomacs ne se résume pas uniquement à une augmentation de volume. Une modification et un développement des muqueuses ont lieu au contact de l'aliment solide. Les pré-estomacs sont recouverts par un épithélium stratifié et squameux (Steele et al. 2016) qui forme des papilles de façon à augmenter la surface d'échange. Afin de faciliter la vascularisation et la croissance des papilles ruminales, le concentré peut être donné au veau dès deux semaines (Kerharo 2017). Ce développement (Voir figure 10) est essentiel car les pré-estomacs contribuent au métabolisme du ruminant et permettent notamment l'absorption d'acide gras et de minéraux. Ces acides gras volatils (AVG) sont produits par des micro-organismes du rumen lors des fermentations et ils permettent la stimulation du développement des papilles (Rey 2012).

Ces AVG sont considérés comme nocifs pour le développement des EHEC. En effet, il a été montré que la concentration en AVG inhibe le développement de O157:H7 (Segura 2018). D'ailleurs, il a été mis en évidence que le jeûne induirait une sensibilité plus grande des animaux pour le sérotype O157:H7 (Callaway et al. 2009). En effet, lors de jeûne, il y a une diminution des fermentations ce qui induit une baisse des AVG produits. De plus, cette baisse d'AGV est responsable d'une hausse du pH ruminal. Les EHEC pourraient alors mieux se développer dans le rumen.

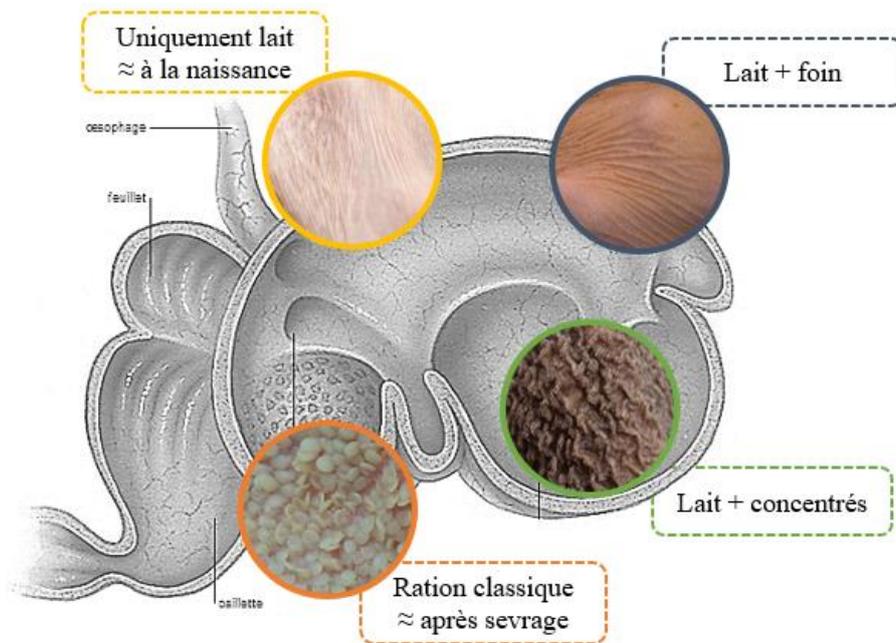


Figure 10 : Illustration du développement des papilles ruminales en fonction de l'alimentation (Adapté de (Villeneuve [sans date])).

Pour autant, en conditions classiques, ces pathogènes ne se développent pas de façon optimale dans le rumen car en plus des AGV, le pH y est acide. Cependant, certaines souches ont mis en place des mécanismes de résistances à l'acidité. Ces mécanismes se traduisent principalement par le recours au glutamate décarboxylase (Nguyen, Sperandio 2012). Lorsque le pH est trop faible pour l'EHEC, comme dans les estomacs, le système de résistance à l'acidité est activé grâce à l'auto-inducteur Acyl-Homosérine-Lactone (AHL) (Pifer, Sperandio 2014). Les auto-inducteurs sont de petites molécules, produites par les bactéries, qui leur permettent de communiquer entre elles et de moduler l'expression de certains gènes (Sansonetti 2009). Certaines études suggèrent que les EHEC seraient capables de détecter les auto-inducteurs des bactéries qui composent le microbiote gastro-intestinal (Pifer, Sperandio 2014) afin de réguler l'expression de leurs gènes tel que le LEE. Dans le rumen, la concentration élevée en AHL permet d'activer le système de résistance et de limiter l'expression du LEE (Pifer, Sperandio 2014). Enfin, il semblerait qu'un contact de courte durée avec un pH acide conduirait à la mise en place de ces mécanismes par des souches normalement considérées comme acido-sensibles (Forano et al. 2013).

Pour finir, la kératinisation des papilles est nécessaire pour permettre une bonne digestion et motricité. Cette dernière ne peut se faire qu'en présence de fibres végétales suffisamment grossières.

D'autre part, le développement du tube digestif ne concerne pas seulement les estomacs mais aussi les intestins.

II.1.a.ii) Intestins et jonction recto-anale

Bien que la principale modification des intestins concerne leurs tailles il apparaît que la muqueuse de l'intestin grêle subit aussi des changements. L'épithélium gastro-intestinal doit répondre à un double enjeu : protéger l'organisme tout en permettant l'absorption des nutriments (Steele et al. 2016). Pour cela, la perméabilité de l'épithélium doit être régulée. A la naissance l'intestin grêle permet l'absorption de grosses molécules telles que les immunoglobulines mais après 24 heures leur absorption n'est plus possible à cause de la fermeture de la barrière intestinale (Quaile 2015). Pourtant, des études ont montré récemment que la perméabilité des intestins *in vivo* augmente lors du sevrage (Meale et al. 2017). D'autre part, les villosités et les cryptes qui forment la muqueuse de l'intestin se développent fortement sous l'effet du colostrum (Meale et al. 2017). Or, ces villosités sont essentielles pour l'absorption des nutriments et il apparaît que les cryptes jouent un rôle important dans la colonisation et la persistance des EHEC dans les intestins.

Au sein du tube gastro-intestinal, chaque organe possède ses propres conditions d'humidité ou d'acidité qui sont plus ou moins favorables au développement de micro-organismes. Par exemple, la concentration en sucres est plus importante dans l'intestin grêle qu'au niveau du gros intestin. Concernant les EHEC, ils sont ingérés et, transitent tout au long du tube digestif. D'ailleurs, on décrit même la présence possible des EHEC au sein de la vésicule biliaire (Zaheer et al. 2017). En revanche, le lieu privilégié reste l'intestin et notamment le colon (Woodward, Krekhno, Finlay 2019).

La distribution géographique des EHEC au sein de l'intestin peut varier selon les individus. Cette géolocalisation pourrait jouer un rôle prépondérant dans l'excrétion fécale de ces pathogènes. Comme expliqué précédemment, certains individus sont des supers-excréteurs. Ces derniers participent à la transmission et au maintien des EHEC au sein des troupeaux. Selon des études, les supers-excréteurs représentent moins de 10 % des bovins, mais sont responsables de 99 % des excréments des EHEC (Chase-Topping et al. 2008). C'est pourquoi, de nombreuses études tentent de déterminer quels sont les facteurs qui conduisent à l'apparition d'un super-excréteur.

L'état de super-excréteur serait en partie dû à la colonisation de la jonction recto-anale par les EHEC (Chase-Topping et al. 2008). Cette jonction se situe dans la partie terminale du tube

digestif et plus précisément entre le colon descendant et le canal anal (Kudva, Dean-Nystrom 2011). D'après une étude, la présence des EHEC à cet endroit permettrait de classer l'animal parmi les supers-excréteurs et serait même un préalable pour que l'animal soit un super-excréteur (Naylor et al. 2003). D'ailleurs, il a été supposé que la prévalence d'excrétion serait liée à cette colonisation (Cobbold et al. 2007). De ce fait, une excrétion importante dans les fèces ne pourrait pas être due uniquement à un passage temporaire des EHEC dans le tube digestif, mais bien à une installation pérenne au sein de la jonction recto-anale des ruminants (Segura 2018; Spencer et al. 2015).

Cette jonction recto-anale est constituée de deux types d'épithélium. Premièrement, vers le colon distal, on trouve un épithélium qui est associé aux follicules, riche en tissus lymphoïde (Kudva, Dean-Nystrom 2011) et qui joue les rôles d'absorption et de sécrétion. Puis, proche du canal anal, la jonction se caractérise par un épithélium pavimenteux stratifié souvent kératinisé qui assure une fonction de protection (Mir et al. 2020; Kudva et al. 2012). Cette zone anatomique reste le premier site de colonisation par les EHEC (Wang et al. 2017; Low et al. 2005). D'ailleurs, il a été montré que ces pathogènes présentent une prédilection pour les zones riches en follicules lymphoïdes (Segura 2018; Naylor et al. 2003) comme cette jonction recto-anale (Zaheer et al. 2017).

D'autre part, les EHEC, comme O157:H7, sont capables de coloniser et de perdurer dans le tube digestif à l'aide de nombreux fimbriae qui permettent l'adhésion et jouent un rôle dans la formation des biofilms (Etcheverría, Padola 2013), comme par exemple au niveau du mucus du colon (Segura 2018). Certains auteurs pensent que la formation de ces biofilms permettrait d'atteindre une grande colonisation et notamment au niveau de la jonction recto-anale (Munns et al. 2015). Ainsi, la dégradation partielle du biofilm induirait un relargage progressif et intermittent de ces pathogènes. Aussi, il a été montré qu'une partie des EHEC pourrait être internalisée au niveau des cellules de la jonction recto-anale (Sheng et al. 2011). Le renouvellement fréquent ascendant, des cellules de surface à partir de celles des cryptes, permettrait alors la présence prolongée des EHEC. Des études ont mis en évidence un maintien du pathogène parfois jusqu'à trois mois (Munns et al. 2015). De nombreuses variations individuelles existent concernant ce statut de super-excréteurs. En effet, trois types ont été caractérisés : les non-persistants dont l'excrétion d'EHEC est inférieure à 14 jours, les semi-persistants pour lesquels l'excrétion est d'environ 30 jours et les persistants lorsque la présence d'EHEC dans les fèces peut être positive pendant plusieurs mois (Wang et al. 2016). Bien que de nombreuses études aient été conduites, le mécanisme de super-excrétion ainsi que la colonisation de la jonction recto-anale restent encore mal compris. De nombreux facteurs

semblent influencer l'adhérence de la bactérie dans cette zone anatomique comme par exemple le microbiote (Wang et al. 2017).

Enfin, pour pouvoir survivre dans les intestins des ruminants, les EHEC doivent avoir une source de carbone utilisable. Il a été montré que les EHEC présentent un attrait particulier pour l'utilisation de l'éthanolamine mais aussi de différents sucres provenant du mucus intestinal. Celle-ci induit les gènes codant pour la production des adhésines mais aussi pour l'activation du LEE (Lustri, Sperandio, Moreira 2017). Ces molécules se retrouvent dans l'intestin suite au renouvellement quotidien de l'épithélium intestinal (Forano et al. 2013). De ce fait, la présence de ces molécules accorde un avantage important pour la pérennité intestinale des EHEC chez les ruminants.

Ainsi, les modifications anatomiques du sevrage permettent une localisation précise des EHEC suite à la colonisation. Il apparaît que cette biogéographie peut influencer la persistance et l'excrétion de ces bactéries. Cependant, le sevrage ne rassemble pas exclusivement des modifications anatomiques. En effet, une fois le tube digestif développé, le ruminant doit mettre en place une particularité physiologique pour pouvoir couvrir ses besoins à partir des végétaux : il s'agit de la rumination.

II.1.b) Modifications physiologiques et impact sur les EHEC

II.1.b.i) Mise en place de la rumination

La digestion rassemble un ensemble de transformations qui permettent à l'organisme d'assimiler les nutriments. Chez les ruminants, la principale source d'énergie est représentée par les AGV qui sont produits dans le réticulo-rumen suite à la rumination (Hagey et al. 2019). La rumination (voir figure 11) se traduit par la régurgitation du bol alimentaire du réticulo-rumen vers la cavité buccale pour y être de nouveau mastiqué (Ribot 1980).

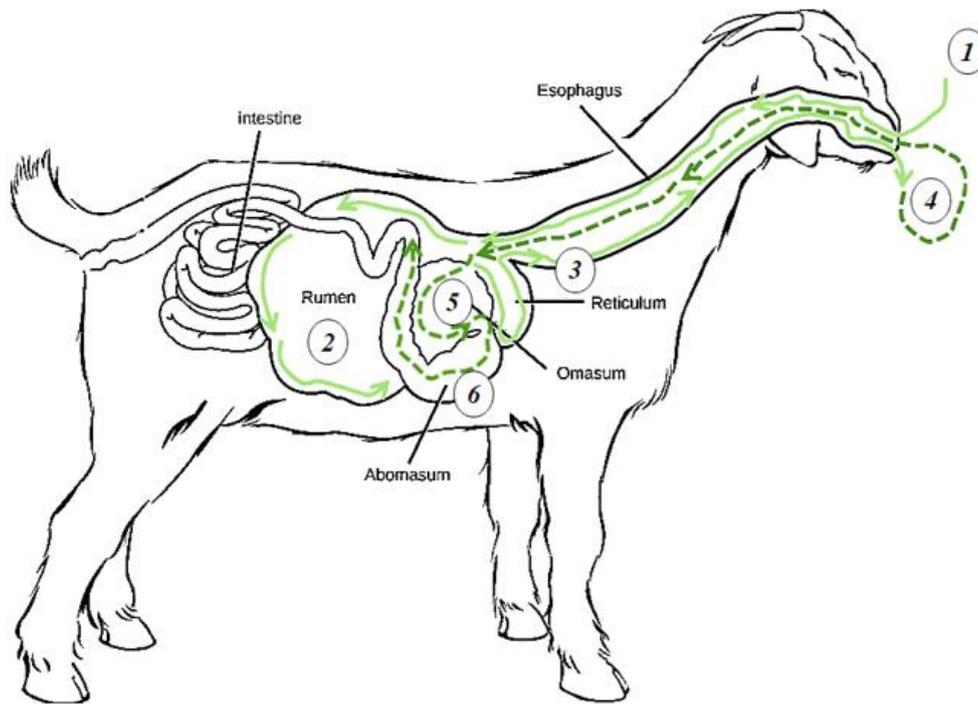


Figure 11 : Illustration de la rumination (Source personnelle). 1) Ingestion des aliments ; 2) Digestion microbienne dans le réticulo-rumen ; 3) Régurgitation des éléments végétaux les plus gros ; 4) Mastication et déglutition ; 5) Passage dans le feuillet du contenu ruminal suffisamment dégradé pour y être « déshydraté » ; 6) Passage dans la caillette et début de digestion chimique

Cette particularité physiologique est une adaptation qui permet aux animaux de réduire le temps passé à brouter (Thivend et al. 1985) mais aussi de valoriser au mieux leur alimentation à base de végétaux. On considère qu'un bovin broute environ 6 heures et rumine près de 6 à 10 heures par jour. Cette étape est essentielle car, comme tous les mammifères, les ruminants ne synthétisent pas d'enzymes capables de dégrader les polymères végétaux contrairement à l'ensemble des micro-organismes que l'on retrouve principalement dans le rumen (Fonty, Chaucheyras-Durand 2007). Cette étape de rumination a donc en partie pour rôle de réduire la taille des fibres et de permettre d'augmenter la surface d'échange entre les végétaux et les micro-organismes.

