



HAL
open science

Septicémie du veau : pertinence des paramètres cliniques et paracliniques pour le diagnostic et le pronostic à partir d'une cohorte de 188 veaus hospitalisés en structure vétérinaire

Maxime Ricordel

► To cite this version:

Maxime Ricordel. Septicémie du veau : pertinence des paramètres cliniques et paracliniques pour le diagnostic et le pronostic à partir d'une cohorte de 188 veaus hospitalisés en structure vétérinaire. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03957550

HAL Id: dumas-03957550

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03957550v1>

Submitted on 26 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ANNEE 2022 THESE : 2022- TOU 3 – 4103

SEPTICEMIE DU VEAU : PERTINENCE DES PARAMETRES CLINIQUES ET PARACLINIQUES POUR LE DIAGNOSTIC ET LE PRONOSTIC A PARTIR D'UNE COHORTE DE 188 VEAUX HOSPITALISES EN STRUCTURE VETERINAIRE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

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

par

RICORDEL Maxime, Gaston, Maurice

Directeur de thèse : M. Gilles FOUCRAS

JURY

PRESIDENT :
M. Hubert BRUGERE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Gilles FOUCRAS
M. Fabien CORBIERE

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

MEMBRE INVITE :
M. Vincent HERRY

Docteur vétérinaire à ARGENTONNAY

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Clinique des NAC*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales règlementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Pathologie chirurgicale*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
- M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
- M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
- M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
- Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
- Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
- Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
- Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
- Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
- M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*
- M. **DELPONT Mattias**, *Clinique Aviaire*
- Mme **POUJADE Agnès**, *Anatomie pathologique Vétérinaire*
- Mme **LAYSSOL-LAMOUR Catherine**, *Imagerie Médicale*
- Mme **SAADA Chloé**, *Gestion intégrée de la santé des ruminants*

Remerciements

Au président du jury,

À Monsieur le Docteur Hubert BRUGERE,
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, hygiène et industrie des aliments d'origine animale

Qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.
Hommage respectueux et sincères remerciements.

Au jury de thèse,

À Monsieur le Docteur Gilles FOUCRAS,
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, pathologie des ruminants

Qui m'a accompagné et guidé tout au long de ce projet.
Sincères remerciements pour votre implication
et votre disponibilité exceptionnelle.

À Monsieur le Docteur Fabien CORBIÈRES,
Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse, pathologie des ruminants

Qui a très aimablement accepté de
faire partie de mon jury de thèse.
Sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Vincent HERRY,
Vétérinaire praticien à la clinique EVA Argentonay (79)
Diplômé de l'ECBHM

Qui est à l'origine de ce projet et qui m'a accompagné,
épaulé et conseillé à chaque étape de l'étude.
Sincères remerciements pour ton soutien,
ta patience et ta pédagogie.

Table des matières

Table des matières.....	3
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	9
Introduction	11
Partie bibliographique.....	13
I- La septicémie du veau : définition et diagnostic épidémiologique.....	13
1) Définition de la septicémie.....	13
2) Critères de suspicion clinique de la septicémie	14
II- Origine de la septicémie des veaux nouveau-nés.....	16
1) Étiologie de la septicémie.....	16
a) État des lieux des différentes bactéries isolées lors de bactériémies.....	16
b) Affections digestives et bactériémie	18
2) Les facteurs de risque associés à la septicémie	20
III- Diagnostic de laboratoire de la septicémie.....	21
1) Méthode de référence : l'hémoculture.....	21
2) Critères biochimiques et marqueurs biologiques	22
a) Hypoglycémie lors de septicémie et facteur pronostique	22
b) Hyperlactatémie lors de septicémie.....	23
c) Variation de la procalcitonine plasmatique lors de septicémie	23
d) Activité catalasique urinaire lors de septicémie : Test Uriscreen®	24
IV. Traitement de la septicémie	25
1) Traitement anti-infectieux.....	25
2) Traitement de l'inflammation	26
3) Complications hémodynamiques	26
V. Prévention de la septicémie	27
Partie expérimentale.....	29
I- Matériel et méthodes.....	29
1) Origine géographique des veaux recrutés	29
2) Critères d'inclusion et d'exclusion des cas.....	29
3) Collecte des données.....	30
a) Commémoratifs d'élevage.....	30
b) Commémoratifs et anamnèse du veau	30
c) Examen clinique	30
4) Prélèvements réalisés.....	31
a) Prélèvement sanguin pour hémoculture.....	31
b) Prélèvements sanguins pour analyses biochimiques et hématologiques à T0.....	32
c) Prélèvement de fèces	32
d) Prélèvement d'urine	32
e) Prélèvements sanguins pour analyses biochimiques à T+1h après la fin de la fluidothérapie.....	33
5) Analyses réalisées.....	33
a) Culture bactériologique sanguine (hémoculture)	33
b) Antibiogramme à partir des isolats d'Escherichia coli	34
c) Analyse des gaz du sang veineux à T0	34
e) Test immunochromatographique d'identification des agents d'entérite néonatale	35
f) Test de détection de l'activité catalasique urinaire : Test Uriscreen®	35
g) Analyse des gaz du sang veineux à T+1h après la fin de la fluidothérapie.....	35
h) Autres analyses biochimiques	35
6) Prise en charge thérapeutique	36
a) Antibiothérapie	36
b) Fluidothérapie	37
7) Analyses des données.....	38

a) Comparaison de moyennes des variables continues : Test de Student et établissement d'un seuil optimal de détection à partir d'une courbe ROC.....	38
b) Comparaison des variables qualitatives : test de Fisher	40
III- Résultats.....	41
1) Commémoratifs généraux.....	41
a) Effectif.....	41
b) Motifs d'hospitalisation.....	41
2) Résultats de l'hémoculture	42
a) Nature des isollements lors de bactériémies	42
b) Résultats des antibiogrammes	44
3) Caractéristiques des veaux bactériémiques.....	45
4) Comparaison des critères cliniques entre les deux groupes : veaux bactériémiques et veaux non bactériémiques	47
a) Correspondance entre le diagnostic initial de septicémie et le résultat de l'hémoculture	47
b) Relation entre les critères de Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) et le résultat de l'hémoculture.....	49
c) Relation entre la présence d'un autre foyer infectieux et le résultat de l'hémoculture.....	50
d) Relation entre paramètres cliniques et le résultat de l'hémoculture.....	51
5) Comparaison des critères biochimiques entre les deux groupes	54
a) Comparaison de moyennes des critères biochimiques	54
b) Nouveaux seuils des paramètres biochimiques	58
c) Comparaison des groupes à l'aide des nouveaux seuils.....	58
6) Activité catalasique urinaire (Test Uriscree®)	59
7) Comparaison des critères hématologiques entre les deux groupes (leucocytes, GNN et plaquettes)	60
a) Comparaison de moyennes des critères hématologiques	60
b) Nouveaux seuils des paramètres hématologiques.....	62
c) Comparaison des groupes à l'aide des nouveaux seuils.....	62
8) Comparaison des agents pathogènes retrouvés dans les fèces avec le résultat de l'hémoculture (CalfScour®).....	63
9) Relation entre la concentration en protéines sériques et le résultat de l'hémoculture	65
a) Comparaison de moyennes de taux de PT (protéines totales)	65
b) Nouveau seuil de la concentration en PT	66
c) Comparaison des groupes à l'aide du nouveau seuil	66
10) Relation entre la survie des veaux et les résultats de l'hémoculture	67
a) Pronostic global des veaux	67
b) Évaluation de la survie des veaux au sein des deux groupes.....	68
11) Bilan des résultats :	69
IV- Discussion.....	70
1) Limites de l'étude	70
a) Conditions de réalisation du protocole	70
c) Source de variabilité des résultats	71
2) Résultats	71
a) Effectif.....	71
b) Origine étiologique de la septicémie.....	72
c) Aide au diagnostic de la septicémie.....	73
d) Facteurs de risque de la septicémie liés à l'animal	74
e) Paramètres d'intérêt pour le diagnostic de septicémie	76
f) Survie des veaux septicémiques et facteurs pronostiques	77
3) Discussion sur les critères de SRIS et le lien avec la septicémie	78
Perspectives et conclusions.....	79
I- Perspectives d'amélioration de l'étude	79
II- Conclusions de l'étude	81
Bibliographie.....	84
Annexes	88

Liste des figures

Figure 1 : Exemple de courbe ROC et son interprétation graphique de seuil optimal	39
Figure 2 : Diagramme de répartition des germes isolés par ordre décroissant d'isolements (en nombre)	43
Figure 3 : Distribution des âges (jours) au moment de l'hospitalisation entre les veaux bactériémiques et non bactériémiques	45
Figure 4 : Courbe ROC de l'âge d'hospitalisation et seuil optimal de détection des veaux bactériémiques	46
Figure 5 : Répartition de la fréquence respiratoire (mpm) entre les deux groupes	52
Figure 6 : Répartition des valeurs de EB (mmol/L) entre les deux groupes	56
Figure 7 : Répartition des valeurs du TA (mmol/L) entre les deux groupes	56
Figure 8 : Répartition des valeurs de la natrémie (mmol/L) entre les deux groupes	57
Figure 9 : Répartition des valeurs de la glycémie (mg/dL) entre les deux groupes	57
Figure 10 : Répartition des valeurs de L-lactatémie (mmol/L) entre les deux groupes	57
Figure 11 : Répartition des valeurs de concentration sanguine en GNN ($\cdot 10^9/L$) entre les deux groupes	61
Figure 12 : Répartition des valeurs de concentration sanguine en plaquettes ($K/\mu L$) entre les deux groupes	61
Figure 13 : Répartition des valeurs de concentration sanguine en protéines totales (g/L) entre les deux groupes	65

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des germes isolés après hémoculture (Hariharan et al. 1992) :.....	16
Tableau 2 : Liste des germes isolés après hémoculture (Fecteau et al. 1997) :	17
Tableau 3 : Répartition des germes isolés après hémoculture	43
Tableau 4 : Répartition des résistances aux antibiotiques des souches d'Escherichia coli isolées par hémoculture.....	44
Tableau 5 : Différence des moyennes d'âge (jours) d'hospitalisation entre les veaux bactériémiques et non bactériémiques.....	45
Tableau 6 : Nombre de veaux ayant moins de 4,5 jours à l'hospitalisation pour chacun des groupes	46
Tableau 7 : Répartition des veaux bactériémiques ou non diagnostiqués septicémiques	47
Tableau 8 : Répartition des veaux bactériémiques et non bactériémiques pour les différents diagnostics initiaux	48
Tableau 9 : Nombre de veaux en état de SRIS pour chacun des groupes.....	49
Tableau 10 : Nombre de veaux présentant une omphalite pour chacun des groupes	50
Tableau 11 : Nombre de veaux présentant une affection secondaire (arthrite, uvéite, méningite) pour chacun des groupes	50
Tableau 12 : Différence de moyennes des paramètres cliniques obtenus à l'examen clinique d'admission.....	51
Tableau 13 : Résultats obtenus après tracé de la courbe ROC de la fréquence respiratoire et calcul du seuil optimal.....	52
Tableau 14 : nombre de veaux présentant une fréquence respiratoire supérieure à 39,5 mpm pour chacun des groupes	53
Tableau 15 : Nombre de veaux présentant chacun des paramètres décrits pour chacun des groupes	53
Tableau 16 : Comparaison des moyennes des paramètres paracliniques biochimiques entre les deux groupes.....	54
Tableau 17 : Résultats obtenus après tracé de la courbe ROC et calcul des seuils optimaux des paramètres biochimiques.....	58
Tableau 18 : Nombre de veaux présentant chacun des paramètres biochimiques décrits pour chacun des groupes.....	58
Tableau 19 : Répartition des veaux en fonction de leur résultat au test Uriscreen® pour chacun des groupes.....	59
Tableau 20 : Comparaison des moyennes de la concentration en leucocytes ($10^9/L$), GNN ($.10^9/L$) et plaquettes ($K/\mu L$) entre les veaux bactériémiques et non bactériémiques.....	60

Tableau 21 : Résultats obtenus après tracé de la courbe ROC de la concentration en GNN et en plaquettes et calcul du seuil optimal	62
Tableau 22 : Nombre de veaux présentant chacun des paramètres hématologiques décrits pour chacun des groupes	62
Tableau 23 : Proportion des agents infectieux fécaux mis en évidence par le test sérologique rapide sur l'ensemble des veaux hospitalisés	63
Tableau 24 : Comparaison des résultats obtenus par le test rapide d'identification des agents de la diarrhée entre les deux groupes.....	64
Tableau 25 : Comparaison des moyennes de la concentration sanguine en protéines totales (g/L) entre les veaux bactériémiques et non bactériémiques	65
Tableau 26 : Résultats obtenus après tracé de la courbe ROC de la concentration en protéines sériques et calcul du seuil optimal	66
Tableau 27 : Nombre de veaux présentant une concentration en PT dans le sang < 55,5 g/L pour chacun des groupes	66
Tableau 28 : Répartition de l'évolution des veaux (mortalité/survie) de l'étude.....	67
Tableau 29 : Répartition de l'évolution des veaux (mortalité/survie) en fonction de leur statut bactériémique.....	68
Tableau 30 : Nombre de veaux ayant survécu ou non dans les 15 jours suivant l'hospitalisation en fonction de leur statut bactériémique	68
Tableau 31 : Récapitulatif des seuils de détection des valeurs biologiques continues étudiées, associés à leurs sensibilité et spécificité	69
Tableau 32 : Récapitulatif des résultats obtenus pour les paramètres discontinus, associés à leur risque relatif d'apparition	69

Liste des abréviations

ALEA : animal level of exposure to antimicrobials

ASC : aire sous la courbe

ACU : activité catalasique urinaire

bpm : battements par minute

DNN ND : diarrhée néonatale non différenciée

EB : excès de base

FC : fréquence cardiaque

FR : fréquence respiratoire

GEP : gastroentérite paralysante

GNN : granulocytes neutrophiles

IgG : immunoglobuline G

mpm : mouvements par minute

PT : protéines totales

ROC : Receiver Operating Characteristic

RR : risque relatif

Se : sensibilité

SI : système immunitaire

Sp : spécificité

SRIS : syndrome de réaction inflammatoire systémique

TA : trou anionique

TIP : transfert d'immunité passive

Introduction

Les antibiotiques administrés aux bovins représentent plus de 20% du tonnage prescrit annuellement par les vétérinaires. Ce volume place cette espèce en 3^{ème} position derrière les porcs et la volaille (Millemann et al. 2014). En France, cela représente un ALEA de 0,326. Toujours d'après la même étude, le traitement des veaux avec un antibiotique représente 20% du volume total dans cette espèce. Il est à noter que les gastroentérites néonatales sont la première cause de mortalité chez le veau et la raison majeure d'utilisation des antibiotiques. Ce projet développé dans le cadre d'une étude, appelée Septiveau, s'inscrit dans un contexte de réduction de l'utilisation des antibiotiques en médecine des animaux de production et, notamment, le recours à une utilisation plus raisonnée des antibiotiques dans le cadre des traitements des affections néonatales chez le veau.

Le veau, comme tout nouveau-né, est un animal plus réceptif et sensible aux agents pathogènes, il a donc un risque plus grand de développer une maladie qu'un bovin à l'âge adulte. C'est un organisme qui est dit « naïf », car il ne possède pas les moyens de défense qu'a développé un animal plus âgé pour lutter efficacement contre les infections. Lorsque l'on parle d'affections néonatales chez le veau, on distingue classiquement trois grandes catégories d'affections : les affections digestives, ombilicales et respiratoires. Ces maladies sont en majorité d'origine infectieuse, avec une étiologie différente en fonction du tissu cible. Une des conséquences de certaines infections néonatales est la septicémie ; c'est-à-dire le passage de la bactérie dans le sang, créant une phase de bactériémie ou de toxémie, pouvant par la suite se manifester par des signes cliniques souvent marqués à sévères. Cette étude a pour objectif d'identifier des marqueurs cliniques et paracliniques associés à la septicémie.

A ce jour, peu d'études sont disponibles à propos de la septicémie du veau pour guider son diagnostic et son traitement. De plus, les études publiées à l'heure actuelle concernent uniquement les veaux nés en élevages laitiers : Fecteau et al. 1997, Herry et al. 2018, Garcia et al. 2021. Les conditions d'apparition, les agents impliqués, le diagnostic clinique ainsi que le traitement de la septicémie sont assez mal décrits à l'heure actuelle. C'est dans ce contexte, avec d'un côté des exigences accrues pour une utilisation raisonnée des antibiotiques et par ailleurs une large méconnaissance de cette affection, que ce projet d'étude sur la septicémie du veau a été initié et conduit, dans le but notamment d'améliorer le diagnostic de cette affection en pratique.

