



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

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-deposited version published in : [http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID](http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints_ID) : 6262

**To cite this version :**

Dammery, Florianne. *Thiamine, soufre et nécrose du cortex cérébral chez les ruminants*. Thèse d'exercice, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2012, 105 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr).

# THIAMINE, SOUFRE ET NÉCROSE DU CORTEX CÉRÉBRAL CHEZ LES RUMINANTS

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

*par*

**DAMMERY Florianne Renée Mireille**  
Née, le 18 Août 1988 à BEAUVAIS (60)

---

**Directeur de thèse : Mme Annabelle TROEGELER MEYNADIER**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Alexis VALENTIN**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**Mme Annabelle TROEGELER**  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

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

**Ministère de l'Agriculture et de la Pêche  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

**Directeur** : M. A. MILON

**Directeurs honoraires** M. G. VAN HAVERBEKE.  
M. P. DESNOYERS

**Professeurs honoraires** :

M. L. FALIU	M. J. CHANTAL	M. BODIN ROZAT DE MENDRES NEGRE
M. C. LABIE	M. JF. GUELFY	M. DORCHIES
M. C. PAVAU	M. EECKHOUTTE	
M. F. LESCURE	M. D.GRIESS	
M. A. RICO	M. CABANIE	
M. A. CAZIEUX	M. DARRE	
Mme V. BURGAT	M. HENROTEAUX	

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*  
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*  
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*  
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*  
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1° CLASSE**

M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*  
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 2° CLASSE**

Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*  
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*  
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*  
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

#### PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

#### MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*  
M **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants.*  
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*

#### MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

#### MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*  
M. **DASTE Thomas**, *Urgences-soins intensifs*

#### ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*  
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*  
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales*  
Mlle **TREVENNEC Karen**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*  
M **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

## REMERCIEMENTS

*A notre jury de thèse,*

**Monsieur le Professeur Alexis VALENTIN,**

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

*Zoologie-Parasitologie*

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

Veillez accepter mes hommages respectueux.

**Madame le Docteur Annabelle TROEGELER MEYNADIER,**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Alimentation*

Qui m'a guidée dans ce travail.

Veillez considérer ma reconnaissance et mon plus profond respect.

**Madame le Docteur Nathalie PRIYMENKO,**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

*Alimentation*

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de thèse.

Sincères remerciements

*A ma famille,*

Mes parents **Oumi** et **Apus**, pour votre amour et votre soutien de chaque instant, pour la confiance que vous m'avez toujours accordée, pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises et qui m'ont permis d'avancer, merci. Sachez maintenant profiter du temps pour vous

Mon frère **Olivier** et ma sœur **Charlène**, pour tous ces moments passés à se chamailler, pour tous ces moments partagés. Que cette complicité dure encore, fière d'être votre sœur. **Olivier** et **Catherine**, soyez pour longtemps heureux ensemble

Mes **grands parents**, pour votre présence et votre soutien, je pense fort à vous

Mon cousin **Romain** et mes cousines **Pauline** et **Camille**, en souvenir de tous ces week-end, ces vacances passés ensemble et à tous les bons moments, que nos chemins continuent à se croiser le plus souvent possible

Mon oncle et parrain **Jean-Louis**, ma tante **Marie-Louise**, ma marraine **Lydie**, pour votre soutien et pour m'avoir accompagnée au long des ces années, merci

*A tous les copains,*

Au meilleur groupe de TD, pour cette ambiance pendant ces 5 années, pour toutes les soirées qui dégénèrent, les repas et les apéros qui durent, pour les week-end pas organisés qui laissent les meilleurs souvenirs, et pour toutes les prochaines fois à venir,

**Sandra**, pour toutes nos discussions absurdes de prépa, pour toutes nos aventures à l'école, pour nos trajets en bus du samedi matin

**Léa**, pour notre solidarité dans les blessures aux Morues, pour notre semaine de pique en Corrèze, pour nos soirées à parler de tout et surtout de rien

**Ju'**, mon co-respo sport, pour nos promenades de chiens pour éviter de bosser, pour toutes les soirées, ou au moins le début, pour nos repas gastronomiques et pour les bananes au chocolat

**Stouf**, pour notre « stage » en Australie, pour ta moustache, pour les randos aux 4 coins du monde et pour vacances, mais jamais organisées....

**Alex**, pour ta franchise, pour ton crâne rasé tout doux, pour ta passion pour Nostalgie et surtout Joe Dassin

**Mathieu**, le talon picard et futur colloc, pour cette année de trinôme et celle à venir, pour les après-midi du club bière

**Blondie**, la fausse toulousaine adoptée et trinôme de choc, pour Babouche, parce que le chocolat fait rétrécir les montres

**Marion**, pour mon pilier et surtout pour les coups de gros, mais sur grand terrain

**Hadrien**, pour ta passion pour les fatals picards, mais surtout « Chasse, pêche et biture », pour ta passion pour Patrick Sébastien, pour tous tes efforts à nous convertir à la pêche, en vain

**Rouich**, le seul Erasmus du groupe qui n'a pas pleuré

**Sophie**, la taupe, la vraie, l'unique

**Guillaume**, pour cette année de clinique en binôme, la brigade de contention des chats

Et à tous les autres : **Mattias, Camille, Ximun, Vince, Raph, Julia, Steph', Lucie, Guinette, Arthur, Nico, Soubrette, ...**

Aux **Morues**, les anciennes et les plus jeunes, et aux coachs **Greg, Bala, Hugues et Darty**, merci pour ces belles aventures et continuez de gagner à Beauvais

A mes docteurs, **Pauline et Guillaume les lourds, Pépé mon père spirituel, Clément, Crub', Déborah, Rominou, Julie, Marion, Julien, Etienne, Bubble, Rhymbow...** pour l'accueil chaleureux, pour m'avoir appris à aimer l'école !

A mes poulots **Dugland, Béber, Manon, Chloé, Amelia, Fanny, David, Audrey, Iris, Maroussia, Marie, Geoffrey, Thomas, Claire, Anaïs** restez comme vous êtes !

Aux amis de Beauvais, et en particulier à **Mélanie, Anne-So et Laurette**, à toutes nos années de collège et de lycée, j'aimerai pouvoir vous voir plus souvent.

A **Samba**, pour toutes tes bêtises, et celles à venir....

A **Mimisse**, le chat moche

*A tous ceux cités précédemment, et à tous les autres, parce qu'on ne dit jamais assez à ceux qu'on aime combien on tient à eux...*



## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	15
LISTE DES FIGURES .....	16
LISTE DES TABLEAUX .....	18
INTRODUCTION.....	19
CHAPITRE 1 : LA THIAMINE ET LE SOUFRE CHEZ LES RUMINANTS.....	21
1.1. LA THIAMINE OU VITAMINE B1.....	22
1.1.1. Structures et propriétés chimiques .....	22
1.1.2. Besoin en thiamine chez les ruminants .....	22
1.1.2.1. Besoin basal en thiamine .....	22
1.1.2.2. Effet d'une complémentation.....	23
1.1.3. Origine de la thiamine .....	23
1.1.3.1. Thiamine exogène .....	23
1.1.3.2. Thiamine endogène .....	24
1.1.4. Méthode d'évaluation de la synthèse thiaminique dans le rumen.....	24
1.1.5. Mécanismes de régulation de la synthèse de thiamine.....	26
1.1.6. Absorption, transport, stockage.....	27
1.1.7. Rôle de la thiamine dans l'organisme .....	28
1.1.7.1. La thiamine pyrophosphate est cofacteur dans certaines réactions du métabolisme énergétique.....	28
1.1.7.1.1. Réactions de décarboxylations au cours du cycle de Krebs .....	28
1.1.7.1.2. Réactions de transcétolisation dans la voie des pentoses phosphates .....	30
1.1.7.2. La thiamine participe à la formation des acides aminés à chaîne ramifiée.....	31
1.1.7.3. La thiamine agit comme un antioxydant.....	31
1.1.7.4. Rôle de la thiamine au niveau du système nerveux central .....	31
1.1.8. Toxicité de la thiamine .....	32
1.1.9. Modulateurs de la thiamine .....	32
1.1.9.1. Inhibiteurs agissant par analogie structurale.....	32
1.1.9.1.1. Composés pyrimidiques et thiazolés .....	32
1.1.9.1.2. Amprolium.....	33

1.1.9.2.	Certaines vitamines interagissent avec la thiamine.....	34
1.2.	LE SOUFRE.....	35
1.2.1.	Importance biologique.....	35
1.2.2.	Besoins en soufre .....	35
1.2.2.1.	Besoin basal .....	35
1.2.2.2.	Effet d'une supplémentation .....	35
1.2.3.	Origine alimentaire du soufre.....	36
1.2.4.	Devenir du soufre .....	37
1.2.4.1.	Synthèses ruminales .....	37
1.2.4.1.1.	Les bactéries impliquées dans la transformation du soufre .....	37
1.2.4.1.2.	Devenir du soufre .....	38
1.2.4.2.	Absorption, transport, stockage .....	38
1.2.5.	Rôle physiologique des composés soufrés dans l'organisme.....	39
1.2.5.1.	Les composés soufrés organiques : les acides aminés .....	39
1.2.5.2.	Les composés soufrés inorganiques.....	40
1.2.5.2.1.	L'hydrogène sulfuré.....	40
1.2.5.2.1.1.	L'hydrogène sulfuré est un neurotransmetteur .....	40
1.2.5.2.1.2.	L'hydrogène sulfuré agit comme protecteur cellulaire .....	40
1.2.5.2.2.	Autres composés soufrés inorganiques.....	41
1.2.6.	Toxicité.....	41
1.2.7.	Interactions entre les composés soufrés et d'autres molécules .....	42
 CHAPITRE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NÉCROSE DU CORTEX CEREBRAL ...		43
2.1.	MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE.....	44
2.1.1.	Une carence en thiamine peut induire une nécrose du cortex cérébral .....	44
2.1.2.	Une alimentation riche en soufre peut induire une nécrose du cortex cérébral .....	44
2.2.	CIRCONSTANCES D'APPARITION DE LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL .....	45
2.2.1.	Mécanismes à l'origine d'une carence en thiamine .....	45
2.2.1.1.	Mécanismes de destruction de la thiamine .....	45
2.2.1.1.1.	Les thiaminases de type I.....	45
2.2.1.1.2.	Les thiaminases de type II .....	46

2.2.1.2.	Mécanismes à l'origine d'un défaut de synthèse .....	48
2.2.1.2.1.	Modifications lors de la synthèse de la thiamine.....	48
2.2.1.2.2.	Défaut de synthèse ruminale de thiamine.....	48
2.2.2.	Circonstances d'intoxication par l'hydrogène sulfuré : un apport chronique de soufre dans la ration favorise la production d'hydrogène sulfuré .....	48
2.2.3.	Conditions prédisposant à la nécrose du cortex cérébral .....	50
2.2.3.1.	L'acidose chronique du rumen.....	50
2.2.3.1.1.	Mise en évidence expérimentale.....	50
2.2.3.1.2.	Conséquences d'une diminution du pH ruminal .....	51
2.2.3.1.2.1.	L'activité des thiaminases est favorisée en cas de diminution du pH.....	51
2.2.3.1.2.2.	...Les conditions d'acidose chronique sont favorables à une modification de la flore ruminale .....	51
2.2.3.1.2.3.	Lors de diminution du pH, l'équilibre acido-basique est en faveur de la production d'hydrogène sulfuré.....	52
2.2.3.2.	L'administration d'antibiotiques.....	52
2.2.3.3.	Les carences en minéraux .....	52
2.2.3.4.	Les interactions entre le soufre et la thiamine.....	53
2.2.3.4.1.	Mise en évidence expérimentale.....	53
2.2.3.4.2.	Mécanismes mis en jeu .....	54
2.3.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL.....	57
2.3.1.	La carence en thiamine et l'intoxication à l'hydrogène sulfuré : deux situations conduisant aux mêmes conséquences pathologiques.....	57
2.3.1.1.	Conséquences physiopathologiques d'une carence en thiamine : un déficit énergétique .....	57
2.3.1.1.1.	Le déficit énergétique induit une dépolarisation des neurones et une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium .....	57
2.3.1.1.2.	Le déficit énergétique induit un blocage de l'activité mitochondriale.....	58
2.3.1.2.	Conséquences physiologiques d'une intoxication à l'hydrogène sulfuré .....	59
2.3.1.2.1.	L'accumulation d'hydrogène sulfuré induit la libération de glutamate .....	59
2.3.1.2.2.	L'accumulation d'hydrogène sulfuré induit le blocage de l'activité mitochondriale .....	59
2.3.2.	Mécanismes responsables de nécrose du cortex cérébral.....	60

2.3.2.1.	Le blocage de l'activité mitochondriale est responsable d'un stress oxydatif.....	61
2.3.2.2.	L'hyperexcitation des cellules conduit à leur apoptose .....	62
2.3.2.1.	Conséquences au niveau du système nerveux.....	62
2.3.2.1.1.	A l'échelle cellulaire.....	62
2.3.2.1.2.	A l'échelle de l'encéphale .....	64
2.3.3.	Vulnérabilité différentielle des tissus .....	65
2.3.3.1.	Lors de carence en thiamine.....	65
2.3.3.2.	Lors d'intoxication à l'hydrogène sulfuré.....	66
 CHAPITRE 3 : ETUDE CLINIQUE : LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL .....		67
3.1.	EPIDEMIOLOGIE.....	68
3.1.1.	Espèces concernées .....	68
3.1.2.	Facteurs prédisposants.....	68
3.1.2.1.	Animaux.....	68
3.1.2.2.	Alimentation .....	68
3.1.3.	Incidence .....	69
3.2.	SYMPTOMES .....	69
3.2.1.	Chez les Bovins.....	69
3.2.1.1.	Description des signes d'alerte .....	69
3.2.1.2.	Phase d'état .....	69
3.2.1.3.	Phase terminale .....	70
3.2.1.3.1.	Signes neurologiques .....	70
3.2.1.3.2.	Signes généraux .....	71
3.2.2.	Chez les Ovins et les Caprins.....	71
3.3.	DIAGNOSTIC .....	71
3.3.1.	Diagnostic clinique.....	71
3.3.2.	Diagnostic de laboratoire .....	71
3.3.2.1.	Pyruvicémie et lactatémie .....	72
3.3.2.2.	Effet thiamine pyrophosphate et activité de la transcétolase érythrocytaire .....	72
3.3.2.3.	Concentration tissulaire en thiamine.....	73
3.3.2.4.	Mesure de l'activité thiaminasique .....	74

3.3.2.5.	Mesure de la concentration ruminale en hydrogène sulfuré .....	74
3.3.3.	Diagnostic différentiel .....	75
3.3.3.1.	Affections d'origine infectieuse .....	75
3.3.3.2.	Affections métaboliques et toxiques .....	76
3.3.3.2.1.	Intoxication au plomb .....	77
3.3.3.2.2.	Intoxication par le sel .....	78
3.4.	LESIONS .....	79
3.4.1.	Lésions macroscopiques .....	79
3.4.2.	Histologie .....	82
3.4.2.1.	Lésions cérébrales .....	82
3.4.2.2.	Caractéristiques du liquide cérébro-spinal .....	84
3.4.3.	Diagnostic différentiel à l'autopsie .....	84
3.5.	TRAITEMENT .....	84
3.5.1.	Traitement spécifique .....	84
3.5.2.	Traitements symptomatiques .....	85
3.6.	PRONOSTIC .....	86
3.7.	PREVENTION ET PROPHYLAXIE DE LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL .....	86
3.7.1.	Prophylaxie sanitaire .....	86
3.7.1.1.	Prévention de l'acidose .....	86
3.7.1.2.	Gestion des transitions alimentaires .....	87
3.7.1.3.	Maîtrise des apports en soufre .....	87
3.7.2.	Prophylaxie médicale .....	88
3.7.2.1.	Administration de thiamine .....	88
3.7.2.1.1.	Indications .....	88
3.7.2.1.2.	Posologie .....	89
3.7.2.2.	Molybdène .....	90
3.7.2.3.	Anthraquinone .....	90
3.7.2.4.	Antibiotiques .....	91
3.7.2.5.	Antioxydants .....	91
	CONCLUSION .....	92
	BIBLIOGRAPHIE .....	93



## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribo-nucléique  
AGV : acide gras volatil  
AQ : anthraquinone  
ARNm : acide ribo-nucléique messenger  
ATP : adénosine tri-phosphate  
BHM : barrière hémato-méningée  
GMQ : gain moyen quotidien  
HO-1 : hémoxigénase 1  
IM : intramusculaire  
INOS : oxyde nitrique synthase inductible  
IV : intraveineuse  
KGDH : alpha-cétoglutarate déshydrogénase  
LCS : liquide cérébro-spinal  
LTP : potentialisation à long terme  
MS : matière sèche  
NADH : nicotinamide adénine dinucléotide réduite  
NCC : nécrose du cortex cérébral  
NDMA : N-nitrosodiméthylamine  
PDH : pyruvate déshydrogénase  
RNS : radical nitrité  
ROS : radical oxygéné  
TKE : transcétolase érythrocytaire  
TPP : thiamine pyrophosphate  
TTP: thiamine tri-phosphate

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : structure chimique de la thiamine (d'après Jean-Blain, 1994) .....	22
Figure 2 : mécanisme de la synthèse de la thiamine chez les procaryotes (d'après Jurgenson, 2009).....	25
Figure 3 : structure chimique de la thiamine pyrophosphate (d'après Jean-Blain, 1994).....	26
Figure 4 : complexe enzymatique de la pyruvate déshydrogénase : la thiamine pyrophosphate intervient comme coenzyme au cours de la première réaction (d'après Stacpoole et al., 1997) .....	28
Figure 5 : les enzymes thiaminiques dépendantes (pyruvate déshydrogénase, $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase et transcétolase) interviennent dans le métabolisme énergétique .....	29
Figure 6 : la thiamine pyrophosphate intervient comme cofacteur de la transcétolase (d'après Diwan).....	30
Figure 7 : structure chimique de la pyrithiamine (d'après Technische Universität Braunschweig).....	33
Figure 8 : structure chimique de l'amprolium (d'après Guerre) .....	33
Figure 9 : structure chimique de la cystéine.....	39
Figure 10 : mode d'action des thiaminases de type 1 (d'après Jean-Blain, 1994).....	47
Figure 11 : mode d'action des thiaminases de type 2 (d'après Jean-Blain, 1994).....	47
Figure 12 : cinétique de la concentration en hydrogène sulfuré dans le rumen après un repas forcé riche en sulfates, administré quotidiennement pendant 8 semaines (d'après Alves de Oliveira, 1997) .....	49
Figure 13 : concentration en hydrogène sulfuré (ppm) dans le rumen de bovins recevant une alimentation contenant de 0,2 à 0,7% de soufre, en fonction du temps (d'après Gould et al., 1997).....	50
Figure 14 : hypothèses étiologiques de la nécrose du cortex cérébral .....	54

Figure 15 : réaction de clivage de la thiamine par l'ion sulfure (d'après Leichter et Joslyn, 1969).....	55
Figure 16 : constante de réaction de la destruction de la thiamine par l'ion sulfure en fonction du pH (d'après Leichter et Joslyn, 1969) .....	55
Figure 17 : mécanismes physiopathologiques impliqués lors de carence en thiamine (d'après Jhala et Hazell, 2011) .....	58
Figure 18 : mécanismes responsables de la nécrose du cortex cérébral.....	60
Figure 19 : mécanismes impliqués lors d'une carence en thiamine, à l'échelle synaptique (d'après Jhala et Hazell, 2011) .....	63
Figure 20 : schéma de la barrière hémato-méningée (d'après Kübelbeck, 2001) .....	64
Figure 21 : les différentes cellules du cerveau réagissent différemment au stress oxydatif (d'après Jhala et Hazel, 2011) .....	65
Figure 22 : schéma d'un encéphale (coupe sagittale) (d'après Larousse).....	80
Figure 23 : ramollissement et nécrose du cortex au niveau des lobes frontaux (d'après Rachid et al., 2011).....	80
Figure 24 : hémorragies, congestion du cortex (d'après Davies).....	81
Figure 25 : auto-fluorescence du cortex cérébral (d'après Davis) .....	81
Figure 26 : histologie du cortex lors de nécrose : les flèches désignent les neurones acidophiles, avec des lésions de pycnose et de rétraction des corps cellulaires.....	83
Figure 27 : histologie du cortex cérébral lors de nécrose : images de vacuolisation de la substance (d'après Vetnext) .....	83
Figure 28 : effet d'une ration riche en soufre et de divers additifs sur la production d'hydrogène sulfuré ruminale AQ = 10ppm, Mo= 25 ppm, monensin = 5ppm (d'après Bracht et Kung, 1997).....	91

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: teneur moyenne en thiamine de différentes matières premières (d'après World Health Organization) .....	23
Tableau 2 : teneur moyenne en soufre de différents aliments (d'après Niles et Morgan, 2002) .....	37
Tableau 3: pyruvicémie et lactatémie chez l'animal sain et lors de nécrose du cortex cérébral (d'après Mberabahizi, 1989) .....	72
Tableau 4 : concentrations tissulaires en thiamine (d'après Edwin, 1973) .....	73
Tableau 5 : diagnostic différentiel de la nécrose du cortex cérébral .....	76
Tableau 6 : concentration en sodium dans le sang et le liquide cérébro-spinal (LCS) (d'après Burgess, 2008).....	78
Tableau 7 : teneur en thiamine des différentes spécialités vétérinaires .....	85
Tableau 8 : traitements et posologies des traitements symptomatiques (d'après Cebra et al., 2004).....	85
Tableau 9 : teneur en thiamine de différents compléments alimentaires vétérinaires .....	89

## INTRODUCTION

Le cortex cérébral est la substance grise périphérique des hémisphères cérébraux. Il renferme les corps cellulaires des neurones, des cellules gliales et des inter-neurones. Il joue un rôle primordial en ce qui concerne les fonctions nerveuses de base : la motricité, la sensibilité, la sensorialité ou sensoricité. Il tient également le rôle indispensable dans d'autres fonctions supérieures que sont le langage et la mémoire.

La nécrose du cortex cérébral (NCC) ou polioencéphalomalacie correspond à un syndrome qui regroupe différentes affections à expression nerveuse chez les ruminants, associées à un ramollissement de la matière grise.

La prévalence de la maladie est estimée de 0,1 à 4% dans les régions d'élevage d'Europe, d'Amérique, d'Australie et de Nouvelle-Zélande. Au niveau mondial, la NCC représente entre 1 et 4% des affections neurologiques des ruminants. Dans les centres d'engraissement ovins, en particulier les élevages intensifs aux Etats-Unis, la NCC pourrait être responsable de 19% de la mortalité globale (Radostis, 2000).

L'étiologie de la NCC est longtemps restée mystérieuse. Dans les années 1960, les premières hypothèses étiologiques concernent une carence en thiamine. Cette théorie a été remise en cause dans les années 1980, suite à la découverte de l'implication du soufre.

Il est aujourd'hui convenu que ces deux étiologies peuvent être impliquées dans l'apparition de la NCC. Dans ce travail, nous étudierons le rôle de la thiamine et du soufre chez les ruminants afin de comprendre les circonstances et les mécanismes conduisant à la NCC. Enfin, nous aborderons une étude clinique de la maladie.



**CHAPITRE 1 :**

**LA THIAMINE ET LE SOUFRE CHEZ LES  
RUMINANTS**

## 1.1. LA THIAMINE OU VITAMINE B1

### 1.1.1. Structures et propriétés chimiques

La thiamine ou vitamine B1 est une molécule hydrosoluble composée d'un noyau pyrimidique et d'un noyau thiazole reliés par un pont méthyle.

Cette structure [fig. 1] lui confère différentes propriétés, notamment des propriétés oxydo-réductrices et une activité biologique permise par ses différentes fonctions amine (-NH<sub>2</sub>), hydroxyle (-OH) et les atomes d'azote (-N).

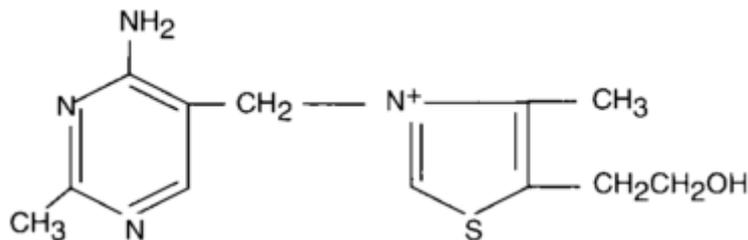


Figure 1: structure chimique de la thiamine (d'après Jean-Blain, 1994)

### 1.1.2. Besoin en thiamine chez les ruminants

#### 1.1.2.1. Besoin basal en thiamine

Les ruminants possèdent la particularité d'être auto-suffisants en thiamine et en vitamines du groupe B en général. Outre l'apport vitaminique exogène via l'alimentation, les synthèses des bactéries du rumen constituent une source endogène de vitamine B1. Dans un contexte physiologique, l'apport endogène est suffisant pour couvrir les besoins de l'organisme. On estime que 90% des besoins sont couverts par les synthèses ruminales de thiamine (Jean-Blain, 1994). Les besoins quotidiens chez les ruminants adultes sont estimés à 1 à 2 mg/kg (Edwin et al., 1976).

Les jeunes ruminants dont le développement ruminal n'est pas encore achevé ne possèdent pas une flore ruminale compétente. Ils s'apparentent alors à des monogastriques et sont

dépendants de l'apport alimentaire exogène en thiamine (besoin : 2 mg/jour) (Edwin et al., 1976). L'alimentation lactée permet la couverture des besoins (teneur en thiamine dans le lait de vache : 0.38 mg/l) (World Health Organization).