Suite à la rumination, le transit des aliments se poursuit par une « déshydratation » au niveau du feuillet, avant de rejoindre la caillette où la digestion enzymatique commence. A partir de ce compartiment, la suite de la digestion chez les ruminants est considérée comme étant identique aux monogastriques (Fonty, Chaucheyras-Durand 2007).

Chez les bovins ou encore ovins, la rumination se met progressivement en place grâce à la prise d'aliments solides. Ainsi, le veau est capable de ruminer dès 6 semaines et l'agneau à partir de 7 jours alors que par exemple, le chameau peut ruminer dès la naissance (Ferran 2015). Cette

rumination peut être absente lors de maladie, comme lors d'acidose ruminale mais elle reste présente même s'il n'y a aucune fibre dans la ration car elle fait partie du comportement de ces animaux.

Ainsi, la rumination induit une modification radicale de nutrition. Or, le changement alimentaire qui s'opère peut conduire à une augmentation du risque de contamination par des pathogènes (Chaucheyras-Durand, Durand 2010). Les EHEC peuvent « profiter » de ce moment pour s'installer dans le tube digestif des ruminants.

II.1.b.ii) Evolution de l'alimentation

Selon la race et l'animal, le changement alimentaire du sevrage est plus ou moins brutal. De même, certains aliments sont privilégiés selon le type de production comme par exemple l'ensilage de maïs en production laitière. Le portage ainsi que l'excrétion des EHEC est influencé par cette variation d'alimentation.

Chaque aliment possède ses caractéristiques et est digéré de façon différente par des micro-organismes spécifiques. Par exemple, l'orge induit une diminution de la concentration en AGV dans le rumen des animaux qui le consomment. En effet, cet aliment est plus rapidement fermenté dans le réticulo-rumen, ce qui est responsable de la présence d'une grande quantité d'amidon dans l'intestin grêle. La dégradation de l'amidon va alors entraîner une augmentation du pH des fèces. Cependant, un pH plus acide limite le portage des EHEC chez les ruminants (Branchu 2012). D'ailleurs, il a été montré que l'excrétion de l'EHEC O157:H7 est plus forte chez des animaux qui sont nourris avec de l'orge (Callaway 2010).

L'apport de céréales ou grains, est très fréquent en élevage notamment lors de la lactation, de la finition de bovins à l'engraissement ou encore au moment du sevrage. Dans ce cas, il est parfois possible d'avoir recours aux résidus de grains utilisés en distillerie. Mais cette complémentation est responsable d'une augmentation d'excrétion des EHEC dans les fèces (Callaway 2010).

Le recours à la mélasse n'est pas sans effet non plus (Rugbjerg, Nielsen, Andersen 2003). Cet aliment est riche en sucres. Or, le glucose joue aussi un rôle négatif vis-à-vis du développement des EHEC. En effet, les fortes concentrations en glucose altèrent et empêcheraient l'activation du système de sécrétion de type III contrairement à de faibles concentrations en glucose qui le stimuleraient (Pifer, Sperandio 2014; Woodward, Krekhno, Finlay 2019). Enfin, les EHEC sont incapables d'utiliser l'acide aminé D-sérine comme source de carbone. En présence de ce

dernier, une répression du système de sécrétion de type III ainsi qu'une réduction de l'attachement aux cellules hôtes sont observées (Woodward, Krekhno, Finlay 2019).

D'autre part, la quantité de fibres est plus ou moins importante selon les régimes. L'impact de ces fibres sur la colonisation intestinale, par les EHEC, a été étudié. Chez la souris la quantité en fibres influencerait cette colonisation. En effet, les concentrations en *E.coli* O157:H7 étaient plus importantes chez les souris consommant davantage de fibres (Melton-Celsa 2014). Cependant, les études réalisées chez les ruminants ne fournissent pas forcément la même conclusion. Une alimentation riche en fibres permettrait de diminuer la prévalence des EHEC (Lustri, Sperandio, Moreira 2017). Par exemple, une expérimentation en 2014 a été menée sur 60 veaux pour évaluer l'impact d'une alimentation sèche (à base de soja et arachide) et d'une humide (ensilage de maïs) sur l'excrétion de *E.coli* O157:H7. Ici, l'alimentation dite sèche apporte plus de protéines et de fibres aux animaux que la ration humide. Les résultats ont pourtant montré que l'aliment sec n'influencerait pas l'excrétion du sérotype O157:H7, contrairement à l'alimentation humide qui l'augmenterait (Zhao et al. 2014). De même, il a été montré, en 1998, que l'ensilage de maïs augmenterait la sécrétion d'EHEC alors que le fourrage la réduirait significativement.

Par ailleurs, les changements brutaux d'alimentation influencent aussi l'excrétion des EHEC. Ainsi, le passage d'une alimentation riche en grain à du fourrage réduirait cette excrétion (Callaway et al. 2009). Par exemple, lors d'une étude, une baisse d'excrétion des *E.coli* avait été notifiée lorsque les bovins avaient subi une modification soudaine d'alimentation 5 jours avant d'être envoyés à l'abattoir. Ce changement consistait en un passage d'un régime de 90 % de grains à 100 % de foin. N'ayant pas d'impact négatif sur les carcasses cette méthode de rationnement pouvait être envisagée comme étant un moyen de réduire le risque de contamination (Callaway 2010). Enfin, certains fourrages très lignifiés peuvent diminuer l'excrétion et, in vitro l'inhibition de la croissance du sérotype O157:H7 par des tannins a été montrée (Callaway 2010). Cependant, toutes les études sur l'impact d'un rationnement avec du foin ne conduisent pas à cette même conclusion. Le type de fourrage ainsi que sa qualité pourrait influencer le portage ainsi que l'excrétion des EHEC (Callaway et al. 2009).

Au final, le tube digestif exerce un rôle prépondérant dans la consommation énergétique des animaux. Il utilise près de 20 % de dioxygène et participe à la synthèse d'environ 30 % des synthèses protéiques (Steele et al. 2016). Cependant, malgré un ensemble d'adaptations anatomiques et physiologiques, les ruminants seraient incapables de survivre sans l'ensemble des micro-organismes qui peuple le tube digestif. Ce microbiote aide à la digestion, notamment des fibres (voir figure 12), et participe aussi au maintien de la santé. De plus, il représente la

principale barrière contre l'installation de pathogènes digestifs comme les EHEC (Woodward, Krekhno, Finlay 2019). Or, au moment du sevrage, ce microbiote subit de fortes modifications afin de s'adapter à l'hôte et à son régime alimentaire (Wang et al. 2019). Mais alors d'où provient ce microbiote gastro-intestinal, quelles en sont les principales modifications au cours du sevrage et, quel est l'impact sur les EHEC ?



Figure 12 : Image de microscopie électronique à transmission de digestion de fibres végétales (*) par les bactéries (→) du rumen chez un mouton (tirée de (Thivend et al. 1985)).

II.2) Variations microbiologiques au-cours du sevrage

II.2.a) Inoculation microbienne au début de la vie

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes vivant dans un environnement spécifique. Ce microbiote est très variable et dépendant de plusieurs critères tels que le mode de naissance, l'alimentation infantile et adulte, ou encore l'âge (Woodward, Krekhno, Finlay 2019).

Chez les ruminants on trouve deux grands types de microbiotes digestifs : le ruminal et l'intestinal. Pendant longtemps et même encore aujourd'hui le tube digestif du nouveau-né est considéré comme étant stérile (Forano, Fonty, Chaucheyras-Durand 2010) pourtant, il a été retrouvé chez des veaux, des micro-organismes seulement 20 minutes après la naissance (Meale et al. 2017). Donc il est probable que l'inoculation par les micro-organismes ait lieu dès la mise-bas à partir des micro-organismes du vagin, de la peau, des fèces, ou encore de la salive de la

mère (Steele et al. 2016; Klein-Jöbstl et al. 2019). D’ailleurs, une étude a mis en évidence que les bactéries du tube digestif de la mère pouvaient être isolées au niveau du cordon ombilical, du liquide amniotique ou encore du placenta (Meale et al. 2017).

Le colostrum va constituer le premier repas du nouveau-né. Celui-ci va stimuler le tube digestif et va permettre la mise en place d’un environnement plutôt acide qui sera favorable à l’implantation des micro-organismes (Steele et al. 2016). Le pH du tube digestif peut ainsi progressivement devenir inférieur à 6 (Rey 2012). De ce fait, le tube digestif en développement va être rapidement colonisé par des bactéries, des champignons, des archées (Dias et al. 2018) (voir figure 13). Il a été montré que le microbiote, qui se met en place chez le nouveau-né de façon précoce, dérive d’environ 40 % de la mamelle de la mère et d’environ 30% de l’air ambiant. En revanche, chez des animaux qui ne sont pas allaités le microbiote est fortement composé de micro-organismes issus du vagin de leurs mères (Diao, Zhang, Fu 2019). Cependant, même si l’inoculation du tube digestif du nouveau-né provient des micro-organismes de sa génitrice, le microbiote du veau reste différent de celui de sa mère (Klein-Jöbstl et al. 2019).

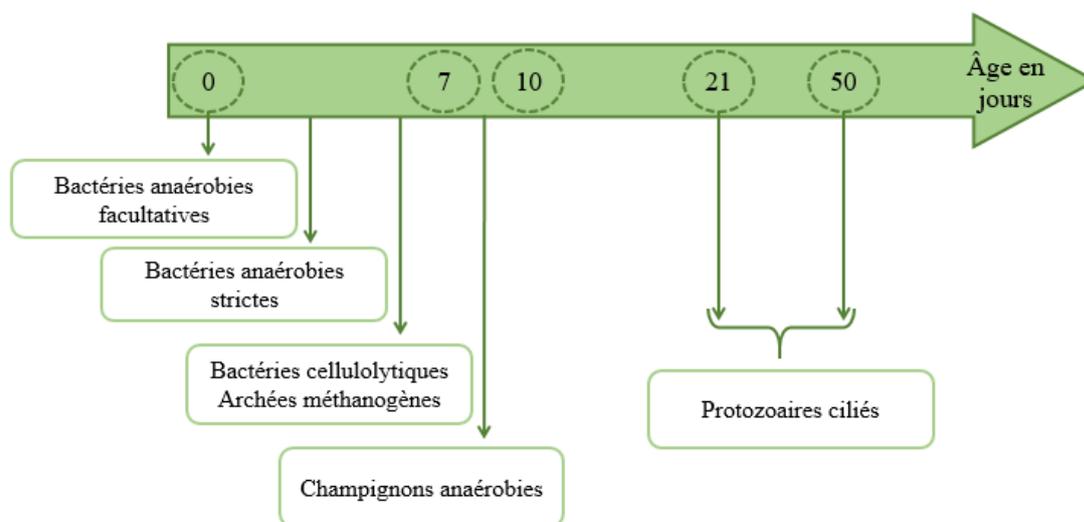


Figure 13 : Frise chronologique de l’implantation des micro-organismes dans le rumen du jeune (Adaptée de (Rey 2012)).

Le microbiote gastro-intestinal est diversifié grâce à la présence de nombreux procaryotes et eucaryotes (Hagey et al. 2019). Les bactéries sont les premiers micro-organismes à s’implanter dans le tube digestif des nouveau-nés ruminants et vont constituer le groupe le plus important et le plus varié du microbiote (Dias et al. 2018; Thivend et al. 1985). Parmi elles, ce sont les aérobies ou anaérobies facultatives qui colonisent, lors des tous premiers jours de vie, le tube

gastro-intestinal (Meale et al. 2017). On retrouve ainsi, chez des veaux de 1 à 3 jours, de nombreuses protéobactéries ou streptocoques (Steele et al. 2016). En effet, il a été mis en évidence dans le méconium, les premières fèces, l'isolement de bactéries appartenant par exemple aux genres : *Citrobacter*, *Lactococcus* (Malmuthuge, Guan 2017). Une autre étude a montré que durant les trois premiers jours de vie les protéobactéries représentaient près de 50% du microbiote de l'animal (Rey 2012). Toutefois, lors des 48 premières heures de vie, le microbiote reste variable chez les veaux (Klein-Jöbstl et al. 2019) et continuera d'évoluer et de se diversifier jusqu'à plusieurs semaines après sevrage (Diao, Zhang, Fu 2019).

II.2.b) Modifications et orientation du microbiote

Progressivement après la naissance, le microbiote évolue pour laisser davantage place aux bactéries anaérobies strictes (Meale et al. 2017). Cette deuxième implantation est fortement influencée par les premiers colonisateurs qui ont façonné un environnement propice à l'installation de nouveaux micro-organismes (Steele et al. 2016; Meale et al. 2017). Ces bactéries anaérobies se multiplient dans le tube digestif et plus particulièrement dans le rumen pendant les trois premières semaines de vie avant de se stabiliser lors de la prise de nourriture solide (Forano, Fonty, Chaucheyras-Durand 2010).

Evidemment, les bactéries lactiques sont présentes dès la première semaine de vie et leur concentration diminuent au cours de la croissance. Parmi elles, on trouve des bactéries appartenant aux genres : *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* ou encore *Enterococcus* (Malmuthuge, Guan 2017). Le colostrum semble favoriser leur implantation, tel un prébiotique, en réduisant notamment l'installation d'*Escherichia coli*. A l'inverse, le sevrage va entraîner une diminution de ces bactéries. En effet, des veaux sevrés plus précocement présentent moins de bactéries lactiques dans leur tube digestif que des veaux sevrés à un âge plus conventionnel (Rey 2012). C'est au niveau de l'intestin grêle que le genre *Lactobacillus* diminue fortement et au niveau du gros intestin pour le genre *Faecalibacterium* (Dias et al. 2018).