Dans cette étude, nous répondrons à la question qui est de savoir **s'il est possible de réaliser un diagnostic de la septicémie au chevet de l'animal, en utilisant des paramètres simples et accessibles (examen clinique, biochimique et hématologique), en évaluant leurs critères de sensibilité et de spécificité chez le veau en élevage allaitant.**

Partie bibliographique

I- La septicémie du veau : définition et diagnostic épidémiologique-clinique

1) Définition de la septicémie

La septicémie est une maladie systémique. Elle résulte d'un état infectieux généralisé, dû à une dissémination de germes (ou de toxines) pathogènes dans l'organisme, par l'intermédiaire du sang. La notion de septicémie résulte de deux entités distinctes : la bactériémie et le SRIS, le syndrome de réponse inflammatoire systémique. Une bactériémie est définie comme la présence de bactéries dans le sang. Le SRIS décrit un état d'inflammation général et incontrôlé de l'organisme. Un score clinique a été décrit et permet d'évaluer si un individu est en état de SRIS. Les critères sont : (1) une leucocytose ou une leucopénie (intervalle de référence [5 ; 12].10⁹/L), (2) une hyperthermie ou une hypothermie (intervalle de référence [38,5-39,5]°C), (3) une tachycardie (>120 bpm) et (4) une tachypnée (>36 mpm) (Bonelli et al. 2018). Le score SRIS s'évalue en comptabilisant le nombre de critères cliniques exprimés ci-dessus que présente l'individu : s'il est au moins égal à deux, l'individu est considéré comme en état de SRIS.

En d'autres termes, un individu est en septicémie lorsqu'il y a colonisation du sang par des bactéries et que cette infection provoque l'apparition de symptômes généraux. Il nous reste à définir le terme de choc septique qui correspond à l'état compliqué de la septicémie. On parle de choc septique, à partir du moment où la septicémie entraîne des complications systémiques graves. Il s'agit d'une situation où les mécanismes compensatoires, notamment cardiovasculaires, ne sont plus suffisants pour le maintien des fonctions vitales. Cela correspond à la phase décompensée, qui est marquée notamment par une hypotension qui est souvent difficile à mettre en évidence, notamment chez les bovins. Le choc septique, s'il n'est pas pris en charge à temps, peut aboutir à un syndrome de défaillance multi-organique (SDMO) et dans la majorité des cas à la mort de l'animal.

Le point de départ d'une septicémie est donc une bactériémie. D'après une étude chez l'homme, le sang peut contenir des bactéries de manière physiologique mais en infimes quantités et de façon non systématique (D'Aquila et al. 2021). La première question est donc de définir la source des bactéries à l'origine d'une septicémie et les mécanismes qui la rendent possible. Cette présence anormale est due à un passage de bactéries et/ou de leurs toxines dans le sang, à partir d'un foyer infectieux (tube digestif, poumon, nombril, etc). Par l'intermédiaire de différents mécanismes, certaines bactéries vont réussir à passer du tissu infecté primaire au secteur vasculaire, pour ensuite diffuser à l'ensemble du territoire sanguin.

2) Critères de suspicion clinique de la septicémie

Il existe des signes cliniques généraux et locaux qui conduisent à suspecter une septicémie. Cependant, ces signes ne se sont pas très spécifiques. Nous nous basons sur des signes que l'on attribue généralement au choc : altération de la vigilance (d'hypovigilance à léthargie complète), modification de la température corporelle (hyperthermie, puis hypothermie), signes cardiorespiratoires (tachycardie, tachypnée, puis bradycardie en phase décompensée), modification de l'apparence des muqueuses (pâleur, congestion), déshydratation marquée à sévère, diminution voire absence du réflexe de succion ou encore froideur des extrémités. (Aldridge et al. 1993, Lofstedt et al. 1999).

Une étude (Aldridge et al. 1993) a recensé les signes cliniques relevés sur 25 veaux avérés septicémiques à leur admission. Cette étude regroupe 95 veaux hospitalisés à l'Université du Colorado (États-Unis) dont 25 ont été diagnostiqués septicémiques sur la base de la positivité de l'hémoculture. Dans cette étude une bactériémie est donc systématiquement associée à une septicémie. Cette assimilation sera discutée en fin de paragraphe.

Dans cette étude, les signes cliniques présentés par les veaux bactériémiques ont été classés en deux catégories. La première catégorie représente les signes cliniques associés à une maladie avancée et sévère, avec comme principaux signes : la déshydratation (n=17/25) et des signes de défaillance de la fonction circulatoire comme la froideur des extrémités ou un pouls périphérique faible (n=8/25). L'autre catégorie regroupe les signes cliniques dits « non spécifiques » : l'état de faiblesse (n=14/25), la tachypnée avec pour valeur seuil 40 mouvements par minute (n=13/25), la tachycardie avec pour valeur de seuil 140 battements par minute (n=12/25) et l'hyper- ou l'hypothermie avec comme intervalle de référence [37,8°C ; 39,4°C] (n=6/25) pour chacun des critères.

Enfin, dans cette étude, il semblerait qu'il y ait une confusion entre septicémie et bactériémie. En effet, aujourd'hui, on ne sait pas si une bactériémie est nécessairement associée à une septicémie.

Ces signes cliniques généraux peuvent être observés en présence d'autres signes cliniques qui peuvent être soit un foyer primaire à l'origine de la dissémination des germes (diarrhée, modifications structurales de l'ombilic, ou signes respiratoires en cas de pneumonie), soit avec un foyer secondaire à la dissémination des germes (arthrite, signes neurologiques en cas de méningite secondaire). La présence d'un ou plusieurs foyers d'infection secondaire implique qu'il y a eu diffusion systémique de bactéries (bactériémie) mais ne permet pas de dire si, au moment de l'examen, des bactéries sont toujours présentes dans le sang.

Dans une étude plus récente (Garcia et al. 2021), 108 veaux de race laitière, issus de deux élevages différents, ont été recrutés afin d'évaluer la prévalence de la bactériémie chez les veaux avec de la diarrhée. Dix veaux étaient bactériémiques sur la base du résultat d'une hémoculture. Les auteurs ont ensuite choisi des variables cliniques individuelles qu'ils ont confronté entre le groupe des veaux bactériémiques et ceux qui ne l'étaient pas. Les principaux résultats étaient les suivants :

- Les veaux avec une diarrhée n=8/75 sont bactériémiques
- Les veaux avec de l'abattement (établie en fonction de scores allant de 0 à 3) n=9/61 sont bactériémiques
- Les veaux avec une arthrite n=10/104 sont bactériémiques
- Les veaux avec une hyperthermie ($>39,7^{\circ}\text{C}$, n=4/17) sont bactériémiques

On retrouve dans cette étude des critères cliniques similaires à ceux présentés dans l'étude citée précédemment, avec en plus la description de l'affection primaire ou secondaire telles que la présence de diarrhée (sans qu'elle soit liée à une étiologie précise) ou une arthrite.

De ces observations, nous pouvons conclure qu'il n'existe donc pas de tableau clinique spécifique de la septicémie, mais certains critères sont à prendre en compte. Notamment, la présence d'une affection primaire favorisante (diarrhée, omphalite, pneumonie), associée à un tableau clinique d'inflammation non spécifique (dépression marquée, troubles circulatoires, modification de la température corporelle, augmentation des fréquences respiratoire et cardiaque) ou à un foyer de dissémination secondaire, peut faire suspecter une septicémie.

En synthèse de cette première partie, il n'est pas possible à ce jour d'objectiver précisément une septicémie à partir de simples critères cliniques. Dans le paragraphe suivant, nous allons décrire les origines possibles de la septicémie, afin d'introduire le recours à d'autres approches diagnostiques, via notamment les analyses de laboratoire.

II- Origine de la septicémie des veaux nouveau-nés

1) Étiologie de la septicémie

a) État des lieux des différentes bactéries isolées lors de bactériémies

Les sources de germes responsables de la septicémie chez le veau sont majoritairement digestive, ombilicale ou respiratoire. D'après les connaissances actuelles, les germes les plus fréquemment identifiés dans le sang lors de septicémie chez les veaux sont des entérobactéries Gram-négatives (>70%) (Herry et al. 2018). Voici les résultats de deux études menées sur l'étiologies des bactéries isolées par hémocultures chez des veaux :

- la première publication rapporte le résultat d'une étude menée entre 1988 et 1990, sur 65 cultures sanguines de veaux âgés de 1 à 38 jours, et réalisées au collège vétérinaire de l'Atlantique (Canada). Parmi n=65 veaux, n=26 étaient positifs à l'hémoculture avec les résultats suivants (**Tableau 1**) :

Tableau 1 : Liste des germes isolés après hémoculture (Hariharan et al. 1992) :

Germe isolé	Nombre (n)	Âge du veau prélevé (j)
<i>Escherichia coli</i>	17	3-15
<i>Campylobacter spp</i>	2	13, 20
<i>Actinomyces pyogenes</i>	1	22
<i>Streptococci groupe D</i>	3	1
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1	4
<i>Citrobacter spp.</i>	1	4
<i>Bacillus spp.</i>	1	1

- la seconde publication rapporte le résultat d'une étude menée entre août 1991 et juillet 1993 sur deux cohortes de veaux élevés en batterie en Californie (États-Unis). La première cohorte résultant de n=90 veaux présentant une diarrhée sévère ou une dépression sévère. La seconde a été séparée en deux groupes : n=79 veaux qualifiés de malades et n'=21 veaux qualifiés de « sains » pour former un groupe témoin (âges inconnus). Voici les résultats des deux études réunies (**Tableau 2**, le tableau complet des différentes espèces de bactérie a été rapporté en *Annexe 1*) :

Tableau 2 : Liste des germes isolés après hémoculture (Fecteau et al. 1997) :

Germe isolé	Etude 1 (n=29)	Etude 2 = (n=22)
<i>Escherichia coli</i>	15	11
<i>Klebsiella spp.</i>	5	2
<i>Salmonella spp.</i>	3	1
<i>Campylobacter spp.</i>	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1
<i>Bacteroides spp</i>	NE	2
<i>Prevotella bivia</i>	NE	1
<i>Aerococcus viridans</i>	1	0
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	1
<i>Streptococcus spp.</i>	0	1
<i>Bacillus spp.</i>	2	1
<i>Listeria spp.</i>	0	0

NB : Aucune hémoculture issue du groupe témoin ne s'est avérée positive.

Une étude récente sur la relation entre l'état clinique d'un veau laitier et une bactériémie nous présente certains germes cités précédemment comme des germes contaminant de l'hémoculture. Voici la liste de ces germes : *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Trueperella spp.*, *Proteus spp.* Pour notre étude, les cultures où ils seront présents seront considérées comme contaminées, et le veau prélevé sera classé comme non bactériémique (Garcia et al. 2021).

b) Affections digestives et bactériémie

D'après les résultats précédents (**Tableaux 1 et 2**), la majorité des germes retrouvés dans le sang lors de septicémie sont des germes décrits comme localisés dans l'intestin (*E. coli* très majoritairement). On peut donc supposer que l'origine principale de la septicémie est une affection digestive, même si des contaminations via d'autres voies d'entrée, telle que l'ombilic, par des germes fécaux présents dans l'environnement, ne peuvent pas être exclues. Dans les premiers jours de vie du veau, l'étiologie des entérites varie : bactérienne (*E. coli*), virale (Rotavirus, Coronavirus), parasitaire (*Cryptosporidium*) ou encore non infectieuses (alimentaire). Même si ce sont les causes bactériennes qui priment, d'autres causes d'entérite peuvent provoquer une modification de la quantité et de la nature des bactéries (dysbiose) présentes dans l'intestin, qui a la faveur d'une lésion de la paroi digestive peuvent aussi diffuser dans le sang.

Escherichia coli est un bacille gram-négatif, commensal du tube digestif des mammifères. Ce dernier peut devenir pathogène dans certaines situations de dysbiose, provoquant sa croissance exacerbée, ainsi que le développement de certaines propriétés telle que la production de toxines, ou de phénomènes de destruction cellulaire et tissulaire.

Il existe différents types de colibacilles. Les souches les plus fréquemment isolées lors de septicémie chez le veau appartiennent majoritairement aux sérogroupes O, **O78** et **O119** étant les plus représentés. Ils sont aussi plus pathogènes avec un taux de mortalité chez le veau plus élevé lorsque ces sérotypes sont retrouvés (Fecteau et al. 2001).

Au sein d'un même séro groupe, on peut classer les bactéries en fonction de la présence de facteurs de virulence. Ces facteurs de virulence sont des gènes codant pour le développement de propriétés telles que le pouvoir invasif, la croissance plus ou moins rapide, la capacité d'échappement aux mécanismes de défense, ou encore, la capacité à provoquer des lésions tissulaires. La présence ou l'absence de ces facteurs explique le fait que certains coliformes puissent gagner le sang.

Par exemple, imaginons une bactérie avec un faible pouvoir invasif, qui n'a la capacité ni d'échapper aux défenses de la cellule ni de créer des lésions tissulaires : cette bactérie sera détruite par le Système Immunitaire (SI) avec une faible probabilité de traverser la paroi des capillaires et ainsi de gagner l'espace vasculaire. Ceci démontre bien que toutes les bactéries (toutes espèces confondues) ne sont pas en mesure de coloniser le tissu vasculaire et donc de provoquer une septicémie.

Les bactéries *E. coli* sont généralement subdivisées en 6 pathogroupes, définis sur la base de leur pouvoir pathogène, conféré par des combinaisons de différents facteurs de virulence. Les voici présentés par ordre d'importance en pathologie digestive des bovins (Kolenda et al. 2015) :

- ***E. coli* entérotoxigène (ETEC = Enterotoxinogenic *Escherichia coli*)**, principal agent de la diarrhée chez le veau nouveau-né et associée aux facteurs de virulence suivants : Adhésines F4, F5, F6, F17, F41 et deux familles de toxines que sont les entérotoxines thermostables « heat-stable enterotoxin I et II » (STI et STII) et les thermolabiles « heat-labile enterotoxin I et II » (LTI et LTII). A l'heure actuelle, aucune ETEC n'a encore été isolée dans le sang d'un veau, il semble donc que ce pathogroupe n'ait pas de pouvoir bactériémique.

- ***E. coli* entéro-pathogène (EPEC = Enteropathogenic *Escherichia coli*)**, provoquant des lésions de type *Attaching and Effacing* (A/E). Elle est associée aux facteurs de virulence permettant un attachement aux entérocytes et un effacement des microvillosités. Ses facteurs de virulences sont : des filaments EspA, des pili (Bfp) et une protéine appelée intimine Eae.

- ***E. coli* productrices de Shiga toxines (STEC = Shigatoxine *Escherichia coli*)** est une bactérie produisant des toxines appelées Shiga toxines 1 et 2 (stx I et II). Les STEC capables de provoquer des lésions types A/E (cf paragraphe du dessus) sont appelées ***E. coli* entérohémorragiques (EHEC = Enterohemorrhagic *Escherichia coli*)**, leur rôle dans la pathogénicité des entérites néonatales est controversé.

- ***E. coli* entéroaggrégative (EAEC = Enteroaggregative *Escherichia coli*)**, Difusely-adherent *E. coli* (**DAEC**) et *E. Coli* entéroinvasive (**EIEC = Enteroinvasive *Escherichia coli***) sont moins décrites en médecine bovine.

Une étude publiée en 2001, consistant à mettre en évidence les facteurs de virulences portés par des souches d'*E. coli* isolées à partir d'échantillons de sang de 25 veaux bactériémiques et souffrant d'affections néonatales sévères, révèle l'hétérogénéité de ces facteurs retrouvés sur les souches bactériémique d'*E. coli*. Autrement dit, d'après cette étude, on ne peut pas associer précisément de facteurs de virulence spécifiques au potentiel bactériémique. Les facteurs de virulence mis en évidence par cette étude sont : LT I et II, ST I et II, verotoxin I et II, Cytotoxic necrotizing factor (CNF), aerobactin, intimin eae et P, F17 et CS31A. Cependant, les profils bactériens les plus récurrents lors de septicémie sont des *E. coli* du séro-groupe O possédant comme facteurs de virulence des adhésines P, F17, CS31A et Eae.

2) Les facteurs de risque associés à la septicémie

Des études montrent qu'il existe aussi un lien entre l'âge du bovin et la probabilité de développer une septicémie. La prévalence de la septicémie est majorée chez les veaux nouveaux nés. Une publication de 1997, basée sur une étude de 190 veaux âgés de 1 à 19 jours (2 lots de veaux avec une atteinte clinique sévère au moment de l'inclusion, de $n=90$ et $n=79$ et un lot de $n=21$ veaux sains), révèle que 31% (28/90) et 24% (19/79) des veaux malades étaient bactériémiques alors qu'aucun veau ne l'était dans le lot sain (Fecteau et al. 1997). En pratique, on considère que le risque de développer une septicémie pour un veau malade est majoré jusqu'à 5 jours d'âge (Garcia et al. 2021). Cette tendance s'explique par le déficit du système immunitaire à cet âge, car il est immature et naïf. Passée cette période, le risque de bactériémie/septicémie pour un bovin malade n'est certes pas nul, mais nettement plus faible.

Un autre facteur de risque de bactériémie chez le veau est l'échec de transfert de l'immunité colostrale (TIC). En effet, dans les premiers jours de vie, le veau a reçu de sa mère des immunoglobulines (Ig), après ingestion du colostrum. Pour qu'il soit efficacement protégé, le veau doit ingérer le colostrum dans ses six premières heures de vie (idéalement la première buvée doit se faire dans les deux premières heures), et en quantité suffisante. Une faible absorption du colostrum, une quantité insuffisante ou encore un défaut de qualité du colostrum ingéré multiplie par quatre la probabilité que le veau développe une septicémie (Herry et al. 2018).