### ***1.1.2.2. Effet d'une complémentation***

Dans les conditions physiologiques, l'apport exogène de thiamine ne présente aucun intérêt chez les ruminants. Par contre, lors d'états carenciels marqués, une complémentation en vitamine B1 améliore la croissance ainsi que la production laitière (Neville et al., 2010). La thiamine permet une amélioration du bilan énergétique au niveau des microorganismes : elle stimulerait la protéosynthèse en favorisant la transformation de l'ammoniac en azote protéique (par l'augmentation de la synthèse en acide aminés essentiels et une meilleure assimilation des acides aminés). L'activité des bactéries cellulolytiques ne serait pas directement affectée par la concentration en thiamine dans le rumen mais l'activité globale des bactéries augmente car la biodisponibilité des substrats (azote protéique et énergie) est augmentée lors de supplémentation en thiamine. (Zinn et al., 1987).

### **1.1.3. Origine de la thiamine**

#### ***1.1.3.1. Thiamine exogène***

<b>Aliment</b>	<b>Teneur moyenne en thiamine (mg/kg MB)</b>	<b>Aliment</b>	<b>Teneur moyenne en thiamine (mg/kg MB)</b>
<b>Avoine</b>	4,3	<b>Pulpes de betteraves</b>	0,4
<b>Blé</b>	3,4	<b>Orge</b>	3,1
<b>Lait</b>	0,4	<b>Soja</b>	6,2
<b>Mais</b>	2,8	<b>Sorgho</b>	3,3
<b>Son de blé</b>	7,9	<b>Tourteau de soja</b>	6,6

*Tableau 1: teneur moyenne en thiamine de différentes matières premières (d'après World Health Organization)*

Elle est présente dans presque toutes les matières premières. L'herbe, les céréales et les graines sont des aliments relativement riches en thiamine [tabl.1]. Dans les céréales, c'est le

germe qui est le plus riche en thiamine. Les coproduits ont des teneurs en thiamine qui varient selon le procédé de fabrication.

### **1.1.3.2. Thiamine endogène**

Dans le rumen, la plupart des bactéries sont capables de synthétiser la thiamine.

Certaines la synthétisent à hauteur de leur propre besoin métabolique et ne produisent donc pas de thiamine disponible pour l'hôte. D'autres la produisent en excès et en libèrent dans le milieu extracellulaire. D'autres encore, très minoritaires utilisent la thiamine présente dans le milieu et n'ont pas d'activité de synthèse.

*In vivo*, les bactéries qui libèrent de la thiamine correspondent en grande majorité à des bactéries Gram négatif. Dans les conditions physiologiques, la quantité de thiamine synthétisée est bien supérieure à la quantité utilisée par les bactéries pour couvrir leur propre besoin (Jean-Blain, 1994).

Chez les procaryotes, la synthèse de thiamine se fait en deux étapes : la formation du noyau thiazole et du noyau pyrimidique sont distinctes [fig. 2]. La synthèse du noyau thiazole est effectuée à partir d'un ose (dont la synthèse utilise du pyruvate, du glycéraldéhyde-3-phosphate) et d'acides aminés. Les bactéries anaérobies facultatives (telles que *E. coli*), synthétisent le noyau thiazole à partir de tyrosine et de cystéine alors que les bactéries aérobies (telles que *Bacillus spp.*) l'obtiennent à partir de glycine. Le noyau pyrimidique est synthétisé à partir de nucléotides.

### **1.1.4. Méthode d'évaluation de la synthèse thiaminique dans le rumen**

La quantité de thiamine synthétisée au sein du rumen et disponible pour l'hôte, peut être calculée en soustrayant la quantité entrante, via les apports alimentaires, à la quantité disponible au niveau du duodénum. La concentration en thiamine dans le duodénum peut être mesurée après prélèvement de chyme par l'intermédiaire d'une canule duodénale (Jean-Blain, 1994).

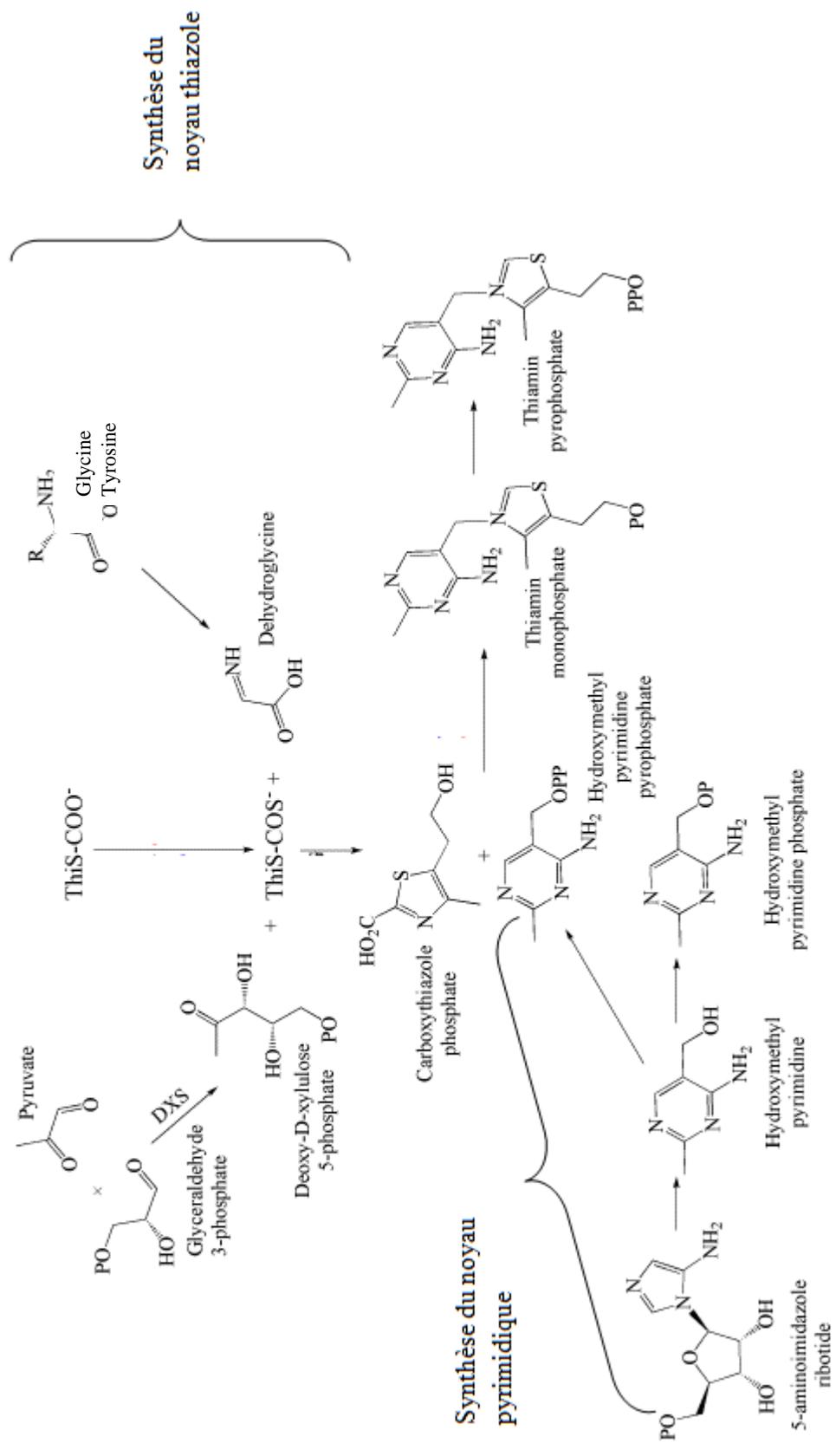


Figure 2 : mécanisme de la synthèse de la thiamine chez les procaryotes (d'après Jurgenson, 2009)

### 1.1.5. Mécanismes de régulation de la synthèse de thiamine

Il existe des mécanismes de régulation dans le rumen qui permettent de maintenir un équilibre entre l'apport alimentaire en thiamine et les synthèses bactériennes, de telle sorte que la concentration ruminale en thiamine est relativement constante.

Lorsque l'apport alimentaire exogène augmente, les bactéries limitent leur synthèse, voire utilisent pour leur propre besoin la thiamine exogène. La synthèse de la thiamine est autorégulée : la thiamine pyrophosphate (TPP) [fig.3] exerce un rétrocontrôle sur la biosynthèse de la thiamine chez un certain nombre d'organismes pour lesquels ce n'est pas une vitamine (bactéries, plantes). L'expression des gènes codant pour la synthèse de thiamine est réprimée lorsque la concentration en TPP est suffisante. Ce contrôle passe par une régulation de la traduction des ARNm : la TPP a un effet inhibiteur sur la synthèse de thiazole et des noyaux pyrimidiques précurseurs dans la synthèse de la thiamine chez les bactéries [fig. 2] (Newell et Tucker, 1966).

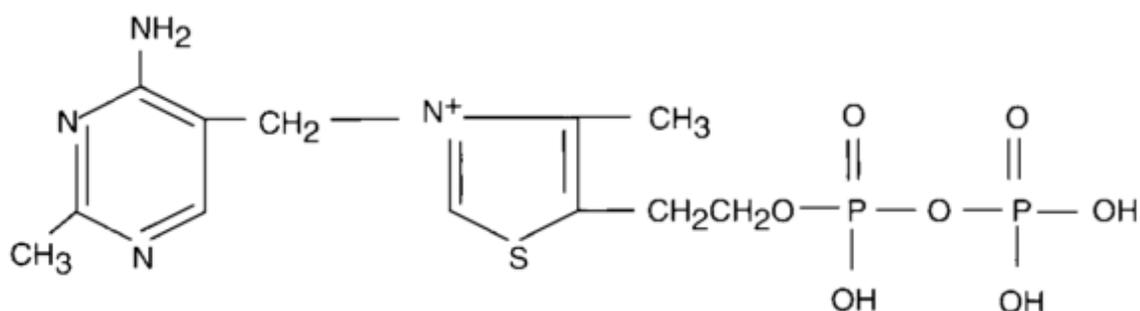


Figure 3 : structure chimique de la thiamine pyrophosphate (d'après Jean-Blain, 1994)

Lors d'une complémentation, l'excrétion fécale de thiamine est augmentée (Breves, 1981 ; Miller, 1986) ; la concentration en TPP dans le rumen diminue plus que celle de la thiamine libre. Les microorganismes du rumen phosphorylent la thiamine en TPP à hauteur de leur propre besoin : la quantité de TPP dans le rumen reflète la quantité de thiamine utilisée pour les besoins des bactéries. Ainsi, lors de complémentations, la synthèse bactérienne de thiamine est diminuée (Alves de Oliveira, 1997).

Une complémentation régulière pourrait conduire à une sélection de souches bactériennes dont l'activité est plutôt orientée vers le catabolisme de la thiamine. Tout changement de la ration est alors susceptible d'induire un défaut de synthèse, pouvant être associé secondairement à un déficit pour l'animal.

A l'opposé, lorsque l'apport alimentaire n'est pas suffisant, les bactéries Gram négatif sont capables de synthétiser de grandes quantités de thiamine et compensent son utilisation par les autres bactéries.

### **1.1.6. Absorption, transport, stockage**

La teneur en thiamine libre dans le rumen est estimée de 0,05 à 1,90 µg/g de jus de rumen, en fonction de l'alimentation (Jean-Blain et al, 1994).

La thiamine synthétisée dans le rumen ou ingérée avec la ration est absorbée au niveau de l'intestin grêle, en particulier au niveau du jéjunum. Le mécanisme d'absorption est actif et saturable, il fait intervenir le transporteur sodium ( $\text{Na}^+$ ) / potassium ( $\text{K}^+$ ) adénosine-triphosphate (ATP)-dépendant. Lors de saturation, un passage passif par simple diffusion est possible, mais fortement minoritaire (Jean-Blain et al., 1994).

La thiamine est absorbée sous forme libre. Puis, elle est immédiatement phosphorylée au niveau de la muqueuse jéjunale en thiamine triphosphate (TTP) puis est transformée en TPP, forme largement majoritaire dans l'organisme [fig. 3].

Le transport de la thiamine dans l'organisme est effectué par voie sanguine sous forme de TPP, liée aux globules rouges. Le transport vers le milieu intracellulaire s'effectue passivement par un antipore thiamine/proton.

L'organisme est incapable de stocker la thiamine. Sa répartition dans les tissus est inégale. On la retrouve essentiellement dans le cœur, le rein, le cerveau et les muscles. Dans le sang, la thiamine se retrouve physiologiquement à des concentrations de 120 nmol/l (valeurs usuelles : 75-184 nmol/l de sang total), en particulier concentrée dans les érythrocytes (Jean-Blain et al., 1994). Dans le cerveau, la thiamine se trouve majoritairement sous forme de TPP (79%), mais elle existe aussi sous d'autres formes phosphorylées : thiamine monophosphate (TMP) (11%) et TTP (5%). Le reste se trouve sous forme de thiamine libre (11%).

La TPP peut être synthétisée dans le cerveau à partir de la TTP principalement. Une enzyme, la TPP-ATP-phosphoryltransférase y a été mise en évidence. Cette réaction jouerait un rôle dans le stockage et le transport de composés phosphorylés dans le cerveau. Une autre enzyme, la thiamine diphosphokinase qui permet la synthèse de TPP à partir de thiamine libre a été mise en évidence dans le cerveau et le foie (Shimazono et al., 1959).

## 1.1.7. Rôle de la thiamine dans l'organisme

### 1.1.7.1. La thiamine pyrophosphate est cofacteur dans certaines réactions du métabolisme énergétique

#### 1.1.7.1.1. Réactions de décarboxylations au cours du cycle de Krebs

Le TPP agit comme un cofacteur dans de nombreuses réactions du métabolisme énergétique, en particulier au cours du cycle de Krebs (Gibson, et al., 2002) [fig. 5] :

- dans le complexe enzymatique de la pyruvate déshydrogénase (PDH) :  
décarboxylation du pyruvate en acétylcoenzyme A [fig. 4]
- dans le complexe de l'alpha-cétoglutarate déshydrogénase (KGDH) : décarboxylation de l'alpha-cétoglutarate en succinylcoenzyme A

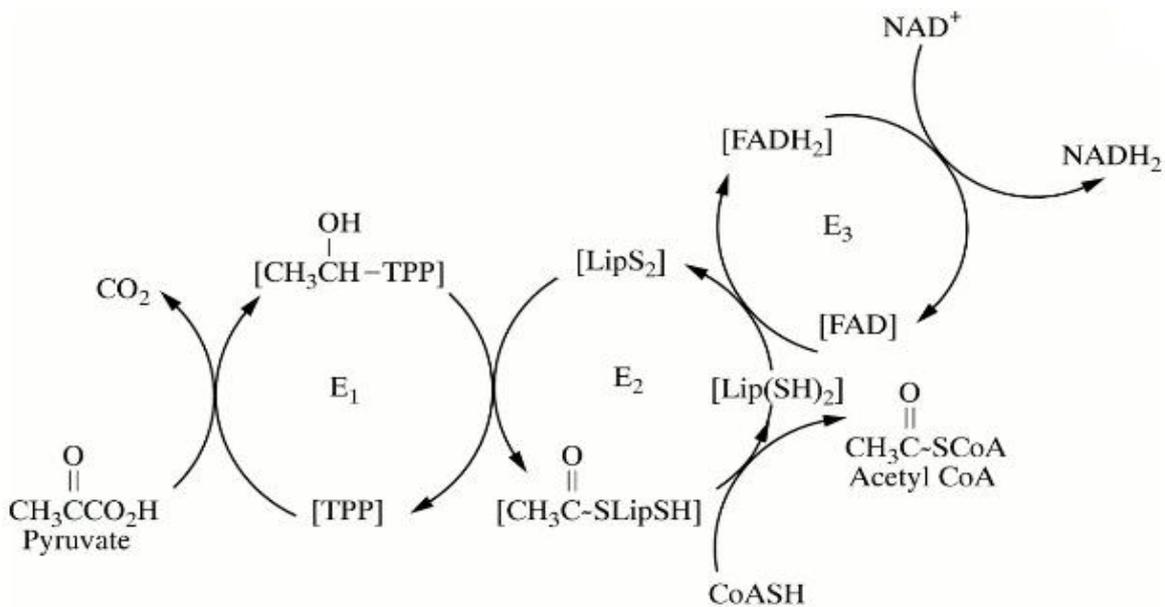


Figure 4 : complexe enzymatique de la pyruvate déshydrogénase : la thiamine pyrophosphate intervient comme coenzyme au cours de la première réaction (d'après Stacpoole et al., 1997)

Le cycle de Krebs constitue une voie métabolique de production d'énergie sous forme d'ATP, principal substrat énergétique des cellules. Cette voie de production d'ATP en milieu aérobie a lieu dans toutes les cellules au sein des mitochondries. Elle est très efficace et présente un rendement de production d'énergie très élevé : une molécule de glucose permet l'obtention de 36 molécules d'ATP. Il existe une autre voie de production d'ATP, la glycolyse, voie

anaérobie, moins rentable (2 ATP produits pour une molécule de glucose) qui libère de l'acide lactique.

La respiration mitochondriale est indispensable au fonctionnement de nombreuses cellules notamment celles du cerveau, qui consomment beaucoup d'énergie pour fonctionner et en particulier pour maintenir les gradients ioniques membranaires, garants de l'excitabilité des neurones.

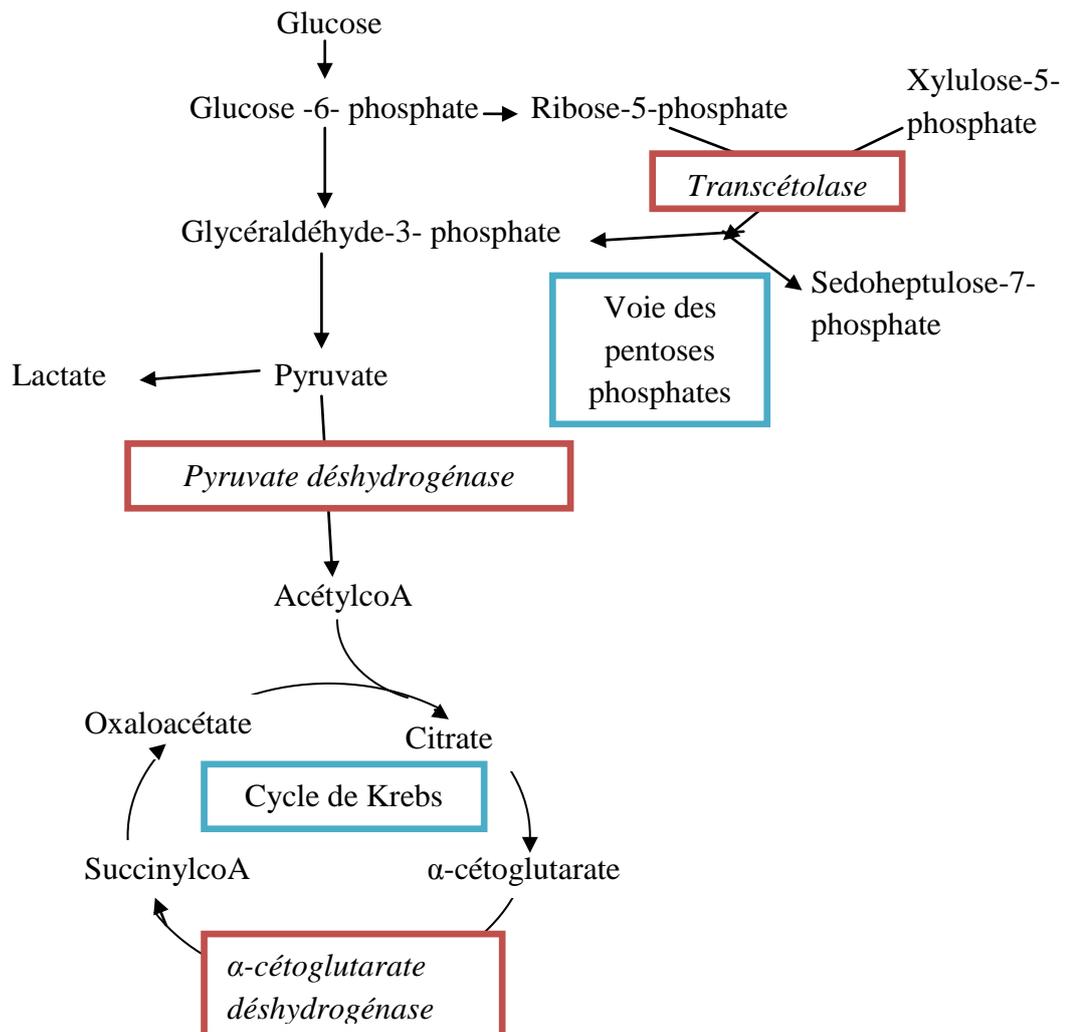


Figure 5 : les enzymes thiaminiques dépendantes (pyruvate déshydrogénase, α-cétoglutarate déshydrogénase et transcétolase) interviennent dans le métabolisme énergétique

1.1.7.1.2. Réactions de transcétolisation dans la voie des pentoses phosphates

La TPP intervient dans la voie des pentoses phosphates comme coenzyme de la transcétolase [fig. 6].

La transcétolase intervient à deux niveaux de la voie des pentoses :

- Xylulose-5-phosphate + Erythrose-4-phosphate → Glyceraldehyde-3-phosphate + Fructose-6-phosphate
- Xylulose-5-phosphate + Ribose-5-phosphate → Glyceraldehyde-3-phosphate + Sedoheptulose -7-phosphate

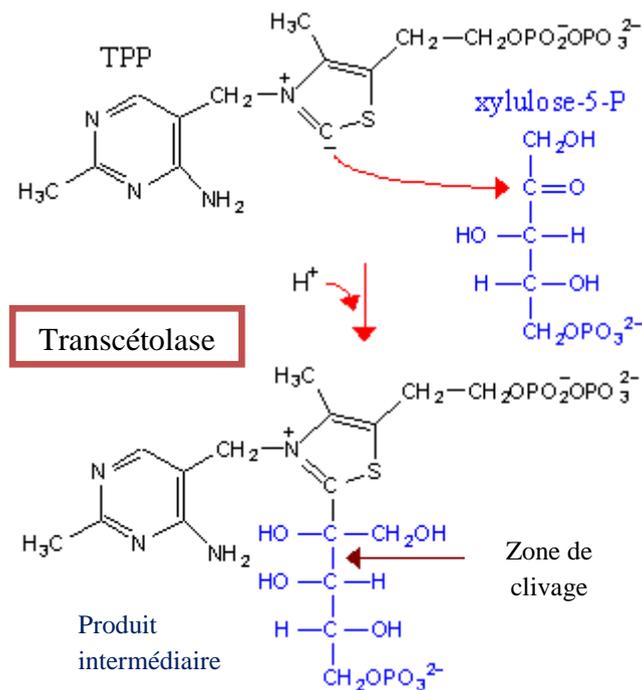


Figure 6 : la thiamine pyrophosphate intervient comme cofacteur de la transcétolase (d'après Diwan)

La voie métabolique des pentoses phosphates [fig. 5] a lieu dans le cytosol de toutes les cellules sauf les cellules musculaires striées squelettiques. Elle correspond à une oxydation du glucose qui conduit à la synthèse de ribose, utilisé en particulier pour la production de nucléotides. La voie des pentoses phosphates est également indispensable à la production de nicotinamide adénine dinucléotide réduite (NADH) qui intervient, via la glutathion réductase,

dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction au sein de la cellule (maintien de l'équilibre oxydo-réducteur, lutte contre le stress oxydatif).

#### ***1.1.7.2. La thiamine participe à la formation des acides aminés à chaîne ramifiée***

La thiamine intervient en tant que cofacteur de la pyruvate déshydrogénase dans les réactions de décarboxylations lors de la formation des acides aminés ramifiés : leucine, isoleucine et valine.

#### ***1.1.7.3. La thiamine agit comme un antioxydant***

La thiamine a un rôle d'inhibiteur des réactions d'oxydation par les radicaux libres, par exemple la peroxydation des lipides membranaires. En effet, lors d'un stress oxydatif, la thiamine peut réagir avec les radicaux libres en formant des disulfites de thiamine (thiamine-SO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>). La neutralisation des radicaux libres est permise par le transfert de deux protons du noyau pyrimidique (groupement -NH<sub>2</sub>) et un proton du noyau thiazole (Gibson et al., 2002).

#### ***1.1.7.4. Rôle de la thiamine au niveau du système nerveux central***

Le rôle de la thiamine au niveau du système nerveux est bien étudié en médecine humaine comme modèle des maladies neurodégénératives.

La thiamine est un précurseur de la synthèse de certains neurotransmetteurs. Elle entre directement dans la voie de synthèse de l'acétylcholine (via la TPP). Lors de carences, une diminution de la synthèse de noradrénaline suggère l'implication de la thiamine dans son métabolisme.

Lors de dysfonctions de la conduction neuronale, lors de phénomènes de démyélinisation par exemple, la thiamine exerce une inhibition des canaux K<sup>+</sup>-dépendants permettant l'augmentation de l'intensité des potentiels d'actions et la restauration de la conduction nerveuse (Houzen, 1998). Lors de carence en thiamine expérimentalement induite chez des rats, la vitesse de conduction de l'influx nerveux diminue (Calingasan et al., 2010).

Voloboueva (2010) a mis en évidence le rôle central des mitochondries dans les phénomènes inflammatoires neurodégénératifs. Il est parvenu à améliorer expérimentalement le taux de

survie de cellules nerveuses ayant subi un stress oxydatif par supplémentation thiaminique. Parmi les molécules qui permettent la protection de la fonction mitochondriale face au stress oxydatif, on retrouve les apoenzymes (la PDH et la KGDH) dont la thiamine est une coenzyme. Ces deux enzymes participent en partie à la formation de pyruvate et de lactate. La conversion des lactates en pyruvate génère du NADH. Celui-ci peut être utilisé par la mitochondrie pour le maintien du fonctionnement de la chaîne de transport d'électrons et permet ainsi de lutter contre le stress oxydatif.