En parallèle, un autre groupe bactérien s'installe progressivement dans le tube digestif et jusqu'à l'âge adulte où il représentera la communauté la plus importante ; il s'agit des bactéries cellulolytiques (Kerharo 2017). Présentes dès la première semaine de vie, même si l'aliment solide n'est pas encore consommé, ces bactéries ne sont pourtant pas isolées chez des jeunes qui ne sont pas au contact de ruminants adultes (Forano, Fonty, Chaucheyras-Durand 2010). Au sein du groupe des bactéries cellulolytiques, on trouve trois grands phylums : les

Actinobacteria, les Firmicutes dont le genre *Ruminococcus* et, les Bacteroidetes comprenant les genres *Bacteroides* ou *Prevotella* (voir figure 14).

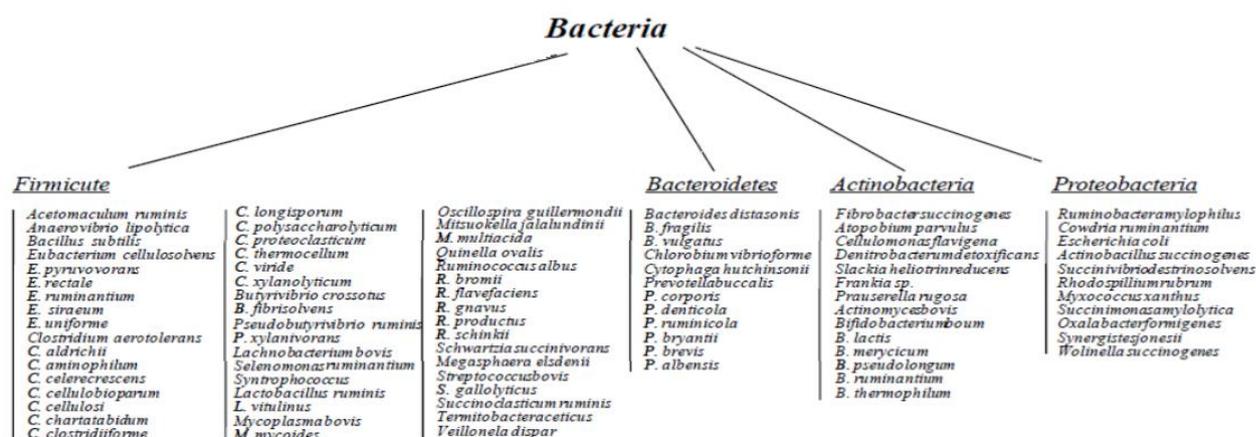


Figure 14 : Classification simplifiée des principaux types bactériens retrouvés au sein du tube digestif des ruminants (Adaptée de (Rey 2012)).

Ainsi, les Firmicutes et les Bacteroidetes se développent fortement dès la première semaine au détriment des protéobactéries (Meale et al. 2017). De nombreuses études montrent que le genre *Bacteroides* du phylum Bacteroidetes est nettement plus présent dans les fèces de veaux non sevrés (Malmuthuge, Guan 2017). On retrouve aussi très rapidement une abondance du phylum Firmicutes (Diao, Zhang, Fu 2019) mais aussi des archées méthanogènes.

Enfin, à partir de dix jours environ les champignons commencent à s'installer dans le tube digestif (Forano, Fonty, Chaucheyras-Durand 2010). Pour finir, ce sont des protozoaires ciliés qui se développent dans le tube gastro-intestinal après trois semaines de vie (Meale et al. 2017).

Le sevrage est responsable du passage d'un microbiote juvénile à un microbiote stable d'un adulte (Rey 2012). En effet, durant les 4 semaines post-sevrage, l'ensemble des Bacteroidetes diminue (Lourenco et al. 2019). A l'inverse, le sevrage conduit à une augmentation des bactéries du phylum Firmicutes (Meale et al. 2017) dont les genres *Bulleidia* ou encore *Ruminococcus* (Dias et al. 2018). Le changement d'alimentation qu'induit le sevrage va modifier le microbiote. En effet, il a été montré que des animaux nourris avec beaucoup de fourrages tels que les ovins présentent davantage de bactéries du genre *Prevotella* du phylum Bacteroidetes au niveau de leurs rumens (Lourenco et al. 2019). De même, l'apport de concentrés favorise le développement de bactéries amylolytiques ou saccharolytiques (Dias et al. 2018).

D'autre part, la mise en place des paramètres physico-chimiques spécifiques aux différents compartiments du tube digestif entraîne une variabilité des microbiotes au sein d'un même

individu. Effectivement, il a été observé une quantité plus importante de micro-organismes dans la partie distale du tube digestif (Rogel-Gaillard 2014) mais une diversification plus grande du microbiote ruminal par rapport à celui du gros intestin qui est relativement homogène (Dias et al. 2018). Aussi, une étude a mis en évidence chez des veaux sevrés et âgés de 28 jours qu'un apport ad-libitum de concentrés est responsable de la présence plus forte de bactéries du genre *Bulleidia* au niveau du jéjunum tandis que dans le côlon c'est le genre *Prevotella* qui prédomine (Dias et al. 2018). De même, au sein du rumen, par exemple, les micro-organismes s'organisent de façon différente entre la paroi et le contenu de l'organe (Thivend et al. 1985). Ainsi, on retrouve principalement des *Escherichia* ou des *Streptococcus* au niveau de la paroi (Kerharo 2017) tandis que ce sont des bactéries du phylum Bacteroidetes qui dominent dans la fraction liquide et des Firmicutes dans la fraction solide du contenu ruminal (Lourenco et al. 2019).

Comme décrit précédemment, les premiers micro-organismes qui colonisent les nouveau-nés sont issus du microbiote vaginal de leur mère (Enders 2015). La composition de ce microbiote reste relativement proche entre les individus puisque l'on trouve des bactéries comme *Escherichia coli*, des *Enterobacteriaceae* ou encore des *Bacteroides sp.* Pour autant, même si la première implantation bactérienne est relativement similaire, le microbiote va varier selon les individus et selon une spécificité hôte-microbiote qui se met en place (Diao, Zhang, Fu 2019). D'ailleurs, il est considéré que la spécificité entre l'hôte et son microbiote conduit à une certaine stabilité du microbiote ruminal dès trois mois d'âge chez l'agneau (Rey 2012) et dès deux mois chez le veau (Steele et al. 2016). Cette relation va cependant être influencée par différents facteurs comme par exemple le logement. Ceci a été mis en évidence par une étude des microbiotes fécaux de vaches laitières dans différentes fermes de la Californie (Hagey et al. 2019). D'autre part, le microbiote est aussi probablement soumis à la génétique des individus. En effet, les microbiotes intestinaux de jumeaux sont malgré leurs différences bien plus proches que ceux de simples frères ou sœurs (Diao, Zhang, Fu 2019).

Enfin, le microbiote est fortement modifié lors de pathologie et d'utilisation d'antibiotique. D'ailleurs, la présence d'un microbiote stable chez un veau permet de prévenir d'infections gastro-intestinales et donc de favoriser le rôle de barrière de l'épithélium digestif (Steele et al. 2016). Le microbiote pourrait aussi être influencé par des probiotiques. Distribués avec l'aliment autour du sevrage, ils pourraient contribuer à la mise en place d'un microbiote favorable au développement du tube digestif et ainsi, aider à la transition alimentaire (Diao, Zhang, Fu 2019). Cependant, même si le sevrage influe sur la composition microbienne du tube digestif, il apparaîtrait qu'une telle utilisation soit inefficace si l'utilisation ne se fait pas directement suite à la naissance (Dias et al. 2018).

Ainsi, le microbiote gastro-intestinal des ruminants est un ensemble de micro-organismes essentiel à leur vie. Non seulement il contribue au développement du tube digestif mais il participe aussi à la digestion, avec l'apport d'énergie via la dégradation des végétaux. Il permet aussi la production de métabolites comme par exemple la vitamine B. Enfin, il joue un rôle dans l'immunité ; c'est le cas par exemple des bactéries de la famille des *Lachnospiraceae* dont la présence dans le gros intestin des caprins est un signe de bonne santé de cet organe (Wang et al. 2019). Cependant, le microbiote des ruminants, peut abriter des agents zoonotiques comme les EHEC. Mais alors quel est l'impact du microbiote au moment du sevrage sur ce type de bactéries ?

II.2.c) Interactions microbiennes

Le sevrage influence la fonction digestive ainsi que les communautés bactériennes (Steele et al. 2016). En effet, il a été montré que la diversité microbienne augmente lorsque l'animal grandit (Dias et al. 2018). Différentes études ont montré que l'abondance ainsi que cette diversité augmentaient au fur et à mesure que la fin de l'intestin se rapproche (Zaheer et al. 2017) et notamment pendant le sevrage (Meale et al. 2017). Tout comme le microbiote gastro-intestinal, la répartition des EHEC varie dans le tube digestif.

Les connaissances récentes sur le microbiote digestif montrent l'impact que des modifications peuvent avoir en termes de santé et de colonisation par des micro-organismes opportunistes, parfois pathogènes (Pifer, Sperandio 2014). La prévalence des EHEC étant variable selon l'âge des animaux, il est facile de penser que le microbiote peut avoir une incidence sur la colonisation et l'excrétion de ces bactéries par les ruminants (Mir et al. 2016).

A l'aide des nouvelles méthodes de séquençage, des études ont permis d'investiguer les microbiotes des animaux selon leur statut vis-à-vis des EHEC. Par exemple, une étude, réalisée en 2017, a analysé les microbiotes de 5 bouvillons super-excréteurs et 5 non excréteurs d'*E.coli* O157:H7 (Zaheer et al. 2017). Pour ce faire, des échantillons de tissus à différents endroits des intestins ainsi que de fèces ont été réalisés dans les 10 minutes qui ont suivies la mort de l'animal à l'abattoir. Les résultats obtenus ont montré que la composition du microbiote variait selon le statut de l'animal. Cependant, malgré des différences, l'ensemble des échantillons fécaux étaient dominés par les genres *Firmicutes* et *Bacteroidetes*. Les principales variations de microbiote entre les super-excréteurs et les non excréteurs se trouvaient au niveau du côlon spiralé. Ainsi, les genres *Ruminococcus* ou *Bacteroidetes* étaient nettement plus présents chez les animaux super-excréteurs. A l'inverse, le genre *Prevotella* se concentrait davantage chez les

animaux non-excréteurs. D'autres études, portant sur plus d'animaux, ont aussi montré que le microbiote des super-excréteurs est plus diversifié (Xu et al. 2014; Mir et al. 2016).

L'installation des EHEC dans le tube digestif des ruminants est la première étape. Cependant, l'excrétion est essentielle pour permettre une dissémination et un maintien des bactéries au sein de leur réservoir. Au moment du sevrage, les veaux jouent un rôle non négligeable dans le cycle des EHEC. Cette étape, riche de transformations anatomiques et physiologiques, induit aussi des changements communautaires qui entraînent du stress. Alors quel en est l'impact sur les EHEC ?

II.3) Sevrage : changement sociaux et stress

Le sevrage ne correspond pas uniquement à un changement alimentaire. En effet, il s'agit aussi d'un changement social car le lien avec la mère est plus ou moins progressivement rompu (Wavreille, Pochet, Bartiaux-thill 2007). De plus, il peut y avoir un changement de lieu comme lors de regroupement de veaux laitiers en centres d'allotement. Il a été mis en évidence que ces modifications sont responsables de stress chez le jeune (Zhao et al. 2014). En effet, lors du sevrage, le taux de cortisol est plus élevé et le rythme circadien modifié (Veissier, Le Neindre, Trillat 1989).

L'objectif d'un sevrage réussi est de limiter ce stress tout en maximisant le développement du tube digestif et le changement alimentaire afin que, le veau couvre ses besoins par la rumination (Kerharo 2017). D'ailleurs, lors d'un sevrage abouti les pertes de gain moyen quotidien (GMQ) sont limitées et l'ingestion est optimisée.

Le stress au sevrage se traduit par des vocalisations, des baisses de productions dues à la réduction de la prise alimentaire, des pathologies liées à une baisse d'immunité (Edrington et al. 2011). Par conséquent, de nombreuses maladies apparaissent au moment du sevrage, telles que les pneumonies.

De plus, des micro-organismes, parfois pathogènes, peuvent proliférer plus facilement, lors du sevrage, au niveau du tube digestif comme par exemple les EHEC (Zhao et al. 2014). En effet, il a été montré que les hormones telles que l'épinéphrine ou la norépinephrine augmentent la virulence des EHEC (Woodward, Krekhno, Finlay 2019). Ces deux hormones sont des catécholamines. Elles sont produites de façon plus importante lors d'un stress chez les mammifères. L'épinéphrine est synthétisée en partie par la médullosurrénale et rejoint le tube digestif via le sang. La norépinephrine est synthétisée localement via le système nerveux

autonome. L'hôte inactive ces hormones par glucuronidation mais le microbiote gastro-intestinal est capable de synthétiser des enzymes capables de rendre l'épinéphrine et la norépinéphrine de nouveau actives. Elles se retrouvent alors dans la lumière digestive et vont favoriser la motilité du tube digestif ou augmenter la production d'acide gastrique par exemple (Moreira et al. 2016).

Pour utiliser ces hormones, les EHEC doivent utiliser des récepteurs adaptés. En effet, il s'agit de récepteurs adrénergiques appelés QseC et QseE (Moreira et al. 2016). Ces récepteurs sont aussi sensibles à un auto-inducteur du quorum sensing (Vlisidou et al. 2004). Le quorum sensing est un système de communication entre les bactéries via des auto-inducteurs (Sansonetti 2009).

D'ailleurs, il a été mis en évidence que les EHEC utilisent ces hormones pour moduler la régulation de leurs gènes de virulence (Moreira et al. 2016). En effet, des études ont montré, in vitro, que la norépinéphrine dopait la synthèse des Shiga-toxines et facilitait l'acquisition du fer par les bactéries (Vlisidou et al. 2004). De même, il a été démontré, in vivo, que ces hormones augmentent de façon directe la croissance des EHEC comme le sérotype O157:H7 (Segura 2018). De plus, la norépinéphrine faciliterait l'adhésion des EHEC à la muqueuse intestinale (Vlisidou et al. 2004), notamment au niveau du cæcum ou de l'iléon (Bansal et al. 2007).

Ainsi, il apparaît clairement que le sevrage favorise l'installation et la persistance des pathogènes comme les EHEC. Cependant, le sevrage est une étape indispensable dans la vie d'un ruminant qui ne peut pas être évitée. Il est donc essentiel de comprendre et de connaître les facteurs de ce sevrage qui peuvent influencer le portage et l'excrétion des EHEC chez les ruminants afin de les prévenir.