Enfin, d'autres facteurs de risque sont soupçonnés de favoriser la survenue d'une septicémie mais leur rôle n'a jamais été prouvé : coinfections (BVD, virus,...), carences diverses, dysbiose intestinale, etc.

Après avoir décrit les origines biologiques de la septicémie et les facteurs de risque associés, nous allons développer une partie traitant des méthodes diagnostiques de laboratoire de cette maladie.

III- Diagnostic de laboratoire de la septicémie

1) Méthode de référence : l'hémoculture

La méthode de référence pour le diagnostic de la septicémie chez le veau repose sur la mise en évidence de bactéries dans le sang. Pour cela, il faut réaliser une culture du sang du patient. Cette technique s'appelle l'hémoculture. Cela consiste à prélever de 5 à 10 mL de sang à la veine jugulaire dans des conditions d'asepsie. Cet échantillon de sang est ensuite injecté dans un milieu de culture non spécifique puis placé à l'étuve afin de permettre le développement bactérien. Il existe deux types de milieux de culture selon qu'ils permettent la croissance des bactéries aérobies ou anaérobies. Ces échantillons sont ensuite envoyés dans un laboratoire spécialisé qui traite l'isolement du/des germe(s) et son (leur) identification. Cette méthode présente tout de même des limites. En effet, elle est associée à un coût non négligeable et un long délai d'obtention du résultat (minimum 48h, temps d'incubation nécessaire dans le milieu avant identification). Ce sont ces raisons qui limitent en partie son utilisation en pratique. De plus, le prélèvement doit être réalisé dans des conditions d'asepsie strictes pour éviter la contamination du milieu, et donc le risque de faux positifs. Enfin, cette méthode présente une sensibilité faible à modérée (Lofstedt et al. 1999)

En médecine humaine, c'est la technique de spectrométrie de masse qui est utilisée à l'étape d'identification (Leli et al. 2013). C'est une méthode basée sur la différenciation des masses moléculaires de différents composés extraits de la bactérie, et qui permet une identification, ainsi qu'une quantification relative des bactéries. Cette technique se développe en médecine vétérinaire mais n'est que peu appliquée en médecine rurale. Elle est notamment développée pour l'identification des germes de mammites sévères.

Nous allons maintenant discuter des critères analytiques applicables au chevet du patient.

2) Critères biochimiques et marqueurs biologiques

Nous allons maintenant nous intéresser aux marqueurs biologiques qui peuvent être associés à la septicémie. Rappelons que la septicémie est responsable du SRIS qui, comme nous l'avons vu, est une inflammation systémique. En cas de suspicion d'une septicémie, il est possible de rechercher les marqueurs de l'inflammation : leucocytose, leucopénie, neutrophilie, présence de band cells ainsi que la mesure des paramètres de la coagulation tels que le temps de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activée (TCA). De plus, d'autres marqueurs semblent être plus spécifiques de la septicémie : la glycémie, la lactatémie et la concentration plasmatique en procalcitonine.

a) Hypoglycémie lors de septicémie et facteur pronostique

D'après une étude de 2009, la production en excès de médiateurs pro- et anti-inflammatoires associés au sepsis provoque un dérèglement métabolique général, notamment une dérégulation de la glycémie et de la lactatémie (Hirasawa et al. 2009). D'après des études de médecine humaine dans le cadre de la méningite infantile (Preyra, Worster 2003), un sepsis entraînerait d'abord une hyperglycémie, suivie d'une hypoglycémie tardive. En effet, le stress subi par l'organisme en cas de sepsis, entraîne une libération de catécholamines, glucagon et cortisol, entraînant une néoglucogénèse, ainsi qu'une glycogénolyse et donc une hyperglycémie primaire. Cette réaction va entraîner la consommation du glucose dans toutes ses formes et donc induire, en phase tardive, une hypoglycémie de décompensation. D'autres hypothèses pourraient expliquer cette hypoglycémie comme une diminution de l'ingestion du lait ou encore une consommation du glucose sanguin par les bactéries. Une étude rétrospective sur l'hypoglycémie conduite sur 10 060 veaux hospitalisés à l'université de Munich entre novembre 1997 et mars 2016 révèle qu'un veau en hypoglycémie sévère (<2mmol/L) présente un risque 5,5 fois plus élevé d'être en septicémie par rapport à un veau normoglycémique. Cependant, cette observation doit être nuancée car le diagnostic de septicémie n'a été réalisé que sur des critères cliniques, sans confirmation de la bactériémie par hémoculture. D'après cette même étude, l'hypoglycémie sévère est de mauvais pronostic. En effet, le taux de survie des veaux admis en hypoglycémie sévère était de 20,6% seulement. (Trefz, Feist, Lorenz 2016).

b) Hyperlactatémie lors de septicémie

Il existe deux isomères de lactate dans l'organisme : le L-Lactate, lactate lévogyre et le D-Lactate, lactate dextrogyre. La lactatémie mesurée par les automates de laboratoire correspond uniquement à la concentration plasmatique en L-Lactates. Une hyperlactatémie ($> 2,2$ mmol/L) correspond donc à une augmentation de la concentration plasmatique en L-Lactates. L'augmentation de la L-Lactatémie est consécutive à une anoxie tissulaire. Lors de sepsis, le défaut de perfusion des tissus en raison de l'état de choc pourrait expliquer une hyperlactatémie (Wernly et al. 2016).

Cependant, à ce jour, aucune étude n'a été menée sur la corrélation numérique entre l'hyperlactatémie et la septicémie. Nous pouvons d'ores et déjà imaginer que ce marqueur, utilisé seul, ne soit pas suffisamment spécifique étant donné qu'il existe plusieurs affections associées à une anoxie tissulaire.

c) Variation de la procalcitonine plasmatique lors de septicémie

Aujourd'hui, d'autres marqueurs biologiques sont disponibles et pourraient être plus spécifiques de la septicémie : c'est le cas par exemple de la procalcitonine. La procalcitonine est une pro-hormone régulée majoritairement par les cellules C de la thyroïde, et dans une moindre mesure, par le poumon. Sa concentration circulante est normalement basse. Cependant, en cas d'inflammation systémique, de la procalcitonine est libérée dans la circulation sanguine par certaines cellules, ce qui fait augmenter sa concentration plasmatique.

L'étude de Bonelli et al. (2018) menée sur une cohorte de 78 veaux laitiers : 20 sont des veaux sains, 58 présentent des signes manifestes d'inflammation systémique (SRIS). Rappelons les critères de SRIS utilisés : leucopénie ($< 5.10^9/L$), leucocytose ($> 12.10^9/L$), hypothermie ($< 38,5^\circ C$), hyperthermie ($> 39,5^\circ C$), tachycardie (> 120 bpm) et tachypnée (> 36 mpm). La concentration plasmatique en procalcitonine de chaque animal a ensuite été mesurée à l'aide d'un test ELISA rapide. Les concentrations pour les deux cohortes ont ensuite été comparées. Pour la cohorte des veaux sains, la valeur moyenne de la concentration en procalcitonine plasmatique est de 33pg/ml (0-42 pg/mL) contre 165 pg/mL (85,9-233 pg/mL) chez les veaux en SRIS. Cette étude conclue donc à une corrélation entre une concentration plasmatique de la procalcitonine élevée ($> 67,39$ pg/ml) et la présence d'un sepsis, avec une sensibilité et une spécificité de : Se=81% et Sp=95%.

Cette étude présente tout de même certaines limites, dont l'inconvénient de ne pas avoir de comparaison de la concentration en procalcitonine plasmatique entre un groupe de veaux avérés septicémiques par hémoculture et un groupe de veaux présentant une inflammation simple telle qu'une diarrhée, une omphalite ou une pneumonie, sans bactériémie.

On peut donc se demander dans cette étude, si le facteur déclenchant de l'augmentation de la concentration plasmatique en procalcitonine est bien le sepsis ou si une inflammation sévère non spécifique peut avoir le même effet sur cette concentration.

d) Activité catalasique urinaire lors de septicémie : Test Uriscreen®

Il existe un test commercial permettant de mesurer l'activité catalasique urinaire. En effet, celle-ci est suspectée d'être liée à une bactériurie et potentiellement à une bactériémie. L'étude de Raboisson et al. (2010) décrit une corrélation entre la positivité au test d'activité catalasique urinaire (Uriscreen®) et une bactériémie. Dans cette étude, 8 veaux ont été inclus :

- n=5 pour le groupe expérimental ; privés de colostrum et inoculés par voie orale avec *E.coli* souche 078+ ; souche septicémique.
- n=3 pour le groupe témoin ayant reçu 2 litres de colostrum de substitution (Locatim) entre 2 et 4h de vie et qui n'ont pas été inoculés.

Par la suite, les scores cliniques des veaux ont été enregistrés ; des prélèvements sanguins et urinaires pour culture bactériologique ont été réalisés à différents temps : T0=inoculation, T1h=début des symptômes, à T=4-6h, T=9-12h, T=16-18h et T=20-23h. En parallèle, un test Uriscreen® a été réalisé à chaque temps de prélèvement. Un tableau répertorie les résultats des tests Uriscreen® en fonction des résultats des analyses bactériologiques sanguines et urinaires.

Après étude des résultats, le test Uriscreen® présente :

- pour une bactériémie, une spécificité et une sensibilité de Sp=92,8 et Se=80 %
- pour une bactériurie, une spécificité et une sensibilité Sp= 88,8 et Se= 86,6 %

Cependant, cette étude reste à nuancer car les veaux de la cohorte témoin étaient sains, alors qu'en pratique, les veaux examinés, même s'ils ne sont pas bactériémiques, sont porteurs d'autres affections. De plus, la cohorte expérimentale a été inoculée avec une seule souche de bactérie (*E. coli* O78+) alors qu'il a été montré précédemment que d'autres bactéries peuvent provoquer des bactériémies et, d'autres part, il existe différents types d'*E. coli* septicémiques. Enfin, ce test semble être un bon marqueur de bactériémie mais il reste à confirmer son efficacité sur le terrain avec des infections de nature différente.

Pour conclure sur cette partie dédiée au diagnostic de la septicémie, il faut rappeler qu'il n'existe pas de diagnostic clinique, ni biologique, spécifique de la septicémie mais que c'est un ensemble de facteurs qui, corrélés ou non entre eux, peuvent nous permettre de conclure sur la présence de cette affection.

Après avoir discuté du diagnostic, nous allons aborder la partie thérapeutique en développant les différentes approches médicales en cas de suspicion de septicémie.

IV. Traitement de la septicémie

Rappelons que la septicémie mêle des états infectieux et inflammatoires généralisés entraînant des complications systémiques, plus ou moins compensées en fonction de la sévérité de l'atteinte. Le traitement va donc reposer sur la maîtrise de trois piliers : la gestion de l'infection, de la réponse inflammatoire et des complications hémodynamiques et métaboliques.

1) Traitement anti-infectieux

Ce traitement repose sur l'administration systémique d'antibiotiques, par voie intraveineuse de préférence. Il doit être le plus précoce possible. Les molécules utilisables en première intention sont (Herry et al. 2018) :

- la gentamicine à 8000 UI/kg possible en une fois ou schéma thérapeutique dose AMM : 4000 UI/kg/12h
- une association sulfamides-triméthoprime (TMPS) à 12-24 mg/kg/jour pendant 2-3 jours
- une association benzylpénicilline-colistine.

Une attention particulière doit être apportée en cas d'utilisation de la gentamicine car il s'agit d'une molécule néphrotoxique. Les veaux admis pour septicémie sont souvent sévèrement déshydratés. Il faut donc adapter la fluidothérapie afin de soutenir la fonction rénale.

Par ailleurs, les antibiotiques classés critiques (céphalosporines de 3^{ème} et 4^{ème} générations, fluoroquinolones) peuvent être utilisés en cas d'échec thérapeutique, en respectant la réglementation française (Décret n°2016-317 du 16 mars 2016).

Une association pénicilline A et colistine est aussi possible avec des spécialités injectables par voie intramusculaire. En cas de diarrhée hémorragique, le traitement systémique peut être associé à une antibiothérapie par voie orale à base de colistine, 50000 UI par kg de poids vif toutes les 12h.

2) Traitement de l'inflammation

Il est justifié par l'état d'inflammation systémique de l'animal. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont préférés aux corticoïdes. Les posologies à appliquer sont les doses faibles mentionnées dans les AMM. La durée du traitement doit être limitée à 2-3 jours pour éviter les complications comme les ulcères abomasaux chez un veau qui se nourrit peu, ou encore la toxicité rénale pour des veaux avec une déshydratation marquée (Fecteau et al. 2009).

3) Complications hémodynamiques

La fluidothérapie par voie intraveineuse est le traitement de choix à instaurer en première intention, avant même l'administration de médicament. Elle permet une correction de la volémie, de l'hydratation, de l'acidose métabolique, de l'hypoglycémie et des anomalies électrolytiques. L'idéal, dans des conditions hospitalières, est d'avoir accès rapidement aux valeurs du pH sanguin, de l'excès de bases et de la glycémie, afin d'adapter au mieux la composition du soluté à administrer. Si ces données ne sont pas accessibles (sur le terrain ou en l'absence d'automate), administrer *a minima* un soluté contenant du bicarbonate de sodium afin de corriger l'acidose qui est très probable.

Pour rappel, la correction à apporter lors d'acidose métabolique est calculée par la formule suivante :

$$\text{HCO}_3^- \text{ (g)} = 0,7 \times (-\text{EB}) \times \text{PV} \times 0,08.$$

avec EB = Excès de Base (en mmol/L) et PV = Poids vif (en Kg).

Pour les veaux les plus sévèrement atteints, la mise en place d'une oxygénothérapie est fortement conseillée, lorsque cela est techniquement possible.

V. Prévention de la septicémie

Afin de prévenir l'apparition d'une septicémie chez le veau nouveau-né, plusieurs mesures doivent être prises en compte. La première est de s'assurer d'une prise colostrale de bonne qualité. Il est conseillé l'ingestion de 200g d'IgG via le colostrum, si possible maternel, dans les 6 premières heures (ce qui correspond à 3-4 L de lait pour une vache laitière et moitié moins pour les vaches allaitantes chez qui le colostrum est généralement plus concentré). L'idéal étant une tétée double ; une dans les deux premières heures de vie et la seconde entre 2 et 6 heures plus tard.

Le second facteur est l'optimisation de la résistance non spécifique du veau (Herry et al. 2018). Il concerne toute la préparation de la mère au vêlage avec une note d'état corporel proche de l'objectif (NEC=3/5) au vêlage, en évitant les carences (pouvant influencer sur la qualité du colostrum) et en gérant le parasitisme.

Enfin, il faut limiter les facteurs de risques de développement d'affections du nouveau-né, qui sont prévenues par un environnement sain.

En définitive, il faut surveiller la prise colostrale, l'absence d'infection de l'ombilic, soigner l'hygiène du bâtiment, du matériel utilisé et avoir une gestion appropriée de la nurserie. En effet, si le vêlage se déroule en case individuelle, veiller à ce que le couple mère/veau y reste 24-48h maximum afin de ne pas le contaminer pour les vêlages à venir, ainsi que de bien désinfecter la case (*a minima* renouveler le paillage si cela n'est pas curé) entre chaque vêlage. Si les vaches vêlent en case collective, veiller à ce que les lots soient homogènes pour la date de vêlage afin de ne pas mélanger des veaux naissants avec des veaux plus âgés, potentiellement excréteurs de germes pathogènes.

Après avoir étudié les connaissances actuelles sur la septicémie du veau, nous allons maintenant développer la partie consacrée à l'étude expérimentale.