### **1.1.8. Toxicité de la thiamine**

Cette toxicité n'est pas observée dans les conditions physiologiques car la thiamine n'est jamais absorbée en quantité suffisante pour induire un effet toxique. Son absorption est en effet régulée par un mécanisme actif et saturable. Ces effets sont observables uniquement par injection parentérale de thiamine à forte dose (> 150 mg/kg).

Au niveau rénal, de fortes doses de thiamine stimulent la production de pyruvate. Son accumulation au niveau des tubules peut conduire à un blocage de la filtration rénale.

Au niveau cardiaque, la thiamine est capable d'induire des troubles du rythme (effet inotrope négatif et chronotrope négatif), conséquence des effets anti-cholinergiques non spécifiques de certains composés thiazolés (Mberabahizi, 1989).

### **1.1.9. Modulateurs de la thiamine**

#### ***1.1.9.1. Inhibiteurs agissant par analogie structurale***

##### **1.1.9.1.1. Composés pyrimidiques et thiazolés**

Ces composés agissent en temps qu'analogues structuraux compétitifs [fig. 7]. Parmi ces composés, la pyrithiamine est largement utilisée expérimentalement pour induire une carence en thiamine.

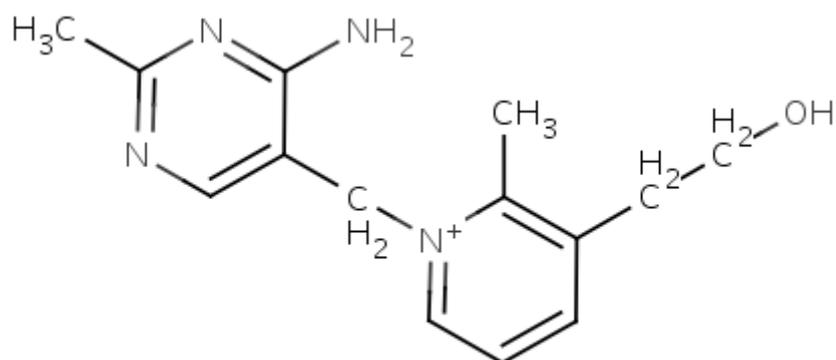


Figure 7 : structure chimique de la pyriothiamine (d'après Technische Universität Braunschweig)

#### 1.1.9.1.2. Amprolium

L'amprolium est une molécule utilisée pour ses propriétés anticoccidiennes. Il a historiquement été utilisé afin de reproduire expérimentalement les effets d'une carence en thiamine et d'étudier la NCC. Au niveau du cerveau, son activité anti-thiaminique est de deux types : il agit comme antagoniste par analogie de structures avec la TPP [fig. 8] et possède également une activité thiaminase de type I (Bizon-Zygmanska et al, 2010) (cf. 2.2.1.1.). Des cas de NCC ont pu être provoqués expérimentalement chez des jeunes bovins par administration d'amprolium par voie orale à 600 mg/kg/jour. Des dosages de thiamine dans le cortex et le cervelet des animaux ont révélé des baisses de sa concentration.

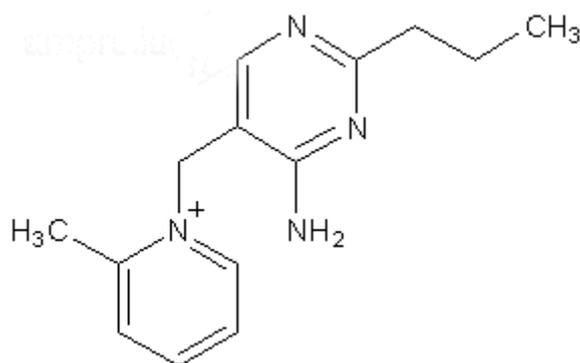


Figure 8 : structure chimique de l'amprolium (d'après Guerre)

### ***1.1.9.2. Certaines vitamines interagissent avec la thiamine***

Les vitamines PP et B12 augmentent les besoins de l'organisme en thiamine, contrairement aux vitamines B6 et C qui jouent un rôle d'épargne (Mberabahizi, 1989). Les mécanismes mis en jeu sont actuellement inconnus.

## **1.2. LE SOUFRE**

### **1.2.1. Importance biologique**

Le soufre (S) est d'un point de vue métabolique indispensable aux êtres vivants. Le S est un élément non métallique insoluble dans l'eau qui possède de fortes propriétés électronégatives. Il entre dans la composition de certains acides aminés et à ce titre possède un rôle structural et fonctionnel pour certaines enzymes, coenzymes et vitamines. En effet ces propriétés jouent un rôle très important dans l'assemblage, la structure et donc dans l'activité des protéines avec la formation de ponts disulfures qui constituent de solides liaisons (Komarnisky et al., 2003).

### **1.2.2. Besoins en soufre**

#### ***1.2.2.1. Besoin basal***

Les besoins varient en fonction du type de production et de l'âge de l'animal (Breytenbach, 1999).

Il existe différentes méthodes qui permettent d'exprimer les besoins en S :

- Pourcentage de S dans la ration : la recommandation est 0,3% de la matière sèche (MS) ingérée, avec un maximum de 0,4% (Kandyliis, 1984).
- Rapport N/S : pour les ruminants, en fonction de leur besoin spécifique (fonction du type de production notamment), les valeurs recommandées varient entre 10/1 et 12/1. L'analyse de la composition chimique de la flore du rumen montre un rapport N/S variant de 8/1 à 31/1. La supplémentation idéale pour la flore ruminale correspondrait alors à un rapport moyen N/S de 20/1. Il convient toutefois de noter que ce calcul ne tient pas compte des différentes formes de S et de N et de leur biodisponibilité (Breytenbach, 1999).

#### ***1.2.2.2. Effet d'une supplémentation***

Bull et Vandersall (1972) comparent les différentes sources de S et leur apport optimal. A travers cette étude, ils parviennent à mettre en évidence les bénéfices d'une supplémentation raisonnable en S sur les performances zootechniques des animaux. Un apport soufré, quelque

soit la source, est responsable d'une augmentation de la digestibilité de la cellulose et d'une augmentation de l'ingestion (Kandyliis, 1984).

Il a été montré à de nombreuses reprises qu'une augmentation de la prise alimentaire en S induisait une meilleure production de lait et de laine. Chez les animaux laitiers, une supplémentation en soufre permet d'améliorer l'excrétion de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dans le lait en modifiant le bilan cation/anion plasmatique ainsi que le pH (Breytenbach, 1999), et d'augmenter la production laitière via un meilleur approvisionnement de la glande mammaire en acide gras (Kandyliis, 1984). La production de laine requiert de grande quantité de soufre. En effet la kératine, principale constituant de la laine est très riche en cystéine, acide aminé soufré. Le ratio N/S dans la kératine est de 4/1. Les animaux qui produisent de la laine ont besoin d'une alimentation relativement riche en S (ratio 13/5). Une supplémentation en soufre permet, chez les races productrices de laine, d'augmenter la production et la qualité de la laine (Komarnisky et al., 2003).

Toutefois ces améliorations ne sont observées que lorsque du soufre est ajouté à une ration initialement légèrement déficitaire ou pauvre (ration contenant moins de 0,15% de S).

Lorsque le S est apporté en quantité excessive dans la ration, les effets sont inverses. On observe alors une diminution de la prise d'aliments et de boisson, ce qui entraîne une perte de poids. Les GMQ sont diminués car la motilité ruminale serait affectée jusqu'à une atonie dans certains cas (Kandyliis, 1984).

### **1.2.3. Origine alimentaire du soufre**

Le S est apporté par l'alimentation ou l'eau de boisson. La principale source de S correspond au S organique provenant des protéines végétales et animales. Les sources de S inorganique correspondent aux apports par l'eau de boisson et les suppléments sous forme de S, de sulfate ou de thiosulfate.

L'alimentation est à la seule source de composés soufrés. La teneur en soufre des aliments est très variable [tabl. 2], notamment elle dépend du procédé de fabrication. Certains coproduits utilisés dans l'alimentation animale sont riches en S : mélasse, pulpes de betterave, drèches de brasserie (Jean-Blain, 2010).

Aliment	Teneur en soufre (%)	Aliment	Teneur en soufre (%)
Foin de luzerne	0,54	Orge grain	0,58
Tourteau de soja	0,48	Maïs entier	0,47
Farine de maïs	0,60	Mélasse	0,60
Lactosérum	1,15	Drêches d'orge	0,85

Tableau 2 : teneur moyenne en soufre de différents aliments (d'après Niles et Morgan, 2002)

#### 1.2.4. Devenir du soufre

##### 1.2.4.1. Synthèses ruminales

###### 1.2.4.1.1. Les bactéries impliquées dans la transformation du soufre

Pour le S inorganique, il existe 2 voies d'utilisation dans le rumen (Niles et al., 2002) :

- au cours de la voie assimilatrice, les sulfates ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) sont réduits en hydrogène sulfuré ( $\text{H}_2\text{S}$ ) puis incorporés dans les molécules organiques bactériennes. Cette voie est très peu libératrice de  $\text{H}_2\text{S}$ . Elle correspond aux besoins en composés organiques soufrés des bactéries.
- la voie désassimilatrice est quand à elle prédominante dans le rumen. Certaines bactéries couplent les réactions de production d'ATP avec la réduction des sulfates ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) en sulfures via un mécanisme de phosphorylation avec transfert d'électrons. Cette réaction anaérobie fait intervenir le couple (dihydrogène)  $\text{H}_2/\text{SO}_4^{2-}$  et aboutit à la libération de  $\text{H}_2\text{S}$  libre dans le rumen. Des bactéries telles que *Desulfovibrio* et *Desulfotomaculum* sont fortement impliquées dans la production de  $\text{H}_2\text{S}$  par cette voie. D'autres, plus rares, *Clostridium*, *Megasphaera*, libèrent de l' $\text{H}_2\text{S}$  par la lyse de protéines contenant des acides aminés soufrés tels que la cystéine grâce à l'enzyme cystéine desulfhydrase.

Le S organique provient de la digestion des protéines végétales et microbienne. Les acides aminés soufrés peuvent être utilisés tels quels ou bien dégradés jusqu'à production de sulfure.

#### 1.2.4.1.2. Devenir du soufre

La biodisponibilité du S dans le rumen, varie en fonction :

- de la disponibilité de l'énergie et de l'azote à un instant donné pour la protéosynthèse bactérienne. En effet le S est utilisé pour les synthèses protéiques qui nécessitent un apport azoté. Un déficit azoté ralentit donc les synthèses et le S qui n'a pas été incorporé à de la matière organique ne sera pas absorbé (ou en quantité négligeable) (Breytenbach, 1999).
- de la forme d'apport. Pour le S élément, la biodisponibilité est estimée à 30% et à environ 100% pour le sulfate et S organique de la méthionine. L'absorption finale dépendra donc de la forme de supplémentation.
- de la présence de métaux tels que le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le fer (Fe), le molybdène (Mo) qui sont capables de se lier aux sulfures et de former des complexes insolubles qui sont ensuite éliminés dans les fèces (Cammack et al., 2010).

#### 1.2.4.2. *Absorption, transport, stockage*

Il existe deux mécanismes d'absorption distincts :

- la première voie d'absorption se fait dans le rumen sous forme gazeuse ( $H_2S$ ). Ce mécanisme est dépendant du pH ruminal car les proportions relatives du couple  $H_2S/HS^-$  varient en fonction du pH ( $pK_a = 7,04$ ). La forme gazeuse non ionisée diffuse plus facilement à travers la paroi ruminale. L'absorption de  $H_2S$  gazeux est aussi possible au niveau pulmonaire, lors de l'éructation (Bulgin et al., 1996).
- la seconde voie d'absorption se situe au niveau des portions proximales de l'intestin grêle. Le S inorganique peut être assimilé à ce niveau sous forme de sulfures principalement. L'absorption sous forme de sulfates est possible mais plus lente. L'absorption de S organique se fait dans les portions proximales de l'intestin grêle sous forme d'acides aminés essentiellement.

L' $H_2S$  correspond à la forme majoritaire de S absorbé. L'absorption se fait par diffusion simple et fait donc intervenir un gradient de concentration entre le sang et le tube digestif.

Plusieurs mécanismes permettent d'entretenir ce gradient :

- l'oxydation des sulfures dans le milieu sanguin via l'oxyhémoglobine
- l'oxydation par le foie via un système de sulfure oxydase

Les sulfures sont normalement détoxifiés dans le foie par la sulfure oxydase, sauf si les quantités absorbées sont supérieures aux capacités hépatiques ou s'il est absorbé via les poumons après inhalation des gaz éruptés (Niles et al., 2002). Si l'H<sub>2</sub>S ne subit pas d'oxydation au niveau hépatique, il est susceptible de voyager dans le sang et de diffuser aux différents tissus de l'organisme. L'H<sub>2</sub>S est en effet liposoluble et il pénètre facilement dans les cellules par diffusion simple à travers les membranes lipidiques (Bulgin et al., 1996).

Dans les conditions physiologiques chez les ruminants comme chez les autres espèces de mammifères, l'H<sub>2</sub>S ne circule pas dans le sang à des quantités susceptibles d'être mesurées.

Il n'existe pas de forme de stockage des composés soufrés dans l'organisme. Des apports réguliers en S sont donc nécessaires.

Il existe une forme de recyclage salivaire chez les ruminants. La contribution du sulfate de la salive au pool soufré du rumen est faible (< 1% du S ingéré) (Costberg Meot, 2010).

### 1.2.5. Rôle physiologique des composés soufrés dans l'organisme

#### 1.2.5.1. Les composés soufrés organiques : les acides aminés

Le S est l'un des éléments indispensables aux êtres vivants. Il entre notamment dans la composition de certains acides aminés (méthionine, cystéine [fig. 9], taurine et homocystéine).

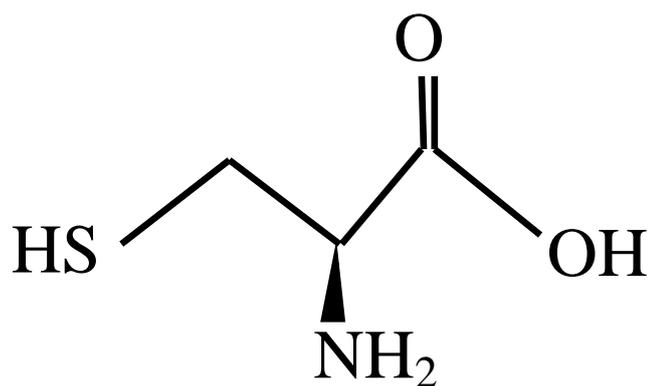


Figure 9 : structure chimique de la cystéine

### ***1.2.5.2. Les composés soufrés inorganiques***

#### ***1.2.5.2.1. L'hydrogène sulfuré***

##### ***1.2.5.2.1.1. L'hydrogène sulfuré est un neurotransmetteur***

Dans les années 2000, il a été montré que certaines enzymes étaient capables de synthétiser l'H<sub>2</sub>S chez l'Homme (Tan et al., 2010). Ces enzymes ont été localisées dans le cerveau notamment dans l'hippocampe et le cervelet. Elles sont synthétisées par les astrocytes, les cellules de la microglie et certains neurones. Dans les cellules nerveuses, H<sub>2</sub>S est stocké sous forme liée au sulfate.

Une excitation neuronale est capable d'induire une libération d'H<sub>2</sub>S. L'H<sub>2</sub>S libre est ensuite oxydé et éliminé par différents mécanismes, qui ont lieu au sein de la mitochondrie. L' H<sub>2</sub>S agit comme neurotransmetteur lors de certains stimuli comme une ischémie cérébrale, la douleur, ou lors de pics fébriles. Il aurait un effet protecteur contre le stress oxydatif en activant la synthèse de glutathion (Tan et al., 2010 ; Qu et al., 2008).

L'H<sub>2</sub>S intervient au niveau du cerveau dans la modulation de la neurotransmission, l'homéostasie calcique et la formation de potentiels à long terme (LTP). Contrairement aux neurones qui utilisent des neurotransmetteurs relâchés dans la synapse, les astrocytes qui forment un syncytium communiquent en modulant la concentration de Ca<sup>2+</sup> intracellulaire. L'H<sub>2</sub>S induit une augmentation de la concentration intracellulaire en Ca<sup>2+</sup> par l'activation des canaux calciques du réticulum ou par l'activation des canaux N-nitrosodiméthylamine (NDMA). L'activation de tout le syncytium astrocytaire est responsable du recaptage du glutamate synaptique par les astrocytes et permet par cette voie la régulation de l'excitation neuronale déclenchée par la libération de glutamate (Qu et al., 2008).

##### ***1.2.5.2.1.2. L'hydrogène sulfuré agit comme protecteur cellulaire***

L' H<sub>2</sub>S intervient également dans la protection de la fonction respiratoire mitochondriale, ainsi que dans la protection des cellules envers l'apoptose. Il est capable de former une liaison très stable avec la cytochrome c oxydase. La formation de ce complexe affecte la conformation de la cytochrome c oxydase et l'inhibe. Par cette action, l'H<sub>2</sub>S protège la cellule de la formation d'espèces réactives et contribue au maintien du potentiel de membrane de la

mitochondrie, ce qui évite le déclenchement de signaux d'apoptose, en cas d'ischémie notamment.

#### 1.2.5.2.2. Autres composés soufrés inorganiques

Le S inorganique intervient dans le maintien de la structure de certaines métalloprotéines, coenzymes et cofacteurs enzymatiques.

Les ions thiosulfates ( $\text{SSO}_3^{2-}$ ) permettent la détoxification de composés cyanidriques ( $\text{CN}^-$ ) (notamment présents dans le sorgho) par formation de thiocyanate ( $\text{SCN}^-$ ). Ce composé non toxique peut être excrété par l'organisme selon la réaction suivante, catalysée par l'enzyme Rhodanese (Komarnisky et al., 2003) :  $\text{CN}^- + \text{SSO}_3^{2-} \rightarrow \text{SCN}^- + \text{SO}_3^-$

### 1.2.6. Toxicité

Le S est classiquement connu pour être peu toxique chez les ruminants. Quelques cas de toxicité aiguë ont été observés lors d'ingestion rapide d'une très grande quantité de S (après épandage de S par exemple) (Bulgin et al., 1996). Les symptômes observés sont peu spécifiques avec des coliques, de la dyspnée, de l'abattement et de l'hyperthermie. Ces états d'intoxication peuvent évoluer jusqu'à des états comateux entraînant la mort. Les lésions observées regroupent des entérites sévères ainsi que de la congestion pulmonaire. Des zones de nécrose focale au niveau du rumen ont été observées lors d'intoxication aiguë très sévère (Bulgin et al., 1996).

L'intoxication chronique est plus classique. Elle intervient dans des cas de supplémentation prolongée (> 0,4% de S) ou lors d'utilisation thérapeutique (traitements contre la coccidiose, la teigne...). Les signes cliniques observés sont généralement de l'anorexie, une baisse de l'état général, des performances zootechniques modifiées avec un GMQ altéré ou une perte de poids (Kandyliis, 1984). Parfois la clinique évolue avec l'apparition de signes nerveux et généraux comparables à ceux observés lors de NCC.

Bird (1972) met en évidence, en administrant directement dans le rumen des sulfites, des épisodes de détresse respiratoire. La motilité ruminale disparaît temporairement. Les doses létales obtenues lors de cette expérience sur des moutons étaient de 2,25g/kg de poids vif de

sodium métabisulfite ( $\text{Na}_2\text{S}$ ). Ces épisodes de détresse respiratoire seraient consécutifs à la formation de sulfhémoglobine suite à l'éruclation d'  $\text{H}_2\text{S}$  (Kandyliis et al., 1987).

### **1.2.7. Interactions entre les composés soufrés et d'autres molécules**

Certains éléments métalliques présents physiologiquement dans le rumen (cuivre, zinc, fer, molybdène) sont capables de former des liaisons stables avec les composés soufrés dissous dans la phase liquidienne et de modifier la concentration des composés soufrés solubles. La réduction de la biodisponibilité en S pour la flore microbienne participe à la diminution de la production d' $\text{H}_2\text{S}$  dans le rumen (Cammack et al, 2010).

Le Mo et le Cu sont capables de se combiner avec les composés soufrés pour former des formes insolubles de cuivre-thiomolybdate. Kung (1999) a mis en évidence qu'une supplémentation en molybdène diminuait la synthèse ruminale d' $\text{H}_2\text{S}$  sans pour autant modifier les fermentations dans le rumen.

Le Cu, le Zn et le Fe peuvent former des sels insolubles avec  $\text{H}_2\text{S}$ .

**CHAPITRE 2 :**

**PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NÉCROSE  
DU CORTEX CEREBRAL**

## **2.1. MISE EN EVIDENCE EXPERIMENTALE**

### **2.1.1. Une carence en thiamine peut induire une nécrose du cortex cérébral**

L'hypothèse d'une carence thiaminique est l'hypothèse historique. Dans les années 1950 puis à de nombreuses reprises dans les années 1970, il a été montré qu'une carence en thiamine induite par l'utilisation d'antagoniste (amprolium) était capable d'induire des signes cliniques de NCC.

Draper et Johnston (1951) avaient rapporté des signes cliniques ensuite identifiés à de la NCC après distribution d'une ration carencée en thiamine chez des agneaux, ils n'ont toutefois pas décrit de lésions d'encéphalopathie.

Thornber (1973) a provoqué chez des agneaux non sevrés des signes cliniques de NCC après distribution d'un aliment lacté carencé en thiamine. L'autopsie a révélé des lésions de polioencéphalomalacie. Les animaux non sevrés étant dépendants de l'apport thiaminique, il en a déduit qu'une carence en thiamine était capable de provoquer une NCC.

L'administration parentérale de thiamine ayant souvent montré un effet thérapeutique, il a été considéré que la carence en thiamine était responsable de NCC.

### **2.1.2. Une alimentation riche en soufre peut induire une nécrose du cortex cérébral**

Depuis les années 1990, plusieurs expériences ont permis de démontrer qu'un apport excessif en S dans la ration pouvait induire chez les ruminants une clinique et des lésions de NCC : l'administration de sulfites à des ovins (Mac Alister et al., 1992), de H<sub>2</sub>S gazeux directement dans le rumen de jeunes bovins (Gould et al., 1991) ou la consommation de gypse (CaSO<sub>4</sub>, 2 H<sub>2</sub>O) ont induit des cas cliniques de NCC.

Une nouvelle hypothèse quant à l'origine de ce syndrome est donc apparue.

## **2.2. CIRCONSTANCES D'APPARITION DE LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL**

### **2.2.1. Mécanismes à l'origine d'une carence en thiamine**

#### ***2.2.1.1. Mécanismes de destruction de la thiamine***

Des composés isolés *in vivo* sont capables de cliver ou de bloquer l'activité de la thiamine de façon compétitive : ce sont les thiaminases.

Les thiaminases ont longtemps été accusées d'induire des carences thiaminiques chez les ruminants. Edwin et Jackman (1973) ont mesuré l'activité thiaminasique dans le cerveau, le foie et le rumen d'animaux sains et d'animaux présentant des signes cliniques de NCC. Ils ont mis en évidence chez les animaux malades une activité thiaminasique significativement supérieure dans le rumen, le cerveau et le foie de ces animaux. Chez des ovins atteints de NCC, la présence de thiaminases dans le rumen a pu être reliée avec des diminutions de la concentration en thiamine dans le foie et le cerveau (Edwin et al., 1977).

Des thiaminases dans les fèces peuvent être retrouvées chez des animaux cliniquement sains. L'excrétion serait intermittente pour environ 30% des animaux (Linklater, 1977). La présence de thiaminases dans le tractus digestif des ruminants pourrait être un facteur de risque d'apparition de NCC, sans être un facteur déterminant.

Deux types de thiaminases ont été mis en évidence.

##### **2.2.1.1.1. Les thiaminases de type I**

La thiaminase de type I est produite par des bactéries ruminales et certains végétaux. Elle catalyse une réaction de clivage de la thiamine en un composé thiazolé et un noyau pyrimidine [fig. 10], puis la recombinaison avec des co-substrats présents dans le milieu (composés antihelminthiques, composés nicotiniques...) (Roberts et Boyd, 1974). Le produit recombinaison peut devenir inactif ou agir par analogie structurale comme un inhibiteur compétitif. Les microorganismes producteurs de thiaminases de type I identifiés sont *Clostridium sporogenes*, *Bacillus thiaminolyticus* ou *Megasphaera elsdenii*, mais seul *Megasphaera elsdenii* a été isolé de façon constante du tractus digestif des ruminants. Cette bactérie possède également une importante activité lactolytique. Elle est capable de se multiplier à des pH bas, lors de conditions d'acidose ruminale (Brent et Bartley, 1984).

#### 2.2.1.1.2. Les thiaminases de type II

La thiaminase de type II, d'origine végétale, détruit la thiamine par hydrolyse [fig. 11]. Les végétaux possédant des concentrations non négligeables en thiaminases sont par exemple la fougère aigle ou la prêle. On considère aujourd'hui que l'action des thiaminases de type II est négligeable par rapport à celle des thiaminases de type I. Aucun cas de carence en thiamine consécutif à l'ingestion de végétaux riches en thiaminase n'a été jusqu'à aujourd'hui rapporté. L'action de ces thiaminases d'origine exogène ne serait pas suffisante pour annuler la synthèse nette de thiamine par la flore digestive (d'après Jean-Blain, 1994).

Il semblerait que l'excrétion de thiaminases soit un facteur favorisant l'apparition de la maladie chez les animaux les plus sensibles. Cependant, la mise en évidence d'une activité thiaminasique ne correspond pas systématiquement à une situation de carence en thiamine. Dans des conditions normales, l'organisme serait donc capable de surmonter la destruction de la thiamine par les thiaminases.