Pathogènes pour l'Homme, les EHEC représentent un danger en santé publique qui est responsable de conséquences médicales parfois graves et dramatiques. En plus, les traitements ainsi que les mesures de prévention mises en place induisent un coût pour les pays comme par exemple aux Etats-Unis où il a été estimé que la maladie aux EHEC engendre une dépense de près d'un milliard de dollars chaque année (Callaway 2010).

Ainsi, limiter le portage et l'excrétion des EHEC chez les ruminants permettrait donc de réduire le risque de contamination ainsi que les répercussions économiques néfastes. Pour cela, plusieurs possibilités sont étudiées et envisagées, certaines étant plus ou moins applicables facilement et rapidement notamment, au moment du sevrage qui correspond à la période la plus critique concernant les EHEC.

III. Mesures de prévention contre les EHEC

III.1) Conduite d'élevage

La conduite d'élevage varie selon le type de production, la localisation ainsi que l'éleveur. Elle doit permettre de maintenir le bien-être des animaux mais aussi d'assurer le bon fonctionnement économique de l'élevage. Certains aspects de cette conduite peuvent influencer le portage et l'excrétion des EHEC. C'est le cas par exemple de la densité des animaux. Les veaux sont souvent rassemblés selon leur âge. Parfois ils sont placés en case individuelle mais pour permettre des interactions ils sont souvent mélangés en groupe.

Il a été montré que réduire le nombre d'animaux permet de diminuer la transmission des EHEC et ainsi de diminuer la prévalence dans les fèces du sérotype O157:H7 (Spencer et al. 2015). En effet, il a été montré que le risque de contamination et d'excrétion d'EHEC est augmenté lorsque le nombre de ruminants augmente. Par exemple, une étude en Allemagne montre que ce risque augmenterait de 68 % par bovin supplémentaire au km² (Ferens, Hovde 2011). Des recommandations de densité existent selon le type d'animal et l'âge. De plus, le bâtiment est à prendre en compte car, une trop forte humidité, qui provient de la respiration et des déjections animales, induit une meilleure survie des EHEC (Callaway 2010).

Toujours en termes de bâtiment, il a été montré que le logement des animaux induit des variations du microbiote fécal et donc probablement de l'excrétion des EHEC (Hagey et al. 2019). Différents matériaux peuvent être utilisés comme des matelas, de la paille ou encore du sable et de la sciure. D'ailleurs, des études ont contrôlées l'impact de ces matériaux sur l'excrétion des EHEC. Ainsi, le sable permettrait de réduire la transmission de O157:H7 par rapport à de la sciure. Probablement que la sciure a tendance à davantage garder l'humidité. De même, le nettoyage fréquent des litières permettrait de réduire la survie du sérotype O157:H7 et donc de limiter la transmission des EHEC (Callaway 2010).

Concernant la gestion des lots, il est fortement conseillé de séparer les animaux selon l'âge car les pathologies ne sont pas les mêmes chez le jeune que chez l'adulte. Dans le cas des EHEC, on a vu que les veaux et génisses peuvent en excréter de fortes quantités. Il paraît donc intéressant de séparer l'enclos des génisses du reste du troupeau (Callaway 2010). D'ailleurs, il est fréquent en élevage d'avoir un second site où sont élevées les génisses laitières.

Concernant les veaux de race allaitante, la séparation au moment du sevrage de la mère peut être remise en question car, cette absence physique, couplée à un changement important d'aliment, induit un stress important (Wavreille, Pochet, Bartiaux-thill 2007). En effet, une

étude a montré que la non-séparation des veaux de leurs mères permettait de réduire le stress. Lors de l'étude, un caveçon (voir figure 15) était posé sur le museau du veau de façon à empêcher la tétée. Ce dispositif non douloureux permet au veau de s'alimenter en fourrages et concentrés tout en étant au contact de sa mère. D'ailleurs, le stress maternel a également été réduit lors de cette étude.

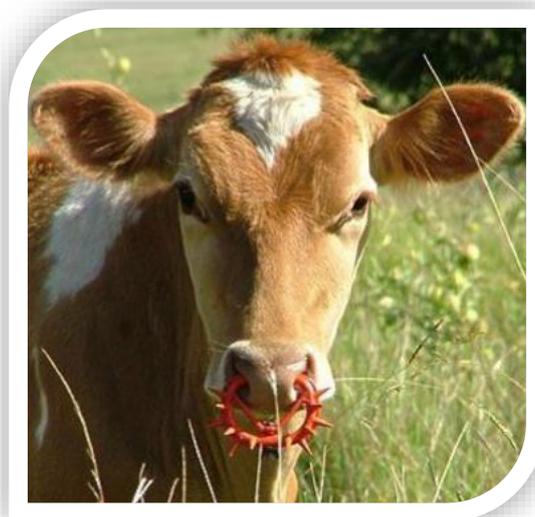


Figure 15 : Image de caveçons utilisés pour les bovins (tirée du site internet : <https://img.xooimage.com/files110/1/3/6/2-52fcfe8.jpg>).

Afin de réduire ce stress, il est conseillé de réaliser tous les traitements ou manipulations (écornage, castrations) au moins un mois avant la date prévue du sevrage.

D'autre part, les transmissions d'EHEC entre cheptel se font principalement par le biais de mouvements d'animaux (Chase-Topping et al. 2008). Mais d'autres espèces peuvent transmettre ces bactéries. Par exemple, il a été estimé que les troupeaux, ayant davantage de contact avec des chiens, présentent une probabilité plus grande d'excréter des STEC (Venegas-Vargas et al. 2016). Le même problème se pose avec la faune sauvage ou le mélange d'espèces d'élevage. Ainsi, si des bovins sont au contact d'ovins, le risque d'excrétion d'EHEC par les bovins est augmenté (Callaway 2010) tout comme si des cochons sont présents sur l'élevage (Duffy, Burgess, Bolton 2014).

De plus, la lutte, contre les nuisibles, fait partie des règles de biosécurité. Dans le cas des EHEC, elle peut faire partie des moyens de prévention car, les mouches ou autres insectes ont été identifiés comme étant capables de transporter ces bactéries d'un élevage à un autre (Callaway 2010).

Enfin, le transport des animaux est une période à risque pour l'excrétion des EHEC probablement en raison du stress qu'il implique. En effet, le risque d'excrétion du sérotype O157:H7 augmente durant les deux semaines qui suivent le déplacement de veaux de 5 à 24 mois d'âge (Rugbjerg, Nielsen, Andersen 2003). De même, il a été constaté qu'un long transport double le risque d'obtenir des STEC sur les peaux à l'abattoir (Duffy, Burgess, Bolton 2014) et la contamination des peaux est fortement corrélée à la contamination des carcasses par *E.coli* O157:H7 (Jacob, Renter, Nagaraja 2010). Le transport des veaux sevrés vers des zones d'engraissement peut donc représenter un facteur de risque.

Les pratiques d'élevage jouent donc un rôle primordial dans le maintien d'EHEC au sein d'un élevage. En effet, celles-ci peuvent entraîner de grandes variations de prévalences des EHEC au sein des différents élevages d'une même région comme le montre une étude de prévalence de l'EHEC O157:H7 dans des fermes écossaises (Matthews et al. 2006). Certains éléments, liés au travail de l'éleveur ou bien au contraire indépendamment de l'Homme, comme la localisation géographique, peuvent faciliter la propagation des EHEC au sein de l'élevage. La gestion des effluents d'élevage apparaît comme essentielle puisque les EHEC s'y retrouvent ou encore, le nettoyage quotidien des mangeoires, par exemple, permet de diminuer le risque d'excrétion (Venegas-Vargas et al. 2016). Effectivement, elles peuvent être souillées par des fèces ou bien par la salive lorsque les animaux ruminent et que des EHEC se retrouvent dans la cavité buccale.

Pour finir, l'eau peut être contaminée. Lors d'un échantillonnage d'abreuvoirs, réalisé dans le Kansas, près de 25 % d'entre eux présentaient le sérotype O157:H7 (Sanderson et al. 2006). Bien qu'il n'ait pas été démontré que l'abreuvement représente un moyen important de transmission des EHEC entre les ruminants (Dawson et al. 2018), une eau de réseau ou un nettoyage fréquent des abreuvoirs peuvent être recommandés.

III.2) Prébiotiques, probiotiques et antimicrobiens

Les prébiotiques sont des aliments non digestibles qui sont utilisés pour promouvoir le développement de certaines bactéries, au sein du colon, dans un but de favoriser la santé (Roberfroid 2007). Un probiotique, quant à lui, est un micro-organisme vivant, qui en quantité appropriée, a un impact bénéfique sur la santé du consommateur (Boclé 2005).

Les deux possibilités sont envisagées et étudiées pour réduire le portage et l'excrétion des EHEC chez les ruminants. En effet, au sein du tube digestif règne un microbiote varié. La présence de ressources limitées implique une compétition importante entre les micro-

organismes. C'est pourquoi, il est envisageable de réduire la présence des EHEC en complétant l'alimentation des animaux ou bien en limitant les nutriments utilisés par ces bactéries (Forano et al. 2013). Par exemple, il a été montré, lors d'une étude, que l'utilisation de probiotiques permettait de lutter contre les EHEC car, seulement 9 % des bovins ayant reçu un probiotique, se révélait être excréteur de STEC contre 17% de ceux qui ne l'ont pas reçu (Venegas-Vargas et al. 2016).

Les probiotiques seraient capables de produire des composés qui limiteraient le développement de pathogènes comme *E.coli* O157:H7 (Etcheverría, Padola 2013). La plupart des probiotiques envisagés contiennent des bactéries lactiques ou des levures comme les *Saccharomyces* (Segura 2018; Forano et al. 2013). D'ailleurs, c'est *Saccharomyces cerevisiae* qui est la plus utilisée comme probiotique chez les ruminants (Chaucheyras-Durand, Durand 2010). En effet, lors de la fermentation, ces levures produisent des résidus qui auraient un impact bénéfique sur le microbiote ruminal ainsi que sur la morphologie du rumen (Diao, Zhang, Fu 2019). Il en est de même avec les bactéries lactiques. Utilisées chez les pré-ruminants, ces probiotiques stabiliseraient le microbiote et, ainsi préviendraient le risque d'installation de pathogènes (Chaucheyras-Durand, Durand 2010). Effectivement, les lactobacilles sont connus pour inhiber le développement des bactéries entériques, telles que les EHEC (Bertin et al. 2017). Par exemple, il a été montré que *Lactobacillus acidophilus* était responsable d'une baisse du portage de l'EHEC O157:H7 (Chaucheyras-Durand, Durand 2010). Parfois, ce sont des mélanges de bactéries qui s'avèrent efficaces contre l'excrétion des EHEC. Par exemple, il a été montré qu'un mélange contenant : *S.faecium*, *L.acidophilus*, *L.casei*, *L.fermentum* et *L.plantarum* permettait de réduire chez des ovins, l'excrétion du sérotype O157:H7 (Callaway 2010).

D'autre part, dans certains cas, les bactéries utilisées en probiotiques produisent des composés antimicrobiens. Par exemple, les souches de *Lactobacillus reuteri* produisent de l'hydroxypropionaldéhyde (HPA) qui serait capable d'inhiber ou de supprimer les EHEC (Bertin et al. 2017). Le recours à d'autres antimicrobiens est possible. Par exemple, une étude a testé l'efficacité de la lactoferrine bovine sur les EHEC chez des veaux expérimentalement contaminés (Kieckens et al. 2015). Cette protéine que l'on retrouve dans le lait de la vache a une action bactéricide car elle séquestre le fer et peut même modifier la membrane externe des bactéries Gram négatives. Lors de l'étude, une administration de lactoferrine sous forme de spray était réalisée quotidiennement par voie rectale chez des veaux de trois mois (Kieckens et al. 2015). Il a été montré que l'excrétion de l'EHEC dans les fèces a cessé après 26 jours de traitement contrairement aux animaux témoins. De plus, il n'y a plus eu d'excrétion d'EHEC dans les fèces des animaux traités jusqu'à leur euthanasie à 61 jours. Ce résultat est intéressant car il semblerait que la lactoferrine pourrait avoir un effet d'élimination des EHEC dans

l'intestin des veaux et il serait potentiellement possible d'y avoir recours au moment du sevrage. D'autres composés antimicrobiens efficaces contre les EHEC sont issus de plantes (Ananda Baskaran, Venkitanarayanan 2014). Par exemple, des composés issus de la cannelle, du girofle ou encore de l'origan ont montré la capacité de réduire l'adhésion des EHEC en limitant l'expression des gènes.

Enfin, l'apport de composés dans la ration peut également jouer un rôle puisque l'alimentation influence l'état des EHEC. Ainsi, l'apport d'algues permettrait de diminuer la prévalence dans les fèces du sérotype O157:H7 (Callaway 2010). Par exemple, des recherches ont mis en évidence que l'ajout de l'algue *Ascophyllum nodosum* permettait de réduire la population de l'EHEC O157:H7 de 25 % dans les fèces et de 35 % sur les cuirs des animaux (Callaway et al. 2009).

Ces prébiotiques et probiotiques doivent encore être étudiés afin de pouvoir bien comprendre leurs actions sur les EHEC et ainsi pouvoir les utiliser chez les veaux au moment du sevrage. Certains résultats sont positifs à la fois en terme de colonisation mais aussi concernant l'excrétion. Toutefois, d'autres possibilités sont approfondies comme par exemple la vaccination.

III.3) Vaccination

Selon certaines études, les EHEC n'induisent pas la maladie chez les ruminants et donc le contact avec ces bactéries n'induit pas d'effet protecteur (Callaway 2010). Pourtant, il a été montré récemment que l'*Escherichia coli* O157:H7 pourrait être responsable d'inflammations et de petites hémorragies qui entraîneraient une réaction immunitaire (Zaheer et al. 2017). Ainsi, les EHEC seraient potentiellement perçus, aussi, comme des pathogènes par les ruminants. D'ailleurs, des vaccins ont été développés comme Etipopix® ou Econiche® (McNeilly et al. 2015). Le premier a été développé aux Etats-Unis par Vaxxinova Us et le second est produit par Bioniche Life science au Canada.

La vaccination représente une des stratégies pour limiter l'excrétion des EHEC (Etcheverría, Padola 2013). En effet, il est évalué que si un vaccin, qui divise par deux l'excrétion des EHEC ; est utilisé alors, l'incidence des cas humains diminuerait de 85 % (Miletic et al. 2017). De plus, la vaccination d'une partie des troupeaux permettrait de réduire la prévalence des EHEC chez tous les animaux des élevages vaccinés (Snedeker, Campbell, Sargeant 2012). Il pourrait donc être envisagé de vacciner les ruminants avant le sevrage.