Partie expérimentale

I- Matériel et méthodes

1) Origine géographique des veaux recrutés

Les veaux recrutés dans l'étude sont des veaux qui ont été hospitalisés dans l'une des quatre cliniques suivantes :

- Clinique vétérinaire EVA, Argenton-Les-Vallées (79), (**ALV**)
- Clinique vétérinaire R3VET, Le Donjon (03), (**LD**)
- Clinique vétérinaire des Mazets, Riom-ès-Montagnes (15), (**REM**)
- Clinique vétérinaire de la Haute Auvergne, Saint-Flour (15), (**SF**)

2) Critères d'inclusion et d'exclusion des cas

Les critères à respecter pour inclure un veau dans l'étude étaient :

- veau hospitalisé dans la clinique pour une durée >6 heures
- âge inférieur à 1mois
- motifs de la consultation : affection néonatale non différenciée avec altération de l'état clinique
- pas de traitement antibiotique préalable

Les veaux hospitalisés pour traumatologie, anomalie congénitale, omphalite simple sans altération de l'état clinique ou encore, les veaux ayant reçu un traitement antibiotique préalable, seront exclus d'office. Nous avons la possibilité d'exclure *a posteriori* des veaux en cas de nombre important de données cliniques, biologiques ou hématologiques manquantes

3) Collecte des données

a) Commémoratifs d'élevage

Au moment de l'inclusion de chaque veau en provenance d'un nouvel élevage, un questionnaire d'ensemble sur la gestion de l'élevage d'origine est soumis à l'éleveur (*Annexe 2*). Ce questionnaire permet d'avoir une vue d'ensemble sur : la conduite du troupeau, l'état sanitaire du cheptel, la gestion des veaux et des naissances au sein de l'élevage. Ces données ne seront pas exploitées comme telles dans un premier temps, mais pourront servir pour une étude rétrospective ultérieure, si nécessaire.

b) Commémoratifs et anamnèse du veau

Chaque veau, à son inclusion, se voit attribué un code pour être anonymisé et identifié plus facilement. Ce code correspond aux premières lettres de la clinique où il a été pris en charge, ainsi que le rang du veau (par exemple 1^{er} veau inclus par la clinique d'Argenton-Les-Vallées : ALV1). Ensuite, un second questionnaire (*Annexe 3*), axé sur les commémoratifs du veau concerné, est soumis à l'éleveur. Ce questionnaire renseigne les informations à propos de la naissance du veau (les conditions de naissance, la prise colostrale, le motif de la consultation, la durée d'évolution de la maladie, etc) ainsi que celles de sa mère.

c) Examen clinique

Un examen clinique initial est réalisé par l'opérateur à l'aide d'une fiche d'examen clinique commune aux quatre structures (*Annexe 3*) comprenant des critères cliniques généraux en lien avec la septicémie (Cf « Bibliographie, III, 2 »). Cette fiche doit être remplie par l'opérateur, dans l'ordre et avec attention afin de n'oublier aucun paramètre clinique. Ces paramètres sont par la suite analysés individuellement et/ou collectivement. Au terme de l'examen clinique initial, des résultats hématologiques et biochimiques obtenus en parallèle (Cf « Partie expérimentale, I, 4 ») l'opérateur doit établir et inscrire au bas de la page un diagnostic, en choisissant parmi les propositions suivantes : diarrhée néonatale non différenciée, gastro-entérite paralysante, diarrhée hémorragique, pneumonie, septicémie ou autre.

Ce diagnostic sera par la suite confronté au diagnostic final, rendu avec le résultat de l'hémoculture.

4) Prélèvements réalisés

Après l'examen clinique, différents prélèvements sont réalisés dans l'ordre de présentation suivant :

a) Prélèvement sanguin pour hémoculture

C'est le premier prélèvement réalisé. Un protocole pour la réalisation a été rédigé et est disponible pour chaque opérateur, dans chaque clinique. Le protocole est le suivant :

- prélèvement de sang
 - tonte du sillon jugulaire
 - désinfection
 - trois lavages successifs à la chlorhexidine savon ; rinçage avec alcool à 70°
 - irrigation à la chlorhexidine solution
 - nettoyage chirurgical des mains et port de gants stériles
 - prélèvement à l'aide d'une seringue stérile de 30 mL à usage unique et d'une aiguille rose (14G), stérile à usage unique
 - désinfection du bouchon des deux flacons d'hémoculture (flacon aérobie et anaérobie) avec une compresse imbibée de chlorhexidine solution
 - ponction et remplissage des flacons d'hémoculture après changement de l'aiguille par une aiguille stérile neuve

- stockage et acheminement
 - stockage à température ambiante

Ce prélèvement sera par la suite conditionné et envoyé au laboratoire Qualyse, rattaché à l'étude.

b] Prélèvements sanguins pour analyses biochimiques et hématologiques à T0

Suite au prélèvement sanguin pour hémoculture, du sang jugulaire est prélevé à l'aide d'un porte-tube monté d'une aiguille et des tubes à prélèvement suivants :

- 1 tube EDTA (tube violet) pour hématologie et frottis sanguin
- 1 tube sec (tube jaune ou rouge) pour étude réfractométrique du plasma
- 3 tubes héparine de lithium (tube vert) pour analyse immédiate des gaz du sang veineux, ainsi que pour des études biochimiques ultérieures
- 1 tube citrate de sodium (tube bleu) pour étude biochimique postérieure

Ces prélèvements doivent être réalisés avant tout traitement, notamment avant le début de la fluidothérapie.

c] Prélèvement de fèces

Des fèces sont prélevées dans un pot plastique stérile afin de réaliser un test d'immunochromatographie rapide pour le diagnostic étiologique de la diarrhée. Le prélèvement est ensuite joint aux flacons d'hémoculture et acheminé au même laboratoire pour analyse bactériologique.

d] Prélèvement d'urine

Ce prélèvement est réalisé par miction spontanée ou cystocentèse en fonction de la praticité. En cas de cystocentèse, la marche à suivre est la suivante :

- tonte de la région abdominale caudale
- désinfection du site de ponction avec de la chlorhexidine ou de la povidone iodée savon et irrigation avec de l'alcool à 70°
- site de ponction : 2-3 cm crânialement au pubis, sur la ligne blanche
- matériel de ponction
 - Aiguille stérile 18G, 40 mm
 - Seringue stérile 20 mL

Cette urine sera utilisée pour la réalisation du test d'activité catalasique urinaire (Uriscreen®).

e) Prélèvements sanguins pour analyses biochimiques à T+1h après la fin de la fluidothérapie

Une heure après la fin de la fluidothérapie, du sang jugulaire est prélevé dans les tubes suivants :

- 1 tube héparine de lithium pour une nouvelle analyse des gaz sanguins
- 1 tube sec pour réfractométrie et analyses biochimiques ultérieures

Enfin, plusieurs échantillons de sang sont conditionnés dans des tubes Eppendorf et congelés afin de réaliser des analyses biochimiques *a posteriori*. Les échantillons congelés sont de différents types : sang total prélevés sur tube EDTA (x2), plasma après centrifugation des tubes héparinés (x6), plasma après centrifugation des tubes citratés (x2), sérum après centrifugation du tube sec (x1), sérum après centrifugation d'un tube sec prélevé à T+1h post fluidothérapie (x1) et plasma après centrifugation des tubes héparinés (x2) prélevés à T+1h post fluidothérapie. Les tubes Eppendorf contenant chacun un échantillon sont identifiés puis rangés dans des boîtes de 10x10 rangements.

5) Analyses réalisées

a) Culture bactériologique sanguine (hémoculture)

Cette analyse est réalisée dans le laboratoire Qualyse, partenaire de l'étude. Les résultats sont communiqués par voie électronique. Cette culture permet d'abord de détecter s'il y a présence ou non de bactéries dans le sang du veau, et d'identifier le genre de la ou des bactérie(s) présente(s).

Par la suite, au sein du même laboratoire, les souches isolées de *E. coli* sont testées afin d'identifier certains de leurs facteurs de virulence. Les cultures qui sont positives avec plus de deux germes différents sont considérées comme contaminées et les veaux correspondants sont considérés comme non bactériémiques. De même, les cultures avec uniquement des souches commensales de la peau telle que *Staphylococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *Trueperella spp.*, *Proteus spp.* sont considérées comme contaminées, et le veau est alors considéré comme non bactériémique (Garcia et al. 2021). Le cas particulier d'une bactérie qui n'est pas parmi celles citées ci-dessus et qui ne correspondrait pas non plus à un germe précédemment cité comme à potentiel bactériémique, sera examiné indépendamment.

b] Antibiogramme à partir des isolats d'Escherichia coli

Pour chaque isolat d'*E. coli*, un antibiogramme sera réalisé pour les antibiotiques suivants :

- Béta-lactamines : Amoxicilline, Amoxicilline + Acide clavulanique, Céfalexine, Cefotiofur, Cefquinome.
- Aminosides : Gentamicine, Kanamycine, Néomycine, Spectinomycine, Streptomycine.
- Quinolones : Acide Nalidixique, Danofloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin.
- Tétracyclines : Tétracycline
- Sulfamides : Triméthoprime Sulfamides (TMPS)
- Polypeptides : Colistine
- Phénicolés : Florfenicol

c] Analyse des gaz du sang veineux à T0

Cette analyse est réalisée immédiatement après, voire en parallèle, des différents prélèvements sanguins. A partir de sang prélevé dans un tube vert, cette analyse est réalisée à l'aide d'un automate ETAN I-VET5. Les paramètres d'intérêt qui sont analysés sont : le pH sanguin, la concentration en bicarbonates ($[HCO_3^-]$), l'excès de bases, la pression partielle en CO_2 , les concentrations de sodium, potassium, chlorures, et calcium ionisé, le trou anionique, la glycémie et la lactatémie (L-lactates). Ces résultats nous permettront par la suite d'affiner le diagnostic (notamment en cas de gastroentérite paralysante) et d'adapter la fluidothérapie (Cf « Partie expérimentale, II, 6 »).

d] Analyse hématologique et frottis sanguin

Une analyse hématologique est réalisée à T0 à partir de l'échantillon de sang prélevé dans un tube EDTA et avec un automate Idexx ProCyte. Les résultats obtenus permettent d'affiner encore le diagnostic, notamment en confirmant, ou non, la présence de signes associés à une infection (leucocytose, leucopénie, neutrophilie) et en identifiant des signes de choc (anémie, leucopénie, thrombocytopénie). En parallèle, deux frottis sanguins sont réalisés à partir du tube EDTA que l'on colore avec une coloration May-Grünwald Giemsa. Cette lame sera lue *a posteriori* au laboratoire central de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT) afin de connaître la formule.

e] Test immunochromatographique d'identification des agents d'entérite néonatale

A partir des fèces prélevées, un test rapide d'identification de la cause de la diarrhée est réalisé systématiquement. Les tests utilisés peuvent varier en fonction des sites. Ces tests permettent d'identifier en 5 minutes la présence des agents pathogènes suivants : Coronavirus, Rotavirus, *E. coli* F5 (K99), *E. coli* CS31A et *Cryptosporidium* spp. Ce résultat permet d'affiner le diagnostic et d'adapter le traitement. Cependant ce test n'est pas exhaustif de tous les pathogènes impliqués dans l'apparition de la diarrhée chez le veau.

f] Test de détection de l'activité catalasique urinaire : Test Uriscreen®

Le test est réalisé à partir de l'urine prélevée en suivant les recommandations du fabricant. Le résultat du test est binaire : positif ou négatif. La mesure du pH urinaire avec une bandelette est également réalisée.

g] Analyse des gaz du sang veineux à T+1h après la fin de la fluidothérapie

Une heure après la fin de la fluidothérapie, une nouvelle analyse des gaz du sang veineux est réalisée afin de vérifier les effets de la fluidothérapie, et de la compléter si besoin.

h] Autres analyses biochimiques

A partir des différents échantillons congelés, d'autres paramètres seront dosés *a posteriori* à l'ENVT : les concentrations plasmatiques de la procalcitonine, le dosage des D-Dimères, ou encore la concentration de l'haptoglobine et de différentes cytokines seront mesurées ultérieurement.

6) Prise en charge thérapeutique

Pour cette étude, la thérapie mise en place est standardisée. Le recours à l'antibiothérapie et ses modalités vont dépendre des commémoratifs et des paramètres cliniques (Cf « Matériel et méthode, 6, a ») de l'animal.

a) Antibiothérapie

○ **Antibiothérapie par voie systémique**

- si et seulement si deux des quatre signes cliniques suivants sont détectés (diagnostic de SRIS, Bonelli et al. 2018) :
 - tachycardie : > 120 bpm
 - tachypnée : > 36 mpm
 - hypo-hyperthermie : valeur en dehors de 38.5-39.5 °C
 - leucocytose / leucopénie : valeur en dehors de l'intervalle [5-12]x 10⁹ / μL
- antibiotique utilisé : Sulfadimidine + triméthoprime à 24 mg/kg BID, voie IV pendant l'hospitalisation puis relais IM pendant 3 jours.

○ **Antibiothérapie per os**

- veau en diarrhée de moins de 4 jours d'âge : Colistine per os 50 000 U/kg, 2 fois par jour pendant 3 jours
- veau de plus de 4 jours : aucune

b] Fluidothérapie

Détermination du volume de soluté à perfuser pour corriger la déshydratation et compenser les pertes diarrhéiques (avec %DSH = pourcentage de déshydratation et PV = Poids vif en kg) :

Volume (L) = % DSH x PV + perte en cours (50 mL /kg /j) + besoins d'entretien (50 mL/kg/j)

→ Soluté utilisé : chlorure de sodium isotonique 0,9% (NaCl 0,9%)

Détermination de la quantité de bicarbonate à perfuser :

Q (g) = -BE x 0.7 x PV (kg) x 0.084

→ Correcteur utilisé : bicarbonate 5,4%

- Si le veau présente une hypoglycémie marquée (<0.5 g/L) : ajout de glucose dans la perfusion de NaCl 0,9% afin d'obtenir une solution de glucose à 5%, soit :

- 500 mL de glucose 30% pour 3L de soluté
- 500mL de glucose 50% pour 5L de soluté.

c] Mesures complémentaires

- AINS : flunixin méglumine 2,2 mg/kg, soit 2,2 mL/50 kg
- Oligo-éléments : Multimin® avec posologie sur la base du sélénium : 0,067 mg/kg IM soit 1 mL/75 kg
- Dopram V : 5 mL BID 2 jours IV puis IM (si les deux conditions sont présentes en même temps) :
 - Veau de moins de 5 jours d'âge
 - pCO₂ >60 mmHg
- Pansement intestinal : traitement possible selon l'avis du vétérinaire investigateur

7) Analyses des données

Les différentes valeurs, qu'elles soient numériques ou qualitatives, ont été répertoriées dans un premier temps dans des tableaux de données propres à chacun des sites et disponibles en ligne afin de faciliter la transmission des données. Trois tableaux vierges étaient disponibles au début de l'étude pour chacune des cliniques :

- « Données d'élevages » ; dans lequel ont été répertoriées les différentes données concernant les informations relatives à l'élevage en général (*Annexe 2*)
- « Informations et examen clinique du veau » ; dans lequel ont été répertoriées les informations concernant la naissance du veau (*Annexe 3*), ainsi que le résultat de l'examen clinique initial
- « Analyses » ; dans lequel ont été rapportés les résultats de tous les examens complémentaires : hémoculture, gaz sanguins, hématologie, test rapide d'identification de la cause de la diarrhée, test Uriscree®.

A la fin de l'étude, toutes ces données ont été compilées dans un tableau unique. Puis, les résultats relatifs aux veaux bactériémiques ont été séparés de ceux concernant les veaux non bactériémiques et/ou ceux dont l'hémoculture était considérée comme contaminée. A partir de ces deux sources de données, nous avons réalisé leur étude par la représentation graphique et l'analyse des données, à l'aide du logiciel GraphPad Prism.

a] Comparaison de moyennes des variables continues : Test de Student et établissement d'un seuil optimal de détection à partir d'une courbe ROC

A l'aide d'un test de Student, nous avons déterminé s'il y avait une différence entre les valeurs des moyennes des paramètres biologiques de la cohorte des veaux bactériémiques comparée à celle des veaux non bactériémiques. .

Nous avons considéré tout au long de l'étude que les valeurs biologiques suivantes suivaient une loi Normale : l'âge (en jours), la température corporelle (en °C), le pourcentage de déshydratation (%), la fréquence cardiaque (en bpm), la fréquence respiratoire (en mpm), la glycémie (en g/L), le pH, l'excès de base (en mmol/L), le trou anionique (en mmol/L), la L-lactatémie (en mmol/L), la natrémie (en mmol/L), la kaliémie (en mmol/L), la chlorémie (en mmol/L), la concentration des leucocytes (10^9 cell./L), la concentration des neutrophiles (10^9 cell./L) et la concentration des plaquettes (K/uL), ainsi que la concentration des protéines totales sériques (g/L).

Lorsqu'une différence statistique significative a été mise en évidence, une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) a été tracée. Cette courbe représente l'évolution de la sensibilité du test en fonction de $(1 - Sp)$, Sp étant sa spécificité. On obtient une courbe, et ainsi une Aire Sous la Courbe (ASC). Cette aire sous la courbe permet d'informer sur la proportion de veaux bactériémiques présentant une valeur d'un paramètre donnée supérieure ou inférieure à celle des veaux non bactériémiques. Par exemple, une ASC d'une valeur de 0,7 pour la courbe ROC du paramètre de la L-Lactatémie impliquerait qu'un veau bactériémique aurait une valeur de L-lactatémie supérieure à celle d'un veau non bactériémique dans 70% des cas. De plus, la courbe ROC permet de calculer des valeurs de sensibilité et de spécificité pour chaque valeur d'un paramètre.

L'objectif de cette analyse est de déterminer le seuil optimal (S_{opt}) permettant de discriminer un veau bactériémique d'un veau non bactériémique pour un paramètre donné. Pour ce faire, le point le plus proche du coin supérieur gauche de la courbe ROC est choisi (Desquilbet 2020). Cette valeur correspond graphiquement au point le plus éloigné de la droite à 45°C (**Figure 1**), avec pour abscisse et ordonnée les valeurs de $1-Sp$ et Se , permettant de discriminer au mieux un animal bactériémique d'un animal non bactériémique.