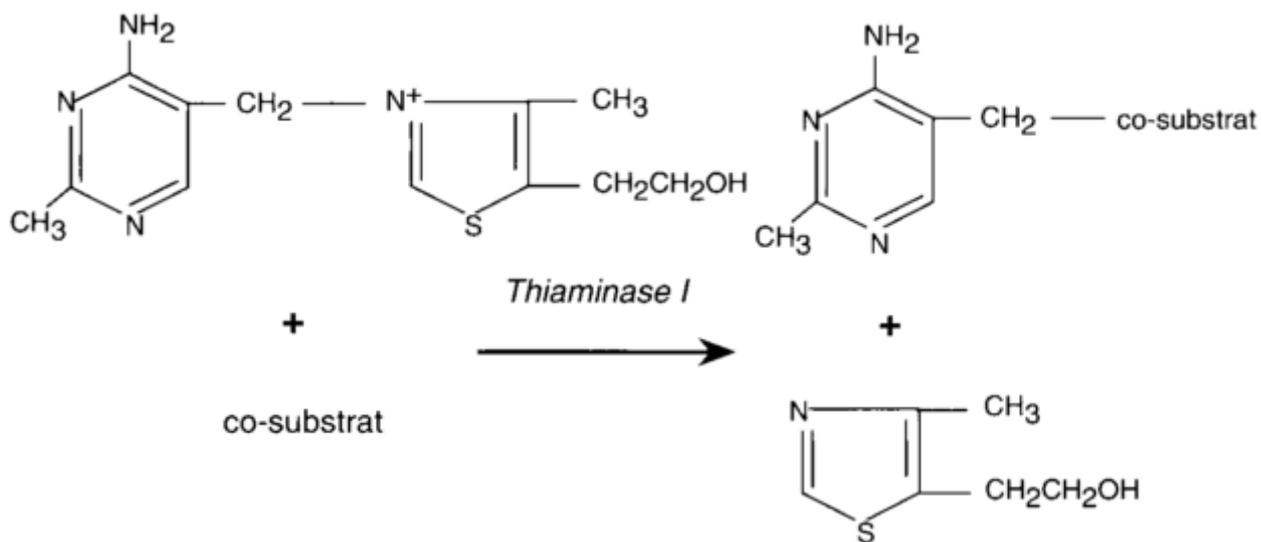


Figure 10 : mode d'action des thiaminases de type 1 (d'après Jean-Blain, 1994)

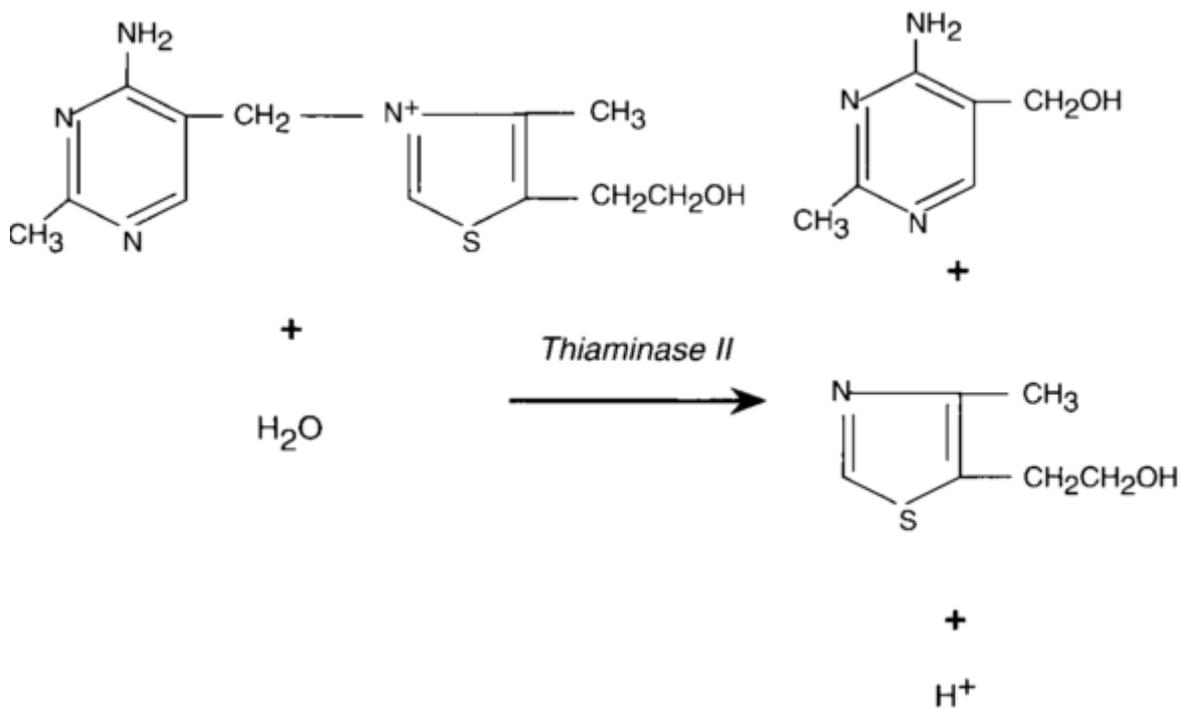


Figure 11 : mode d'action des thiaminases de type 2 (d'après Jean-Blain, 1994)

### **2.2.1.2. Mécanismes à l'origine d'un défaut de synthèse**

#### 2.2.1.2.1. Modifications lors de la synthèse de la thiamine

La formation de composés inactifs ou antagonistes peut être à l'origine de carences en thiamine. Certains antibiotiques et antiparasitaires ont une influence sur la synthèse en thiamine en agissant comme des analogues structuraux de la thiamine ou comme inhibiteur en bloquant la synthèse ruminale : amprolium, benzimidazole, chlortétracycline, monensin (Burgess, 2008). Les benzimidazoles par exemple peuvent se substituer au noyau thiazole lors de la synthèse de la thiamine, le composé synthétisé est inactif.

#### 2.2.1.2.2. Défaut de synthèse ruminale de thiamine

La thiamine étant majoritairement synthétisée dans le rumen, on peut considérer que toute affection modifiant qualitativement et/ou quantitativement la flore bactérienne peut affecter la synthèse et donc l'apport en thiamine. L'acidose ruminale est la principale hypothèse.

### **2.2.2. Circonstances d'intoxication par l'hydrogène sulfuré : un apport chronique de soufre dans la ration favorise la production d'hydrogène sulfuré**

L'  $H_2S$  est un produit normal du métabolisme ruminal. La réduction en sulfites se produit lors du métabolisme bactérien : il s'agit d'un cycle entre les différentes bactéries du rumen.

Lors d'ingestion d'aliments riches en S, un pic de concentration en  $H_2S$  est observé dans les quelques heures qui suivent. L'intensité du pic est fonction de la teneur en S dans l'aliment, et du métabolisme du S par l'animal.

La comparaison de la cinétique de production de  $H_2S$  dans le rumen dans deux lots d'animaux recevant respectivement 0,2 et 0,6% de S dans la ration a permis de montrer qu'une production importante d' $H_2S$  est le résultat d'une consommation régulière de S [fig. 12]. Dans le premier lot (0,2% de S), la cinétique de production de  $H_2S$  n'a pas été modifiée au cours des 8 semaines de l'expérience. Dans le deuxième (0,6% de S), une nette augmentation de la production de  $H_2S$  a été observée, le pic de production est devenu de plus en plus précoce après le repas. En deux semaines (entre les 6<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> semaines d'expérience), la concentration en  $H_2S$  au pic a été multipliée par trois. Alves de Oliveira (1996).

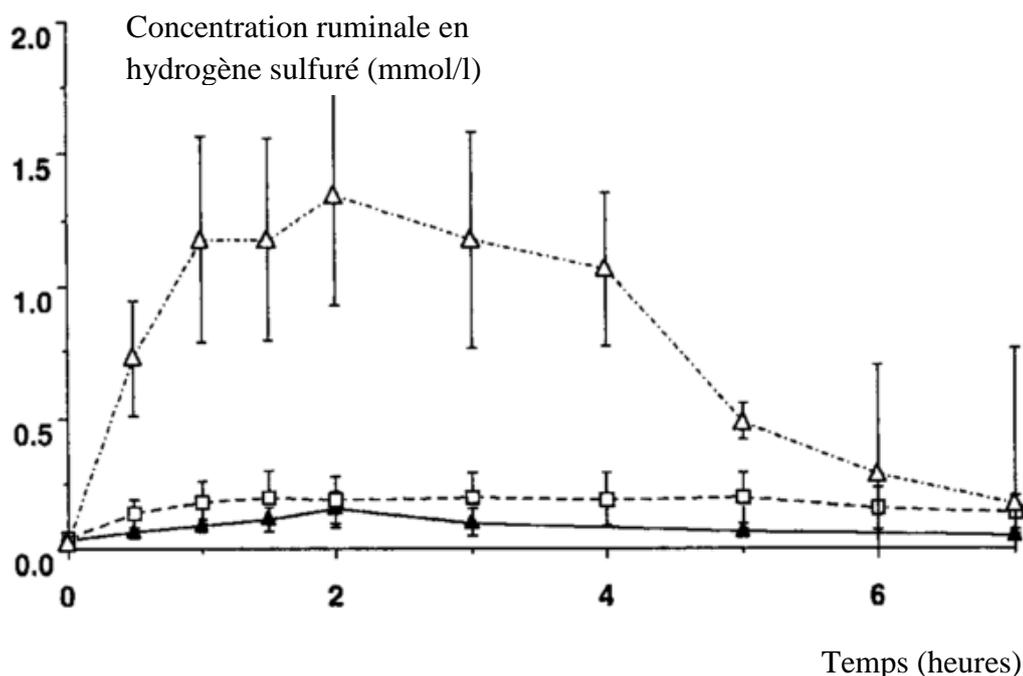


Figure 12 : cinétique de la concentration en hydrogène sulfuré dans le rumen après un repas forcé riche en sulfates, administré quotidiennement pendant 8 semaines (d'après Alves de Oliveira, 1997)

- △ Groupe témoin : 0,2% S / MS : moyenne des concentrations des 8 semaines
- Groupe 0,4% S / MS : moyenne des concentrations lors de la 4<sup>ème</sup> semaine
- ▲ Groupe 0,6% S / MS : moyenne des concentrations lors de la 8<sup>ème</sup> semaine

La population microbienne semble qualitativement et quantitativement peu affectée par la teneur en S de la ration (pas de différence significative de pH, de production d'AGV ou de NH<sub>3</sub> après 8 semaines entre des agneaux recevant une ration à 0,2% et 0,6% de S / MS), l'augmentation de la production de H<sub>2</sub>S résulterait donc d'une modification de l'activité des bactéries (Alves de Oliveira et al., 1997 ; Gould et al., 1997). Toutefois, Krasicka (1999) a observé une diminution de la diversité de la flore à long terme suite à l'apport d'un régime riche en S.

Lors d'apport excédentaire en S dans la ration, les bactéries améliorent leur capacité de transformation des composés soufrés. Un temps d'adaptation est nécessaire à la flore microbienne pour réduire efficacement les sulfates (Krasicka, 1999) [fig. 13]. Ce délai est variable selon les études : Gould et al. (1997) attendent 12 semaines avant d'observer des

modifications significatives (avec un régime à 0,7% de S) alors qu'Alves de Oliveira et al. (1997) observent des changements après 8 semaines (ration à 0,6% de S).

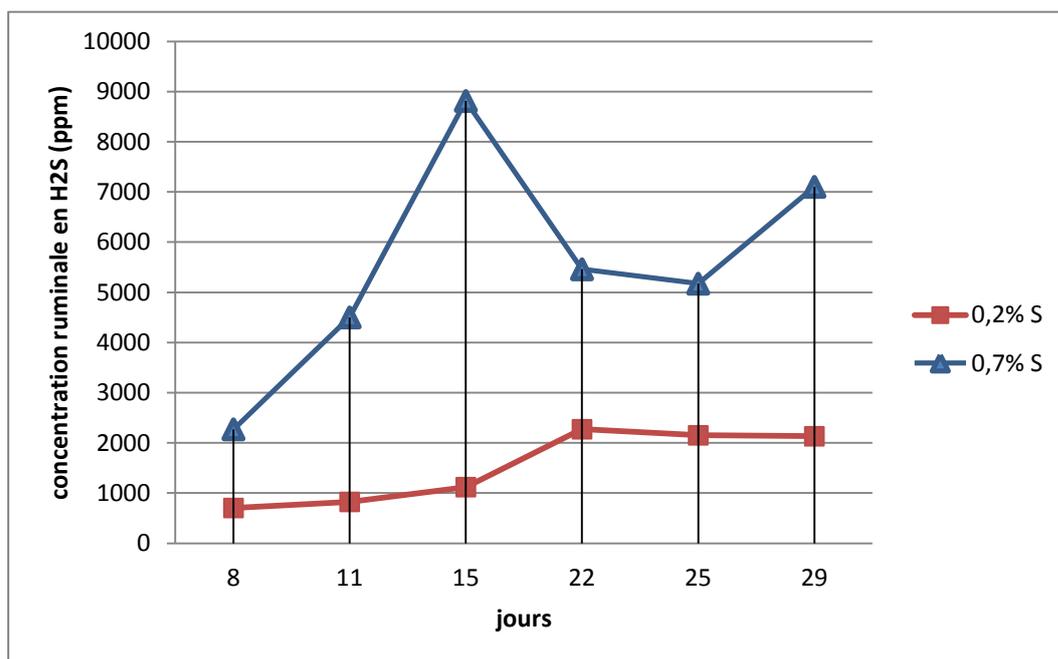


Figure 13 : concentration en hydrogène sulfuré (ppm) dans le rumen de bovins recevant une alimentation contenant de 0,2 à 0,7% de soufre, en fonction du temps (d'après Gould et al., 1997)

La quantité de S alimentaire n'est pas le seul paramètre déterminant dans la production de H<sub>2</sub>S (Loneragan 1998). De nombreux facteurs influent, tels que le type de source glucidique, le pH ruminal ou la présence de métaux. Ainsi une relation stricte de proportionnalité entre la teneur en S de la ration et la concentration maximale d'H<sub>2</sub>S ne peut être dégagée (Alves de Oliveira, 1995).

## 2.2.3. Conditions prédisposant à la nécrose du cortex cérébral

### 2.2.3.1. L'acidose chronique du rumen

#### 2.2.3.1.1. Mise en évidence expérimentale

L'acidose du rumen est un trouble de la fermentation ruminale qui se caractérise par une baisse du pH ruminal au-dessous de 5,5-5,6. La présence en quantité importante de glucides

rapidement fermentescibles ou le manque de fibres dans la ration est responsable de l'accumulation d'acide gras volatils et de la production d'acide lactique. La baisse du pH affecte la composition de la microflore ruminale, au détriment des bactéries cellulolytiques.

Une première expérience menée par Candau et Marengo (1982) a montré qu'une alimentation riche en concentrés peut affecter la concentration en thiamine dans le cerveau. Cependant les auteurs ne sont pas parvenus à relier cette diminution de concentration en thiamine tissulaire avec l'apparition de cas cliniques de NCC.

Karapinar et al. (2008) ont noté une augmentation des cas cliniques de NCC chez des moutons ayant reçu pendant une longue période une ration acidogène. Par ailleurs, chez des ruminants présentant des signes cliniques d'acidose du rumen, certains signes de carences en thiamine ont été observés (augmentation de l'effet TPP, cf. 3.3.2.2.) (Dabak et Gul, 2004).

#### 2.2.3.1.2. Conséquences d'une diminution du pH ruminal

##### 2.2.3.1.2.1. *L'activité des thiaminases est favorisée en cas de diminution du pH*

A pH inférieur à 5,5, l'action des thiaminases d'origine endogène est facilitée. De faibles modifications du pH ruminal (pH supérieur à 5,5) n'auraient pas d'influence sur la production de thiaminases, ni sur la sélection de souches bactériennes qui synthétisent ces enzymes (Alves de Oliveira et al., 1997).

##### 2.2.3.1.2.2. *Les conditions d'acidose chronique sont favorables à une modification de la flore ruminale*

Lors d'expériences *in vitro* reproduisant des conditions d'acidose chronique du rumen, la flore bactérienne ruminale est modifiée, dans le sens d'une sélection de la flore productrice de thiaminases telles que *Megasphaera elsdenii* (Alves de Oliveira, 1997).

*2.2.3.1.2.3. Lors de diminution du pH, l'équilibre acido-basique est en faveur de la production d'hydrogène sulfuré*

Le pH ruminal intervient logiquement dans la concentration en H<sub>2</sub>S, l'équilibre des concentrations entre HS<sup>-</sup> et H<sub>2</sub>S étant pH-dépendant : lorsque le pH varie de 6,8 à 5,2, la proportion de H<sub>2</sub>S dans la poche de gaz du rumen varie de 46,8 à 97,2%.

Sous forme gazeuse, l'H<sub>2</sub>S est séquestré et ne rentre plus dans le pool métaboliquement actif de S ruminal. Seules les formes dissoutes de S sont actives (Burgess, 2008).

*2.2.3.2. L'administration d'antibiotiques*

L'administration d'antibiotiques, en particulier par voie orale, est susceptible de modifier la flore bactérienne ruminale. Certains antibiotiques, comme le monensin, sont capables d'inhiber la synthèse de thiamine. Le monensin favorise également la réduction des sulfates en sulfites par les microorganismes, et donc la production d' H<sub>2</sub>S (Kung 2010).

*2.2.3.3. Les carences en minéraux*

Krasicka (1999) a évalué l'influence d'un excès alimentaire en S (0,8% de S dans la ration) sur le métabolisme et la santé d'agneaux recevant un régime pauvre en fibres et riche en amidon : il met en évidence une baisse de la biodisponibilité du Cu et du Zn.

Gooneratne (1989) montre qu'une carence en Cu associée à une ration excédentaire en S pouvait entraîner une diminution des taux sanguins en thiamine et en Cu. Lorsque la carence en Cu est corrigée, la thiamine retrouve des concentrations sanguines dans les valeurs usuelles et les effets cliniques conséquences de la carence en Cu disparaissent. Il explique ceci par la formation de liaison entre le Cu et l'H<sub>2</sub>S, formant un sel peu soluble, ce qui limite l'accumulation excessive d'H<sub>2</sub>S dans le rumen.

### ***2.2.3.4. Les interactions entre le soufre et la thiamine***

#### *2.2.3.4.1. Mise en évidence expérimentale*

De nombreuses théories s'opposent quand à l'existence d'interactions entre le S et la thiamine, quand à leur importance sur le métabolisme ruminal et leur implication dans le développement de NCC.

Des cas de NCC induits par une alimentation riche en S ne sont pas toujours accompagnés d'altération du statut thiaminique chez l'animal (Gooneratne et al., 1989). Toutefois, les paramètres mesurés (concentration sanguine en thiamine) afin d'objectiver le statut thiaminique sont peu sensibles et peu spécifiques.

La découverte de l'implication de la thiamine dans la NCC a été mise en évidence par son action thérapeutique. Toutefois, il semblerait que l'administration de thiamine (par voie orale ou parentérale) ne soit pas systématiquement efficace, lors de NCC provoquée par une alimentation riche en S : le succès thérapeutique paraît dépendant de multiples facteurs, la rapidité de la prise en charge étant le principal (Krasicka et al., 1999 ; Haydock et al., 2003). Toutes les études concernant ce sujet n'ayant pas été réalisées dans les mêmes conditions, les conclusions sont difficiles à rendre.

L'administration préventive de thiamine apparaît quand à elle plus efficace : deux lots d'agneaux dont la ration était excédentaire en S (0,63% de S) ont reçu une complémentation en thiamine par voie orale. Le premier lot témoin recevait 13,7 mg/jour/kg de poids vif, le second 230 mg/jour/kg de poids vif. Aucun des agneaux du second lot n'a été malade. Parmi les animaux du premier lot, tous ont présenté des signes de NCC (perte d'appétit, démarche ébrieuse, poussée au mur) après 2 à 3 semaines d'expérience. Des lésions histologiques compatibles avec de la NCC ont été observées (Olkowski et al., 1992).

De fortes concentrations en S dans l'alimentation (>0.6% de S) semblent susceptibles d'affecter la concentration ruminale de thiamine lors d'acidose ruminale (Alves de Oliveira, 1997) : l'étude in vitro révèle que la synthèse nette de thiamine diminue, son catabolisme étant inchangé.

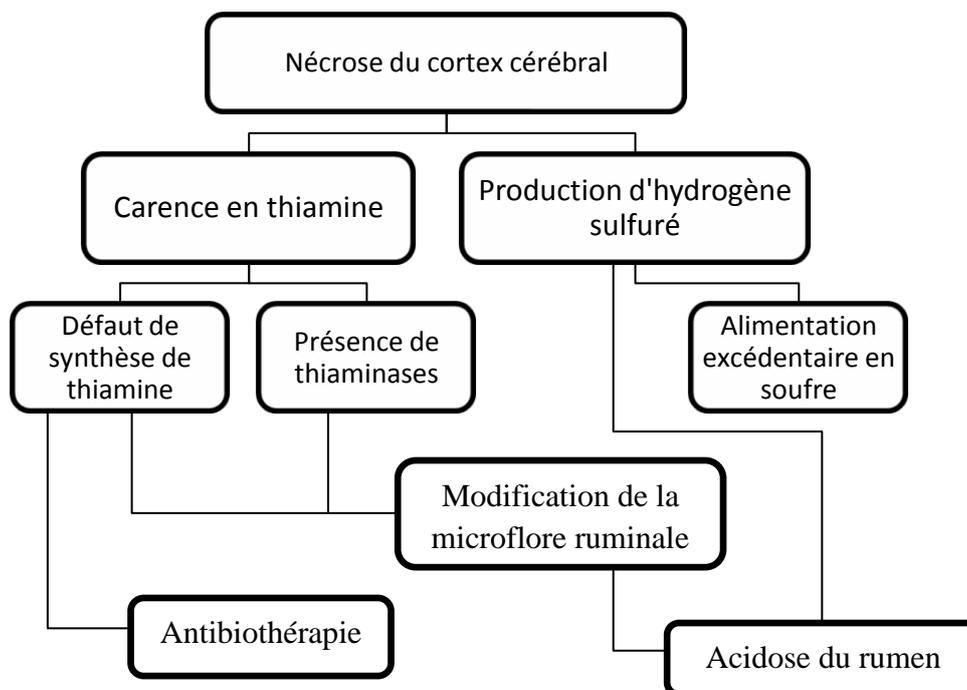


Figure 14 : hypothèses étiologiques de la nécrose du cortex cérébral

Ainsi, il semble apparaître que chacun de ces deux facteurs soit capable d’induire à lui seul des lésions de NCC. L’état des connaissances actuelles nous pousse à envisager que le statut thiaminique et l’alimentation soufrée ne peuvent pas systématiquement être reliés et qu’il pourrait s’agir de deux mécanismes pathologiques différents, d’étiologies différentes, qui induiraient les mêmes lésions et donc la même clinique [fig. 14].

#### 2.2.3.4.2. Mécanismes mis en jeu

La réaction de clivage de la thiamine [fig. 15] a lieu dans les conditions physiologiques au sein du rumen, mais reste négligeable, la synthèse de thiamine étant bien supérieure aux besoins de l’organisme.

Cette réaction de clivage a lieu en présence de  $\text{HSO}_3^-$ . Dans le rumen, la concentration en  $\text{HSO}_3^-$  évolue parallèlement à la concentration en  $\text{H}_2\text{S}$ . L’étude de la cinétique de cette réaction a permis de montrer qu’elle suit une cinétique de type michaelienne [fig. 16], dont le pH optimal est de 5,5 à 6. La cinétique de la réaction est proportionnelle à la concentration de  $\text{HSO}_3^-$  dans le milieu, mais est indépendante de la concentration en thiamine. Cette réaction est donc favorisée lors d’une augmentation de la concentration en  $\text{H}_2\text{S}$ .