Pour le moment, on distingue deux grands principes de vaccins : ceux qui ciblent le récepteur de sidérophore ou ceux contenant des extraits d'EHEC comme par exemple des composants du système de sécrétion de type III (Callaway 2010).

Le fer est un élément essentiel au développement bactérien. Or, lorsque celui-ci est en quantité réduite les bactéries doivent s'adapter pour pouvoir le capter. Pour cela, elles sécrètent des sidérophores qui sont des protéines capables de fixer le fer. Sans le récepteur de ces protéines, la bactérie n'est plus capable de transporter le fer et donc meurt. Une étude a montré que le vaccin qui cible le récepteur de ces sidérophores est significativement efficace (Snedeker, Campbell, Sargeant 2012). En effet, avec ce type de vaccin la concentration dans les fèces en EHEC O157:H7 a pu être diminuée de moitié ou réduite de 98 % selon les études (Callaway 2010).

Les autres types de vaccins ciblent des composants particuliers comme les antigènes protéiques de flagelle H7 ou encore l'intimine. Il a été mis en évidence que cette dernière joue un rôle dans la colonisation et le portage des EHEC chez les bovins. En effet, lors d'une étude, des souches d'EHEC capables de produire l'intimine ont colonisé plus facilement et ont pu persister plus longtemps dans le tube digestif des ruminants que des souches privées du gène codant l'intimine (Cornick, Booher, Moon 2002). Ces types de vaccins présentent aussi une certaine efficacité puisqu'il a été montré que la vaccination avec trois injections permettait de réduire de 14 % l'excrétion de *E.coli* O157:H7 (Callaway 2010). Cependant, il apparaîtrait que le nombre d'injections permette d'augmenter la protection. Afin d'augmenter la protection et de réduire le nombre d'injections il peut être envisagé de combiner davantage de protéines sécrétées par les EHEC. Il est parfois utilisé l'EspA qui permet un lien entre la bactérie et la cellule hôte, l'EspB qui est responsable de pores dans la cellule hôte ou encore un extrait du Tir qui est le récepteur de l'intimine. Des études ont montré que la protection contre la souche O157:H7 était significative (McNeilly et al. 2015) et que l'excrétion était diminuée (Potter et al. 2004).

Pour autant, les vaccins n'ont pas encore été totalement adoptés par la filière et ces méthodes ne doivent pas empêcher une bonne conduite et de bonnes pratiques d'hygiène tout au long de la chaîne.

CONCLUSION

Les *Escherichia coli* entéro-hémorragiques représentent un danger sanitaire pour les êtres humains. Ils sont responsables d'une colite hémorragique et parfois d'un syndrome hémolytique et urémique dont les conséquences ne sont pas négligeables. Portés dans le tube digestif des ruminants, sans être responsables de signes cliniques chez eux, ces pathogènes peuvent être transmis à l'Homme surtout via l'alimentation. Tous les animaux ne sont pas porteurs des EHEC de la même façon ; en effet des variations peuvent avoir lieu au cours de la vie de l'animal.

Il apparait que le sevrage est un moment extrêmement critique qui engendre beaucoup de stress à l'animal. Tout d'abord, il implique des changements sociaux et alimentaires fort pour le jeune ruminant. De plus, il entraîne le développement d'un tube digestif immature de monogastrique à un tube digestif mature de poly-gastrique. Puis, il permet la mise en place d'un microbiote qui se compose d'une multitude de micro-organismes essentiels à la digestion et la santé. Dernièrement, le sevrage est une étape clé riche qui doit être bien amorcée par l'éleveur de façon à permettre une bonne production par la suite. C'est à ce moment-là, que beaucoup de ruminants sont sensibles aux EHEC.

L'installation principalement au sein du colon et plus précisément au niveau de la jonction recto-anale ainsi que l'excrétion des EHEC sont fortement augmentées au moment du sevrage. De nombreux facteurs influencent, par la suite, le maintien et l'élimination dans les fèces de ces bactéries. Par exemple, la race mais aussi l'âge ou encore l'alimentation impacte le tube digestif, le microbiote et donc la présence des EHEC.

Afin de lutter contre ces pathogènes, mais aussi de réduire le risque de contaminations, de nombreuses mesures sont indispensables de la fourche à la fourchette. Aussi, des recommandations pour l'élevage, de bonnes pratiques d'hygiène pour la production et la fabrication des aliments ainsi que, des indications de consommation existent déjà. Mais des recherches tentent de trouver d'autres solutions qui permettent d'agir directement sur le réservoir de ces pathogènes en permettant de réduire voire de supprimer l'excrétion dans l'environnement. C'est pourquoi des études sur des probiotiques ou la vaccination sont réalisées et certaines ont déjà montré leur efficacité. Cependant seraient-elles vraiment adoptées dans un contexte de l'élevage, parfois économiquement difficile et où la prévention contre d'autres pathogènes aux conséquences plus directes sur la santé des animaux doit être réalisée ?

AGREMENT SCIENTIFIQUE
En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Laure DAVID, Enseignant-chercheur, de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, directrice de thèse, certifie avoir examiné la thèse de Marion PORTES intitulée « L'impact du sevrage chez les ruminants sur le portage des *Escherichia coli* entéro-hémorragiques » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 25/09/2020
Enseignant-chercheur de l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Docteure Laure DAVID

Vu :
Le Directeur de l'École Nationale
Vétérinaire de Toulouse
M. Pierre SANS



Vu :
Le Président du jury
Professeur Éric OSWALD

Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université Paul Sabatier
M. Jean-Marc BROTO

Professeur Éric OSWALD
Chef de Service
Laboratoire de Bactériologie-Hygiène
Institut Fédératif de Biologie
330 av. de Grande Bretagne - TSA 40031
31059 TOULOUSE CEDEX 9

Le Président de l'Université Paul Sabatier,
par délégation,
Fabienne ALARY
Directrice de la CFVU



Mme Marion PORTES
a été admis(e) sur concours en : 2015
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 06/07/2019
a validé son année d'approfondissement le : 04/06/2020
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.



Université
de Toulouse

BIBLIOGRAPHIE

ALBIHN, A, ERIKSSON, E, WALLEN, C et ASPÁN, A, 2003. Verotoxinogenic *Escherichia coli* (VTEC) O157:H7 – A Nationwide Swedish Survey of Bovine Faeces. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2003. Vol. 44, n° 1, pp. 43-52. DOI 10.1186/1751-0147-44-43.

Alimentation et sevrage des veaux : une approche renouvelée, 2010. *omafra.gov* [en ligne]. [Consulté le 9 juin 2020]. Disponible à l'adresse : <http://www.omafra.gov.on.ca/french/livestock/dairy/facts/strategyacf.htm>

ALLEN, Kevin J., ROGAN, Dragan, FINLAY, B. Brett, POTTER, Andrew A. et ASPER, David J., 2011. Vaccination with type III secreted proteins leads to decreased shedding in calves after experimental infection with *Escherichia coli* O157. *Canadian Journal of Veterinary Research*. avril 2011. Vol. 75, n° 2, pp. 98-105.

ANANDA BASKARAN, Sangeetha et VENKITANARAYANAN, Kumar, 2014. Plant-Derived Antimicrobials Reduce *E. coli* O157:H7 Virulence Factors Critical for Colonization in Cattle Gastrointestinal Tract In Vitro. *BioMed Research International* [en ligne]. 2014. Vol. 2014. [Consulté le 10 juillet 2020]. DOI 10.1155/2014/212395. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090510/>

BANSAL, Tarun, ENGLERT, Derek, LEE, Jintae, HEGDE, Manjunath, WOOD, Thomas K. et JAYARAMAN, Arul, 2007. Differential Effects of Epinephrine, Norepinephrine, and Indole on *Escherichia coli* O157:H7 Chemotaxis, Colonization, and Gene Expression. *Infection and Immunity*. septembre 2007. Vol. 75, n° 9, pp. 4597-4607. DOI 10.1128/IAI.00630-07.

BARON, Sandrine, BENREKASSA, Judith, CALAVES, Didier, DE VALK, Henriette, DELORME, Catherine, GOUFFÉ-BENADIBA, Laeticia, HENRY, Valérie, MARCÉ, Clara, SANTOLINI, Julien et VAILLANT, Véronique, 2012. Hors série: *Risques microbiologiques alimentaires dans les produits d'origine animale : surveillance et évaluation*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. In VS.

BASTIEN, Didier, CARTIER, Philippe et LUCBERT, Jacques, 2006. *Grille de notation de la propreté des gros bovins*. 2006.

BELLE, Ezhvin, 2017. *Développement d'un modèle pour comprendre et maîtriser le portage des Escherichia coli entérohémorragiques (EHEC) chez le bovin*. Thèse d'exercice. Médecine vétérinaire. Toulouse : Paul-Sabatier.

BERTIN, Yolande, HABOUZIT, Chloé, DUNIÈRE, Lysiane, LAURIER, Marie, DURAND, Alexandra, DUCHEZ, David, SEGURA, Audrey, THÉVENOT-SERGEANT, Delphine, BARUZZI, Federico, CHAUCHEYRAS-DURAND, Frédérique et FORANO, Evelyne, 2017. Lactobacillus reuteri supprime *E. coli* O157:H7 in bovine ruminal fluid: Toward a pre-slaughter strategy to improve food safety? *PLoS ONE* [en ligne]. 1 novembre 2017. Vol. 12, n° 11. [Consulté le 20 juillet 2020]. DOI 10.1371/journal.pone.0187229. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5665532/>

BIBBAL, Delphine, AUVRAY, Frédérique, KEROUREDAN, M, PEYTAVIN, C, FERRE, F, CARTIER, P, OSWALD, Eric, GAY, E, LOUKIADIS, E et BRUGÈRE, Hubert, 2012. Prévalence des *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC) o157:H7, O26:H11, O103:H2, O145:H28 et O111:H8 dans le troupeau bovin en France. In : *3R* [en ligne]. 2012. pp. 107-110. [Consulté le 30 avril 2020]. Disponible à l'adresse : http://www.journees3r.fr/IMG/pdf/Texte_2_securite_des_aliments_D-Bibbal.pdf

BIBBAL, Delphine, LOUKIADIS, Estelle, KÉROURÉDAN, Monique, FERRÉ, Franck, DILASSER, Françoise, PEYTAVIN DE GARAM, Carine, CARTIER, Philippe, OSWALD, Eric, GAY, Emilie, AUVRAY, Frédéric et BRUGÈRE, Hubert, 2015. Prevalence of Carriage of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Serotypes O157:H7, O26:H11, O103:H2, O111:H8, and O145:H28 among Slaughtered Adult Cattle in France. *Applied and Environmental Microbiology*. février 2015. Vol. 81, n° 4, pp. 1397-1405. DOI 10.1128/AEM.03315-14.

BIENVENU, Julie, 2018. Qu'est-ce qu'on mange en France ? Votre assiette décortiquée. *Le Monde.fr* [en ligne]. 20 décembre 2018. [Consulté le 2 juillet 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.lemonde.fr/planete/article/2018/12/20/qu-est-ce-qu-on-mange-l-assiette-des-francais-decortiquee_5400180_3244.html

BLAGOJEVIC, B., ANTIC, D., DUCIC, M. et BUNCIC, S., 2012. Visual cleanliness scores of cattle at slaughter and microbial loads on the hides and the carcasses. *Veterinary Record*. 2 juin 2012. Vol. 170, n° 22, pp. 563-563. DOI 10.1136/vr.100477.

BOCLÉ, Jean-Christophe, 2005. Coordination scientifique /Scientific coordination. *Anses*. février 2005. pp. 128.

BONANNO, Ludivine, 2015. *Rôle des phages Stx dans la diversité des souches d'Escherichia coli producteurs de Shiga-toxine (STEC) O26: H11 isolées de produits alimentaires: étude du polymorphisme et de la mobilité des gènes stx*. Alimentation et nutrition. Paris : Paris -Est.

BRANCHU, Priscilla, 2012. *Pathogénicité des Escherichia coli entérohémorragiques: identification de voies de régulation contrôlant la mobilité, la formation de biofilm et le locus d'effacement des entérocytes*. Sciences agricoles. Clermont-Ferrand II : Blaise Pascal.

BRIAND, Pascale, 2008. 2008-SA-0122: *Avis de l'agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif aux souches d'Escherichia coli productrices de shigatoxines considérées comme pathogènes pour l'homme* [en ligne]. Maison-Alfort : Afssa. [Consulté le 13 mai 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2008sa0122.pdf>

BROUILLARD, Denis, 2003. *Sevrer en douceur* [en ligne]. septembre 2003. Direction régionale de la chaudière-appalaches. [Consulté le 9 juin 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.agrireseau.net/bovinsboucherie/documents/SEVRER%20EN%20DOUCEUR%2010ok.pdf>

BRUGÈRE, Hubert, AUVRAY, Frédérique, MARIANI-KURKDJIAN, P, KING, L.A et LOUKIADIS, E, 2013. *E.coli producteurs de shigatoxines (STEC) : définitions, virulence et propriétés des souches entérohémorragiques (EHEC)*. In : *feuillet de biologie* [en ligne]. pp. 79-86. [Consulté le 23 avril 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.revuebibiologique.fr/images/Infos_bio/E_COLI_INFOBIO_311.pdf

BURCELIN, Rémy, ZITVOGEL, Laurence, FOND, Guillaume et SOKOL, Harry, 2016. Microbiote intestinal (flore intestinale). *Inserm - La science pour la santé* [en ligne]. février 2016. [Consulté le 2 juillet 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

CAILLAT, Laetitia, 2008. *La chirurgie de l'intestin du veau et de la vache*. Thèse d'exercice. Médecine vétérinaire. Créteil : Faculté de médecine.

CALLAWAY, Todd R, CARR, M A, EDRINGTON, T S, ANDERSON, Robin C et NISBET, David J, 2009. Diet, *Escherichia coli* O157:H7, and Cattle: A Review After 10 Years. . 2009. pp. 14.