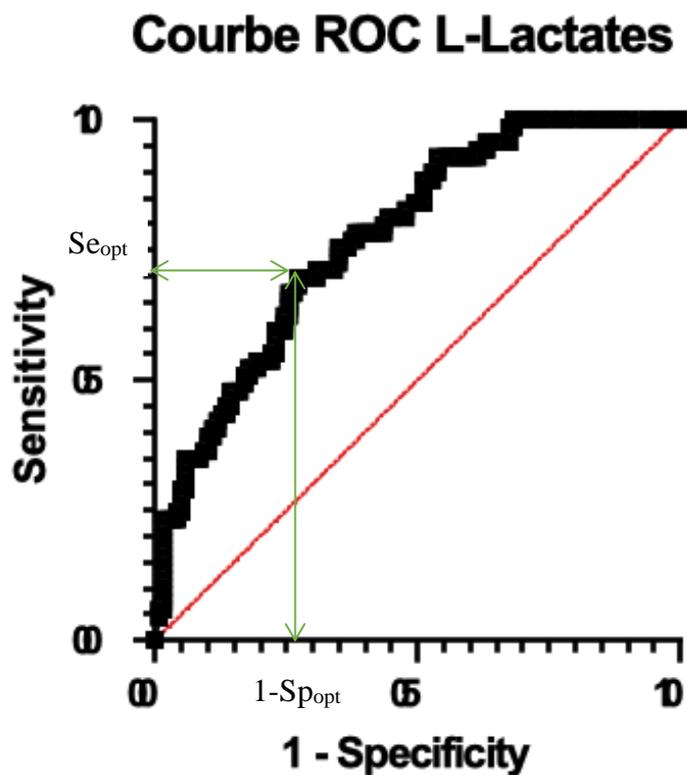


Figure 1 : Exemple de courbe ROC et son interprétation graphique de seuil optimal

Pour l'étude, on trouvera ce point d'indice I en relevant la valeur minimale de la formule suivante, calculée pour chaque seuil :

$$I_{\min}=(1-Se)^2+(1-Sp)^2_{\min}$$

avec Se = Sensibilité et Sp = Spécificité

Une fois les seuils optimaux déterminés pour chaque paramètre, nous les confronterons aux seuils décrits dans la littérature afin de comparer les résultats obtenus aux connaissances antérieures.

b) Comparaison des variables qualitatives : test de Fisher

Ce test nous permet de répondre à la question suivante : Avec un risque de 5%, y a-t-il une différence significative entre le nombre de veaux bactériémiques et non bactériémiques présentant un paramètre clinique ou paraclinique donné. Par exemple : avec 5% de risque, y a-t-il significativement plus de veaux bactériémiques qui présentent une perte du réflexe de succion ?

De plus, ce test nous est donné avec son risque relatif, c'est à dire que si la différence est statistiquement significative ($p\text{-value}<0,05$), le risque relatif (RR) permet d'affirmer qu'un individu d'une famille a une probabilité x fois plus (ou moins) grande de présenter le paramètre en question qu'un individu du groupe opposé. Ce test sera utilisé pour identifier les paramètres qualitatifs d'intérêt de l'étude mais aussi pour trouver les risques relatifs associés au nouveaux seuil de détection établis grâce aux courbes ROC.

III- Résultats

1) Commémoratifs généraux

a) Effectif

Le recrutement des cas s'est déroulé sur la période de février 2020 à avril 2022, soit durant un peu plus de deux ans. Lorsqu'un éleveur informait du souhait d'hospitalisation d'un veau à la clinique, la personne répondant à l'appel devait demander si le veau était de race allaitante, son âge, le motif d'hospitalisation et s'il avait déjà reçu un traitement antibiotique préalable. Si c'était un veau allaitant qui était emmené pour une prise en charge médicale, qu'il était âgé de moins d'un mois et sans antibiothérapie préalable, alors un vétérinaire disponible était chargé d'inclure le veau (avec l'accord de l'éleveur) et de réaliser l'ensemble des examens, prélèvements et traitements nécessaires au projet.

L'effectif final de veaux inclus pour le projet est de 188 veaux répartis de la manière suivante :

Cabinet d'Argentonnay (79) : n=57

Cabinet Le Donjon (03) : n=30

Cabinet de Riom-Es-Montagne (15) : n=23

Cabinet de Saint-Flour (15) : n=78

Dans la cohorte de 188 veaux, la moyenne d'âge des veaux inclus est de 6,6 jours. La médiane est de 5,5 jours avec un âge minimal d'une demi-journée et un âge maximal de 28 jours.

Le sexe est connu pour 166 veaux : 103 étaient des mâles (62%) et 63 étaient des femelles (38%).

b) Motifs d'hospitalisation

Parmi les informations destinées à l'inclusion, le motif d'hospitalisation devait être indiqué de la part de l'éleveur. Nous avons enregistré 183 motifs. Nous retrouvons deux motifs majoritaires : abatement (« veau mou »), avec décubitus (« ne tient pas debout »), veau avec état de faiblesse, dans 50% des cas, et diarrhée pour 45% d'entre eux. Les autres motifs (5%) sont la présence de troubles respiratoires (« respire mal », « souffle ») ou locomoteurs (« veau qui boîte », « grosse articulation »).

2) Résultats de l'hémoculture

Les résultats bruts des hémocultures sont les suivants : 100 hémocultures se sont avérées positives et 88 hémocultures négatives. A partir de ces résultats, nous avons étudié et trié les bactéries isolées.

Comme indiqué précédemment (Partie expérimentale-I-2), ont été considérées comme contaminées, les hémocultures qui étaient polymicrobiennes c'est-à-dire pour lesquelles $n > 2$ espèces différentes sont isolées ou toute culture dont l'isolat est un germe commensal humain.

Ainsi, sur les 100 hémocultures positives :

- $n=28$ cultures (28%) ont été classées comme contaminées : une culture contenait trois isolats différents, 27 contenaient uniquement un des germes suivants : *Acinetobacter spp*, *Actinobacillus rossi*, *Aerococcus viridans*, *Bacillus spp*, *Proteus vulgaris* *Staphylococcus spp* et *Trueperella pyogenes*. Pour l'étude, les veaux dont l'hémoculture a été interprétée comme contaminée ont été considérés comme non bactériémiques.

- $n=72$ cultures (72%) ont conduit à l'isolement d'au moins un germe bactériémique.

Sur la base de ces résultats, $n= 72$ hémocultures ont été interprétées comme positives et les veaux correspondant comme bactériémiques, alors que $n=1 16$ hémocultures sont négatives ou contaminées, et les veaux correspondants sont considérés comme non bactériémiques.

a) Nature des isolements lors de bactériémies

Au total, il reste donc 72 veaux (38%) avérés bactériémiques. La souche bactérienne isolée en majorité est *Escherichia coli* (*E. coli*) avec $n=52$, soit 72% des isolats chez les veaux bactériémiques. Les autres bactéries minoritaires sont : *Streptococcus spp*, *Clostridium spp*, *Enterococcus spp*, *Mannheimia haemolytica* et *Fusobacterium necrophorum*. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 3** et la **Figure 2**.

Tableau 3 : Répartition des germes isolés après hémoculture

Souches	n	parité (%=n/N)
<i>Escherichia. coli</i>	52	72%
<i>Streptococcus uberis</i>	7	10%
<i>Clostridium perfringens</i>	5	7%
<i>Mannheimia haemolytica</i>	3	4%
<i>Enterococcus faecium</i>	2	3%
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	1	1%
<i>Streptococcus pluranimalium</i>	1	1%
<i>Enterococcus hirae</i>	1	1%
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	1	1%

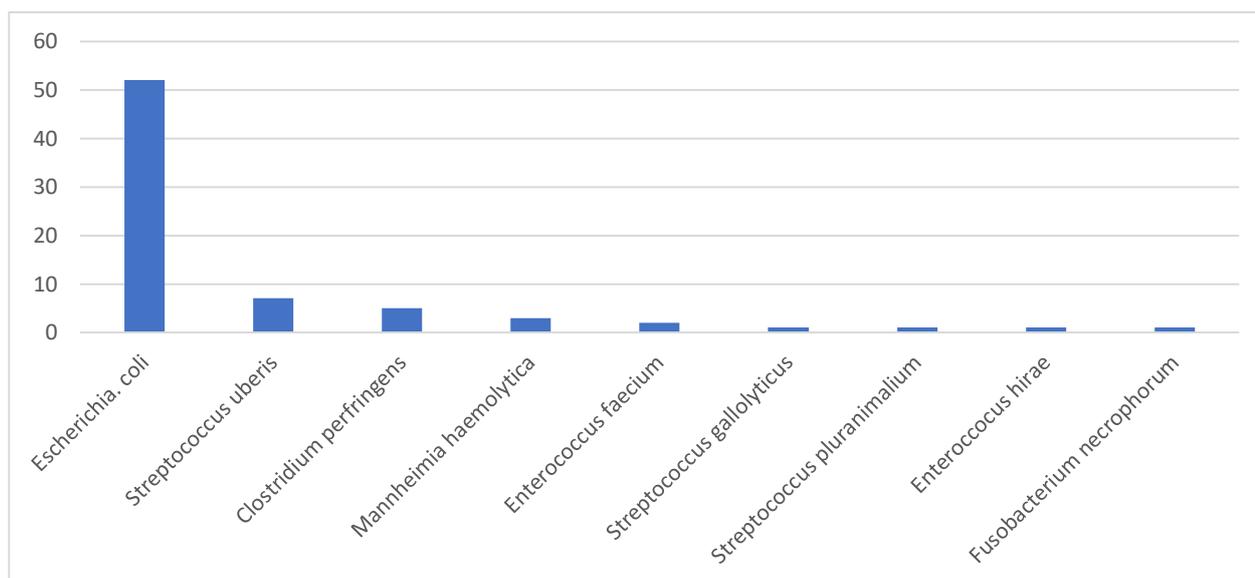


Figure 2 : Diagramme de répartition des germes isolés par ordre décroissant d'isollements (en nombre)

b) Résultats des antibiogrammes

Des antibiogrammes ont été réalisés uniquement pour les souches *E. coli*. Au total, 49 résultats d'antibiogrammes ont été obtenus pour n=52 isolats d'*E. coli*. Voici un tableau récapitulatif des résistances associées aux isolats d'*E. coli* (**Tableau 4**):

Tableau 4 : Répartition des résistances aux antibiotiques des souches d'*Escherichia coli* isolées par hémoculture

Famille d'antibiotiques	Molécules antibiotiques	Nombre d'isolats résistants (n)	Pourcentage de résistances (% , N=49)
Béta-Lactamines	Amoxicilline	23	47
Aminosides	Streptomycine	22	45
Tétracyclines	Tétracycline	19	39
Aminosides	Kanamycine, Néomycine	13	27
Aminosides	Spectinomycine	10	20
Quinolones	Acide Nalidixique	7	14
Béta-Lactamines	Amoxicilline + Ac. clavulanique	6	12
* : n=8 intermédiaires			
Sulfamides	Triméthoprime Sulfamides	4	8
Phénicolés	Florfenicol	2	4
Céphalosporines	Céfalexine	1	2
Aminosides	Gentamicine	1	2
Fluoroquinolones	Dano-, Enro-, Marbofloxacin	1	2

* Un antibiogramme est interprété à partir d'un diamètre d'efficacité d'un disque antibiotique pour un germe connu. Plus le diamètre est élevé, plus le germe est sensible à l'antibiotique. Des valeurs seuils de diamètres sont référencées pour chaque antibiotique en fonction du germe. Dans certains cas, il y a un intervalle de valeurs pour lesquelles la bactérie est considérée comme « intermédiaire », c'est à dire qu'elle n'est pas résistante à l'antibiotique mais n'y est pas sensible non plus. Il est conseillé dans ces cas-là, de ne pas utiliser cet antibiotique pour ce germe.

Les antibiotiques auxquels les souches d'*E. coli* isolées dans le sang sont les plus résistantes sont : l'amoxicilline, la streptomycine et les tétracyclines. Toutes les souches résistantes à la streptomycine le sont aussi à l'amoxicilline.

Nous avons mis en évidence une tendance en remarquant un groupe de n=13 isolats d'*E. coli* (27%) sont tous résistants à la fois à **l'amoxicilline, la streptomycine, la kanamycine, la néomycine et aux tétracyclines.**

3) Caractéristiques des veaux bactériémiques

Nous avons comparé les moyennes des âges des veaux des deux cohortes, avec une analyse statistique (Test de Student) ; les résultats sont présentés dans le tableau suivant (**Tableau 5**) :

Tableau 5 : Différence des moyennes d'âge (jours) d'hospitalisation entre les veaux bactériémiques et non bactériémiques

Paramètre	Veaux non bactériémiques		Veaux bactériémiques		Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyenne ($\mu' - \mu$), jours
	Effectif	Moyenne (μ), jours	Effectif	Moyenne (μ'), jours			
Âge	111	7,955	68	4,272	Oui (****)	<0,0001	-3,683 +/- 0,7306

D'après le tableau précédent, un veau bactériémique est significativement plus jeune d'environ 4 jours qu'un veau non bactériémique.

Le graphique suivant présente la distribution de l'âge des veaux dans les deux groupes (**Figure 3**) :

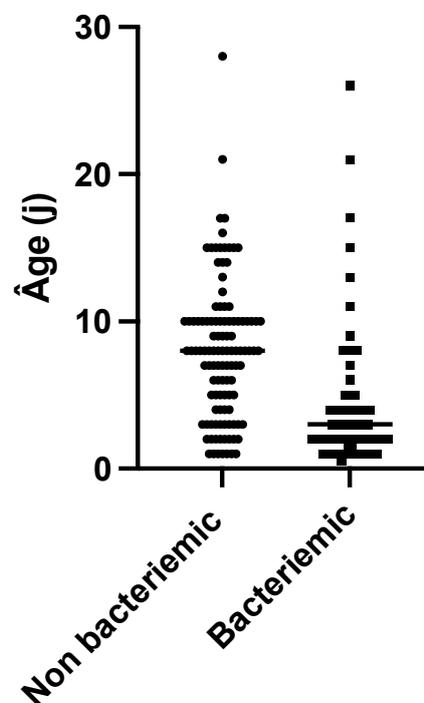


Figure 3 : Distribution des âges (jours) au moment de l'hospitalisation entre les veaux bactériémiques et non bactériémiques

Nous avons donc tracé une courbe ROC à partir des données de l'âge afin de définir un seuil optimal pour les veaux bactériémiques. Les résultats sont présentés à la **Figure 4** :

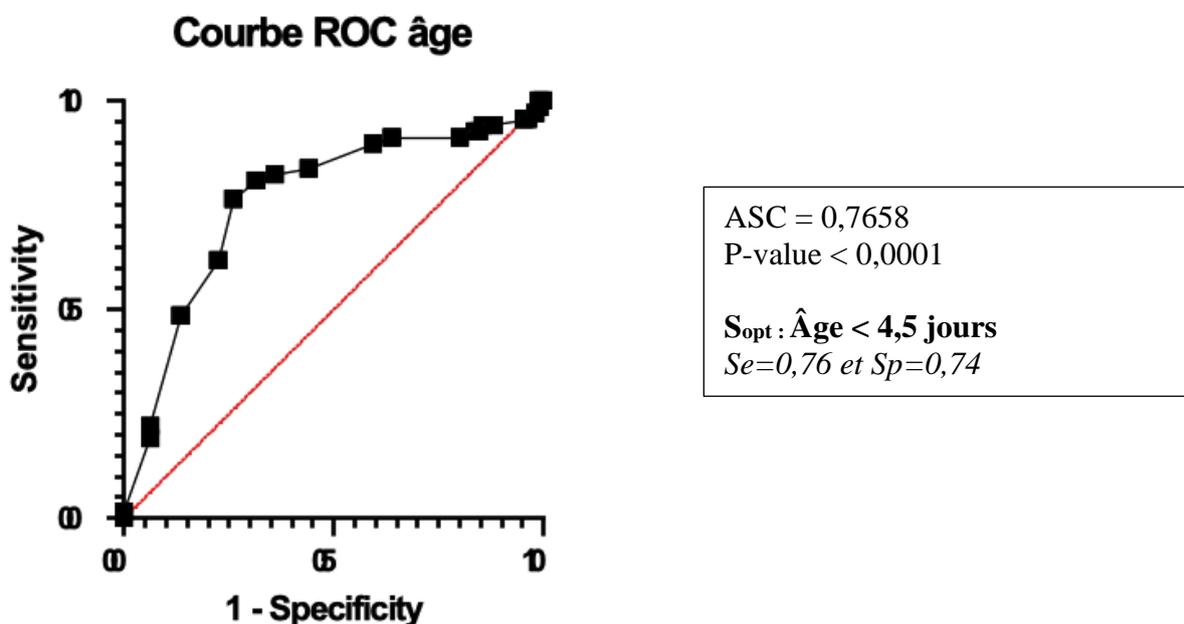


Figure 4 : Courbe ROC de l'âge d'hospitalisation et seuil optimal de détection des veaux bactériémiques

A l'aide du test de Student et des résultats obtenus à partir de la courbe ROC précédente on peut affirmer qu'un veau bactériémique sera plus jeune qu'un veau non bactériémique dans 77 % des cas (seuil correspondant à l'Aire Sous la Courbe : ASC), et qu'un veau hospitalisé de moins de 4,5 jours sera bactériémique avec une sensibilité de 0,76 et une spécificité de 0,74 (seuil trouvé en appliquant la formule : $I_{\min} = (1-Se)^2 + (1-Sp)^2$ expliquée en « Partie expérimentale-II-7-a »).