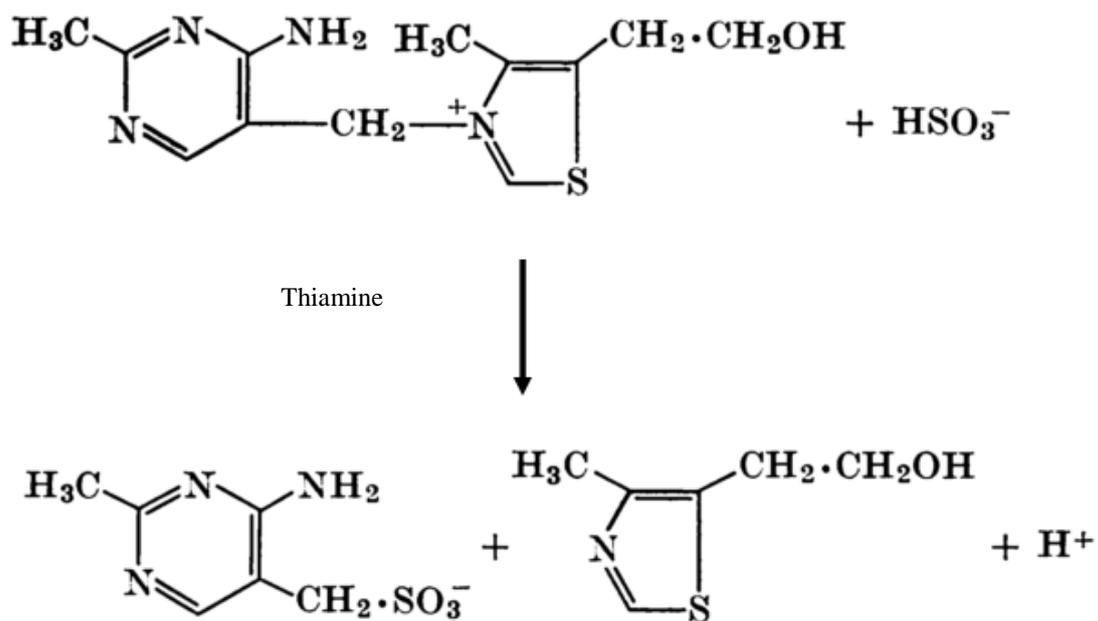


Figure 15 : réaction de clivage de la thiamine par l'ion sulfure (d'après Leichter et Joslyn, 1969)

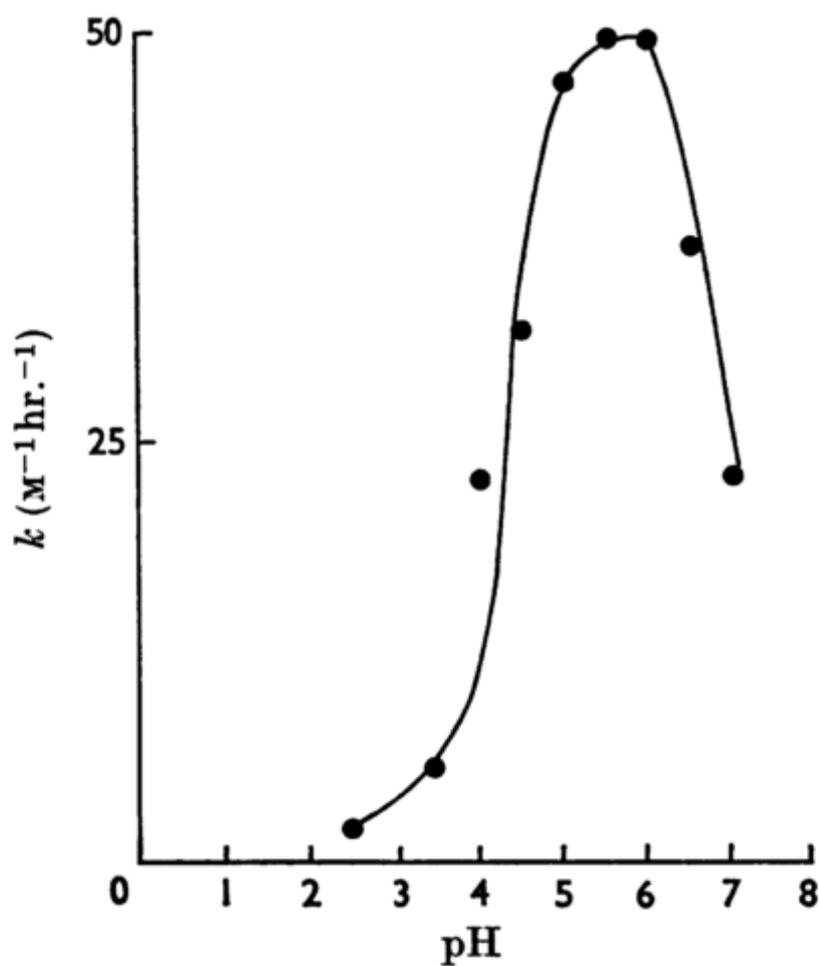


Figure 16 : constante de réaction de la destruction de la thiamine par l'ion sulfure en fonction du pH (d'après Leichter et Joslyn, 1969)

La libération de S, lors de la dégradation de la thiamine, a été mise en évidence dans un milieu faiblement acide ou faiblement basique, par dégradation du noyau thiazole. Cette réaction ne semble cependant pas avoir lieu dans le rumen. Cependant, elle est envisageable lors de processus de dégénérescence cellulaire.

## 2.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL

### 2.3.1. La carence en thiamine et l'intoxication à l'hydrogène sulfuré : deux situations conduisant aux mêmes conséquences pathologiques

#### 2.3.1.1. *Conséquences physiopathologiques d'une carence en thiamine : un déficit énergétique*

Lors de carence en thiamine, les phénomènes physiopathologiques mis en jeu sont complexes et à ce jour pas totalement élucidés. La majorité des désordres et modifications observés résultent des changements induits sur le métabolisme énergétique des cellules. La carence en thiamine est responsable, par blocage du cycle de Krebs, d'un déficit en ATP dans la cellule (Gibson, 2002).

2.3.1.1.1. Le déficit énergétique induit une dépolarisation des neurones et une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium

La baisse de la concentration en ATP a des répercussions majeures sur le gradient ionique cellulaire qui est maintenu par des pompes ATP-dépendantes, avec en premier lieu l'ATP-ase  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

Le dysfonctionnement de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  est responsable de la modification des gradients ioniques et de la dépolarisation du neurone. Ce phénomène de dépolarisation entraîne l'ouverture des canaux calciques voltages dépendants et donc l'entrée dans la cellule nerveuse d'ions  $\text{Ca}^{2+}$ . Ce signal induit la libération de glutamate, un neurotransmetteur, dans l'espace synaptique, provoquant la dépolarisation du neurone adjacent et l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans ces cellules [fig. 19].

Dans les conditions physiologiques, le glutamate libéré dans la synapse est capté par les astrocytes via des pompes ATP-dépendantes. Or l'ATP n'est plus produit en quantité suffisante, ce qui bloque le recaptage par l'astrocyte du glutamate synaptique et donc entretient la dépolarisation neuronale (Jhala et Hazell, 2011).

La production d'acide lactique (consécutif à la glycolyse) au sein de la cellule modifie le pH et stimule l'antipore  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , ce qui conduit à l'entrée de  $\text{Na}^+$  dans la cellule. L'augmentation de  $\text{Na}^+$  dans la cellule stimule à son tour l'antipore  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , renforçant l'augmentation de la

concentration intracellulaire en  $\text{Ca}^{2+}$ . L'accumulation de lactate dans la cellule est à l'origine du développement d'un œdème cytotoxique [fig. 17].

### 2.3.1.1.2. Le déficit énergétique induit un blocage de l'activité mitochondriale

Lors de déficit en substrat énergétique, le fonctionnement de la chaîne mitochondriale de transport d'électrons est bloqué. Le maintien des gradients membranaires de la mitochondrie dépend de la disponibilité en ATP et du bon fonctionnement de la chaîne de transporteur d'électrons (Gibson et al, 2002).

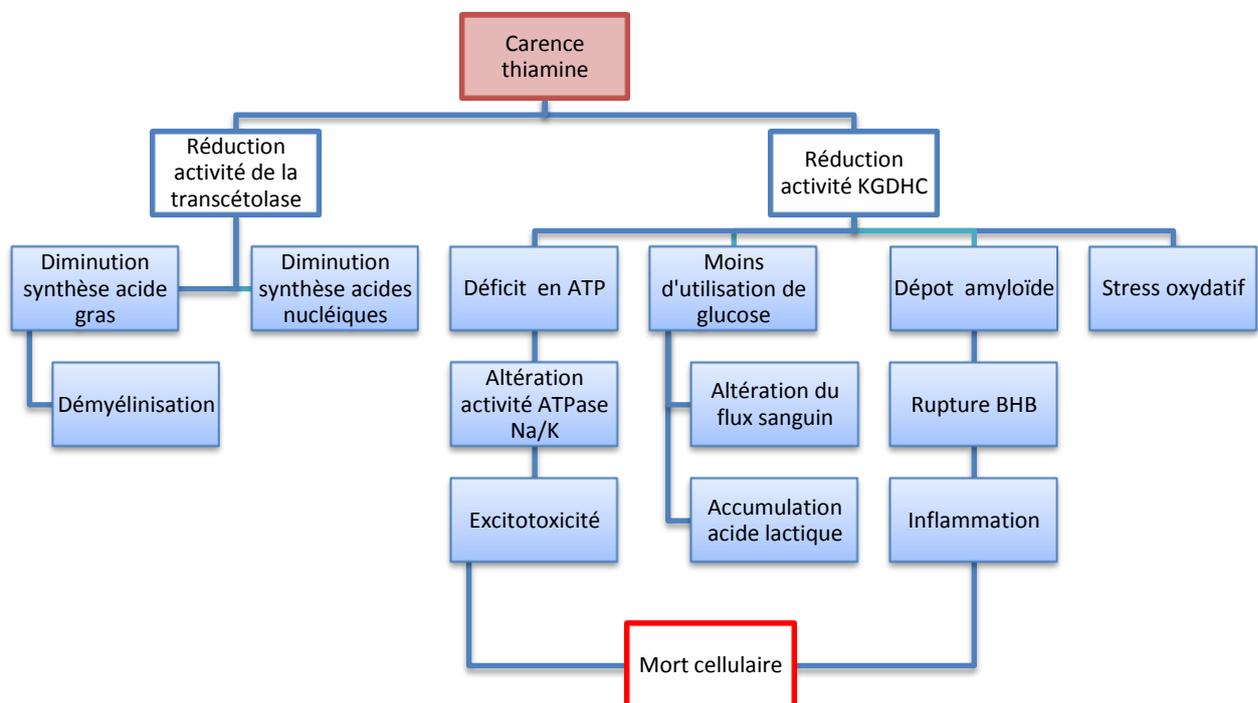


Figure 17 : mécanismes physiopathologiques impliqués lors de carence en thiamine (d'après Jhala et Hazell, 2011)

### 2.3.1.2. *Conséquences physiologiques d'une intoxication à l'hydrogène sulfuré*

#### 2.3.1.2.1. L'accumulation d'hydrogène sulfuré induit la libération de glutamate

A des concentrations très élevées, H<sub>2</sub>S induit dans l'hippocampe, le cortex cérébral et le cervelet la libération de catécholamines qui provoquent des stimulations excitotoxiques *via* la libération de calcium (Tan et al., 2010). Quand les concentrations se maintiennent à des niveaux élevés, H<sub>2</sub>S est responsable de la dépolarisation des cellules nerveuses par blocage des canaux NDMA, induisant la libération glutamate (Cheung et al., 2007). La dépolarisation et la libération de glutamate entraînent la libération de Ca<sup>2+</sup> : les canaux K<sup>+</sup> Ca<sup>2+</sup>-dépendants s'ouvrent et sont responsables d'une hyperpolarisation de la cellule.

Le transporteur permettant le recaptage du glutamate fonctionne selon les gradients ioniques de Na<sup>+</sup>, de H<sup>+</sup> et de K<sup>+</sup> : il permet la sortie de trois Na<sup>+</sup>, un H<sup>+</sup> et une molécule de glutamate contre l'entrée d'un K<sup>+</sup> dans la cellule (et entretient ainsi la dépolarisation) [fig. 19].

Tous ces phénomènes auto-aggravants concourent à la libération de glutamate, à l'entrée de Ca<sup>2+</sup> dans les cellules et donc entretiennent la dépolarisation cellulaire (Jhala et Hazell, 2011).

#### 2.3.1.2.2. L'accumulation d'hydrogène sulfuré induit le blocage de l'activité mitochondriale

L'H<sub>2</sub>S bloque l'activité de la cytochrome c oxydase (Hildebrandt et al., 2011). Lorsqu'elle est inhibée durablement, l'activité mitochondriale et la voie de production d'énergie aérobie de la cellule sont arrêtées. Le métabolisme énergétique s'oriente vers la fermentation, responsable de la formation et de l'accumulation d'acide lactique. Dans des conditions acides (consécutives à la production d'acide lactique, à l'ouverture des canaux H<sup>+</sup> voltage dépendant) une partie de l'H<sub>2</sub>S retenue normalement au sein de la mitochondrie par les noyaux fer-sulfure est relâché, entretenant le phénomène toxique (Tan et al., 2010).

Les mécanismes d'élimination de H<sub>2</sub>S ayant lieu au sein de la mitochondrie, au niveau de la chaîne de transport des électrons, le blocage de l'activité mitochondriale ne permet plus son élimination.

Qu et al. (2008) mettent en évidence l'activation par H<sub>2</sub>S de certaines protéines inductibles qui produisent du monoxyde d'azote (NO), neurotransmetteur qui est aussi un radical oxydatif toxique. La production de NO par l'oxyde nitrique synthase (NOS) est induite lors de stress oxydatif et par H<sub>2</sub>S. Son expression est Ca<sup>2+</sup>-dépendante dans la microglie et les astrocytes (Jhala et Hazell, 2011).

### 2.3.2. Mécanismes responsables de nécrose du cortex cérébral

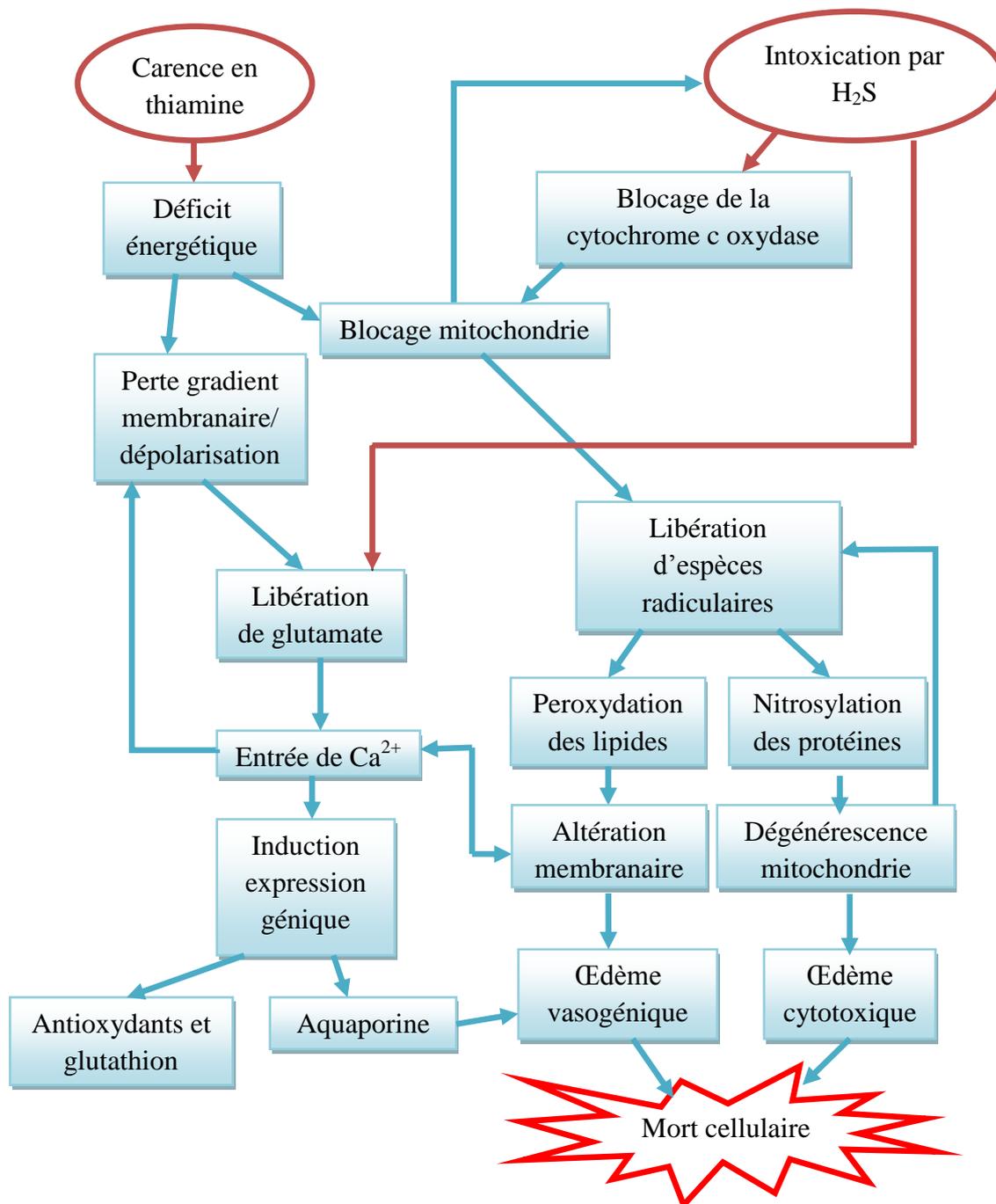


Figure 18 : mécanismes responsables de la nécrose du cortex cérébral

### ***2.3.2.1. Le blocage de l'activité mitochondriale est responsable d'un stress oxydatif***

La viabilité de la cellule est étroitement corrélée à la capacité de la mitochondrie à maintenir son potentiel de membrane (Voloboueva, 2010). Le métabolisme mitochondrial fait partie des premiers affectés et son altération est le point de départ de la cascade cytotoxique [fig. 18].

Le dysfonctionnement de la chaîne de transporteurs d'électrons mitochondriale induit rapidement une perte du potentiel de membrane mitochondriale ainsi que des modifications de la perméabilité membranaire. Celle-ci est responsable de la libération de facteurs commandant l'apoptose tels que la cytochrome c oxydase et les capsases (Eghbal et al, 2004).

L'arrêt de fonctionnement de la chaîne de transport d'électrons ne permettant plus de régénérer le NADH, il se forme des radicaux libres oxygénés (ROS) et nitrités (RNS) (Eghbal et al, 2004). L'accumulation de ces molécules en quantité est qualifiée de stress oxydatif et correspond à une modification de la mise en place des défenses anti-oxydantes. Les ROS produits n'affectent pas le potentiel redox de la cellule contrairement aux RNS.

La production de ROS [fig. 18] induit la peroxydation des lipides, ce qui a pour conséquence la réduction de la fluidité membranaire ainsi que l'altération fonctionnelle de celle-ci, conduisant à l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule. La réaction des ROS avec l'ADN induit sa dégradation par l'oxydation des bases azotées et donc aboutit à terme à des défauts de synthèse protéique (Beauchesne, 2010).

Les RNS [fig. 18] entraînent la nitrosylation des protéines, par exemple de la cytochrome c oxydase ou du transporteur membranaire de glutamate. L'inactivation de la cytochrome c oxydase entraîne la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule, l'augmentation de la perméabilité membranaire mitochondriale et ainsi participe à l'œdème mitochondrial (Eghbal et al, 2004). La nitrosylation du transporteur de glutamate provoque son activation, avec sortie de glutamate dans l'espace extracellulaire et entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol (Beauchesne, 2010).

### **2.3.2.2. L'hyperexcitation des cellules conduit à leur apoptose**

L'augmentation de la concentration intracellulaire en  $\text{Ca}^{2+}$  est responsable de [fig. 18, 19]:

- l'activation d'enzymes  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendantes, qui régulent l'expression génique. Le calcium induit la synthèse de nombreuses protéines dont les aquaporines 4. L'entrée d'eau dans l'astrocyte induit la libération de glutamate dans l'espace synaptique. Dans les autres cellules, les aquaporines participent à la mise en place de l'œdème vasogénique (Jhala et Hazell, 2011).  
D'autres protéines induites (notamment les capsases) commandent l'apoptose du neurone lorsque les concentrations en  $\text{Ca}^{2+}$  sont trop importantes.
- l'activation de protéines cytoplasmiques (lipases, protéases)  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendantes qui hydrolysent le cytosquelette et induisent la déstabilisation des lysosomes. Ceux-ci libèrent leur contenu : des capsases qui provoquent l'apoptose et des cathepsines qui hydrolysent les protéines cytoplasmiques (Cheung et al., 2007).

Tous ces phénomènes conduisent à la mort des cellules nerveuses.

### **2.3.2.3. Conséquences au niveau du système nerveux**

#### **2.3.2.3.1. A l'échelle cellulaire**

Au niveau du système nerveux, les cellules réagissent différemment au stress oxydatif, en fonction de leur localisation et de l'importance du stress oxydatif subit.

Les neurones meurent les premiers. Leur sensibilité est fonction du type de neurotransmetteur (Beauchesne, 2010). Dans les stades précoces de carence en thiamine, seuls les neurones subissent le stress oxydatif [fig. 21]. Le stress oxydatif exprimé par les neurones et la libération de facteurs oxydants lors de leur dégénérescence induit la synthèse d'INOS (inductible nitric oxide) de HO-1 (hemoxygénase 1) par les cellules de la microglie et les astrocytes (Jhala et Hazell, 2011) [fig. 19]. Dans un premier temps, les cellules de la microglie et les astrocytes jouent un rôle protecteur vis-à-vis du stress oxydatif. Lorsque le stress se prolonge, ces cellules le subissent elles-mêmes, elles libèrent à leur tour des facteurs oxydants, et dégèrent (Ke et Gibson, 2003).

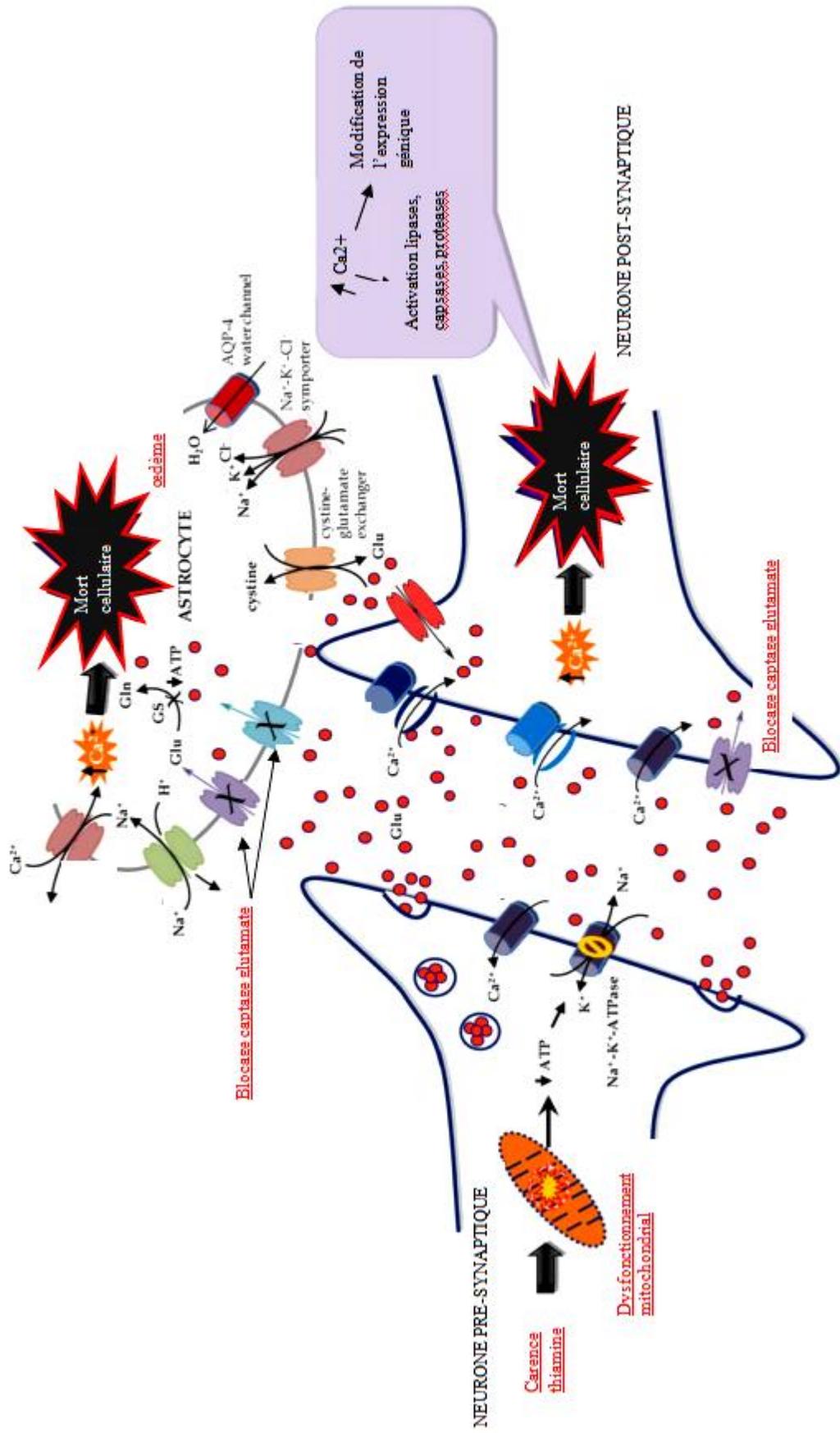


Figure 19 : mécanismes impliqués lors d'une carence en thiamine, à l'échelle synaptique (d'après Jhala et Hazell, 2011)

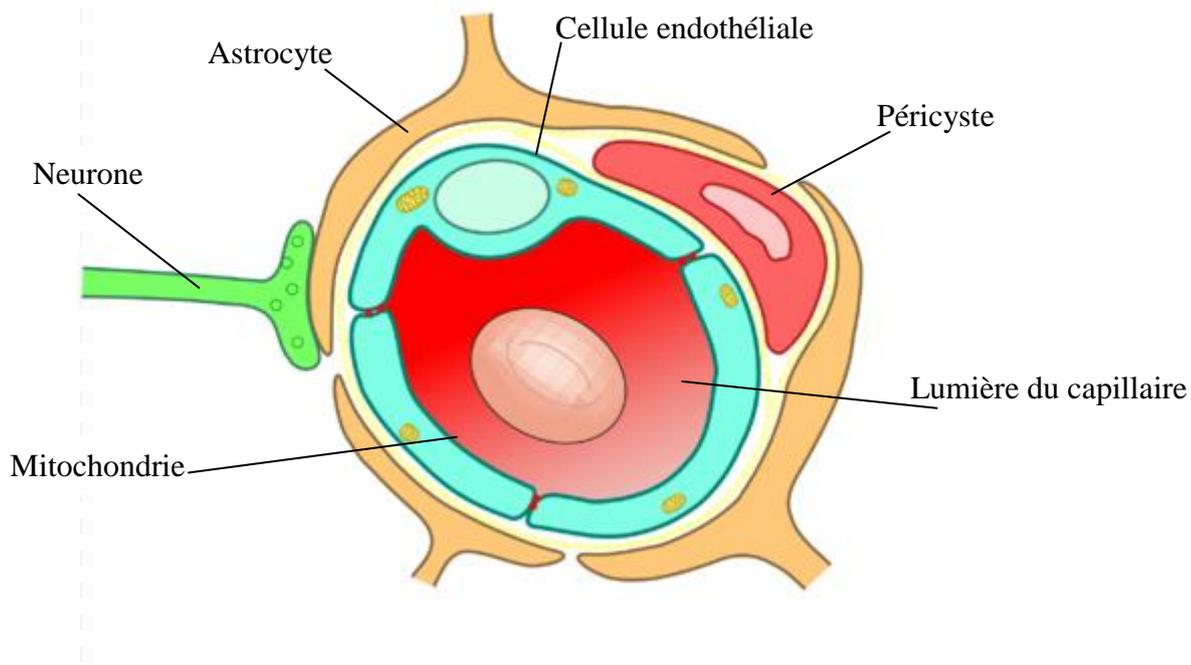


Figure 20 : schéma de la barrière hémato-méningée (d'après Kübelbeck, 2001)

Les astrocytes étant en étroite relation avec les cellules endothéliales (Beauchesne, 2010), leur gonflement entraîne une souffrance de ces dernières [fig. 20]. Elles réagissent, en produisant notamment de l'oxyde nitrique, responsable de l'altération de la barrière hémato-méningée (BHM). La souffrance de la BHM se traduit à la fois par une libération de facteurs de l'inflammation qui entretiennent les dégénérescences cellulaires, et par des défauts de perméabilité qui permettent l'arrivée de cellules sanguines (neutrophiles, mastocytes...) (Hazell et al., 2005).