- CALLAWAY, Todd R, 2010. Pre-Harvest Control of E. coli O157:H7. . 2010. pp. 24.
- CAPRIOLI, Alfredo, MORABITO, Stefano, BRUGÈRE, Hubert et OSWALD, Eric, 2005. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Veterinary Research*. mai 2005. Vol. 36, n° 3, pp. 289-311. DOI 10.1051/vetres:2005002.
- CHASE-TOPPING, Margo, GALLY, David, LOW, Chris, MATTHEWS, Louise et WOOLHOUSE, Mark, 2008. Super-Shedding and the Link Between Human Infection and Livestock Carriage of *Escherichia Coli* O157. *Nature reviews. Microbiology*. décembre 2008. Vol. 6, n° 12, pp. 904-912. DOI 10.1038/nrmicro2029.
- CHAUCHEYRAS-DURAND, F. et DURAND, H., 2010. Probiotics in animal nutrition and health. *Beneficial Microbes*. 1 mars 2010. Vol. 1, n° 1, pp. 3-9. DOI 10.3920/BM2008.1002.
- COBBAUT, K., BERKVENS, D., HOUF, K., DE DEKEN, R. et DE ZUTTER, L., 2009. *Escherichia coli* O157 Prevalence in Different Cattle Farm Types and Identification of Potential Risk Factors. *Journal of Food Protection*. 1 septembre 2009. Vol. 72, n° 9, pp. 1848-1853. DOI 10.4315/0362-028X-72.9.1848.
- COBBOLD, Rowland N., HANCOCK, Dale D., RICE, Daniel H., BERG, Janice, STILBORN, Robert, HOVDE, Carolyn J. et BESSER, Thomas E., 2007. Rectoanal Junction Colonization of Feedlot Cattle by *Escherichia coli* O157:H7 and Its Association with Supershedders and Excretion Dynamics. *Applied and Environmental Microbiology*. mars 2007. Vol. 73, n° 5, pp. 1563-1568. DOI 10.1128/AEM.01742-06.
- Comment limiter les risques sanitaires lors de l'abattage?*, 2019. [en ligne]. Interbev. [Consulté le 1 mai 2020]. Disponible à l'adresse : http://www.interbev-normandie.fr/_medias/NORM/documents/190110_-_interbev_risques_sanitaires.pdf
- CORDONNIER, Charlotte, 2015. *Survie et pathogénicité des EHEC dans l'environnement digestif: Interactions avec le microbiote et l'épithélium intestinal: Influence de l'administration de levures probiotiques*. Médecine humaine et pathologie. Clermont-Ferrand I : d'Auvergne.
- CORNICK, Nancy A., BOOHER, Sheridan L. et MOON, Harley W., 2002. Intimin Facilitates Colonization by *Escherichia coli* O157:H7 in Adult Ruminants. *Infection and Immunity*. mai 2002. Vol. 70, n° 5, pp. 2704-2707. DOI 10.1128/IAI.70.5.2704-2707.2002.
- DAWSON, Daniel E., KEUNG, Jocelyn H., NAPOLES, Monica G., VELLA, Michael R., CHEN, Shi, SANDERSON, Michael W. et LANZAS, Cristina, 2018. Investigating behavioral drivers of seasonal Shiga-Toxigenic *Escherichia Coli* (STEC) patterns in grazing cattle using an agent-based model. *PLOS ONE*. 10 octobre 2018. Vol. 13, n° 10, pp. e0205418. DOI 10.1371/journal.pone.0205418.
- DEMOULIN, Sylvie, [sans date]. Elevage des génisses de 0 à 6 mois : une conduite de précision pour gagner du temps et de l'argent | FIDOCL Conseil Elevage. [en ligne]. [Consulté le 25 mai 2020]. Disponible à l'adresse : <http://www.fidocl.fr/content/elevage-des-genisses-de-0-6-mois-une-conduite-de-precision-pour-gagner-du-temps-et-de>
- Details - Public Health Image Library(PHIL), [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 6 mai 2020]. Disponible à l'adresse : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=10068>

DEWELL, G. A., SIMPSON, C. A., DEWELL, R. D., HYATT, D. R., BELK, K. E., SCANGA, J. A., MORLEY, P. S., GRANDIN, T., SMITH, G. C., DARGATZ, D. A., WAGNER, B. A. et SALMAN, M. D., 2008. Impact of Transportation and Lairage on Hide Contamination with *Escherichia coli* O157 in Finished Beef Cattle. *Journal of Food Protection*. 1 juin 2008. Vol. 71, n° 6, pp. 1114-1118. DOI 10.4315/0362-028X-71.6.1114.

DIAO, Qiyu, ZHANG, Rong et FU, Tong, 2019. Review of Strategies to Promote Rumen Development in Calves. *Animals : an Open Access Journal from MDPI* [en ligne]. 26 juillet 2019. Vol. 9, n° 8. [Consulté le 25 mai 2020]. DOI 10.3390/ani9080490. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720602/>

DIAS, Juliana, MARCONDES, Marcos Inácio, MOTTA DE SOUZA, Shirley, CARDOSO DA MATA E SILVA, Barbara, FONTES NORONHA, Melline, TASSINARI RESENDE, Rafael, MACHADO, Fernanda Samarini, CUQUETTO MANTOVANI, Hilário, DILL-MCFARLAND, Kimberly A. et SUEN, Garret, 2018. Bacterial Community Dynamics across the Gastrointestinal Tracts of Dairy Calves during Preweaning Development. *Applied and Environmental Microbiology* [en ligne]. 16 avril 2018. Vol. 84, n° 9. [Consulté le 16 juin 2020]. DOI 10.1128/AEM.02675-17. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5930334/>

DUFFY, Geraldine, BURGESS, Catherine M. et BOLTON, Declan J., 2014. A review of factors that affect transmission and survival of verocytotoxigenic *Escherichia coli* in the European farm to fork beef chain. *Meat Science*. juillet 2014. Vol. 97, n° 3, pp. 375-383. DOI 10.1016/j.meatsci.2014.01.009.

DUFFY, Geraldine et MCCABE, Evonne, 2014. Veterinary Public Health Approach to Managing Pathogenic Verocytotoxigenic *Escherichia coli* in the Agri-Food Chain. *Microbiology Spectrum* [en ligne]. 3 octobre 2014. Vol. 2, n° 5. [Consulté le 28 avril 2020]. DOI 10.1128/microbiolspec.EHEC-0023-2013. Disponible à l'adresse : <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.EHEC-0023-2013>

EDRINGTON, Tom S., CARTER, Boone H., FARROW, Russell L., ISLAS, Alfonso, HAGEVOORT, G. Robert, FRIEND, Ted H., CALLAWAY, Todd R., ANDERSON, Robin C. et NISBET, David J., 2011. Influence of Weaning on Fecal Shedding of Pathogenic Bacteria in Dairy Calves. *Foodborne Pathogens and Disease*. mars 2011. Vol. 8, n° 3, pp. 395-401. DOI 10.1089/fpd.2010.0686.

ENDERS, giulia, 2015. *Le charme discret de l'intestin*. Actes Sud. ISBN 978-2-330-04881-5.

Escherichia coli (E. coli), 2018. [en ligne]. [Consulté le 28 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>

ETCHEVERRÍA, Analía Inés et PADOLA, Nora Lía, 2013. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Virulence*. 1 juillet 2013. Vol. 4, n° 5, pp. 366-372. DOI 10.4161/viru.24642.

FERENS, Witold A. et HOVDE, Carolyn J., 2011. *Escherichia coli* O157:H7: Animal Reservoir and Sources of Human Infection. *Foodborne Pathogens and Disease*. avril 2011. Vol. 8, n° 4, pp. 465-487. DOI 10.1089/fpd.2010.0673.

FERRAN, Aude, 2015. La rumination. [en ligne]. ENVIT. 2015. [Consulté le 11 juin 2020]. Disponible à l'adresse : <http://physiologie.envit.fr/wp-content/uploads/2007/11/rumination.pdf>

FITZGERALD, Stephen F., BECKETT, Amy E., PALAREA-ALBALADEJO, Javier, MCATEER, Sean, SHAABAN, Sharif, MORGAN, Jason, AHMAD, Nur Indah, YOUNG, Rachel, MABBOTT, Neil A., MORRISON, Liam, BONO, James L., GALLY, David L. et MCNEILLY, Tom N., 2019. Shiga toxin sub-type 2a increases the efficiency of Escherichia coli O157 transmission between animals and restricts epithelial regeneration in bovine enteroids. *PLoS pathogens*. 2019. Vol. 15, n° 10, pp. e1008003. DOI 10.1371/journal.ppat.1008003.

FONTY, G et CHAUCHEYRAS-DURAND, F, 2007. Les communautés microbiennes du tube digestif des mammifères : Diversité et structure. In : *Les écosystèmes digestifs*. Paris. pp. 71-126. Tec&Doc Lavoisier.

FORANO, Evelyne, CHAUCHEYRAS-DURAND, Frédérique, BERTIN, Yolande et MARTIN, Christine, 2013. Portage des Escherichia coli entérohémorragiques par les ruminants et effet de probiotiques. *Biologie Aujourd'hui*. 2013. Vol. 207, n° 4, pp. 261-267. DOI 10.1051/jbio/2013023.

FORANO, Evelyne, FONTY, Gérard et CHAUCHEYRAS-DURAND, Frédérique, 2010. Structuration de l'écosystème ruminal chez le nouveau-né : Influence de facteurs écologiques. *Les bulletins GTV*. 2010. N° 52, pp. 21-27.

FOURNET, Nelly, LAURENT, Edith, JONES, Gabrielle, JOURDAN DA SILVA, Nathalie, TOURDJMAN, Mathieu, CHEREAU, Fanny, NISAVANH, Athinna et DE VALK, Henriette, 2019. Surveillance des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC). Données de la déclaration obligatoire, 2018. *Le point épidémio*. janvier 2019. pp. 12.

FOURNIER, Alain, 1999. Fiches techniques : Pour un sevrage à cinq semaines. *Agrireseau* [en ligne]. 1999. [Consulté le 9 juin 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.agrireseau.net/bovinslaitiers/Documents/bov10.pdf>

GAGNE, Jean-luc, 2006. *Le sevrage des agneaux* [en ligne]. 2006. SnGTV. [Consulté le 9 juin 2020]. Disponible à l'adresse : <http://ovine.sngtv.pagesperso-orange.fr/Sevrage%20agneaux.pdf>

GARNIER, Dr Arnaud, 2015. Le syndrome hémolytique et urémique typique. *DESC « Pathologie infectieuse et tropicale »*. Paris. 16 avril 2015.

GOUALI, Malika et WEILL, François-Xavier, 2013. Les Escherichia coli entérohémorragiques : des entérobactéries d'actualité. *La Presse Médicale*. janvier 2013. Vol. 42, n° 1, pp. 68-75. DOI 10.1016/j.lpm.2012.10.010.

GUNN, G.J., MCKENDRICK, I.J., TERNENT, H.E., THOMSON-CARTER, F., FOSTER, G. et SYNGE, B.A., 2007. An investigation of factors associated with the prevalence of verocytotoxin producing Escherichia coli O157 shedding in Scottish beef cattle. *The Veterinary Journal*. novembre 2007. Vol. 174, n° 3, pp. 554-564. DOI 10.1016/j.tvjl.2007.08.024.

HAGEY, Jill V., BHATNAGAR, Srijak, HEGUY, Jennifer M., KARLE, Betsy M., PRICE, Patricia L., MEYER, Deanne et MAGA, Elizabeth A., 2019. Fecal Microbial Communities in a Large Representative Cohort of California Dairy Cows. *Frontiers in Microbiology* [en ligne]. 16 mai 2019. Vol. 10. [Consulté le 15 juin 2020]. DOI 10.3389/fmicb.2019.01093. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6532609/>

I. Rappels sur l'anatomie du tube digestif des ruminants et l'utilisation digestive des fourrages pauvres, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 10 juin 2020]. Disponible à l'adresse : <http://www.fao.org/3/w4988f/w4988f03.htm#TopOfPage>

JACOB, M. E., RENTER, D. G. et NAGARAJA, T. G., 2010. Animal- and Truckload-Level Associations between *Escherichia coli* O157:H7 in Feces and on Hides at Harvest and Contamination of Preevisceration Beef Carcasses†. *Journal of Food Protection*. 1 juin 2010. Vol. 73, n° 6, pp. 1030-1037. DOI 10.4315/0362-028X-73.6.1030.

JAMI, Elie, ISRAEL, Adi, KOTSER, Assaf et MIZRAHI, Itzhak, 2013. Exploring the bovine rumen bacterial community from birth to adulthood. *The ISME Journal*. juin 2013. Vol. 7, n° 6, pp. 1069-1079. DOI 10.1038/ismej.2013.2.

JONES, Gabrielle, MARIANI-KURKDJIAN, Patricia, LEFEVRE, Sophie, WEILL, François-Xavier, BRUYAND, Mathias, SILVA, Nathalie Jourdan-Da, NISAVANH, Athinna, MAILLES, Alexandra, BONACORSI, Stéphane et DE, Henriette, 2018. Surveillance du syndrome hémolytique et urémique post-diarrhéique chez l'enfant de moins de 15 ans en France en 2018. . 2018. pp. 5.

KAMDJE, A Nogue, BRASSEUR, E, FOURNIER, L et D'ORIO, V, 2010. Syndrome hémolytique et urémique : à propos d'une présentation atypique. *Rev Med Liège*. 2010. pp. 5.

KARMALI, Mohamed A., GANNON, Victor et SARGEANT, Jan M., 2010. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). *Veterinary Microbiology*. janvier 2010. Vol. 140, n° 3-4, pp. 360-370. DOI 10.1016/j.vetmic.2009.04.011.

KEEN, James E., LAEGREID, William W., CHITKO-MCKOWN, Carol G., DURSO, Lisa M. et BONO, James L., 2010. Distribution of Shiga-Toxigenic *Escherichia coli* O157 in the Gastrointestinal Tract of Naturally O157-Shedding Cattle at Necropsy. *Applied and Environmental Microbiology*. 1 août 2010. Vol. 76, n° 15, pp. 5278-5281. DOI 10.1128/AEM.00400-10.

KERHARO, Gilles, 2017. *Le sevrage de la génisse laitière : modalités et conséquences*. Thèse d'exercice. Médecine vétérinaire. Lyon 1 : Claude Bernard.

KIECKENS, E., RYBARCZYK, J., DE ZUTTER, L., DUCHATEAU, L., VANROMPAY, D. et COX, E., 2015. Clearance of *Escherichia coli* O157:H7 Infection in Calves by Rectal Administration of Bovine Lactoferrin. *Applied and Environmental Microbiology*. mars 2015. Vol. 81, n° 5, pp. 1644-1651. DOI 10.1128/AEM.03724-14.