Nous avons ensuite appliqué un test exact de Fisher à notre effectif afin d'obtenir le risque relatif du facteur âge (**Tableau 6**) :

Tableau 6 : Nombre de veaux ayant moins de 4,5 jours à l'hospitalisation pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux	Veaux non	Différence significative (P-value < 0,05)	RR	P-value
	bactériémiques (N=69)	bactériémiques (N=110)			
Âge < 4,5 jours	51	29	Oui (****)	3,5	<0,0001

Donc un veau hospitalisé de moins de 4,5 jours aura 3,5 fois plus de risque d'être bactériémique que s'il est plus âgé.

4) Comparaison des critères cliniques entre les deux groupes : veaux bactériémiques et veaux non bactériémiques

La méthode d'analyse appliquée à l'âge sera la même pour tous les paramètres numériques que nous aborderons par la suite. Pour des questions de clarté du manuscrit, les tableaux sont simplifiés et les graphiques allégés. Les figures et tableaux complets sont présentées en Annexes (*Annexes 4 à 9*).

a) Correspondance entre le diagnostic initial de septicémie et le résultat de l'hémoculture

Nous nous sommes d'abord intéressés au lien entre le diagnostic clinique initial indiqué par le praticien et le résultat de l'hémoculture.

D'abord, en nous basant sur un test exact de Fisher, nous avons analysé la correspondance entre un diagnostic initial de septicémie et le résultat de l'hémoculture.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 7**) :

Tableau 7 : Répartition des veaux bactériémiques ou non diagnostiqués septicémiques

Diagnostic	Veaux bactériémiques (N=72)	Veaux non bactériémiques (N=116)	Différence significative (P-value < 0,05)	RR	P-value
Diagnostic initial de septicémie	35	17	Oui (****)	2,5	<0,0001
Autre diagnostic	37	99			

Un veau diagnostiqué septicémique a 2,5 fois plus de risque d'être en bactériémie qu'un veau diagnostiqué avec une autre affection. Cependant, le diagnostic de septicémie est indiqué pour moins d'un veau bactériémique sur deux.

Nous avons ensuite décidé de raisonner différemment, en se basant sur le diagnostic clinique et en évaluant, par diagnostic, la fraction de veaux bactériémiques. Les diagnostics rapportés sont : septicémie, entérite néonatale non différenciée (DNN ND), gastroentérite paralysante (GEP), pneumonie, anoxie néonatale, péritonite et autres (traumatisme, omphalite, torsion mésentérique, phtiriose, atonie de la caillette, coccidiose, méningite). Les résultats sont présentés dans le **Tableau 8** :

Tableau 8 : Répartition des veaux bactériémiques et non bactériémiques pour les différents diagnostics initiaux

Diagnostic initial	% de veaux bactériémiques	% de veaux non bactériémiques
Septicémie (n=51)	68%	32%
DNN ND (n=85)	25%	75%
GEP (n=28)	7%	93%
Pneumonie (n=8)	38%	62%
Anoxie néonatale (n=4)	100%	0
Péritonite (n=2)	100%	0
Autre (n=9)	44%	56%

A partir de ce tableau, nous constatons que 68% des veaux avec une suspicion de septicémie, sur la base des examens cliniques et paracliniques, sont bactériémiques. En d'autres termes, 68% des veaux qui ont été déclarés septicémiques au moment du diagnostic clinique le sont réellement alors que 32% ne le sont pas. Pour les veaux avec de la diarrhée (DNN ND), 75% de ces veaux ne sont pas bactériémiques, et 25% le sont. Pour les gastroentérites paralysantes, la quasi-totalité (93%) des veaux ne sont pas bactériémiques. Pour les veaux diagnostiqués avec une pneumonie, 62% ne sont pas bactériémiques et 38% le sont. La totalité des veaux diagnostiqués en anoxie néonatale ou avec une péritonite sont bactériémiques. Ces valeurs sont à nuancer par le faible effectif, respectivement n=4 et n=2. Enfin, pour les autres affections qui n'ont été diagnostiquées qu'une seule fois dans l'étude comme indiqué plus haut, c'est à peu près la même proportion entre les deux catégories de veaux : les veaux avec coccidiose, avec une torsion mésentérique, avec un traumatisme ou une phtiriose ne sont pas bactériémiques, alors que des veaux prématurés, avec une méningite, ou une pyélonéphrite sont bactériémiques.

b) Relation entre les critères de Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) et le résultat de l'hémoculture

Pour rappel, les paramètres pris en compte pour le calcul du score de SRIS sont : tachycardie (FC >120 bpm), tachypnée (FR >36 mpm), hyperthermie ($T^{\circ} >39,9^{\circ}\text{C}$), hypothermie ($<38,5^{\circ}\text{C}$), leucocytose ($\text{GB} > 12.10^9$) ou leucopénie ($\text{GB} < 5.10^9$). Un score de SRIS peut être établi à partir du nombre de ces paramètres observés chez l'animal. Si le score est supérieur ou égal à deux, il est considéré comme en état de SRIS. Voici le résultat de la comparaison statistique (test exact de Fisher) entre les deux cohortes (**Tableau 9**) :

Tableau 9 : Nombre de veaux en état de SRIS pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux bactériémiques (N=71)	Veaux non bactériémiques (N=115)	Différence significative (P-value < 0,05)	P-value
SRIS +	n=58	n=81	Non	0,1683
SRIS -	n=14	n=34		

Il n'existe donc pas de différence significative concernant le SRIS. Autrement dit, un veau en état de SRIS n'a pas plus de risque d'être bactériémique qu'un veau qui n'est pas en état de SRIS (d'après les critères établis dans la bibliographie).

Par la suite, nous comparerons statistiquement un à un les paramètres de SRIS afin de rechercher des différences et de savoir si elles sont significatives. Si nous en trouvons, nous essaierons d'établir de nouveaux seuils que ceux publiés, et qui permettraient de mieux discriminer les veaux bactériémiques de ceux qui ne l'étaient pas.

c] Relation entre la présence d'un autre foyer infectieux et le résultat de l'hémoculture

La question posée ici est le lien entre la présence d'un foyer infectieux identifié à l'examen clinique et le fait que le veau soit bactériémique. Nous avons considéré deux types d'infections : l'omphalite (simple ou compliquée) qui est considérée comme un foyer primaire d'infection, sans lien avec le motif de l'hospitalisation, et les autres foyers d'infection (arthrite, uvéite et méningite) qui seront considérés comme secondaires et apparus suite à une dissémination microbienne.

Nous avons réalisé un test exact de Fisher afin de savoir si la présence d'une omphalite était un facteur de risque de bactériémie (**Tableau 10**) :

Tableau 10 : Nombre de veaux présentant une omphalite pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux bactériémiques (N=72)	Veaux non bactériémiques N=116	Différence significative (P-value < 0,05)	P-value
Présence d'omphalite	n=15	n=25	Non	>0,9999

Il n'existe donc pas de lien entre la présence d'une omphalite et une éventuelle bactériémie.

Nous avons ensuite réalisé un test exact de Fisher afin de savoir si la présence d'une affection secondaire (mono- ou polyarthrites, uvéite, méningite) était à mettre en lien avec une bactériémie ou non. (**Tableau 11**) :

Tableau 11 : Nombre de veaux présentant une affection secondaire (arthrite, uvéite, méningite) pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux bactériémiques (N=72)	Veaux non bactériémiques (N=116)	Différence significative (P-value < 0,05)	RR	P-value
Présence d'affection secondaire (arthrite, méningite, uvéite)	n=7	n=2	Oui (*)	2,1	0,0284

D'après les résultats précédents, un veau présentant une affection secondaire à l'admission a 2 fois plus de risque d'être bactériémique.

d) Relation entre paramètres cliniques et le résultat de l'hémoculture

Dans cette partie nous avons confronté des critères cliniques entre les deux groupes de veaux. Cette analyse cherche à mettre en évidence des différences significatives du point de vue statistique. Les critères cliniques confrontés sont : le pourcentage de déshydratation, la température corporelle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la présence du réflexe de succion, l'état de congestion des muqueuses et l'état de la sclère oculaire.

Nous avons d'abord comparé, avec le test statistique de Student à l'appui, les moyennes des valeurs biologiques continues dont nous disposons : pourcentage de déshydratation, température corporelle, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (**Tableau 12**) :

Tableau 12 : Différence de moyennes des paramètres cliniques obtenus à l'examen clinique d'admission

Paramètres	Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyennes (μ' - μ)
Pourcentage de déshydratation (%)	Non	0,7717	0,1510 +/- (*) 0,5197
Température corporelle (°C)	Non	0,1102	-0,4103 +/- 0,2556
Fréquence cardiaque (bpm)	Non	0,5414	2,745 +/- 4,486
Fréquence respiratoire (mpm)	Oui (**)	0,0054	7,103 +/- 2,524

* : +/- correspondant à l'intervalle dans lequel se trouve la différence des moyennes

D'après les résultats obtenus, seule la fréquence respiratoire semble significativement différente entre les deux groupes. Nous pouvons en conclure qu'en moyenne, un veau bactériémique a une fréquence respiratoire un peu plus élevée.

Les distributions des valeurs de la fréquence respiratoire semblent tout de même très similaires entre les deux groupes (**Figure 5**).

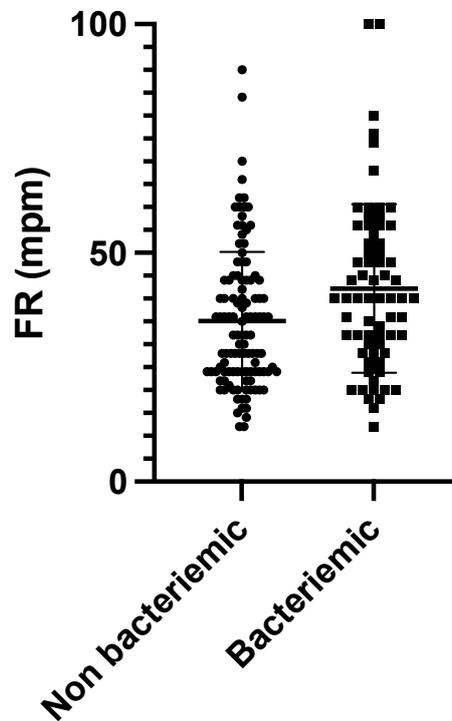


Figure 5 : Répartition de la fréquence respiratoire (mpm) entre les deux groupes

Nous avons ensuite tracé la courbe ROC de la fréquence respiratoire afin d'établir un nouveau seuil de détection. Voici les résultats obtenus (**Tableau 13**) :

Tableau 13 : Résultats obtenus après tracé de la courbe ROC de la fréquence respiratoire et calcul du seuil optimal

Paramètre	ASC	Seuil optimal	Se	Sp
FR (mpm)	0,6184	> 39,5	0,56	0,65

Ces valeurs de sensibilité et de spécificité, bien qu'elles soient statistiquement significatives, restent très faibles.

Nous avons ensuite appliqué un test exact de Fisher à notre effectif afin d'obtenir le risque relatif associé à la fréquence respiratoire (**Tableau 14**) :

Tableau 14 : nombre de veaux présentant une fréquence respiratoire supérieure à 39,5 mpm pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux bactériémiques N=68	Veaux non bactériémiques N=113	Différence significative (P-value < 0,05)	RR	P-value
FR > 39,5 mpm	n=38	n=39	Oui (**)	1,7	0,0055

Donc un veau hospitalisé présentant une fréquence respiratoire supérieure à 39,5 mpm aura 1,7 fois plus de risque d'être bactériémique.

Nous nous sommes ensuite intéressés aux paramètres d'état, dont les résultats ne sont pas quantitatifs mais qualitatifs : l'absence de reflexe de succion, la congestion des muqueuses et l'hyperhémie de la sclère. Les résultats statistiques réalisés à l'aide d'un test exact de Fisher sont présentés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 15**) :

Tableau 15 : Nombre de veaux présentant chacun des paramètres décrits pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux bactériémiques (N=72)	Veaux non bactériémiques (N=115)	Différence significative (P-value < 0,05)	RR	P-value
Absence du réflexe de succion	n=50	n=40	Oui (****)	2,5	<0,0001
Congestion des muqueuses	n=29	n=42	Non		0,6440
Hyperhémie des sclères	n=40	n=57	Non		0,7570

D'après le tableau précédent, les veaux présentant une disparition du réflexe de succion sont plus à risque d'être bactériémiques. Le risque relatif a une valeur de 2,3. Pour les autres paramètres cliniques, il n'y a pas de différence significative.

5) Comparaison des critères biochimiques entre les deux groupes

Dans cette partie, nous avons comparé les résultats des analyses biochimiques entre les groupes de veaux bactériémiques et non bactériémiques afin d'identifier des différences qui pourraient permettre, en pratique, d'orienter le clinicien vers le diagnostic de septicémie.

a) Comparaison de moyennes des critères biochimiques

D'après les méthodes utilisées précédemment nous avons d'abord analysé, à l'aide d'un test de Student, les moyennes des valeurs de : pH sanguin, EB, TA, [Na⁺], [K⁺], [Cl⁻], la glycémie et la lactatémie (**Tableau 16**) :

Tableau 16 : Comparaison des moyennes des paramètres paracliniques biochimiques entre les deux groupes

Paramètres	Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyennes (μ' - μ)
pH sanguin	Non	0,0565	0,05056 +/- 0,02635
Excès de base (EB, mmol/L)	Oui (****)	<0,0001	7,809 +/- 1,495
Trou Anionique (TA, mmol/L)	Oui (***)	0,0004	-3,561 +/- 0,9923
Na⁺ (mmol/L)	Oui (**)	0,005	3,101 +/- 1,091
K ⁺ (mmol/L)	Non	0,4642	-0,1435 +/- 0,1957
Cl ⁻ (mmol/L)	Non	0,7867	-2,873 +/- 1,060
Glycémie (mg/dL)	Oui (****)	<0,0001	-18,55 +/- 4,328
Lactatémie (mmol/L)	Oui (****)	<0,0001	3,697 +/- 0,6795

D'après ces résultats, l'acidose métabolique est moins marquée chez les veaux bactériémiques, alors qu'il n'y a pas de différence du pH sanguin. En revanche, l'excès de base est très significativement plus grand et le trou anionique est significativement moins élevé. Concernant le ionogramme, seule la natrémie est significativement différente entre les deux groupes. Enfin, la glycémie ainsi que la lactatémie sont très significativement différentes entre les deux groupes. Voici les répartitions graphiques des paramètres d'intérêts présentés précédemment (**Figures 6 à 10**)

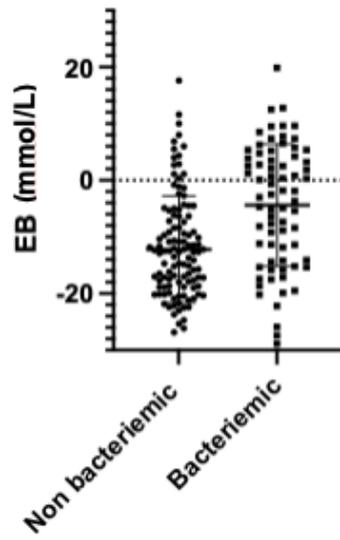


Figure 6 : Répartition des valeurs de EB (mmol/L) entre les deux groupes

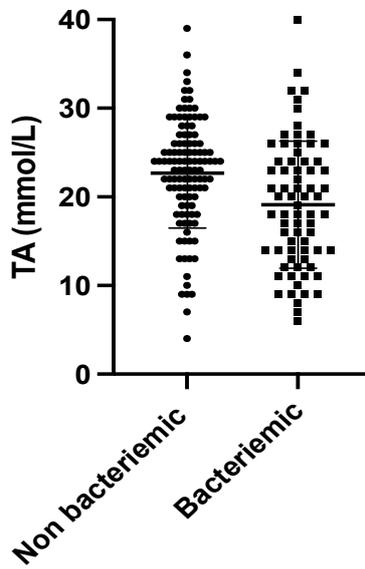


Figure 7 : Répartition des valeurs du TA (mmol/L) entre les deux groupes

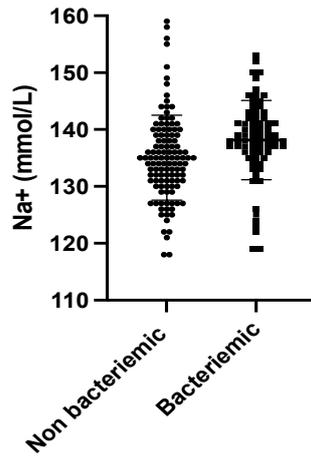


Figure 8 : Répartition des valeurs de la natrémie (mmol/L) entre les deux groupes

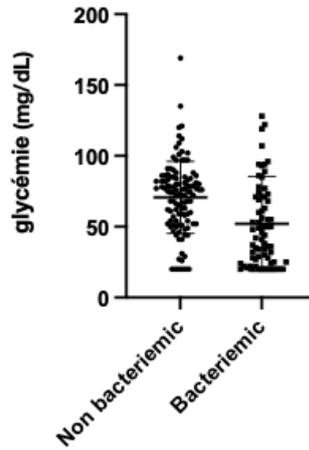


Figure 9 : Répartition des valeurs de la glycémie (mg/dL) entre les deux groupes

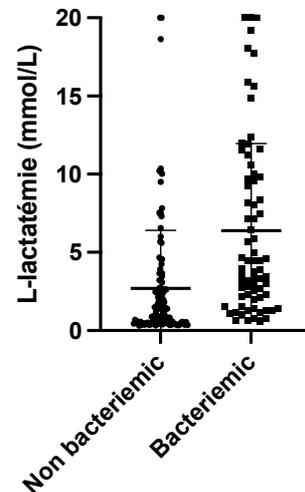


Figure 10 : Répartition des valeurs le L-lactatémie (mmol/L) entre les deux groupes

b) Nouveaux seuils des paramètres biochimiques

Nous avons ensuite tracé les courbes ROC pour le EB, le TA, [Na+], la glycémie ainsi que la lactatémie et obtenu les résultats suivants (**Tableau 17**) :

Tableau 17 : Résultats obtenus après tracé de la courbe ROC et calcul des seuils optimaux des paramètres biochimiques

Paramètres	ASC	Seuil optimal	Se	Sp
Excès de base (EB, mmol/L)	0,7115	> -8,9	0,67	0,71
Trou Anionique (TA, mmol/L)	0,6587	< 21,5	0,64	0,65
Na ⁺ (mmol/L)	0,6677	> 136,5	0,71	0,65
glycémie (mg/dL)	0,709	< 56,5	0,67	0,73
L-lactatémie (mmol/L)	0,769	> 2,65	0,69	0,73

c) Comparaison des groupes à l'aide des nouveaux seuils

Nous avons ensuite appliqué un test exact de Fisher à notre effectif afin d'obtenir les risques relatifs associés au EB, TA, [Na+], la glycémie et la lactatémie (**Tableau 18**).