#### 2.3.2.3.2. A l'échelle de l'encéphale

L'ensemble des modifications observées au niveau cellulaire ont des répercussions à l'échelle macroscopique. Les lésions de la substance grise (gonflement des cellules, altération de la BHM) peuvent causer des lésions dans la substance blanche à proximité, par simple diffusion de proche en proche dans les espaces intercellulaires. Lors de carences légères en thiamine, il a été possible d'observer des lésions histologiques sans répercussion clinique. Ces lésions histologiques consistent en des zones de démyélinisation des neurones et en des zones de nécroses circonscrites de taille réduite. Cette démyélinisation neuronale peut être expliquée à la fois par une perturbation du métabolisme de synthèse lipidique via une perturbation de la

voie métabolique des pentoses phosphates et par des modifications lipidiques consécutives à la peroxydation de ces lipides [fig. 17].

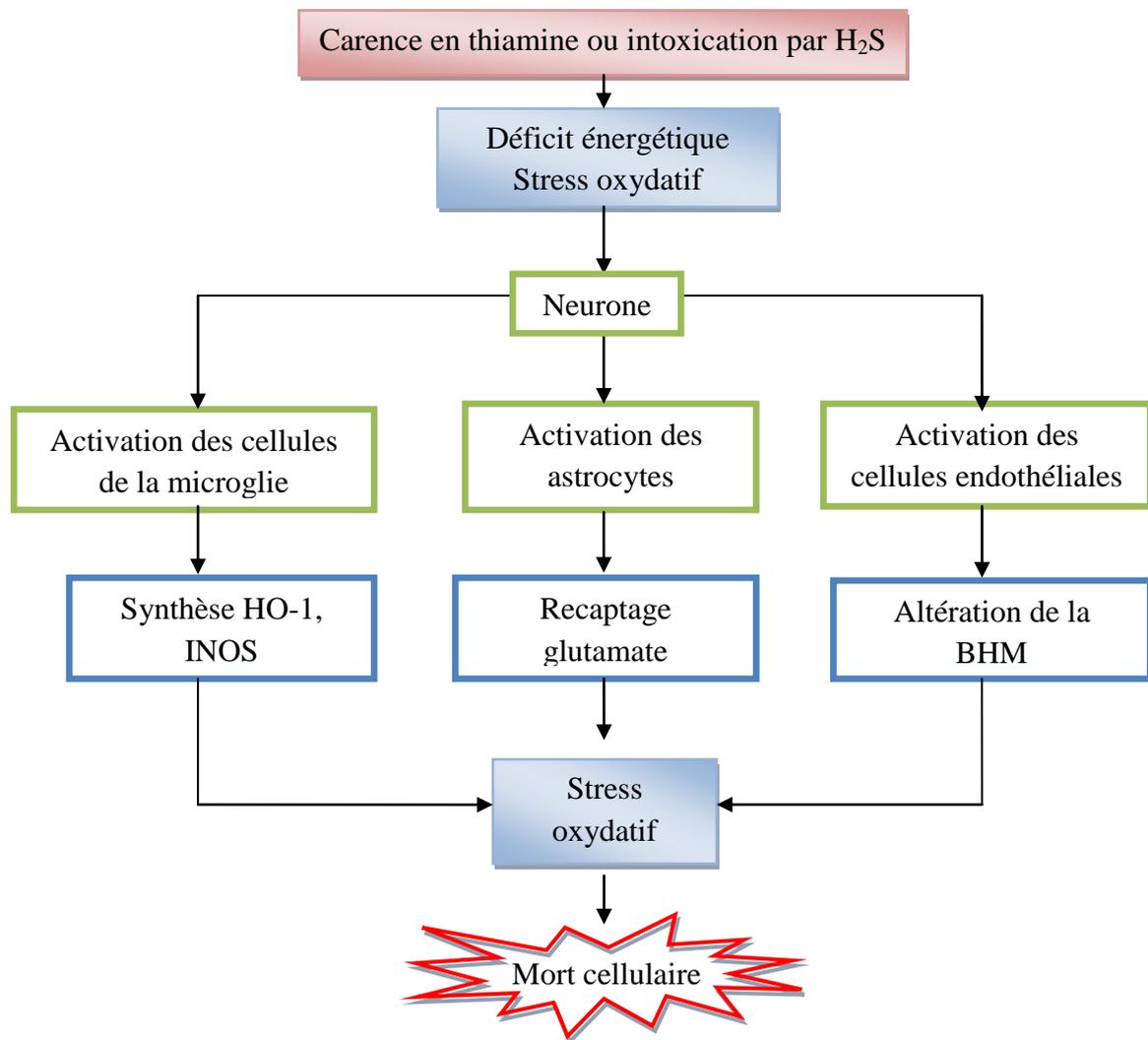


Figure 21 : les différentes cellules du cerveau réagissent différemment au stress oxydatif (d'après Jhala et Hazel, 2011)

### 2.3.3. Vulnérabilité différentielle des tissus

#### 2.3.3.1. Lors de carence en thiamine

Les mécanismes de vulnérabilité sélective sont très étudiés en médecine humaine et ont permis de mieux comprendre ces phénomènes lors de carence en thiamine. L'importance des

lésions observées est corrélée à plusieurs facteurs : le type de neurotransmetteur, l'activité métabolique de cellule de la région et la localisation [fig. 21].

L'activité métabolique des cellules apparaît comme un facteur déterminant. Les régions les plus sollicitées ont des besoins énergétiques plus importants, le turn-over de thiamine est plus élevé, les carences sont susceptibles de se manifester plus rapidement. Ces régions telles que le pont ou le thalamus semblent plus vulnérables : lors de carence en thiamine, la synthèse d'acétylCoA est diminuée de 60%. Les activités enzymatiques de la KGDH et de la PDH sont respectivement réduites de 30 et 20% (Rindi et al., 1980).

Le type de neurotransmetteur des neurones paraît également prépondérant. Les cellules nerveuses à médiation cholinergique seraient plus rapidement affectées que les autres car la synthèse d'acétylcholine requiert l'intervention directe de thiamine (Bizon-Zygmanska et al., 2011).

L'étude de l'expression et de l'activité de la KGDH chez des rats carencés en thiamine a montré une sensibilité différente des sous-unités de l'apoenzyme KGDH aux oxydants présents dans le milieu selon les régions du cerveau (Shi et al., 2007). Des modifications post-transcriptionnelles modulées par les oxydants affectent la structure et donc la fonction de la KGDH (Jhala et Hazell, 2011). Ces modifications sur les ARNm diffèrent selon les régions du cerveau, probablement en fonction de la présence différentielle des antioxydants.

### ***2.3.3.2. Lors d'intoxication à l'hydrogène sulfuré***

Le cerveau semble plus vulnérable à la toxicité de H<sub>2</sub>S que d'autres tissus. Cette différence serait due à la proportion élevée de lipides dans le cerveau ainsi qu'à la relative déficience du cerveau en antioxydants. Le métabolisme énergétique cérébral est comparativement plus actif que dans les autres tissus : le cerveau est le premier tissu victime du déficit énergétique, d'où la manifestation nerveuse de l'intoxication au H<sub>2</sub>S.

L'intoxication à l'H<sub>2</sub>S et la carence en thiamine correspondent à deux entités pathologiques dont les manifestations sont comparables à l'échelle du cerveau avec des lésions de nécrose cellulaire. Les conséquences à l'échelle de l'individu de ces deux phénomènes est comparable : une affection nerveuse, que nous allons décrire maintenant.

## **CHAPITRE 3 :**

### **ETUDE CLINIQUE : LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL**

## **3.1. EPIDEMIOLOGIE**

### **3.1.1. Espèces concernées**

Toutes les espèces de ruminants domestiques (Bovins, Ovins, Caprins) et sauvages peuvent être concernées. Des symptômes identiques et des lésions similaires sont observés chez les autres mammifères. Chez les mammifères non ruminants, ces lésions sont associées de façon systématique à un déficit en thiamine (Radostis et al., 2000). Chez l'Homme, des symptômes semblables sont observés dans l'affection connue sous le nom de « Béri-Béri » ou le syndrome de Wernicke-Korsakoff.

### **3.1.2. Facteurs prédisposants**

#### ***3.1.2.1. Animaux***

Les jeunes animaux sont plus concernés : en particulier les bovins entre 3 et 30 mois ainsi que les ovins entre 2 et 7 mois. Chez les bovins, le pic d'incidence est constaté entre 9 et 12 mois (Mberabahizi, 1989). Les jeunes non sevrés recevant une alimentation au moins partiellement lactée ne sont pas concernés.

Chez les bovins, aucune prédisposition raciale n'a pu être mise en évidence. Chez les Ovins, il semblerait que les moutons de race Mérinos soient moins sensibles à cette affection (De Sant'ana et al., 2010).

Aucune prédisposition de sexe n'a pu être mise en évidence (Jean-Blain, 2010).

#### ***3.1.2.2. Alimentation***

L'alimentation apparaît comme un facteur de risque majeur vis-à-vis de l'apparition de cas de NCC. Les animaux recevant une alimentation riche en concentrés (dans les parcs d'engraissement en particulier) ou déficitaire en fibres sont plus touchés.

Les rations contenant de fortes teneurs en S (eau de boisson ou aliments) peuvent être à l'origine de NCC (Gooneratne, 1989 ; Low, 1996). Une complémentation avec du gypse (sulfate de calcium) représente un facteur de risque d'apparition de NCC.

Les jeunes ruminants dont la flore bactérienne est immature sont également sensibles, en cas d'alimentation carencée en thiamine.

### **3.1.3. Incidence**

L'incidence peut être très variable au sein des élevages : il peut s'agir de cas isolés ou bien prendre un caractère enzootique et atteindre de 10 à 25% du troupeau.

La morbidité est variable. La létalité varie de 50 à 100% en fonction de plusieurs facteurs comme la rapidité de la prise en charge, la fréquence du traitement, l'étiologie de l'affection et l'âge. Chez les Bovins, le taux de létalité est supérieur dans la classe d'âge 6 à 9 mois par rapport aux animaux de 12 à 18 mois. Cette différence s'expliquerait par des besoins supérieurs en thiamine chez les plus jeunes (besoins liés à la croissance) et par une plus grande sensibilité de la flore ruminale aux déséquilibres alimentaires (Radostis et al, 2000).

## **3.2. SYMPTOMES**

### **3.2.1. Chez les Bovins**

#### ***3.2.1.1. Description des signes d'alerte***

Les signes d'alertes précoces de la maladie sont non spécifiques, assez frustrés et passent inaperçus dans la grande majorité des cas. On peut noter une baisse de l'appétit ainsi que des troubles digestifs inconstants (diarrhée mucoïde en particulier). Ces troubles peuvent parfois être les seules modifications observables chez certains animaux qui guérissent spontanément. L'évolution se fait généralement vers une progression de la maladie et l'apparition de troubles nerveux. Dans les cas les plus graves, généralement chez les animaux les plus jeunes, une mort très rapide peut survenir après l'apparition de ces seuls symptômes frustrés (De Sant'ana et al., 2010).

#### ***3.2.1.2. Phase d'état***

La phase d'état correspond à l'apparition des signes neurologiques. Ceux-ci peuvent être d'abord discrets. L'évolution peut être progressive ou brutale.

On note généralement des anomalies de la locomotion : l'animal se déplace en cercle, de façon ébrieuse, il y a parfois apparition de boiteries, de déficits proprioceptifs et de comportements de pousser au mur. Ces symptômes sont à relier à l'installation d'un œdème cérébral et à l'atteinte du mésencéphale. L'ataxie est progressive et évolue vers le décubitus latéral ou sterno-abdominal. Des mouvements involontaires tels que des fasciculations musculaires palpébrales et auriculaires ou des grincements de dents peuvent apparaître. Ces signes sont souvent symétriques et sont le témoin d'une atteinte centrale, vestibulaire ou ponto-cérébelleuse (Radostis et al., 2000).

L'animal présente également des troubles de la vision. La baisse de l'acuité visuelle évolue vers une amaurose avec persistance des réflexes cornéens et photomoteurs (atteinte des corps géniculés). Un nystagmus peut être observé. Il correspond à des contractions cloniques des muscles de la face. Il est parfois associé à un strabisme qui signe l'atteinte du nerf trochléaire (De Sant'ana et al., 2010).

Jusqu'à ce moment, la guérison avec rémission est possible si une prise en charge médicale rapide est effectuée. Si l'évolution continue, les lésions deviennent irréversibles et l'euthanasie doit être envisagée.

### **3.2.1.3. Phase terminale**

#### **3.2.1.3.1. Signes neurologiques**

Lorsque les signes d'une atteinte terminale apparaissent, l'évolution vers la mort est certaine. Celle-ci survient lors de crises convulsives ou bien lors de phases comateuses (De Sant'ana et al., 2010) : le ruminant est en décubitus, ataxique. Des signes d'hyperexcitation et d'hyperesthésie sont le témoin d'importantes souffrances cérébrales. Des crises convulsives toniques avec opisthotonos ou des convulsions cloniques interviennent lorsque la pression intracrânienne augmente et sont généralement associées à des lésions de hernie cérébelleuse. La maladie évolue sur une durée qui peut varier en général de quelques heures à 3 jours (jusqu'à maximum 12 jours).

#### 3.2.1.3.2. Signes généraux

Lorsque les crises convulsives commencent, l'animal devient hypertherme. Aucune modification de l'activité cardiaque n'est généralement observée à l'électrocardiogramme, mais on peut trouver de la tachycardie, conséquence des crises convulsives.

#### 3.2.2. Chez les Ovins et les Caprins

Les signes sont dans l'ensemble semblables aux Bovins. Au cours des phases précoces d'évolution, on observe des déplacements avec les membres en abduction. De la dyspnée entraînant une cyanose des muqueuses peut apparaître précocement (Mberabahizi, 1989).

### 3.3. DIAGNOSTIC

#### 3.3.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic clinique se base sur les signes nerveux (troubles du comportement, amaurose...). Tous ces symptômes sont non spécifiques et ne permettent pas un diagnostic de certitude. Il faut donc les associer aux données épidémiologiques (jeunes animaux recevant une alimentation riche en concentrés, allure enzootique sur le troupeau) pour affiner la suspicion.

#### 3.3.2. Diagnostic de laboratoire

Différents examens complémentaires peuvent être réalisés lors d'une suspicion de NCC. Cependant, les modifications de ces paramètres ne sont pas constantes, pas spécifiques et peu sensibles. Il n'existe à ce jour pas d'examen fiable ou de marqueur spécifique permettant un diagnostic de certitude. Nous détaillerons par la suite ces différents examens, leur intérêt ainsi que leurs limites.

### 3.3.2.1. *Pyruvicémie et lactatémie*

Comme il a été montré précédemment, la carence thiamine entraîne des perturbations du métabolisme énergétique en favorisant la glycolyse, elle induit donc une augmentation de la lactatémie. L'augmentation de la pyruvicémie est consécutive à l'accumulation de pyruvate, substrat de la PDH, dont la thiamine est le coenzyme. Ces deux marqueurs sont toutefois peu spécifiques.

De nombreuses expériences tendent à s'accorder sur le fait que la lactatémie et la pyruvicémie augmentent lors de NCC [tabl. 3]. Ces paramètres, bien que sensibles ne sont pas spécifiques et peuvent être naturellement augmentés lors d'activité musculaire notamment. Ils sont aisément quantifiables en routine.

<b>Concentration (mg/ml)</b>	<b>Animal sain</b>	<b>Animal malade</b>
<b>Pyruvicémie</b>	0,6-0,9	1,4-1,8
<b>Lactatémie</b>	4-12	20-30

*Tableau 3: pyruvicémie et lactatémie chez l'animal sain et lors de nécrose du cortex cérébral (d'après Mberabahizi, 1989)*

Parallèlement, on note une augmentation des taux sanguin en acides cétooglutarique et phényl-pyruvique qui sont normalement des substrats utilisés dans le cycle de Krebs. Une accumulation de ces produits démontre un dysfonctionnement du métabolisme énergétique cellulaire. La concentration en pyruvate kinase augmente également dans le sang et les urines. Ces derniers paramètres ne sont pas facilement dosables en routine, et peu spécifiques.

### 3.3.2.2. *Effet thiamine pyrophosphate et activité de la transcétolase érythrocytaire*

L'activité de la TKE est le marqueur le plus spécifique du statut thiaminique : l'activité de cette enzyme est proportionnelle à la concentration en TPP (la TPP est cofacteur de la transcétolase). La mesure de l'activité de la TKE se fait classiquement par une méthode

spectrophotométrique. L'enzyme est placée en présence de son substrat et l'avancement de la réaction est suivi par mesure de la densité optique.

Toutefois, les mesures de l'activité TKE chez des ruminants sains ont montré de fortes variations en fonction de l'âge des animaux : 23% des animaux de moins de 2 ans et 5% des animaux de plus de 2 ans présentent des activités TKE inférieures aux valeurs usuelles.

L'effet TPP correspond à l'augmentation d'activité de la TKE lors d'ajout de TPP. Il est proportionnel à l'insaturation de l'apoenzyme par son coenzyme le TPP et reflète donc le déficit en thiamine. Un effet TPP supérieur à 45% correspond à une carence en thiamine (chez les animaux sains l'effet TPP ne dépasse pas 25%). Lors de NCC, des effets TPP de 71 à 122% ont été rapportés. (Karapinar, 2008).

### **3.3.2.3. Concentration tissulaire en thiamine**

La concentration en thiamine est normalement constante au cours du temps dans l'organisme, mais sa répartition n'est pas égale entre, et au sein des différents tissus. La mesure de la concentration tissulaire en thiamine permet une évaluation précise du statut thiaminique de l'animal mais n'est possible que post-mortem. Ces mesures peuvent toutefois être difficiles à interpréter à cause de la présence éventuelle d'inhibiteurs ou d'analogues de la thiamine.

Certaines études ont montré que les concentrations tissulaires en thiamine diminuent dans certains cas lors de NCC, dans différents organes comme le cœur, le foie et le cerveau principalement [tabl. 4] et de façon plus modérée dans la paroi intestinale et les reins (Edwin, 1973).

Ces mesures ont toutefois été faites dans des cas de NCC expérimentalement induites par l'administration d'amprolium, qui est capable à la fois de détruire la thiamine et d'agir comme inhibiteur compétitif.

<b>Concentration en thiamine tissulaire (mg/g)</b>	<b>Animal sain</b>	<b>Animal malade</b>
<b>Foie</b>	2,81	0,613
<b>Cœur</b>	2,81	0,549
<b>Cerveau</b>	1,40	0,301

*Tableau 4 : concentrations tissulaires en thiamine (d'après Edwin, 1973)*

#### **3.3.2.4. Mesure de l'activité thiaminasique**

La méthode la plus fréquemment utilisée dans la mesure de l'activité thiaminasique d'échantillon de fèces ou de liquide ruminal utilise les isotopes marqués (Edwin et Jackman, 1973). Les échantillons lyophilisés sont mélangés à un isotope marqué de la thiamine. L'activité thiaminasique est alors calculée proportionnellement à la radioactivité extraite.

Le dosage des thiaminases fécales est un examen peu sensible et peu spécifique. Il peut être indicatif vis-à-vis de la prédisposition et de la sensibilité des animaux à des carences en thiamine et à la NCC.

Alors que certaines études ont prouvé que l'activité thiaminasique était augmentée dans le jus ruminal et dans les fèces lors de NCC, il a été montré qu'une activité enzymatique thiaminasique pouvait être détectée chez certains animaux cliniquement sains (Ramos et al., 2006).

#### **3.3.2.5. Mesure de la concentration ruminale en hydrogène sulfuré**

Il existe différentes méthodes pour évaluer la production de H<sub>2</sub>S dans le rumen. Ces méthodes sont expérimentales, non utilisées en routine.

- La première consiste en un prélèvement de gaz dans le rumen par ponction par lombaire. Le gaz ensuite recueilli est capté par du charbon actif et peut ensuite être dosé par chromatographie.
- La deuxième correspond à un prélèvement par sondage, le risque est alors une contamination par les gaz respiratoires. On utilise alors un tube détecteur spécifique qui analyse directement la teneur en H<sub>2</sub>S dans le rumen.

L'étude de Gould (1997) prouve que ces deux méthodes donnent des résultats comparables. La méthode avec le tube détecteur est plus simple. On peut enfin essayer de détecter une odeur de H<sub>2</sub>S dans le gaz éructé. Cette méthode est très subjective mais surtout très peu sensible.

La mesure de la concentration d'H<sub>2</sub>S gazeux dans le rumen n'est toutefois pas un marqueur fiable de la quantité totale d'H<sub>2</sub>S dans le rumen :

- la concentration en H<sub>2</sub>S du gaz du rumen est soumise à de fortes variations au cours de la journée. Cette concentration augmente rapidement après la prise alimentaire. Elle diminue également rapidement lors d'anorexie, chez les animaux malades par exemple
- dans la phase gazeuse, H<sub>2</sub>S est séparé métaboliquement du cycle du S et est plus stable. La mesure du H<sub>2</sub>S gazeux ne correspond pas exactement aux concentrations en sulfites dans la phase liquidienne du rumen. Les fluctuations de concentration de H<sub>2</sub>S gazeux sont beaucoup plus importantes que celles du pool dilué.

Chez des bovins sains, la concentration en H<sub>2</sub>S dans la phase gazeuse du rumen est inférieure à 500 ppm (partie par million) (Burgess, 2008).

### **3.3.3. Diagnostic différentiel**

#### ***3.3.3.1. Affections d'origine infectieuse***

Parmi les affections présentant des troubles neurologiques [tabl. 5] semblables à ceux exprimés lors de NCC, on retrouve des affections d'origine infectieuses telles que (De Sant'ana et al., 2010) :

- l'entérotoxémie à *Clostridium perfringens* type D
- les méningo-encéphalites infectieuses dont la rage, la listériose ou les méningo-encéphalites à germes banals
- les encéphalopathies spongiformes (ESB et tremblante)
- les infections par le virus Visna-Maedi chez les Ovins et le virus d'arthrite-encéphalite caprine
- le tétanos
- les abcès au cerveau, d'origine bactérienne ou parasitaire (cœnurose)

Lors des stades précoces de NCC où l'animal ne présente que des troubles locomoteurs, le diagnostic différentiel peut inclure les arthrites.

Affection	Symptômes communs	Éléments de diagnostic différentiel	
		Epidémiologie	Symptômes
<b>Avitaminose A</b>	Amaurose	Carence alimentaire	Cédème pupillaire
<b>Intoxication au Pb ou au Na</b>	Amaurose, troubles du comportement	Enquête toxicologique	
<b>Entérotoxémie</b>	Diarrhée, troubles du comportement		Evolution rapide Signes en « hyper »
<b>Abcès au cerveau / cœnurose</b>	Strabisme, ataxie	Allure sporadique	Absence d'opisthotonos
<b>Encéphalopathie spongiforme</b>		Evolution lente	Prurit
<b>Cétose</b>		Après la mise-bas	Odeur acétone
<b>Toxémie de gestation</b>	Ataxie troubles du comportement	Fin de gestation brebis	
<b>Ataxie enzootique de l'agneau</b>		Evolution lente	Paralysie flasque
<b>Hypomagnésémie</b>		Evolution rapide Mise au pâturage	
<b>Visna-Maedi / CAEV</b>			Signes respiratoires, mammaires ou articulaires
<b>Tétanos</b>	Troubles du comportement	Anamnèse de plaie Allure sporadique	Paralysie tonique Trismus
<b>Listériose</b>			Paralysie faciale unilatérale
<b>Intoxication aux organochlorés</b>		Enquête toxicologique	Signes digestifs et respiratoires

*Tableau 5 : diagnostic différentiel de la nécrose du cortex cérébral*

### **3.3.3.2. Affections métaboliques et toxiques**

Parmi les affections métaboliques et toxiques dont les signes cliniques neurologiques [tabl. 5] sont semblables à ceux rencontrés lors de NCC, on trouve (De Sant'ana et al., 2010) :

- l'avitaminose A
- l'intoxication au plomb
- l'intoxication au sel/à l'eau
- la cétose de la vache laitière
- la toxémie de gestation des petits ruminants
- l'hypomagnésémie
- l'intoxication aux organochlorés

#### 3.3.3.2.1. Intoxication au plomb

Le plomb (Pb) est un métal que l'on retrouve sous forme inorganique majoritairement : les principales sources d'intoxication sont les batteries, les peintures, les huiles, les herbicides et insecticides. L'intoxication des ruminants a souvent lieu en pâture, via l'eau de boisson ou l'ingestion directe de polluants. Des intoxications aiguës sont possibles lors d'ingestion importante (dose létale estimée entre 220 et 600 mg/kg chez les veaux et jeunes bovins) ou lors d'intoxication chronique plus fréquemment (5mg/kg/jour pendant 7 jours pour un veau) (Burgess, 2008).

Le Pb est absorbé au niveau du duodénum puis est distribué à tous les tissus par voie sanguine. Il peut s'accumuler dans l'organisme, préférentiellement dans les tissus mous, en particulier le foie et le rein. Le tissu nerveux est très sensible.