KLEIN-JÖBSTL, Daniela, QUIJADA, Narciso M., DZIECIOL, Monika, FELDBACHER, Benjamin, WAGNER, Martin, DRILLICH, Marc, SCHMITZ-ESSER, Stephan et MANN, Evelyne, 2019. Microbiota of newborn calves and their mothers reveals possible transfer routes for newborn calves' gastrointestinal microbiota. *PLoS ONE* [en ligne]. 1 août 2019. Vol. 14, n° 8. [Consulté le 26 mai 2020]. DOI 10.1371/journal.pone.0220554. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675284/>

KNOBLOCH, Johannes K-M, HAUSWALDT, Susanne, SOLBACH, Werner, NITSCHKE, Martin et SAYK, Friedhelm, 2013. Antibiotic therapy in shiga toxin producing *Escherichia coli* infection and colonization. *GMS Infect Dis*. 2013. Vol. 1, pp. 7.

KOHANSAL, Maryam et GHANBARI ASAD, Ali, 2018. Molecular analysis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 and non-O157 strains isolated from calves. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research* [en ligne]. 17 octobre 2018. Vol. 85, n° 1.

[Consulté le 2 mai 2020]. DOI 10.4102/ojvr.v85i1.1621. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6244070/>

KOLENDA, Rafał, BURDUKIEWICZ, Michał et SCHIERACK, Peter, 2015. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology of pathogenic *Escherichia coli* of calves and the role of calves as reservoirs for human pathogenic *E. coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [en ligne]. 12 mars 2015. Vol. 5. [Consulté le 2 mai 2020]. DOI 10.3389/fcimb.2015.00023. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357325/>

KRÜGER, Alejandra et LUCCHESI, Paula M. A., 2015. Shiga toxins and stx phages: highly diverse entities. *Microbiology*,. 2015. Vol. 161, n° 3, pp. 451-462. DOI 10.1099/mic.0.000003.

KUDVA, Indira T., CARTER, Michelle Q., SHARMA, Vijay K., STASKO, Judith A. et GIRON, Jorge A., 2016. Curli Temper Adherence of *Escherichia coli* O157:H7 to Squamous Epithelial Cells from the Bovine Recto-Anal Junction in a Strain-Dependent Manner. *Applied and Environmental Microbiology* [en ligne]. 15 décembre 2016. Vol. 83, n° 1. [Consulté le 1 août 2020]. DOI 10.1128/AEM.02594-16. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5165118/>

KUDVA, Indira T, GRIFFIN, Robert W, KRASTINS, Bryan, SARRACINO, David A, CALDERWOOD, Stephen B et JOHN, Manohar, 2012. Proteins other than the locus of enterocyte effacement-encoded proteins contribute to *Escherichia coli* O157:H7 adherence to bovine rectoanal junction stratified squamous epithelial cells. *BMC Microbiology*. 12 juin 2012. Vol. 12, pp. 103. DOI 10.1186/1471-2180-12-103.

KUDVA, I.T. et DEAN-NYSTROM, E.A., 2011. Bovine recto-anal junction squamous epithelial (RSE) cell adhesion assay for studying *Escherichia coli* O157 adherence: RSE cell adherence assay. *Journal of Applied Microbiology*. novembre 2011. Vol. 111, n° 5, pp. 1283-1294. DOI 10.1111/j.1365-2672.2011.05139.x.

LAEGREID, W. W., ELDER, R. O. et KEEN, J. E., 1999. Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 in range beef calves at weaning. *Epidemiology and Infection*. octobre 1999. Vol. 123, n° 2, pp. 291-298. DOI 10.1017/S0950268899002757.

Le microbiote vaginal, une protection pour le nouveau-né, 2016. *Revue Francophone des Laboratoires*. Vol. 2016, n° 481, pp. 23. DOI 10.1016/S1773-035X(16)30124-1.

Les *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC) | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, [sans date]. [en ligne]. [Consulté le 23 avril 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/les-escherichia-coli-ent%C3%A9roh%C3%A9morragiques-ehec>

LOUKIADIS, Estelle, 2007. *Facteurs de virulence et dissémination dans l'environnement via les effluents d'abattoirs d'animaux de boucherie d'Escherichia coli entérohémorragiques (EHEC)* [en ligne]. Microbiologie. Toulouse : Paul-Sabatier. [Consulté le 13 mai 2020]. Disponible à l'adresse : http://thesesups.ups-tlse.fr/83/1/Loukiadis_Estelle.pdf

LOURENCO, Jeferson M., CALLAWAY, Todd R., KIERAN, Troy J., GLENN, Travis C., MCCANN, Joshua C. et STEWART, R. Lawton, 2019. Analysis of the Rumen Microbiota of Beef Calves Supplemented During the Suckling Phase. *Frontiers in Microbiology* [en ligne]. 28 mai 2019. Vol. 10. [Consulté le 17 juin 2020]. DOI 10.3389/fmicb.2019.01131. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6547912/>

LOW, J. Christopher, MCKENDRICK, Iain J., MCKECHNIE, Caroline, FENLON, David, NAYLOR, Stuart W., CURRIE, Carol, SMITH, David G. E., ALLISON, Lesley et GALLY, David L., 2005. Rectal Carriage of Enterohemorrhagic Escherichia coli O157 in Slaughtered Cattle. *Applied and Environmental Microbiology*. janvier 2005. Vol. 71, n° 1, pp. 93-97. DOI 10.1128/AEM.71.1.93-97.2005.

LUSTRI, Bruna C., SPERANDIO, Vanessa et MOREIRA, Cristiano G., 2017. Bacterial Chat: Intestinal Metabolites and Signals in Host-Microbiota-Pathogen Interactions. *Infection and Immunity* [en ligne]. 17 novembre 2017. Vol. 85, n° 12. [Consulté le 1 août 2020]. DOI 10.1128/IAI.00476-17. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5695128/>

MAES, Paul, 2010. *Etiologie des diarrhées néonatales et transfert colostral chez le veau : Enquête dans la creuse*. Thèse d'exercice. Médecine vétérinaire. Alfort : ENVA.

MAINIL, J, 2003. Facteurs de virulence et propriétés spécifiques des souches invasives d'Escherichia coli. *Ann. Méd. Vét.* 2003. pp. 105-126.

MALMUTHUGE, Nilusha et GUAN, Le Luo, 2017. Understanding the gut microbiome of dairy calves: Opportunities to improve early-life gut health. *Journal of Dairy Science*. juillet 2017. Vol. 100, n° 7, pp. 5996-6005. DOI 10.3168/jds.2016-12239.

MARIANI-KURKDJIAN, P. et BINGEN, É., 2012. Physiopathologie et virulence des Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines. *Réanimation*. mai 2012. Vol. 21, n° 3, pp. 268-279. DOI 10.1007/s13546-012-0481-x.

MATTHEWS, L., MCKENDRICK, I. J., TERNENT, H., GUNN, G. J., SYNGE, B. et WOOLHOUSE, M. E. J., 2006. Super-shedding cattle and the transmission dynamics of Escherichia coli O157. *Epidemiology and Infection*. février 2006. Vol. 134, n° 1, pp. 131-142. DOI 10.1017/S0950268805004590.

MCNEILLY, Tom N., MITCHELL, Mairi C., CORBISHLEY, Alexander, NATH, Mintu, SIMMONDS, Hannah, MCATEER, Sean P., MAHAJAN, Arvind, LOW, J. Christopher, SMITH, David G. E., HUNTLEY, John F. et GALLY, David L., 2015. Optimizing the Protection of Cattle against Escherichia coli O157:H7 Colonization through Immunization with Different Combinations of H7 Flagellin, Tir, Intimin-531 or EspA. *PLoS ONE* [en ligne]. 28 mai 2015. Vol. 10, n° 5. [Consulté le 20 juillet 2020]. DOI 10.1371/journal.pone.0128391. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4447243/>

MEALE, Sarah J., CHAUCHEYRAS-DURAND, Frederique, BERENDS, Harma, GUAN, Le Luo et STEELE, Michael A., 2017. From pre- to postweaning: Transformation of the young calf's gastrointestinal tract. *Journal of Dairy Science*. juillet 2017. Vol. 100, n° 7, pp. 5984-5995. DOI 10.3168/jds.2016-12474.

MELTON-CELSA, Angela R., 2014. Shiga Toxin (Stx) Classification, Structure, and Function. *Microbiology spectrum* [en ligne]. 2014. Vol. 2, n° 2. [Consulté le 28 avril 2020]. DOI 10.1128/microbiolspec.EHEC-0024-2013. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270005/>

MILETIC, Sean, HÜNERBERG, Martin, KALDIS, Angelo, MACDONALD, Jacqueline, LEUTHREAU, Antoine, MCALLISTER, Tim et MENASSA, Rima, 2017. A Plant-Produced Candidate Subunit Vaccine Reduces Shedding of Enterohemorrhagic Escherichia coli in Ruminants. *Biotechnology Journal*. 2017. Vol. 12, n° 10, pp. 1700405. DOI 10.1002/biot.201700405.

MIR, Raies A., SCHAUT, Robert G., LOOFT, Torey, ALLEN, Heather K., SHARMA, Vijay K. et KUDVA, Indira T., 2020. Recto-Anal Junction (RAJ) and Fecal Microbiomes of Cattle Experimentally Challenged With *Escherichia coli* O157:H7. *Frontiers in Microbiology* [en ligne]. 17 avril 2020. Vol. 11. [Consulté le 1 août 2020]. DOI 10.3389/fmicb.2020.00693. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181329/>

MIR, Raies A., WEPPELMANN, Thomas A., ELZO, Mauricio, AHN, Soohyoun, DRIVER, J. Danny et JEONG, KwangCheol Casey, 2016. Colonization of Beef Cattle by Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* during the First Year of Life: A Cohort Study. *PLoS ONE* [en ligne]. 5 février 2016. Vol. 11, n° 2. [Consulté le 4 mai 2020]. DOI 10.1371/journal.pone.0148518. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4743843/>

MOREIRA, Cristiano G., RUSSELL, Regan, MISHRA, Animesh Anand, NARAYANAN, Sanjeev, RITCHIE, Jennifer M., WALDOR, Matthew K., CURTIS, Meredith M., WINTER, Sebastian E., WEINSHENKER, David et SPERANDIO, Vanessa, 2016. Bacterial Adrenergic Sensors Regulate Virulence of Enteric Pathogens in the Gut. *mBio*. 6 juillet 2016. Vol. 7, n° 3, pp. e00826-16, /mbio/7/3/e00826-16.atom. DOI 10.1128/mBio.00826-16.

MUNNS, Krysty D., SELINGER, L. Brent, STANFORD, Kim, GUAN, Leluo, CALLAWAY, Todd R. et MCALLISTER, Tim A., 2015. Perspectives on Super-Shedding of *Escherichia coli* O157:H7 by Cattle. *Foodborne Pathogens and Disease*. février 2015. Vol. 12, n° 2, pp. 89-103. DOI 10.1089/fpd.2014.1829.

NAYLOR, Stuart W., LOW, J. Christopher, BESSER, Thomas E., MAHAJAN, Arvind, GUNN, George J., PEARCE, Michael C., MCKENDRICK, Iain J., SMITH, David G. E. et GALLY, David L., 2003. Lymphoid Follicle-Dense Mucosa at the Terminal Rectum Is the Principal Site of Colonization of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in the Bovine Host. *Infection and Immunity*. mars 2003. Vol. 71, n° 3, pp. 1505-1512. DOI 10.1128/IAI.71.3.1505-1512.2003.

NGUYEN, Y et SPERANDIO, Vanessa, 2012. Enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [en ligne]. 12 juillet 2012. Vol. 2. [Consulté le 25 août 2020]. DOI 10.3389/fcimb.2012.00090. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417627/>

PACHECO, Alline R., LAZARUS, Jacob E., SIT, Brandon, SCHMIEDER, Stefanie, LENCER, Wayne I., BLONDEL, Carlos J., DOENCH, John G., DAVIS, Brigid M. et WALDOR, Matthew K., 2018. CRISPR Screen Reveals that EHEC's T3SS and Shiga Toxin Rely on Shared Host Factors for Infection. *mBio*. 19 juin 2018. Vol. 9, n° 3, pp. e01003-18, /mbio/9/3/mBio.01003-18.atom. DOI 10.1128/mBio.01003-18.

PACHECO, Alline R. et SPERANDIO, Vanessa, 2012. Shiga toxin in enterohemorrhagic *E. coli*: regulation and novel anti-virulence strategies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [en ligne]. 7 juin 2012. Vol. 2. [Consulté le 7 juillet 2020]. DOI 10.3389/fcimb.2012.00081. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417539/>

PIFER, Reed et SPERANDIO, Vanessa, 2014. The Interplay between the Microbiota and Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Microbiology Spectrum* [en ligne]. 3 octobre 2014. Vol. 2, n° 5. [Consulté le 10 juillet 2020]. DOI 10.1128/microbiolspec.EHEC-0015-2013. Disponible à l'adresse : <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.EHEC-0015-2013>

POTTER, Andrew A., KLASHINSKY, Sandra, LI, Yuling, FREY, Elizabeth, TOWNSEND, Hugh, ROGAN, Dragan, ERICKSON, Galen, HINKLEY, Susanne, KLOPFENSTEIN, Terry, MOXLEY, Rodney A., SMITH, David R. et FINLAY, B. Brett, 2004. Decreased shedding of *Escherichia coli* O157:H7 by cattle following vaccination with type III secreted proteins. *Vaccine*. janvier 2004. Vol. 22, n° 3-4, pp. 362-369. DOI 10.1016/j.vaccine.2003.08.007.

QUAILE, Esther, 2015. *Relation entre qualité du colostrum et transfert d'immunité passive en élevages bovins allaitants et laitiers : évaluation à partir de 250 cas*. Vétérinaire. Toulouse : Paul-Sabatier.

RAYNAUD, S et HEUCHEL, V, 2005. 150531001: *Surveillance et maîtrise de la prévalence du portage des Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines (STEC) dans les élevages bovins. Recherche des moyens de prévention de la contamination du lait cru à la production*. Compte rendu. Institut de l'élevage.

RAYNAUD, S, VERNOZY-ROZAND, C, BOSCHER, P, PICANT, P, MATHIEU, B, DEGAND, C, POUTREL, B, HEUCHEL, V et CHATELIN, Y-M, 2005. Prévalence, origine, circulation et persistance des *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC) dans les élevages bovins français. . 2005. pp. 4.

REY, Mickael, 2012. *Implantation du microbiote et mise en place des fonctions du rumen chez le veau de race laitière et effet de la supplémentation en levures vivantes*. Thèse de doctorat. Toulouse : Institut National polytechnique de Toulouse.

RIBOT, J.J, 1980. La digestion des herbivores. . avril 1980. Vol. 20, pp. 9-50.