Tableau 18 : Nombre de veaux présentant chacun des paramètres biochimiques décrits pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux	Veaux non	Différence significative (P-value < 0,05)	RR	P-value
	bactériémiques (N=72)	bactériémiques (N=116)			
EB > -8,9 mmol/L	n=48	n=34	Oui (****)	2,6	<0,0001
TA < 21,5 mmol/L	n=46	n=40	Oui (***)	2	0,0003
Na ⁺ > 136,5 mmol/L	n=51	n=41	Oui (****)	2,5	<0,0001
glycémie < 56,5 mg/dL	n=48	n=31	Oui (****)	2,7	<0,0001
L-lactatémie > 2,65 mmol/L	n=51	n=31	Oui (****)	3	<0,0001

Donc un veau hospitalisé présentant un excès de base (EB) supérieur à -8,9 mmol/L ou un trou anionique (TA) inférieur à 21,5 mmol/L aura respectivement 2,6 et 2 fois plus de risque d'être bactériémique. De même, un veau avec une natrémie supérieure à 136,5 mmol/L aura 2,5 fois plus de risque d'être bactériémique. Enfin, un veau avec une glycémie inférieure à 56,5 dg/mL ou une lactatémie supérieure à 2,65 mmol/L sera bactériémique avec respectivement 2,7 et 3 fois plus de risque.

6) Activité catalasique urinaire (Test Uriscree®)

Dans cette étude nous avons cherché mettre en évidence une différence d'activité catalasique urinaire (ACU) chez les veaux bactériémiques. Voici les résultats bruts (**Tableau 19**) :

Tableau 19 : Répartition des veaux en fonction de leur résultat au test Uriscree® pour chacun des groupes

Résultat du test	Veaux bactériémiques (N=42)	Veaux non bactériémiques (N=70)	Différence significative (P-value < 0,05)	P-value
Positif	n=24	n=38	Non	0,8453
Négatif	n=18	n=32		

D'après les résultats précédents, un veau présentant une activité catalasique urinaire n'a pas plus de risque d'être bactériémique qu'un veau n'en présentant pas. Ces résultats seront toutefois à nuancer dans la discussion car, comme indiqué dans le tableau précédent, les effectifs ne sont pas représentatifs des groupes, les moyens de prélèvements d'urine ne sont pas répétables (miction spontanée/cystocentèse) et les prélèvements ont parfois été réalisés en cours de fluidothérapie car l'état de déshydratation de l'animal ne permettait pas de prélèvement urinaire à l'admission.

Après avoir étudié les paramètres biochimiques des veaux de l'étude, nous allons nous intéresser à leurs paramètres hématologiques, notamment aux leucocytes, aux neutrophiles et aux plaquettes.

7) Comparaison des critères hématologiques entre les deux groupes (leucocytes, GNN et plaquettes)

a) Comparaison de moyennes des critères hématologiques

Dans cette partie, nous avons comparé les résultats des analyses hématologiques entre les groupes de veaux bactériémiques et non bactériémiques afin d'identifier des différences qui pourraient permettre, en pratique, d'orienter le clinicien vers le diagnostic de septicémie (**Tableau 20**) :

Tableau 20 : Comparaison des moyennes de la concentration en leucocytes ($10^9/L$), GNN ($.10^9/L$) et plaquettes ($K/\mu L$) entre les veaux bactériémiques et non bactériémiques

Paramètre	Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyenne ($\mu' - \mu$)
Leucocytes ($10^9/L$)	Non	0,1942	-4,273 +/- 3,279
GNN ($.10^9/L$)	Oui (*)	0,0159	-3,035 +/- 1,247
Plaquettes ($K/\mu L$)	Oui (****)	<0,0001	-355,6 +/- 44,55

D'après le tableau précédent, il n'existe pas de différence significative de concentration des globules blancs dans le sang entre des individus bactériémiques et non bactériémiques. Cependant, il existe une différence significative entre le nombre moyen de GNN et de plaquettes entre les deux groupes. La répartition graphique des valeurs de concentration sanguine en GNN et en plaquettes sont présentées dans les **Figures 11 et 12**.

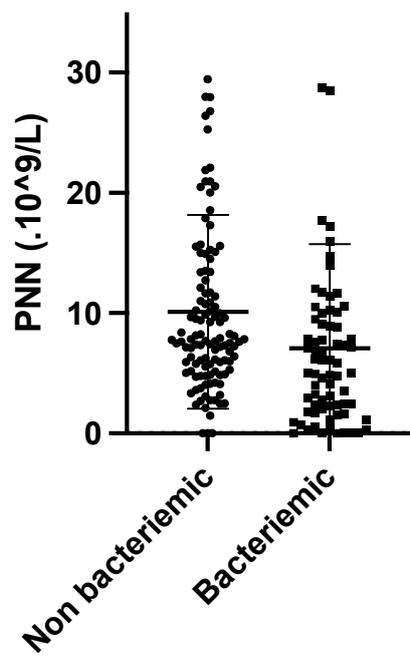


Figure 11 : Répartition des valeurs de concentration sanguine en GNN ($\cdot 10^9/L$) entre les deux groupes

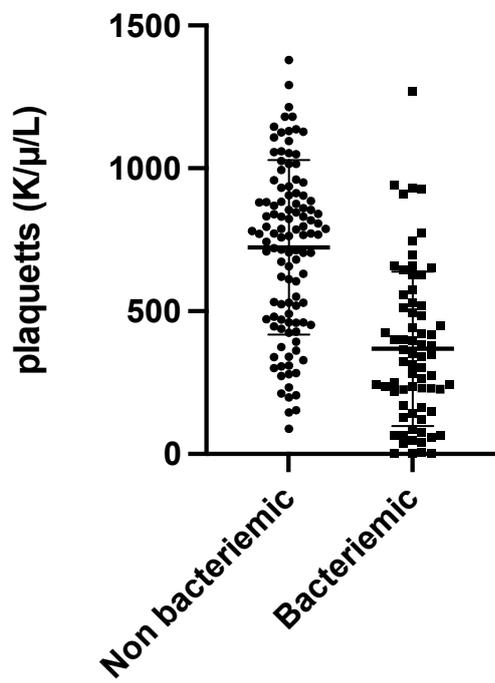


Figure 12 : Répartition des valeurs de concentration sanguine en plaquettes (K/ μ L) entre les deux groupes

b) Nouveaux seuils des paramètres hématologiques

Nous avons tracé la courbe ROC de la concentration en GNN ainsi que celle des plaquettes. Voici les résultats (**Tableau 21**) :

Tableau 21 : Résultats obtenus après tracé de la courbe ROC de la concentration en GNN et en plaquettes et calcul du seuil optimal

Paramètre	ASC	Seuil optimal	Se	Sp
GNN ($.10^9/L$)	0,6643	<5,090	0,51	0,77
Plaquettes ($K/\mu L$)	0,8107	<450,5	0,7	0,79

c) Comparaison des groupes à l'aide des nouveaux seuils

Nous avons ensuite appliqué un test exact de Fisher à notre effectif afin d'obtenir le risque relatif associé à la concentration en GNN et en plaquettes dans le sang (**Tableau 22**) :

Tableau 22 : Nombre de veaux présentant chacun des paramètres hématologiques décrits pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux	Veaux non	Différence significative (P-value < 0,05)	RR	P-value
	bactériémiques (N=72)	bactériémiques (N=115)			
GNN < $5,090.10^9 / L$	n=37	n=28	Oui (***)	2	0,0003
PLT < $450,5 K/\mu L$	n=51	n=27	Oui (****)	3,6	<0,0001

Ainsi, un veau hospitalisé présentant une concentration des GNN dans le sang inférieure à $5,09.10^9/L$ aura 2 fois plus de risque d'être bactériémique et un veau présentant une concentration en plaquettes inférieure à $450,5 K/\mu L$ aura 3,6 fois plus de risque d'être bactériémique.

8) Comparaison des agents pathogènes retrouvés dans les fèces avec le résultat de l'hémoculture (CalfScour®)

Dans cette partie, les résultats obtenus lors de la recherche des agents pathogènes présents dans les fèces sont présentés. Au total, n=160 veaux ont reçu ce test. Parmi ces derniers, n= 96 tests se sont avérés positifs et n= 64 sont négatifs. Ainsi, 60% des tests réalisés ont donné un résultat positif. Voici le tableau récapitulatif des germes identifiés par ce moyen sur l'ensemble des veaux testés (**Tableau 23**) :

Tableau 23 : Proportion des agents infectieux fécaux mis en évidence par le test sérologique rapide sur l'ensemble des veaux hospitalisés

	Germes	n	parité
Germes uniques	<i>Cryptosporidies</i>	39	41%
	<i>E. coli CS31A</i>	17	18%
	<i>E. coli K99 / F51</i>	14	15%
	<i>Rotavirus</i>	14	15%
	<i>Coronavirus</i>	1	1%
Multi Germes	<i>Crypto / Rota</i>	4	4%
	<i>CS31A / Rota</i>	2	2%
	<i>F5 / Rota</i>	2	2%
	<i>CS31A / F5</i>	1	1%
	<i>CS31A / Cypto / Rota</i>	1	1%
	<i>Corona / Cypto</i>	1	1%

Nous allons maintenant décrire les germes fécaux retrouvés en fonction du statut bactériémique de l'animal.

Pour les veaux non bactériémiques, l'effectif testé est de n=102, pour n=68 résultats positifs, soit 67% de veaux positifs à la recherche d'un entéropathogène fécal.

Pour les veaux bactériémiques, l'effectif testé est de n=58, pour n=26 résultats positifs, soit 45% de veaux positifs à au moins un agent.

Voici la répartition des germes (**Tableau 24**) :

Tableau 24 : Comparaison des résultats obtenus par le test rapide d'identification des agents de la diarrhée entre les deux groupes

	Germes	Groupe non bactériémique	Groupe bactériémique
Germes uniques	<i>Cryptosporidies</i>	33 (49%)	6 (23%)
	<i>E.coli CS31A</i>	7 (10%)	10 (38%)
	<i>E.col K99 / F5</i>	9 (13%)	3 (12%)
	<i>Rotavirus</i>	8 (12%)	5 (19%)
	<i>Coronavirus</i>	2 (3%)	0
Multi Germes	<i>Crypto / Rota</i>	3 (4%)	1 (4%)
	<i>CS31A / Rota</i>	2 (3%)	0
	<i>F5 / Rota</i>	2 (3%)	0
	<i>CS31A / Cypto / Rota</i>	1 (1%)	0
	<i>Corona / Crypto</i>	1 (1%)	0
	<i>CS31A / F5</i>	0	1 (4%)

On remarque que la principale différence se trouve dans le germe dominant. Les germes majoritairement identifiés dans les fèces pour le groupe de veaux non bactériémiques sont les *cryptosporidies* (la moitié) alors que chez les veaux bactériémiques ce sont les *E. coli CS31A* (près de 40%).

9) Relation entre la concentration en protéines sériques et le résultat de l'hémoculture

Nous nous sommes intéressés à un dernier critère numérique qui est la concentration en protéines sériques dans le sang des veaux et qui sera mis en lien plus tard en discussion avec le transfert d'immunité passif (TIP) des veaux.

a) Comparaison de moyennes de taux de PT (protéines totales)

A l'aide d'un test de Student, nous avons comparé cette concentration entre les deux groupes (Tableau 25) :

Tableau 25 : Comparaison des moyennes de la concentration sanguine en protéines totales (g/L) entre les veaux bactériémiques et non bactériémiques

Paramètre	Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyennes ($\mu' - \mu$)
PT (g/L)	Oui (***)	0,0002	-8,359 +/- 2,210

D'après le tableau précédent, il existe une différence significative entre le taux moyen de protéines totale dans le sang des individus bactériémiques et non bactériémiques (Figure 14) :

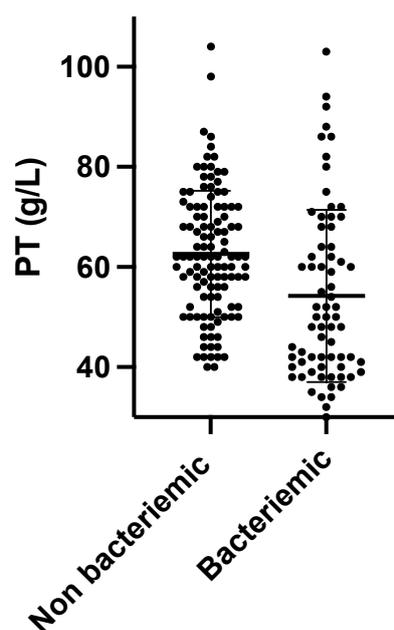


Figure 13 : Répartition des valeurs de concentration sanguine en protéines totales (g/L) entre les deux groupes

b) Nouveau seuil de la concentration en PT

Les résultats sont présentés dans le **Tableau 26** :

Tableau 26 : Résultats obtenus après tracé de la courbe ROC de la concentration en protéines sériques et calcul du seuil optimal

Paramètres	ASC	Seuil optimal	Se	Sp
PT (g/L)	0,6808	<55,5	0,6	0,73

c) Comparaison des groupes à l'aide du nouveau seuil

Nous avons ensuite appliqué un test exact de Fisher à notre effectif afin d'obtenir le risque relatif associé à la concentration en protéines totales dans le sang (**Tableau 27**) :

Tableau 27 : Nombre de veaux présentant une concentration en PT dans le sang < 55,5 g/L pour chacun des groupes

Paramètre	Veaux bactériémiques (N=70)	Veaux non bactériémiques (N=113)	Différence significative (P-value < 0,05)	RR	P-value
PT < 55,5 g/L	n=44	n=33	Oui (****)	2,3	< 0,0001

Donc un veau hospitalisé présentant une concentration des protéines sériques inférieure à 55,5 g/L aura 2,3 fois plus de risque d'être bactériémique.