Les symptômes observés lors d'intoxication au plomb sont une amaurose avec absence de réflexe palpébral, des trémulations des muscles de la face, des crises de mastication, ataxie, diarrhée, hyperesthésie. Les lésions nécropsiques associent un œdème cérébral avec des zones congestives, un ramollissement des gyri, des décolorations jaunâtres du cerveau. Les observations histologiques mettent en évidence des signes de nécrose laminaire et d'œdème, en particulier dans les lobes occipitaux. Les lésions du tube digestif sont inconstantes. Les tableaux cliniques et nécropsiques d'une NCC et d'une intoxication au Pb sont semblables. Le diagnostic différentiel avec la NCC se fait par des études épidémiologiques (identification d'une source de Pb), ou par dosage du Pb dans les tissus. Ce dosage est possible dans le sang du vivant de l'animal.

### 3.3.3.2.2. Intoxication par le sel

Lors de modification de l'osmolarité relative entre les deux côtés de la barrière hémato-méningée, des lésions du système nerveux sont fréquentes. Chez les ruminants, une des causes de modification de l'osmolarité correspond à l'intoxication au sel, affection qui intervient généralement lors de restriction de l'apport en eau ou d'ingestion très importante de sel. Lors de restriction en eau, la concentration extracellulaire en sel va augmenter du fait de la perte hydrique par les reins notamment. Au niveau cérébral, il existe des mécanismes qui vont lutter contre la fuite du sodium : réabsorption du sodium à travers la barrière hémato-méningée, ou synthèse de molécule osmotique qui vont retenir l'eau. Ces mécanismes permettent de maintenir l'hydratation du système nerveux. Si l'animal retrouve brutalement un accès à l'eau, il va y avoir afflux d'eau dans le cerveau dû à la présence de ces molécules osmotiques et à la concentration relativement supérieure en sodium (Cebra et al., 2004), à l'origine de la formation d'un œdème cérébral. Les signes cliniques associés dépendent de la rapidité de l'ingestion de sel. Les signes concernent d'abord la sphère digestive avec de la diarrhée, de l'atonie ruminale puis deviennent neurologiques avec de l'amaurose, de l'ataxie, des trémulations musculaires, des convulsions, de l'opisthotonos et un coma qui évolue vers la mort. Cette forme d'intoxication est indifférentiable cliniquement de la NCC. Les lésions nécropsiques macro et microscopiques sont absolument semblables à celles observées lors de NCC.

Le diagnostic est épidémiologique et nécessite l'objectivation d'une surexposition au sel ou à un épisode de restriction hydrique (transport, dysfonctionnement des abreuvoirs...). Le diagnostic de certitude passe par le dosage du sodium plasmatique, ainsi que sa comparaison avec la concentration en sodium dans le tissu nerveux [tabl. 6].

Valeurs usuelles de la concentration en sodium dans le sérum	135 à 145 mEq/l
Valeurs usuelles de la concentration en sodium dans le LCS	130 à 140 mEq/l
Valeur de la concentration en sodium lors de NCC dans le LCS ou le sérum	>160 mEq/l

*Tableau 6 : concentration en sodium dans le sang et le liquide cérébro-spinal (LCS) (d'après Burgess, 2008)*

### **3.4. LESIONS**

#### **3.4.1. Lésions macroscopiques**

Les lésions macroscopiques se retrouvent de façon presque constante sur le système nerveux central. Si ces lésions sont qualitativement constantes, symétriques, leur intensité varie en fonction de la sévérité de la maladie et de la durée d'évolution.

Au niveau du système nerveux central, un œdème cérébral des deux hémisphères, pouvant aller jusqu'à l'apparition d'une hernie du cervelet à travers le foramen magnum, est systématique. Lors d'évolution rapide, l'œdème cérébral peut être la seule lésion macroscopiquement observable. La hernie à travers le foramen magnum est alors absente (Radostis et al., 2000). Les lésions caractéristiques d'un œdème cérébral sont : la congestion méningée, un aspect brillant et humide des méninges, une consistance molle et collante des hémisphères cérébraux.

Si la maladie évolue au-delà de quelques jours, des lésions de décoloration et de ramollissement de la substance cérébrale sont observables : ces plages de décoloration laminaire d'une épaisseur de 0,5 à 1 mm d'épaisseur à la jonction entre la substance grise et la substance blanche correspondent aux zones de nécrose du cortex et se matérialisent par un amincissement de la substance grise. Ces modifications sont plus facilement visibles au niveau des circonvolutions (gyri) que dans les sillons (sulci) [fig. 22]. Les foyers de nécrose sont de couleur jaunâtre, friable et de taille réduite. Ils sont habituellement situés sur les corps géniculés latéraux et le mésencéphale postérieur [fig.23] mais peuvent se retrouver dans la portion herniée des hémisphères cérébraux (Niles et al., 2002).

On observe une congestion des méninges avec parfois des foyers hémorragiques [fig. 24] en particulier au niveau du thalamus, des collicules et des noyaux caudés. Ces lésions correspondent à des lésions de nécrose ischémique de la substance grise, plus ou moins étendue à la substance blanche.

Des cavitations peuvent être observées, elles correspondent à des zones d'œdème marqué. Une augmentation du volume du liquide cérébro-spinal peut être notée de façon inconstante, les ventricules sont alors dilatés.

L'auto-fluorescence à la lumière ultraviolette (longueur d'onde 366 nm), due à la présence de lipofuscine est caractéristique de lésions nécrotiques. Cette fluorescence est observée

précocement lors des phénomènes de dégénérescence cellulaire mais elle disparaît si les lésions nécrotiques sont avancées et marquées [fig. 25].

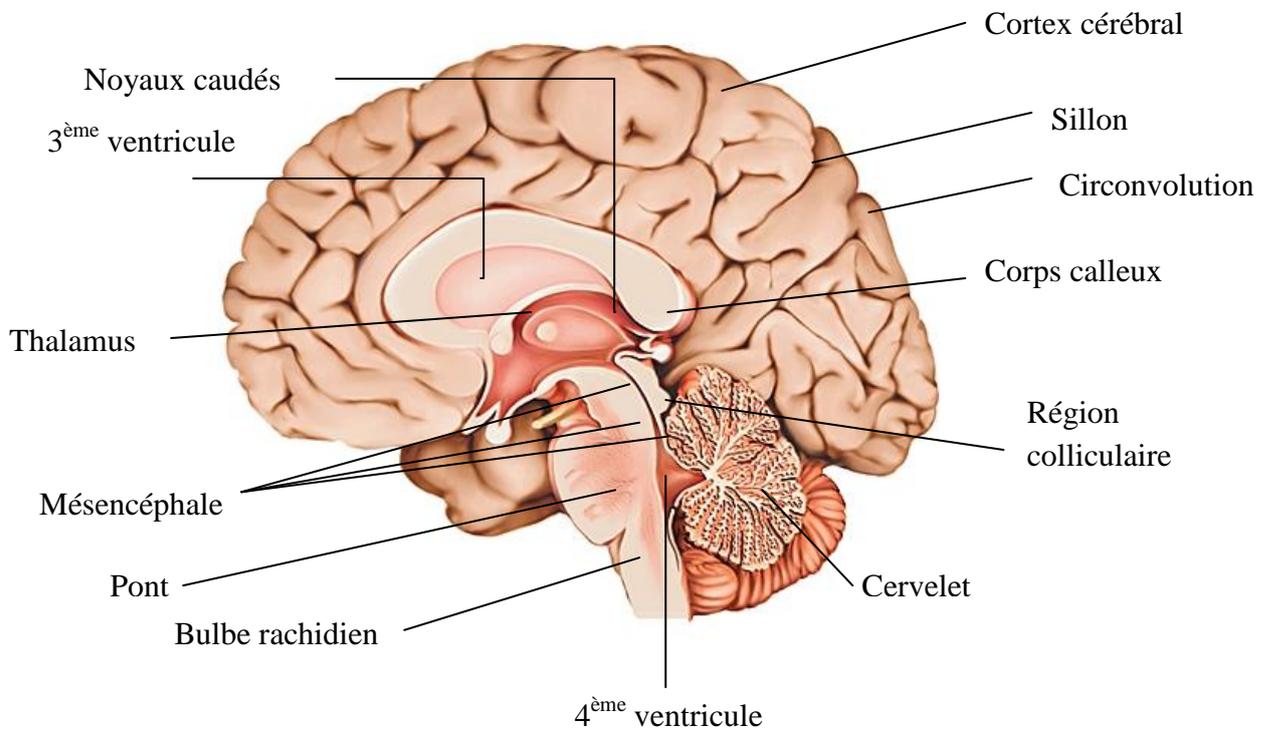
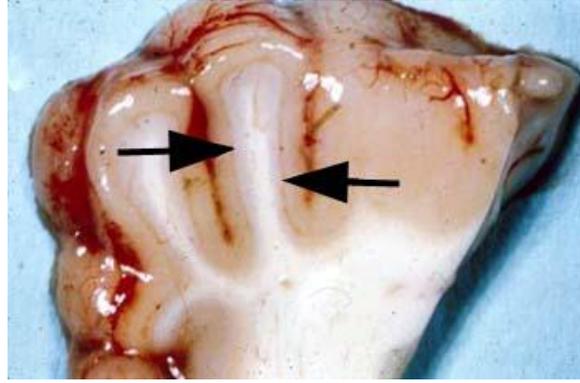


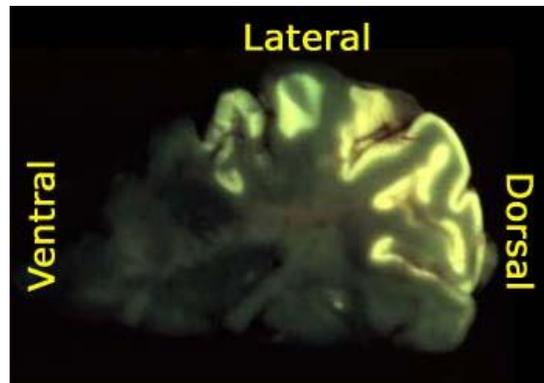
Figure 22 : schéma d'un encéphale (coupe sagittale) (d'après Larousse)



Figure 23 : ramollissement et nécrose du cortex au niveau des lobes frontaux (d'après Rachid et al., 2011)



*Figure 24 : hémorragies, congestion du cortex (d'après Davies)*



*Figure 25 : auto-fluorescence du cortex cérébral (d'après Davis)*

Lors d'intoxication aigüe notamment, des lésions pulmonaires ont été observées parallèlement aux lésions cérébrales (60% des gaz érucés sont réinhalés par les ruminants). L'inhalation de H<sub>2</sub>S conduit à un shunt des mécanismes de détoxification hépatique.

Lors d'intoxication chronique, les lésions cellulaires pulmonaires peuvent faire le nid de surinfections bactériennes et virales.

## 3.4.2. Histologie

### 3.4.2.1. Lésions cérébrales

Les méninges sont amincies avec une infiltration d'histiocytes.

Dans la substance grise, la nécrose est laminaire. En fonction du stade d'évolution, différentes laminae sont atteintes.

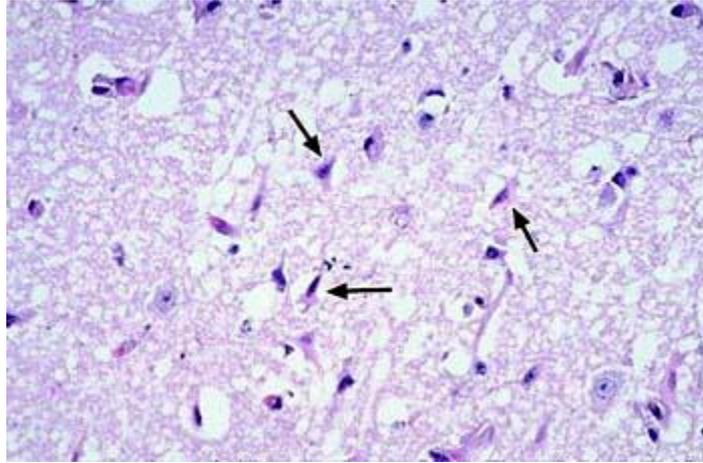
- La lamina la plus superficielle présente des signes de spongiose uniforme : les couches de cellules se détachent, les corps cellulaires sont rétractés. Les neurones prennent une coloration acidophile avec des images de pycnose nucléaire [fig. 26]. Le schéma dendritique des neurones disparaît. Des granules éosinophiliques comblent parfois les espaces intercellulaires.
- La lamina moyenne paraît souvent intacte. Les neurones sont morts mais la glie persiste, avec parfois une disparition des manchons péri-vasculaires. On peut aussi observer des lésions de vacuolisation de gaines myéliques. L'espace périvasculaire est vide et les vaisseaux deviennent facilement visibles avec un œdème des cellules endothéliales et de l'adventice [fig.27] (Burgess, 2008).
- Au niveau de la lamina profonde, les lésions de nécrose sont plus précoces et peuvent s'étendre à la matière blanche adjacente.

Les lésions de la substance blanche sont inconstantes. Lorsqu'elles sont présentes, celle-ci prend alors un aspect œdémateux, laminaire avec des images de ballonnisation des cellules.

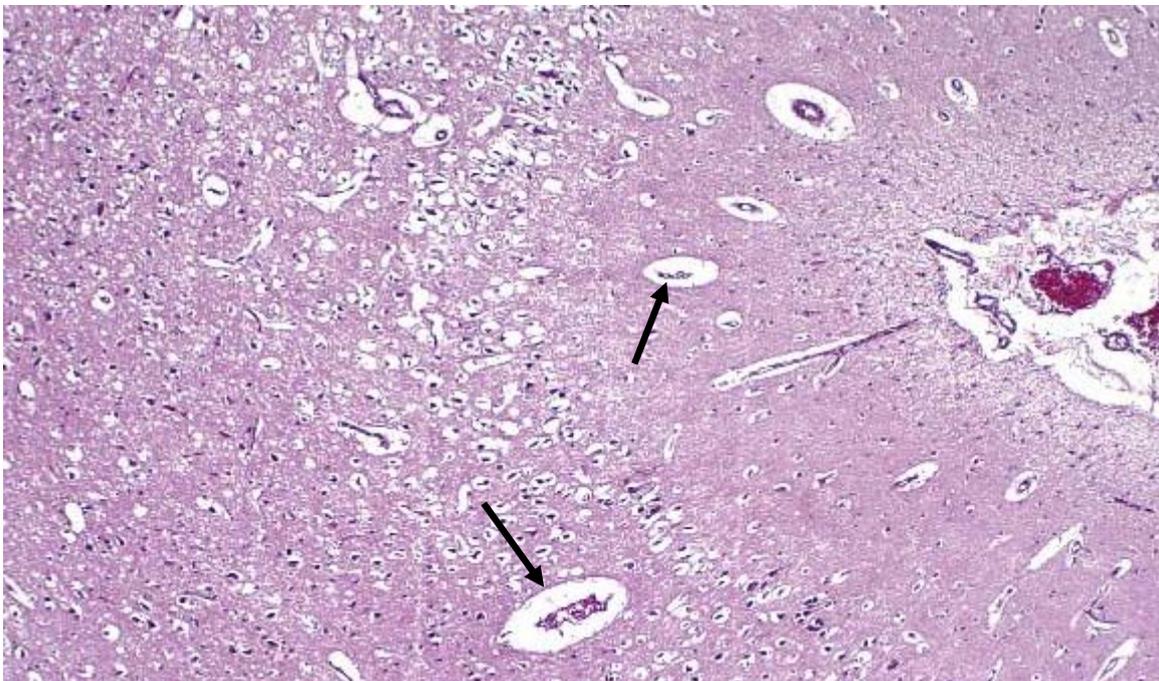
La microglie est activée et se concentre dans les couches les plus profondes de la substance grise.

Au niveau du cervelet et des zones subcorticales, les foyers de ramollissement correspondent microscopiquement à des lésions de cytolysse des cellules de Purkinje.

La distribution des lésions suit le réseau artériel cortical. Les lésions dans les zones postérieures (irriguées par l'artère cérébrale postérieure) sont observées uniquement suite à des hernies et sont la conséquence de la compression des vaisseaux (artères cérébrales et cérébelleuses, trocular).



*Figure 26 : histologie du cortex lors de nécrose : les flèches désignent les neurones acidophiles, avec des lésions de pycnose et de rétraction des corps cellulaires (d'après Davis).*



*Figure 27 : histologie du cortex cérébral lors de nécrose : images de vacuolisation de la substance (d'après Vetnext)*

### **3.4.2.2. Caractéristiques du liquide cérébro-spinal**

Une augmentation de la pression du liquide cérébro-spinal est généralement détectée.

L'analyse de la composition du LCS révèle une pléiocytose légère avec la présence de monocytes surtout, parfois accompagnés d'érythrocytes. La protéinorachie a tendance à être augmentée (>50mg/dl ; valeurs usuelles <40mg/dl) (Mberabahizi, 1989).

### **3.4.3. Diagnostic différentiel à l'autopsie**

Les lésions retrouvées à l'autopsie peuvent être évocatrices de NCC. Un examen histologique est nécessaire. Cependant, il est impossible de différencier à l'histologie la polioencéphalomalacie des intoxications au Pb ou au sel (avec déprivation d'eau) de la NCC. Seuls les indices épidémiologiques permettent de confirmer l'hypothèse diagnostique.

## **3.5. TRAITEMENT**

### **3.5.1. Traitement spécifique**

Un traitement à base de thiamine doit être mis en œuvre lors d'apparition de signes cliniques compatibles avec une polioencéphalomalacie, d'autant plus qu'il a été montré que l'injection de thiamine aurait également un effet bénéfique lors d'intoxication au Pb et au sel (Voloboueva et al., 2010 ; Jean-Blain, 1994).

Le protocole actuellement préconisé consiste en des injections intraveineuses de thiamine (Radostis et al., 2000) :

- Bovins et Ovins: thiamine à 10 mg/kg IV (intraveineuse) toutes les 3 heures, pendant 3 jours. Une supplémentation par voie orale peut être associée à 500 mg/kg pendant 7 à 14 jours.
- Caprins : thiamine à 5 à 10 mg/kg toutes les 3 heures pendant 1 jour.

Il existe dans la pharmacopée vétérinaire en France différentes spécialités injectables à base de thiamine, dont la concentration en thiamine est variable [tabl. 7].

Nom déposé	Laboratoire	Concentration en thiamine	Autres constituants	Posologie
CORÉBRAL®	Vétoquinol	50 mg/ml	Vitamine B6	1ml/10kg
NUTRA B®	Pfizer	50 mg/ml	Vitamines B6 , B3, C	Bovin adulte : 20 à 30 ml Veaux, ovins : 10 ml
ULTRA B®	MSD	89 mg/ml	Vitamine B6	1ml/10kg

Tableau 7 : teneur en thiamine des différentes spécialités vétérinaires

### 3.5.2. Traitements symptomatiques

Des traitements symptomatiques [tabl. 8] ayant pour but de réduire l'œdème cérébral ou de prendre en charge les crises convulsives peuvent être mis en place, en fonction du pronostic ainsi que du coût.

Molécules	Intérêt du médicament	Dose	Voie
<b>Déxaméthasone</b> (Corticoïdes)	Traitement de l'œdème cérébral Anti-inflammatoire	1-2 mg/kg, 2 fois/jour	IV
<b>Mannitol</b> (soluté hypertonique)		1 -2 mg/kg, 2 fois/jour	IV
<b>Furosémide</b> (diurétique)	Traitement de l'œdème cérébral	1 mg/kg, 2 fois/jour	IV
<b>Flunixin méglumine</b> (anti-inflammatoire)	Anti-inflammatoire	1mg/kg, 2 fois/jour	IV ou IM
<b>Diazépam</b> (anticonvulsivant)		0.25 à 0.5 mg/kg	IV
<b>Pentobarbital</b> (anticonvulsivant)	Traitement des convulsions	25 mg/kg	IV

Tableau 8 : traitements et posologies des traitements symptomatiques (d'après Cebra et al., 2004)

### **3.6. PRONOSTIC**

Si l'animal présente uniquement des signes neurologiques frustes, la guérison arrive dans de rares cas spontanément. Une prise en charge médicale est souvent nécessaire. Si elle est précoce, elle permet dans la plupart des cas une amélioration clinique.

Lorsque les signes neurologiques sont plus avancés (décubitus, convulsions, pédalage), la prise en charge médicale peut se discuter, la probabilité de guérison étant faible. L'euthanasie doit être évoquée.

La réussite du traitement est conditionnée par une prise en charge rapide, des injections répétées et à forte dose de thiamine.

Chez les Bovins, on estime que le traitement est efficace si une amélioration clinique est observée dans les 1 à 6 heures, la rémission complète doit intervenir dans les 24 heures.

Chez les Caprins et les Ovins, l'amélioration intervient dans les 2 heures suivants la mise en place du traitement (Radostis et al., 2000).

### **3.7. PREVENTION ET PROPHYLAXIE DE LA NECROSE DU CORTEX CEREBRAL**

#### **3.7.1. Prophylaxie sanitaire**

##### ***3.7.1.1. Prévention de l'acidose***

L'acidose du rumen constitue un facteur de risque de NCC en favorisant les réactions de clivage de la thiamine (par les thiaminases et  $\text{HSO}_3^-$ ), en créant des déséquilibres dans la microflore ruminale (à l'origine de défauts de synthèse de thiamine), en modifiant les conditions de pH, dans le sens de la production de  $\text{H}_2\text{S}$ . La prévention de l'acidose constitue donc un moyen de prévention de la NCC.

La prévention de l'acidose, en particulier dans les élevages intensifs d'engraissement de jeunes ruminants sevrés peut se faire par la distribution de bicarbonate de sodium (150g/jour pour les Bovins, 20g/jour pour les petits ruminants).

### **3.7.1.2. *Gestion des transitions alimentaires***

Lors de transition alimentaire, la flore ruminale est modifiée pour s'adapter au nouveau régime alimentaire. Cette transition doit être progressive afin de ne pas provoquer des déséquilibres de la flore. Ramos et al. (2005) ont montré qu'un changement alimentaire brutal chez des agneaux modifiait de façon significative la flore digestive et induisait une excrétion intermittente, d'intensité et de durée variable de thiaminases fécales. Chez certains agneaux dont l'excrétion de thiaminases est continue, une augmentation de la pyruvicémie et de la lactatémie, ainsi qu'une diminution de l'activité de la TKE ont été mises en évidence : ces signes sont le témoin d'une carence subclinique en thiamine.

Une gestion progressive de ces transitions est donc à conseiller, en particulier lorsque la ration est acidogène (ration d'engraissement).

### **3.7.1.3. *Maîtrise des apports en soufre***

L'évaluation des apports totaux en composés soufrés doit être faite pour des animaux susceptibles d'être exposés à des excès, dans les régions où l'eau est riche en S ou lorsque l'alimentation est riche en S. Le seuil de 0,35% de S par kilogramme de matière sèche ne doit pas être dépassé.

Les recommandations concernant l'eau de boisson sont de ne pas dépasser 500 ppm de sulfate. Les valeurs maximales tolérées par les ruminants sont de 1000 ppm. Au delà de 2000 ppm de sulfates dans l'eau de boisson, le goût devient un facteur discriminant de la prise de boisson, ce qui altère les performances de production (Haydock, 2003). La température extérieure ne doit pas être négligée et influence directement la prise de boisson. Les seuils de concentration doivent alors être évalués en fonction de la quantité d'eau bue : par exemple, lorsque la température varie de 4° à 32°C, on estime que la consommation d'eau est multipliée par 2,4 (Haydock, 2003).

La complémentation en S, notamment sous forme de gypse est à proscrire.

Lorsqu'une ration est excédentaire en S, il est conseillé de pratiquer une transition alimentaire longue et de limiter dans le temps la distribution (on sait qu'il faut plusieurs semaines pour attendre le pic d'efficacité de transformation en H<sub>2</sub>S).

Pour calculer l'apport en S, on peut évaluer le pourcentage de S dans la ration. Il faut pour cela connaître la teneur en sulfate de l'eau de boisson et la composition des différents aliments distribués. Comme les microorganismes du rumen sont capables d'assimiler S organique et inorganique, toutes les formes de S doivent être rigoureusement prises en compte.

Pourcentage total de S dans la ration		=
+ Pourcentage de S / kg d'aliment (MS)	x	Quantité d'aliment (kg MS)
Concentration en S dans l'eau (ppm) / 1000	x	Quantité d'eau bue (l)

Le rapport N/S varie en fonction du type de production et doit être pris en compte. Un déséquilibre (notamment un déficit azoté) pourrait également être responsable d'intoxication au S.

### 3.7.2. Prophylaxie médicale

#### 3.7.2.1. Administration de thiamine

##### 3.7.2.1.1. Indications

Une supplémentation orale de thiamine peut être envisagée dans d'autres cas :

- en thérapeutique sur le long terme après un épisode clinique
- en métaphylaxie dans un troupeau lors d'apparition de cas cliniques de NCC
- en prophylaxie pour des animaux à risques (recevant une ration acidogène ou riche en S).

La distribution de thiamine lors de situations à risques de NCC ne permet pas systématiquement d'éviter l'apparition de cas cliniques, mais elle réduit l'incidence des cas. Des études s'opposent à ce sujet : les résultats sont probablement dépendants de l'importance et de la durée de la supplémentation en thiamine, et de la ration distribuée.

Les animaux recevant une supplémentation en thiamine par voie orale parallèlement à une alimentation riche en S présentent moins de risque d'apparition de NCC, contrairement aux animaux non supplémentés (Olkowski et al., 1992 ; Loneragan et al., 1995 ; Buckner et al, 2007).

### 3.7.2.1.2. Posologie

Les recommandations actuelles de supplémentation sont de 1 à 2 g/jour par voie orale pour un bovin adulte, et de 150 à 200 mg/jour pour les petits ruminants, lors de situations à risques.