ROBERFROID, Pr Marcel, 2007. Prébiotiques, probiotiques, synbiotiques et inflammation intestinale. . septembre 2007. pp. 12.

ROGEL-GAILLARD, Claire, 2014. Le microbiote intestinal : Un compartiment biologique à explorer chez les animaux d'élevage. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*. 2014. N° 1-3, pp. 131. DOI 10.4267/2042/53808.

RUEST, Nicole, 2011. Sevrer, une question de temps et de quantité. . 2011. pp. 4.

RUGBJERG, Helene, NIELSEN, Eva Møller et ANDERSEN, Jens Strodl, 2003. Risk factors associated with faecal shedding of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in eight known-infected Danish dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine*. mai 2003. Vol. 58, n° 3-4, pp. 101-113. DOI 10.1016/S0167-5877(03)00023-0.

SAEEDI, Pardis, YAZDANPARAST, Maryam, BEHZADI, Elham, SALMANIAN, Ali Hatef, MOUSAVI, Seyed Latif, NAZARIAN, Shahram et AMANI, Jafar, 2017. A review on strategies for decreasing *E. coli* O157:H7 risk in animals. *Microbial Pathogenesis*. février 2017. Vol. 103, pp. 186-195. DOI 10.1016/j.micpath.2017.01.001.

SALTET DE SABLET, Thibaut, 2007. *Production de Shiga-toxine Stx2 par les Escherichia coli entérohémorragiques: influence du génotype stx2, régulation par le quorum sensing et le microbiote intestinal*. Biochimie. Clermont-Ferrand II : Blaise Pascal.

SANDERSON, Michael W., SARGEANT, Jan M., SHI, Xiarong, NAGARAJA, T. G., ZUREK, Ludek et ALAM, M. J., 2006. Longitudinal Emergence and Distribution of *Escherichia coli* O157 Genotypes in a Beef Feedlot. *Applied and Environmental Microbiology*. décembre 2006. Vol. 72, n° 12, pp. 7614-7619. DOI 10.1128/AEM.01412-06.

SANSONETTI, Philippe, 2009. Vie bactérienne communautaire (1), on se compte et on s'adapte: le Quorum Sensing. [en ligne]. Collège de France. décembre 2009. [Consulté le 16 juillet 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti/course-2009-12-10-16h00.htm>

SEGURA, Audrey, AUFFRET, Pauline, BIBBAL, Delphine, BERTONI, Marine, DURAND, Alexandra, JUBELIN, Grégory, KÉROURÉDAN, Monique, BRUGÈRE, Hubert, BERTIN, Yolande et FORANO, Evelyne, 2018. Factors Involved in the Persistence of a Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157:H7 Strain in Bovine Feces and Gastro-Intestinal Content. *Frontiers in Microbiology* [en ligne]. 9 mars 2018. Vol. 9. [Consulté le 9 juillet 2020]. DOI 10.3389/fmicb.2018.00375. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5854682/>

SEGURA, Audrey, 2018. *Portage animal des Escherichia coli entérohémorragiques: colonisation et interaction avec le microbiote digestif animal*. Toxicologie. Clermont-Ferrand : Clermont Auvergne.

SHENG, Haiqing, WANG, Jing, LIM, Ji Youn, DAVITT, Christine, MINNICH, Scott A. et HOVDE, Carolyn J., 2011. Internalization of *Escherichia coli* O157:H7 by Bovine Rectal Epithelial Cells. *Frontiers in Microbiology* [en ligne]. 22 février 2011. Vol. 2. [Consulté le 25 août 2020]. DOI 10.3389/fmicb.2011.00032. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109292/>

SNEDEKER, K. G., CAMPBELL, M. et SARGEANT, J. M., 2012. A Systematic Review of Vaccinations to Reduce the Shedding of *Escherichia coli* O157 in the Faeces of Domestic Ruminants: Systematic Review of *E. coli* O157 Vaccines in Cattle. *Zoonoses and Public Health*. mars 2012. Vol. 59, n° 2, pp. 126-138. DOI 10.1111/j.1863-2378.2011.01426.x.

SPENCER, Simon E. F., BESSER, Thomas E., COBBOLD, Rowland N. et FRENCH, Nigel P., 2015. 'Super' or just 'above average'? Supershedders and the transmission of *Escherichia coli* O157:H7 among feedlot cattle. *Journal of the Royal Society Interface* [en ligne]. 6 septembre 2015. Vol. 12, n° 110. [Consulté le 2 mai 2020]. DOI 10.1098/rsif.2015.0446. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614454/>

STEELE, Michael A., PENNER, Greg B., CHAUCHEYRAS-DURAND, Frédérique et GUAN, Le Luo, 2016. Development and physiology of the rumen and the lower gut: Targets for improving gut health. *Journal of Dairy Science*. juin 2016. Vol. 99, n° 6, pp. 4955-4966. DOI 10.3168/jds.2015-10351.

Syndrome hémolytique et urémique pédiatrique, 2019. *santé publique france* [en ligne]. [Consulté le 13 mai 2020]. Disponible à l'adresse : </maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/syndrome-hemolytique-et-uremique>

THIVEND, P., FONTY, G., JOUANY, J. P., DURAND, Michelle et GOUET, Ph., 1985. Le fermenteur rumen. *Reproduction Nutrition Développement*. 1985. Vol. 25, n° 4B, pp. 729-753. DOI 10.1051/rnd:19850601.

UM, Maryse Michèle, 2016. *Escherichia coli entérohémorragiques et/ou résistantes aux antibiotiques: contamination des effluents d'origine bovine*. Science des productions animales. Toulouse III : Paul Sabatier.

VEISSIER, Isabelle, LE NEINDRE, P. et TRILLAT, G., 1989. The use of circadian behaviour to measure adaptation of calves to changes in their environment. *Applied Animal Behaviour Science*. janvier 1989. Vol. 22, n° 1, pp. 1-12. DOI 10.1016/0168-1591(89)90075-0.

VENEGAS-VARGAS, Cristina, HENDERSON, Scott, KHARE, Akanksha, MOSCI, Rebekah E., LEHNERT, Jonathan D., SINGH, Pallavi, OUELLETTE, Lindsey M., NORBY, Bo, FUNK, Julie A., RUST, Steven, BARTLETT, Paul C., GROOMS, Daniel et MANNING, Shannon D., 2016. Factors Associated with Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Shedding by Dairy and Beef Cattle. *Applied and Environmental Microbiology*. 29 juillet 2016. Vol. 82, n° 16, pp. 5049-5056. DOI 10.1128/AEM.00829-16.

VERNOZY-ROZAND, Christine et ROZE, Servane, 2003. *Bilan des connaissances relatives aux Escherichia coli producteurs de Shiga-toxines (STEC)*. Afssa.

VILLENEUVE, Léda, [sans date]. L'alimentation des brebis laitières : au-delà des repas quotidiens! [en ligne]. Québec. [Consulté le 26 juin 2020]. Disponible à l'adresse : https://www.agrireseau.net/documents/Document_99061.pdf

VLISIDOU, Isabella, LYTE, Mark, VAN DIEMEN, Pauline M., HAWES, Pippa, MONAGHAN, Paul, WALLIS, Timothy S. et STEVENS, Mark P., 2004. The Neuroendocrine Stress Hormone Norepinephrine Augments *Escherichia coli* O157:H7-Induced Enteritis and Adherence in a Bovine Ligated Ileal Loop Model of Infection. *Infection and Immunity*. septembre 2004. Vol. 72, n° 9, pp. 5446-5451. DOI 10.1128/IAI.72.9.5446-5451.2004.

WANG, Lizhi, JIN, Lei, XUE, Bai, WANG, Zhisheng et PENG, Quanhui, 2019. Characterizing the bacterial community across the gastrointestinal tract of goats: Composition and potential function. *MicrobiologyOpen* [en ligne]. 3 mars 2019. Vol. 8, n° 9. [Consulté le 12 juin 2020]. DOI 10.1002/mbo3.820. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6741129/>

WANG, Ou, LIANG, Guanxiang, MCALLISTER, Tim A., PLASTOW, Graham, STANFORD, Kim, SELINGER, Brent et GUAN, Le Luo, 2016. Comparative Transcriptomic Analysis of Rectal Tissue from Beef Steers Revealed Reduced Host Immunity in *Escherichia coli* O157:H7 Super-Shedders. *PLoS ONE* [en ligne]. 9 mars 2016. Vol. 11, n° 3. [Consulté le 31 juillet 2020]. DOI 10.1371/journal.pone.0151284. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784738/>

WANG, Ou, MCALLISTER, Tim A., PLASTOW, Graham, STANFORD, Kim, SELINGER, Brent et GUAN, Le Luo, 2017. Interactions of the Hindgut Mucosa-Associated Microbiome with Its Host Regulate Shedding of *Escherichia coli* O157:H7 by Cattle. *Applied and Environmental Microbiology* [en ligne]. 15 décembre 2017. Vol. 84, n° 1. [Consulté le 1 août 2020]. DOI 10.1128/AEM.01738-17. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734021/>

WATTIAUX, Michel A, [sans date]. *Elevage des génisses - De la naissance au sevrage*. Institut babcock.

WAVREILLE, J, POCHET, P et BARTIAUX-THILL, N, 2007. Le sevrage des veaux de vaches allaitantes en deux étapes, une approche innovante? In : *Rencontres, recherches, ruminants* [en ligne]. 2007. pp. 1. [Consulté le 14 mai 2020]. Disponible à l'adresse : http://www.journees3r.fr/IMG/pdf/2007_07_comportement_12_Wavreille.pdf

WEESE, J.S. et JELINSKI, M., 2017. Assessment of the Fecal Microbiota in Beef Calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017. Vol. 31, n° 1, pp. 176-185. DOI 10.1111/jvim.14611.

WOODWARD, Sarah E., KREKHNO, Zakhar et FINLAY, B. Brett, 2019. Here, there, and everywhere: How pathogenic *Escherichia coli* sense and respond to gastrointestinal

biogeography. *Cellular Microbiology* [en ligne]. novembre 2019. Vol. 21, n° 11. [Consulté le 23 avril 2020]. DOI 10.1111/cmi.13107. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cmi.13107>

XU, Yong, DUGAT-BONY, Eric, ZAHEER, Rahat, SELINGER, Lorna, BARBIERI, Ruth, MUNNS, Krysty, MCALLISTER, Tim A. et SELINGER, L. Brent, 2014. *Escherichia coli* O157:H7 Super-Shedder and Non-Shedder Feedlot Steers Harbour Distinct Fecal Bacterial Communities. *PLoS ONE*. 23 mai 2014. Vol. 9, n° 5, pp. e98115. DOI 10.1371/journal.pone.0098115.

ZAHEER, Rahat, DUGAT-BONY, Eric, HOLMAN, Devon, COUSTEIX, Elodie, XU, Yong, MUNNS, Krysty, SELINGER, Lorna J., BARBIERI, Ruth, ALEXANDER, Trevor, MCALLISTER, Tim A. et SELINGER, L. Brent, 2017. Changes in bacterial community composition of *Escherichia coli* O157:H7 super-shedder cattle occur in the lower intestine. *PLOS ONE*. 31 janvier 2017. Vol. 12, n° 1, pp. e0170050. DOI 10.1371/journal.pone.0170050.

ZHAO, Liang, TYLER, Patricia J., STARNES, John, RANKINS, Darrell, MCCASKEY, Thomas A. et WANG, Luxin, 2014. Evaluation of the Effects of Weaning Diets on *Escherichia coli* O157 Shedding, Body Weight, and Fecal Bacterial Communities in Beef Calves. *Foodborne Pathogens and Disease*. janvier 2014. Vol. 11, n° 1, pp. 55-60. DOI 10.1089/fpd.2013.1587.

ZHAO, T, DOYLE, M P, SHERE, J et GARBER, L, 1995. Prevalence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in a survey of dairy herds. *Applied and Environmental Microbiology*. avril 1995. Vol. 61, n° 4, pp. 1290-1293.

TITRE: L'impact du sevrage chez les ruminants sur le portage des *Escherichia coli* Entéro-hémorragiques

RESUME:

Les *Escherichia coli* Entéro-hémorragiques (EHEC) sont des bactéries pathogènes chez l'Homme. Elles sont responsables de nombreux signes cliniques parfois graves comme la colite hémorragique ou même le syndrome urémique et hémolytique. Le tube digestif des ruminants est considéré comme le réservoir principal de ces bactéries. Ces animaux présentent surtout ce type de bactérie au niveau du colon et notamment à la jonction recto-anale. Une faible proportion d'individus qualifiés de super-excréteurs est responsable de la majeure partie des excréments des EHEC. Parmi eux, on peut retrouver des veaux et génisses suite au sevrage. Le sevrage est une étape de changements alimentaires et sociaux importants. Il correspond principalement à la rupture maternelle et au passage à l'alimentation solide qui transforme le veau monogastrique en un adulte poly-gastrique. Il regroupe un ensemble de facteurs (âge, race, saison, alimentation) qui influence le microbiote gastro-intestinal ainsi que le portage et l'excrétion des EHEC. La littérature comprend un grand nombre d'articles qui étudient l'impact du sevrage sur ces pathogènes. Enfin, afin de lutter contre ces bactéries plusieurs méthodes sont étudiées de façon à limiter l'excrétion et donc la propagation des EHEC au sein des ruminants.

MOTS-CLES : EHEC, sevrage, microbiote gastro-intestinal, ruminant, monogastrique, poly-gastrique, zoonose

TITLE: Literature study of the impact of weaning in ruminants on the carriage of Enterohemorrhagic *Escherichia coli*

ABSTRACT:

Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) are pathogenic bacteria in humans. They are responsible for many sometimes serious clinical signs such as hemorrhagic colitis or even uremic and hemolytic syndrome. The digestive tract of ruminants is considered to be the main reservoir for these bacteria. These animals mainly present this type of bacteria in the colon and in particular at the recto-anal junction. A small proportion of individuals qualified as super-shedding are responsible for the majority of EHEC excretions. Among them, we can find calves and heifers following weaning. Weaning is a stage of important dietary and social changes. It mainly corresponds to maternal rupture and the switch to solid food which transforms the monogastric calf into a poly-gastric adult. It brings together a set of factors (age, breed, season, diet) that influence the gastrointestinal microbiota as well as the carriage and excretion of EHEC. The literature includes a large number of articles that study the impact of weaning on these pathogens. Finally, in order to fight against these bacteria, several methods are being studied in order to limit the excretion and therefore the spread of EHEC in ruminants.

KEY WORDS: EHEC, weaning, microbiota gastro-intestinal, monogastric, polygastric