Cette supplémentation couvre largement les besoins quotidiens de l'animal en thiamine et permettent ainsi de s'affranchir d'un éventuel trouble de synthèse ou d'une éventuelle activité thiaminasiq ue trop importante.

Il faut toutefois souligner que la synthèse endogène de thiamine est fortement dépendante de l'apport exogène. Ainsi, des animaux qui seraient supplémentés pourraient en quelques sortes perdre leur capacité de synthèse thiaminique. La thiamine ne pouvant être stockée dans l'organisme, toute variation de prise alimentaire ou changement alimentaire serait susceptible d'induire une carence en thiamine.

Il existe de nombreux compléments alimentaires contenant de la vitamine B1. [tabl. 9]. L'utilisation de formes résistantes aux thiaminases, liposolubles et absorbées au niveau intestinal peut être intéressante pour une utilisation thérapeutique et prophylactique.

Nom déposé	Laboratoire	Quantité de thiamine	Autres constituants
Dextravit® solution orale	Virbac	600mg/l	Vitamines A, E, B3, B5, B6, D3, H, K
Force 10® solution orale	Sogeval	1250mg/l	Vitamines A, D3, E, B2, B6, PP, C, D3, biotine
Vita Multi Oligo® poudre	Virbac	2000 mg/kg	Vitamines A, D3, E, B2, B6, PP, C, K3
Olivitasol® poudre lactée	Vétoquinol	1780 mg/kg	Vitamines A, D3, E, B6,

*Tableau 9 : teneur en thiamine de différents compléments alimentaires vétérinaires*

### 3.7.2.2. *Molybdène*

Kung (2000) réalise une étude sur des bovins afin de déterminer l'influence de différents composés tels que le Mo et l'AQ (Anthraquinone) sur la rumination et la production d'H<sub>2</sub>S. Ces composés possèdent la capacité d'inhiber les bactéries sulfo-réductrices, sans affecter la fermentation.

Le Mo ne semble avoir aucun effet sur la rumination. Ainsi, le pH et les proportions relatives des différents AGV ne sont pas modifiées quelque soit l'importance de la complémentation. A des concentrations de 10 et 25 ppm, les concentrations d'H<sub>2</sub>S dans le gaz du rumen et de HS<sup>-</sup> dans le liquide sont diminuées de 12 et 77% respectivement. Le molybdénium (MoO<sub>4</sub>) agit comme un analogue des sulfates et bloque l'étape d'activation des sulfates par l'ATP-sulfurylase. Loneragan (1998) remarque toutefois parallèlement à la réduction de la production de H<sub>2</sub>S une forte baisse des stocks de cuivre hépatique. Chez les ruminants, la fourchette entre les besoins et la dose toxique du Mo est très faible. Les doses toxiques exactes ne sont pas connues et varient selon les sources : Huber (1971) propose 200 ppm dans la matière sèche lors d'administration chronique alors que Underwood (1981) évoque des doses toxiques de 20 à 100 ppm.

### 3.7.2.3. *Anthraquinone*

L'ajout d'anthraquinone (AQ) dans la ration induit une nette diminution de la production de H<sub>2</sub>S dans le rumen. Ainsi 10 ppm d'AQ permettent une réduction de 71% de la concentration en HS<sup>-</sup>/H<sub>2</sub>S [fig. 28]. Mais l'AQ modifie les proportions des produits de fermentation : les productions de méthane et d'acétate sont fortement diminuées alors que le propionate et le butyrate augmentent. L'AQ agirait comme un inhibiteur de la l'ATP-sulphydrase.

Ce sont principalement les bactéries Gram négatives qui sont responsables de la production de H<sub>2</sub>S.

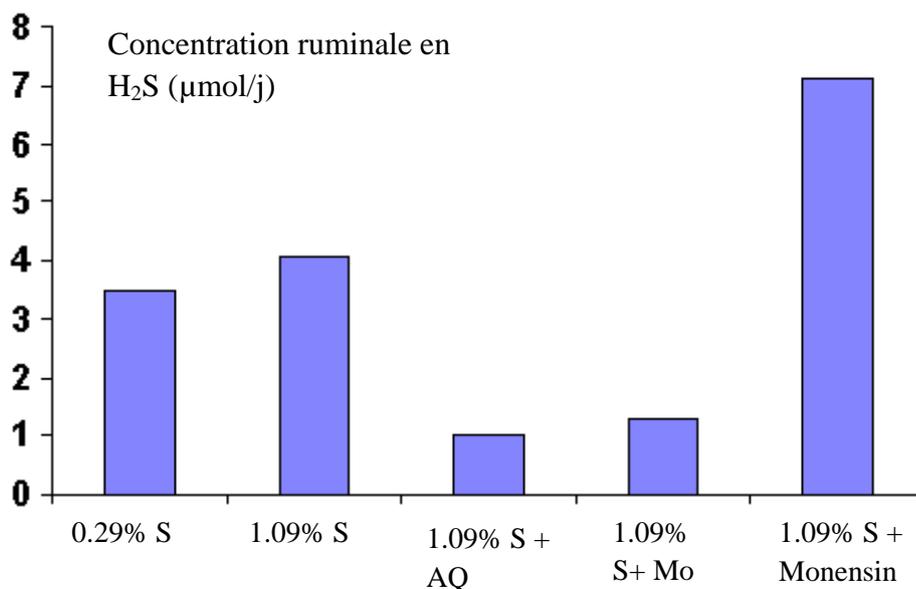


Figure 28 : effet d'une ration riche en soufre et de divers additifs sur la production d'hydrogène sulfuré ruminale AQ = 10ppm, Mo = 25 ppm, monensin = 5ppm (d'après Bracht et Kung, 1997)

#### 3.7.2.4. Antibiotiques

Kung (2000) fait diminuer la synthèse d'H<sub>2</sub>S chez des bovins recevant une alimentation riche en soufre par administration de tétracycline.

D'autres antibiotiques (bacitracine, tylosine) permettent une baisse de production de H<sub>2</sub>S, ce sont en règle générale des antibiotiques de spectre Gram négatif ou de spectre mixte. Cependant, ces antibiotiques perturbent les fermentations ruminales.

#### 3.7.2.5. Antioxydants

Les vitamines C et E qui possèdent un fort pouvoir antioxydant ont été évoquées chez l'Homme comme traitement lors de carence en thiamine. Ces molécules n'ont pour le moment aucune efficacité prouvée chez les ruminants.

## CONCLUSION

La NCC peut avoir plusieurs étiologies, mais les implications physiopathologiques responsables sont les mêmes : un déficit énergétique au niveau des neurones est responsable de stress oxydatif, de phénomènes excitotoxiques conduisant à la nécrose des neurones.

A l'origine de ce déficit énergétique, du dysfonctionnement des mitochondries et du déficit en ATP résultant, deux hypothèses principales ont été mises en évidence :

- une carence en thiamine conséquence d'un défaut de synthèse par la microflore ruminale ou la présence excessive de thiaminases
- une intoxication à l'H<sub>2</sub>S, conséquence de la réduction des sulfates en sulfites lors de l'absorption d'une ration riche en composés soufrés.

Ces deux étiologies peuvent intervenir séparément dans l'induction d'une NCC. Dans certains cas, elle peut être la conséquence de ces deux étiologies combinées : des interactions existent entre le S et la thiamine. Les modifications des conditions de fermentation dans le rumen, conséquence d'acidose par exemple, favorisent la production d'H<sub>2</sub>S et l'action des thiaminases d'une part, et détériorent la synthèse de thiamine d'autre part. Les jeunes ruminants, dont la flore digestive est encore fragile et recevant une alimentation riche en concentrés sont prédisposés à la NCC. La NCC résulte d'une exposition à différents facteurs de risques, dont certains restent peut-être encore à découvrir.

La gestion de l'alimentation apparaît comme facteur principal dans la prévention de la NCC, l'efficacité des traitements préventifs étant discutable. L'approche des transitions alimentaires et l'apport de fibres chez les ruminants à l'engraissement notamment est un des facteurs clé de la réussite de l'élevage : de nombreuses autres affections ainsi que des diminutions des performances peuvent résulter, directement ou non, de déséquilibres alimentaires.

## BIBLIOGRAPHIE

ALVES DE OLIVEIRA L., DURIX L.A., BONY S., JEAN-BLAIN C. (1994). Étude en Rusitec de l'influence du pH sur la synthèse ruminale de thiamine, *Annales de Zootechnie*; **43:253-253**

ALVES DE OLIVEIRA L., JEAN-BLAIN C., KOMISARCZUK-BONY S., DURIX L.A., DURIER C. (1997). Microbial thiamin metabolism in the rumen simulating fermenter (RUSITEC): the effect of acidogenic conditions, a high sulfur level and added thiamin, *The British Journal of Nutrition*; **78(4):599-613**

BEAUCHESNE E. (2010). Stress oxydatif cérébrovasculaire et rupture de la barrière hémato-méningée encéphalique dans le syndrome de Wernicke-Korsakoff expérimental, *thèse de doctorat en médecine, faculté de sciences biomédicales de Montréal, Canada, 221 pages*

BERNARD V. (1994) Contribution à l'étude de la pathogénie de la nécrose du cortex cérébral chez le mouton : Relation entre un excès de soufre alimentaire et le statut thiaminique, *thèse de doctorat vétérinaire, Lyon , 86 pages*

BIZON-ZYGMANSKA D., JANKOWSKA-KULAWY A., BIELARCZYK H., PAWELCZYK T., RONOWSKA A., MARSZALL M., SZUTOWICZ A. (2011). Acetyl-CoA metabolism in amprolium-evoked thiamine pyrophosphate deficits in cholinergic SN56 neuroblastoma cells, *Neurochemistry International*; **59(2):208–216**

BRENT B.E., BARTLEY E.E. (1984) Thiamine and Niacine in the Rumen, *Journal of Animal Science*; **59:813-822**

BREYTENBACH S., (1999) Sulphur in Ruminant Nutrition, *Kynoch Feeds, Randburg; AFMA Matrix*

BULGIN M., LINCOLN S., MATHER G. (1996). Elementar Sulfur toxicosis in a flock of sheep, *Journal of the American Veterinary Medical Association*; **208(7):1063-1065**

BULL L.S., VANDERSALL J.H. (1993). Sulfur Source for in Vitro Cellulose Digestion and in Vivo Ration Utilization, Nitrogen Metabolism, and Sulfur Balance, *Journal of Dairy Science*; **56(1):106-112**

BURGESS B.A. (2008) Polioencéphalomalacie, *La médecine vétérinaire des Grands Animaux*, **8(3)**

CALINGASAN N., GANDY S., BAKER H., SHEU KWAN-FU R., KIM K., WISNIEWSKI H., GIBSON G. (1995) Accumulation of amyloid precursor protein-like immunoreactivity in rat brain in response to thiamine deficiency , *Brain Research*; **677(1):50-60**

CAMMACK K.M., WRIGHT C.L., AUSTIN K.J., JOHNSON P.S., COCKRUM R.R., KESSLER K.L., OLSON K.L. (2010). Effects of high-sulfur water and clinoptilolite on health and growth performance of steers fed forage-based diets, *Journal of Animal Science*; **88(5):1777-1785**

CEBRA C., CEBRA M. (2004). Altered mentation caused by polioencephalomalacia, hypernatremia, and lead poisoning, *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*; **20(2):287-302**

CHEUNG NAM S., PENG ZHAO F., CHEN MINGHUI J., MOORE P., WHITEMAN M. (2007). Hydrogen sulfide induced neuronal death occurs via glutamate receptor and is associated with calpain activation and lysosomal rupture in mouse primary cortical neurons, *Neuropharmacology*; **53(4):505-514**

COSTERG MEOT F. (2010) Mesure du débit salivaire parotidien chez le mouton vigile : Application à l'étude du recyclage salivaire de l'urée et des sulfates et au suivi de l'élimination salivaire d'une substance médicamenteuse. *Thèse de doctorat universitaire* , Institut national agronomique Paris-Grignon, Paris, France, 152 pages

DABAK M., GUL Y. (2004). Thiamine deficiency in sheep with chronic rumen acidosis, *Veterinary record*; **154:58-59**

DAL CORSO V. (1994) Effet du niveau d'apport de soufre dans la ration sur le métabolisme microbien du rumen et sur la synthèse ruminale de thiamine, *thèse de doctorat vétérinaire Lyon*, 96 pages

DE SANT'ANA F., BAROS C. (2010). Polioencéphalomalacie in ruminants in Brazil, *Brazilian Journal of Veterinarian Pathology*; **3(1):70-79**

EDWIN E.E., JACKMAN R. (1973) Ruminant Thiaminase and Tissue Thiamine in Cerebrocortical Necrosis, *Veterinary Record*; **92:640-641**

EGHBAL M., PENNEFATHER P., O'BRIEN P. (2004). H<sub>2</sub>S cytotoxicity mechanism involves reactive oxygen species formation and mitochondrial depolarisation, *Toxicology*; **203(1-3):69-76**

GIBSON G., ZHANG H. (2002). Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration, *Neurochemistry International*; **40(6):493-504**

GOONERATNE S., OLKOWSKI A., KLEMMER R., KESSLER G., CHRISTENSEN D. (1989). High sulfur related thiamine deficiency in cattle: A field study, *Canadian Veterinary Journal*; **30(2):139-146**

GOONERATNE S., OLKOWSKI A., CHRISTENSEN D. (1989). Sulfur-induced polioencephalomalacia in sheep: some biochemical changes, *Canadian Journal of Veterinary Research*; **53(4):462-467**

GOULD D.H., CUMMINGS B.A., HAMAR D.W. (1997). In vivo indicators of pathologic ruminal sulfide production in steers with diet-induced polioencephalomalacia, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* ; **9(1):72-6**

GOULD D.H., MCALLISTER M.M., SAVAGE J.C., HAMAR D.W. (1991). High sulfide concentrations in rumen fluid associated with nutritionally induced polioencephalomalacia in calves, *American Journal of Veterinary Research*; **52(7):1164-9**

HAZELL A. (2009). Astrocytes are a major target in thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy, *Neurochemistry International*; **55(1-3):129-135**

HILDEBRANDT T. (2001). Modulation of sulfide oxidation and toxicity in rat mitochondria by dehydroascorbic acid, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*; **1807(9):1206-1213**

HOUZEN H., KANNO M. (1998). Thiamine and its derivatives inhibit delayed rectifier potassium channels of rat cultured cortical neurons, *Neuropharmacology*; **37(3):313-22**.

JANKOWSKA-KULAWY A., BIELARCZYK H., PAWEŁCZYK T., WRÓBLEWSKA M., SZUTOWICZ A. (2010). Acetyl-CoA deficit in brain mitochondria in experimental thiamine deficiency encephalopathy, *Neurochemistry International*; **57(7):851-856**

JEAN-BLAIN C., ALVES DE OLIVEIRA L. (1994) Aspects physio-pathologiques de la thiamine (vitamine B1) chez les ruminants, *INRA Productions Animales*; **7(2): 71-84**

JEAN-BLAIN C. (2010). Nécrose du cortex cérébral des ruminants, Thiamine et soufre, *Bulletin de l'Académie Vétérinaire France*; **163(2)**

JHALA S., HAZELL A. (2011). Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: Consequences of impaired oxidative metabolism, *Neurochemistry International*; **58(3):248-260**

JURGENSON C.T., EALICK T.P., BEGLEY S.E. (2009). Biosynthesis of Thiamine Pyrophosphate, in *EcolSal – Escherichia coli and Salmonella: cellular and molecular biology*, *American Society for Microbiology, Washington, D.C. Chapter 3.6.3.7*

KANDYLIS K. (1984). Toxicology of Sulfur in Ruminants: Review , *Journal of Dairy Science*; **67(10):2179-2187**

KANDYLIS K., BRAY A.C. (1987). Effects of Variation of Dietary Sulfur on Movement of Sulfur in Sheep Rumen , *Journal of Dairy Science*; **70(1):40-49**

KARAPINAR T., DABAK M., KIZIL O., BALIKCI E. (2008). Severe thiamine deficiency in sheep with acute ruminal lactic acidosis, *Journal of Veterinary Internal Medicine*; **22(3):662-5**

KE Z., GIBSON G. (2004). Selective response of various brain cells types during neurodegeneration induced by mild impairment of oxydative metabolism, *Neurochemistry international*; **45:361-369**

KOMARNISKY L.A., CHRISTOPHERSON R.J., BASU T.K. (2003). Sulfur: its clinical and toxicologic aspects, *Nutrition*; **19(1):54-61**

KRASICKA B., GRALAK M.A., SIERANSKA B., KULASEK G. (1999). The influence of dietary sulphur loading on metabolism and health in young sheep fed low fiber and high starch diet, *Reproduction Nutrition Development*; **39(5-6):625-36**

KÜBELBECK A. (2001) Advances in osmotic opening of the blood-brain barrier to enhance CNS chemotherapy. *Expert Opin Investig Drugs*; **10(10):1809-18**

KUNG L., HESSION A., BRACHT J.P. (1998). Inhibition of Sulfate Reduction to Sulfide by 9,10-Anthraquinone in In Vitro Ruminal Fermentations, *Journal of Dairy Science*; **81(8):2251-2256**

KUNG L., BRACHT J.P., TAVARES J.Y. (2000). Effects of various compounds on in vitro ruminal fermentation and production of sulfide, *Animal Feed Science and Technology*; **84(1):69-81**

LEICHTER J., JOSLYN M.A. (1969). Kinetics of thiamin cleavage by sulphite, *Biochemistry Journal*; **113(4):611-5**

LINKLATER K.A., DYSON D.A (1977). Faecal thiaminase in clinically normal sheep associated with outbreaks of polioencephalomalacia, *Research in Veterinary Science*; **22:308-312**

LONERAGAN G.H., GOULD D.H., CALLAN R.J., SIGURDSON C.J., HAMAR D.W. (1998). Association of excess sulfur intake and an increase in hydrogen sulfide concentrations in the ruminal gas cap of recently weaned beef calves with polioencephalomalacia, *Journal of American Veterinary Medical Association*; **213(11):1599-604, 1571**

LOW J.C., SCOTT P.R, HOWIE F., LEWIS M., FITZSIMONS J., SPENCE J.A. (1996). Sulphur-induced polioencephalomalacia in lambs, *Veterinary Record*; **138:327-329**

MBERABAHIZI J.B (1989). La Nécrose du cortex Cérébral: conceptions actuelles, *thèse de doctorat vétérinaire, université Cheick Anta Diop de Dakar, 108 pages*

MCALLISTER M.M., GOULD D.H., HAMAR D.W. (1992). Sulphide-induced polioencephalomalacia in lambs, *Journal of Comparative Pathology*; **106(3):267-278**

NEVILLE B.W., SCHAUER C.S., KARGES K., GIBSON M.L., THOMPSON M.M., KIRSCHTEN L.A., DYER N.W., BERG P.T., LARDY G.P. (2010). Effect of thiamine concentration on animal health, feedlot performance, carcass characteristics, and ruminal hydrogen sulfide concentrations in lambs fed diets based on 60% distillers dried grains plus soluble, *Journal of Animal Science*; **88(7):2444-55**

NICHOLSON C., CALVERT J. (2010). Hydrogen sulfide and ischemia–reperfusion injury, *Pharmacological Research*; **62(4):289-297**

NILES G.A., MORGAN S.E., EDWARDS W.C. (2002). The Relationship between Sulfur, Thiamine and Polioencephalomalacia- A Review, *American Association of Bovine Practitioners. AABP Conference Proceedings*

OLKOWSKI A.A., GOONERATNE S.R, ROUSSEAUX C.G., CHRISTENSEN D.A. (1992). Role of thiamine status in sulphur induced polioencephalomalacia in sheep, *Research in Veterinary Science*; **52(1):78-85**

QU K., LEE S.W., BIAN J.S., LOW C., WONG P. (2008). Hydrogen sulfide: Neurochemistry and neurobiology, *Neurochemistry International*; **52(1-2):155-165**

RACHID M.A., FILHO E.F., CARVALHO A.U., VASCONCELOS A.C., FERREIRA P.M. (2011). Polioencephalomalacia in Cattle, *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*; **6(2):126-131**

RADOSTITS O., GAY C., HINCHCLIFF K., CONSTABLE P. (2006). Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses, *Saunders (W.B.) Co Ltd, 10<sup>th</sup> Edition, pages 2065, ISBN-10: 0702027774*

SHI Q., KARUPPAGOUNDER S.S., XU H., PECHMAN D., CHEN H., GIBSON G.E. (2007). Responses of the mitochondrial alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex to thiamine deficiency may contribute to regional selective vulnerability, *Neurochemistry International*; **50(7-8):921-931**

SHIMAZONO N., MANO Y., TANAKA R., KAJIRO Y. (1959). Mechanism of transpyrophosphorylation with thiamine pyrophosphokinase, *Journal of Biochemistry (Tokyo)*; **46:959-961**

TAN B., WONG P., BIAN J. (2010). Hydrogen sulfide: A novel signaling molecule in the central nervous system, *Neurochemistry International*; **56(1):3-10**

THOMAS K.W., GRIFFITHS F.R (1987). Natural establishment of thiaminase activity in the alimentary tract of newborn lambs and effects on thiamine status and growth rates, *Australian Veterinary Journal*; **64(7):207-210**

VOLOBOUEVA L., LEE S., EMERY J., PALMER T., GIFFARD R. (2010). Mitochondrial protection attenuates inflammation-induced impairment of neurogenesis in vitro and in vivo, *Journal of Neuroscience*; **30(37):12242-12251**

WANG X., WANG B., FAN Z., SHI X., KE Z.-J., LUO J. (2007). Thiamine deficiency induces endoplasmic reticulum stress in neurons, *Neuroscience*; **144(3):1045-1056**

WORLD HEALTH ORGANIZATION, United Nations High Commissioner for Refugees, Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies, WHO/NHD/99.13

ZINN R.A., OWENS F.N., STUART R.L., DUNBAR J.R., NORMAN B.B. (1987). B-vitamin supplementation of diets for feedlot calves, *Journal of Animal Science*; **65(1):267-77**

ZOLTEWICZ J.A., KAUFFMAN G.M. (1977). Kinetics and mechanism of the cleavage of thiamin, 2-(1-hydroxyethyl)thiamin, and a derivative by bisulfite ion in aqueous solution. Evidence for an intermediate, *Journal of the American Chemical Society*; **99(9):3134-3142**

ZOLTEWICZ J.A., KAUFFMAN G.M., URAY G. (1984). A mechanism for sulphite ion reacting with vitamin B<sub>1</sub> and its analogues, *Food Chemistry*; **15(2):75-91**

#### Sources internet

DAVIS C.L. Degenerative diseases of the nervous system : polioencephalomalacia of ruminants [en ligne]. Disponible sur : [http://www.kosvi.com/courses/vpat5215\\_2/vpat5320/noframes/DEGEN/deggen04.htm](http://www.kosvi.com/courses/vpat5215_2/vpat5320/noframes/DEGEN/deggen04.htm) (consulté le 10.02.2012)

DIWAN J. Pyruvate Dehydrogenase & Krebs Cycle [en ligne]. Disponible sur : <http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb1/part2/krebs.htm> (consulté le 04.04.2012)

GALLIEN A. Banque de schémas SVT Académie Dijon [en ligne]. Disponible sur : [http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php3?id\\_article=2100](http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php3?id_article=2100) (consulté le 23.04.2012)

GUERRE P. Amprolium [en ligne]. Disponible sur : <http://pharmtox.free.fr/default.htm> (consulté le 05.09.2011)

LAROUSSE. Encéphale [en ligne]. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/enc%E9phale/12760> (consulté le 12.04.2012)

Polioencephalomalacia (Cerebrocortical necrosis, CCN) in Ruminants [en ligne]. Disponible sur : <http://www.vetnext.com/search.php?s=aandoening&id=73083158818%20126> (consulté le 21.04.2012)

Technische Universität Braunschweig, Pyrithiamine [en ligne]. Disponible sur : <http://brenda-enzymes.org/Mol/Mol.php4?n=16040&compound=Thiamine&stype=5&back=1&limit start=0> (consulté le 03.12.2011)





Nom : DAMMERY

Prénom : Florianne

Titre : Thiamine, soufre et nécrose du cortex cérébral chez les Ruminants

Résumé

La nécrose du cortex cérébral ou polioencéphalomalacie est une affection des Ruminants se manifestant par des symptômes nerveux et dont les lésions histologiques correspondent à une nécrose des cellules du cortex cérébral. L'étiologie de cette affection est sujette à de nombreuses controverses : l'objectif de ce travail est de faire le point sur les hypothèses actuelles. Deux hypothèses majeures sont actuellement mises en évidence : une carence en thiamine (vitamine B1) et une intoxication par l'hydrogène sulfuré. Par des mécanismes physiopathologiques différents, la carence en thiamine et l'intoxication par l'hydrogène sulfuré conduisent à une perturbation du métabolisme énergétique cellulaire, en particulier au niveau du cortex cérébral. Celle-ci est responsable par l'altération structurelle et fonctionnelle des cellules nerveuses à la nécrose et à la dégénérescence de ces dernières.

Mots clés : thiamine, soufre, cortex cérébral, polioencéphalomalacie, système nerveux, ruminant.

---

Title: Thiamin, sulphur and cerebrocortical necrosis in ruminant

Summary

Cerebrocortical necrosis or polioencephalomalacia is a neurological disease affecting ruminant and characterized by histological necrosis of cerebrocortical cells. The etiology of polioencephalomalacia is already discussed: the purpose of this study was to have an overview in the present state of the knowledge. Two major hypothesis are currently considered: a thiamin deficiency and a hydrogen sulfide toxicosis. Through different physiopathological mechanisms, thiamine deficiency and sulfide toxicosis contribute to an alteration of the energetic metabolism, particularly on the nervous cells. This causes structural and functional modification of the cells, leading to their necrosis and their degeneration.

Key words: thiamin, sulphur, polioencephalomalacia, cerebral cortex, nervous system, ruminant.