10) Relation entre la survie des veaux et les résultats de l'hémoculture

Pour commencer, nous avons distingué trois possibilités quant à l'évolution des veaux : mortalité durant l'hospitalisation, mortalité dans les 15 jours suivant l'hospitalisation, et survie au-delà de 15 jours post hospitalisation.

a) Pronostic global des veaux

Sur l'ensemble des veaux pour lesquels nous avons eu accès à l'information (n=168), voici l'évolution clinique et l'issue (**Tableau 28**) :

Tableau 28 : Répartition de l'évolution des veaux (mortalité/survie) de l'étude

Évolution	n	Proportion (%)
Survie à J+15	103	61
Mortalité globale (entre J0 et J+15)	65	39
Mortalité durant hospitalisation (J0)	27	16
Mortalité entre J+1 et J+15	38	23

Dans cette étude, 61% des veaux hospitalisés ont survécu au moins 15 jours après l'hospitalisation contre 39% de morts entre l'hospitalisation et 15 jours post hospitalisation. Parmi les veaux morts, 42% sont morts durant l'hospitalisation (27/65).

b) Évaluation de la survie des veaux au sein des deux groupes

Voici les résultats de l'évolution des veaux en fonction de leur statut bactériémique (**Tableau 29**) :

Tableau 29 : Répartition de l'évolution des veaux (mortalité/survie) en fonction de leur statut bactériémique

Évolution	Veaux non bactériémiques (N=101)	Veaux bactériémiques (N=67)
Survie à J+15	82 (81%)	21 (31%)
Mortalité globale (entre J0 et J+15)	19 (19%)	46 (69%)
Mortalité en hospitalisation (J0)	6 (6%)	21 (31%)
Mortalité entre J+1 et J+15	13 (13%)	25 (38%)

Nous avons ensuite évalué statistiquement le taux de survie global (de J0 à J+15) des veaux en fonction de leur statut bactériémique, afin d'établir un pronostic pour les veaux bactériémiques. Voici les résultats (**Tableau 30**) :

Tableau 30 : Nombre de veaux ayant survécu ou non dans les 15 jours suivant l'hospitalisation en fonction de leur statut bactériémique

Paramètre	Mortalité entre J0 et J15	Survie à J+15	Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	RR
Veaux bactériémiques	n=46	n=21	Oui (****)	<0,0001	3,7
Veaux non bactériémiques	n=19	n=82			

D'après les résultats précédents, un veau bactériémique a 3,7 fois plus de risque de mourir dans les 15 jours qui suivent l'hospitalisation qu'un veau non bactériémique.

11) Bilan des résultats :

Cette dernière partie nous permet de faire la synthèse des paramètres retenus comme significativement différents entre les deux groupes. (**Tableaux 31 et 32**)

Tableau 31 : Bilan des seuils de détection des valeurs biologiques continues étudiées, associés à leurs sensibilité et spécificité

Paramètres	Seuil de détection	Se	Sp
Âge	< 4,5 jours	0,76	0,74
Na ⁺	> 136,5 mmol/L	0,71	0,65
Plaquettes (PLT)	< 450,5 K/ μ L	0,7	0,79
L-lactatémie	> 2,65 mmol/L	0,69	0,73
Glycémie	< 56,5 mg/dL	0,67	0,73
Excès de base (EB)	> -8,9 mmol/L	0,67	0,71
Trou Anionique (TA)	< 21,5 mmol//	0,64	0,65
PT	< 55,5 g/L	0,6	0,73
Fréquence respiratoire	> 39,5 mpm	0,56	0,65
GNN	< 5,09.10 ⁹ mmol/L	0,51	0,77

Tableau 32 : Bilan des résultats obtenus pour les paramètres discontinus, associés à leur risque relatif d'apparition

Paramètres	Risque Relatif
Mortalité entre J0 et J15	3,7
PLT < 450,5 K/ μ L	3,6
Âge < 4,5 jours	3,5
L-lactatémie > 2,65 mmol/L	3
Glycémie < 56,5 mg/dL	2,7
EB > -8,9 mmol/L	2,6
Na ⁺ > 136,5 mmol/L	2,5
Diagnostic initial de septicémie	2,5
PT < 55,5 g/L	2,3
Présence d'affection secondaire	2,1
TA < 21,5 mmol/L	2
GNN < 5,09.10 ⁹	2
Disparition du réflexe de succion	1,8
FR > 39,5 mpm	1,7

IV- Discussion

1) Limites de l'étude

a) Conditions de réalisation du protocole

Le protocole appliqué à chaque nouvelle inclusion d'un veau était très technique et très chronophage (en moyenne entre deux et trois heures étaient nécessaires entre l'arrivée du veau et la collecte numérique des données). Étant constitué de multiples étapes et de nombreux prélèvements de natures différentes, le risque d'omettre un prélèvement, une analyse ou encore l'oubli de certaines informations était grand. Pour ces raisons, l'effectif total des veaux pour chaque type de donnée ou d'analyse n'est pas toujours atteint, et il est souvent légèrement en deçà.

Deux prélèvements sont plus spécifiquement difficiles parmi ceux qui étaient demandés :

- le prélèvement sanguin dans d'excellentes conditions d'asepsie pour l'hémoculture est une étape qui demande une technicité et une grande rigueur ; dans notre étude, 28% des hémocultures ont été considérées comme contaminées *a posteriori*.

- le prélèvement urinaire en vue de l'analyse de l'activité catalasique urinaire (test Uriscreen®) dont les résultats ne peuvent être correctement interprétés car les prélèvements n'ont pas été réalisés de façon homogène. Tout d'abord l'effectif de veaux prélevés est bien inférieur au nombre total de cas ($n=112$ pour $N_{\text{tot}}=188$ veaux recrutés). De plus, les méthodes de prélèvement varient d'un veau à l'autre avec à peu près la moitié des prélèvements réalisés par cystocentèse et l'autre par miction spontanée. Lorsque l'urine a été collectée par miction spontanée, une contamination bactérienne lors du passage dans le tractus urinaire bas est possible et peut fausser le résultat du test. De plus, quelques prélèvements ont été réalisés en cours de fluidothérapie, et non avant, soit par oubli initial, soit car la déshydratation de l'animal à l'admission était trop marquée pour que cela soit possible.

c) Source de variabilité des résultats

Malgré un protocole standardisé, la multiplicité des sites d'investigation avec quatre cliniques différentes impliquées dans cette étude a multiplié les intervenants et donc les possibles biais ; notamment pour l'examen clinique des veaux qui est en majorité qualitatif et donc très fortement dépendant de l'opérateur.

2) Résultats

a) Effectif

L'effectif à atteindre en début de projet était de 200 cas. Au total, ce sont les données de 188 veaux qui sont disponibles, soit 94% de l'objectif initial. C'est un résultat très satisfaisant, sachant que le projet a commencé plus tardivement que prévu (en février 2020 alors qu'il était supposé commencer en décembre 2019, soit avec trois mois de retard).

En plus des données collectées sur des cas présentés en consultation, nous avons décidé en fin d'étude de prélever 20 veaux sains dans deux sites associés à l'étude (Argentonnay, Deux-Sèvres et Saint Flour, Cantal) et d'appliquer à ces veaux, le même protocole afin de créer une référence de veaux sains pour les multiples mesures qui ont été réalisées. Cependant, comme les prélèvements ont été réalisés dans les élevages et non en salle d'hospitalisation, les conditions techniques n'étaient pas les mêmes. C'est notamment le cas pour l'hémoculture car les conditions de stérilité sont dégradées, ce qui semble plus fréquemment conduire à la contamination du prélèvement. Avant interprétation de ces données, en particulier pour les veaux sains, il sera nécessaire de confronter les données obtenues, à celles publiées dans la littérature en réalisant une recherche bibliographique approfondie

b) Origine étiologique de la septicémie

Les résultats de notre étude, concernant l'identité des germes isolés, sont similaires à ceux déjà publiés par d'autres auteurs : des entérobactéries à Gram négatif sont en proportion majoritaire (>70%), et d'autres germes à pouvoir bactériémique sont plutôt minoritaires comme *Klebsiella* spp, *Streptococcus* spp, ou *Clostridium* spp, pour ne citer que les principaux.

Quant à l'origine de la bactériémie, elle peut être reliée aux motifs de la consultation qui est majoritairement une affection digestive (> 80%), notamment une diarrhée survenue dans la période néonatale. Cependant, si nous nous basons sur les résultats des tests rapides à partir des fèces, et le lien avec la septicémie (Partie expérimentale-II-7) aucun profil type n'est identifié. En effet, parmi les veaux bactériémiques, nous retrouvons tous les agents étiologiques de diarrhée, y compris des virus, des cryptosporidies et *E. coli* F5 au pouvoir bactériémique non démontré. Cependant, ces agents ne se retrouvent pas dans les mêmes proportions en fonction du statut bactériémique du veau :

→ Veaux bactériémiques : une majorité d'entre eux sont porteurs d'*E. coli* CS31A (dont le pouvoir bactériémique est démontré) à hauteur de 40%, une proportion conséquente de cryptosporidies (25%), et les virus (25%) et, en proportion minime *E. coli* F5 (10%).

→ Veaux non bactériémiques : une majorité de cryptosporidies avec plus de 50% des veaux, les virus (25%), *E. coli* F5 (15%) et enfin *E. coli* CS31A (10%) en moindre proportion.

Le seul lien que nous pouvons établir aujourd'hui, qui n'est certes que qualitatif, est une présence majoritaire de *E. coli* CS31A chez les veaux bactériémiques, alors que sa fréquence est nettement plus faible chez les veaux non bactériémiques. Cela indique que la présence d'*E. coli* CS31A dans les fèces pourrait être un facteur de risque de septicémie.

Le séquençage génomique des bactéries *E. coli* isolées dans l'étude est en cours. Cela devrait nous permettre de mettre en évidence des facteurs de virulence. Ces résultats pourraient nous permettre, à terme, de dresser un profil génétique des bactéries retrouvées lors de septicémie chez le veau dans la période néonatale, et ainsi de pouvoir en comprendre l'origine. Aujourd'hui, nous ne sommes toujours pas en mesure de savoir si, lors de bactériémie consécutive à une diarrhée, le germe retrouvé dans le sang a une origine digestive, voire intestinale, et s'il est présent dans les fèces.

c) Aide au diagnostic de la septicémie

Comme indiqué dans les résultats, la majorité des veaux suspectés d'être septicémiques au moment de l'examen clinique sont effectivement bactériémiques. Cependant, moins de la moitié (48%) des veaux bactériémiques ont effectivement été identifiés comme tels. De plus, ce résultat est à rapprocher du fait que certains veaux sains, qui ne sont pas présentés dans l'étude, mais qui ont été prélevés pour une étude réalisée *a posteriori*, sont porteurs eux aussi d'une bactérie *E. coli* dans le sang. Ainsi, la question se pose de savoir s'il existe des bactériémies sans symptôme ou encore si la contamination de l'échantillon de sang par une bactérie de ce type est possible au moment du prélèvement. Pour y répondre, il faudrait pouvoir prélever en milieu propre (au cours d'une hospitalisation), un large panel de veaux sains, c'est à dire avec un examen clinique et paraclinique sans altération, afin de pouvoir conclure sur la prévalence de la bactériémie non symptomatique (donc non septicémique) chez le veau en période néonatale. On pourrait alors évaluer la fréquence de la contamination de l'échantillon de sang réalisé dans les mêmes conditions que celles de l'étude.

Cette étude nous a permis de confirmer qu'un autre diagnostic clinique était très spécifique, celui de la gastroentérite paralysante (GEP). En effet, parmi les veaux diagnostiqués avec une GEP, seul 7% des veaux sont bactériémiques. On peut donc aujourd'hui, à l'aide d'un examen clinique et paraclinique, s'assurer à 93% qu'un veau diagnostiqué avec une GEP n'a pas de septicémie au moment de l'examen du vétérinaire. Cette information est à prendre en compte pour la prise en charge thérapeutique, et notamment pour le choix et les modalités de l'antibiothérapie.

d) Facteurs de risque de la septicémie liés à l'animal

Dans cette étude, les deux principaux facteurs de risque de la septicémie décrits dans la littérature ont été étudiés : il s'agit de l'âge et de la qualité du transfert de l'immunité passif. Pour faciliter l'interprétation des résultats, nous associerons la concentration des protéines totales du sang à la qualité du transfert colostral pour tous les veaux de notre étude. Une correction pourrait être apportée à la valeur mesurée comme cela a été décrit pour les veaux de race laitière.

Concernant l'âge, les références publiées (Garcia et al. 2021) indiquent que plus le veau est jeune, et plus le risque de sepsis est élevé. Ce postulat semble être validé dans notre étude également car les veaux bactériémiques sont en moyenne 4 jours plus jeunes que les veaux non bactériémiques. On peut même affirmer qu'un veau de moins de 4,5 jours, à symptômes identiques, aura une septicémie avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 74%, qui sont des valeurs relativement élevées. De plus, seuls 10% des veaux bactériémiques (n=7) de l'étude avaient plus de 8 jours. L'âge faible d'un veau hospitalisé doit donc être pris en compte comme un facteur de risque majeur d'une septicémie. Ce n'est pas une règle absolue ; un veau de plus d'une semaine peut aussi être en sepsis.

Comme indiqué dans la partie bibliographique, le risque accru d'infection dans les premiers jours de vie du veau s'explique par la capacité réduite de leur organisme à se défendre vis-à-vis des infections même banales. Ceci nous conduit à considérer le second facteur de risque mis en avant dans cette étude, qui est le défaut de transfert de l'immunité passif (TIP) normalement permis par le colostrum.

Dans notre étude, nous avons montré que la concentration des protéines sériques totales (PT) des veaux bactériémiques était inférieure à celle des veaux non bactériémiques de près de 8 g/L en moyenne. Cette différence peut s'expliquer de deux manières différentes. Si nous partons du postulat que les PT sont le reflet de la qualité du TIP, alors il est possible d'affirmer que les veaux bactériémiques sont plus souvent en échec de TIP, et qu'il est plus sévère chez eux que chez les veaux non bactériémiques. Autrement dit, la septicémie est à mettre en relation avec le TIP, comme une conséquence d'un mauvais transfert des anticorps colostraux au veau, le rendant ainsi plus sensible aux infections et notamment aux formes compliquées.

Nous pourrions nous demander si l'âge moyen, qui est plus élevé chez les veaux non bactériémiques, pourrait avoir une influence sur la concentration en protéines sériques, et notamment s'il a un lien avec la différence de cette valeur entre les deux groupes. D'après Wilm et al. (2018), la concentration des immunoglobulines G (IgG) décroît dans les 10 premiers jours de vie du veau alors que le taux de protéines total reste inchangé. Ainsi, afin d'aller plus loin dans l'étude du TIP en lien avec la septicémie, nous pourrions regrouper les sérums des veaux de notre étude ayant dix jours au plus, et réaliser une étude de la concentration en IgG par immunodiffusion radiale ou ELISA (Chelack et al. 1993). Une fois ces concentrations connues, il faudrait appliquer la formule de correction obtenue dans l'étude de Wilm ($IgG_{24h\ equivalent} = IgG_n + (n - 1) \times 0.69$, avec n correspondant au nombre de jours de vie) afin d'obtenir la concentration des IgG de tous ces veaux après ingestion du colostrum, et les comparer entre les deux groupes. La limite de cette réflexion est que, dans l'étude citée précédemment, les veaux étudiés étaient des veaux laitiers dont la prise colostrale était standardisée. On ne sait pas aujourd'hui si cette formule est valable pour des veaux de race allaitante en échec de transfert de l'immunité passif.

L'état de déshydratation des veaux devrait aussi être pris en compte car il pourrait expliquer les différences de concentration entre les groupes, à commencer par la valeur des protéines totales. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de l'état de déshydratation entre les veaux des deux groupes, donc cette explication est peu probable, et elle peut *a priori* être exclue. Donc la valeur des PT est sûrement légèrement surévaluée, mais elle l'est de la même manière dans les deux groupes.

Enfin, la moyenne des PT mesurées au réfractomètre pour les veaux bactériémiques est de 54 g/L. Sachant que cette valeur est potentiellement surévaluée par l'état de déshydratation moyen des veaux, la valeur de PT est donc très inférieure aux valeurs de la littérature concernant un TIP correct qui est de 60 g/L (Elitok 2018). On peut donc supposer aujourd'hui, qu'en général, un veau bactériémique est en échec de TIP.

e) Paramètres d'intérêt pour le diagnostic de septicémie

D'après les résultats de notre étude, une partie des paramètres qui avaient été précédemment décrits dans des articles publiés, sont utiles pour le diagnostic de la septicémie. Les paramètres qui reviennent le plus souvent sont : la disparition du réflexe de succion, la tachypnée, l'hyperlactatémie, l'hypoglycémie, la neutropénie, ainsi que la thrombocytopenie.

Cependant, certains paramètres cités de la littérature qui étaient décrits comme des bons indicateurs de la septicémie ne sont pas confirmés ici. En effet, la déshydratation, la congestion des muqueuses (notamment la présence d'un liseré gingival), la variation de la température corporelle (hypo- ou hyperthermie), la variation de fréquence cardiaque (tachy- ou bradycardie) ou encore la variation de la concentration sanguine en leucocytes (leucocytose ou leucopénie), sont des critères qui ne sont pas différents entre les deux groupes de notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'ensemble des veaux inclus étaient des veaux malades, et que ces paramètres pourraient être des indices d'une infection/inflammation marquée à sévère, mais qui ne sont pas spécifiques de la septicémie proprement dite. Auquel cas, la majorité des veaux inclus auraient une modification de ces paramètres, car ils sont malades, mais pas au point de créer des différences significatives de ces valeurs entre les deux groupes.

En revanche, certains paramètres se révèlent être des indicateurs intéressants de la bactériémie alors qu'ils n'ont jamais été décrits comme tels auparavant. En effet, un paramètre ionique ($[Na^+]$) est plus élevé chez les veaux bactériémiques que chez les non bactériémiques, et de moindres modifications des paramètres de l'équilibre acido-basique chez les veaux bactériémiques par comparaison aux non bactériémiques ont été relevées : une natrémie augmentée ($Se=0,71$ et $Sp=0,65$), un excès de base moins diminué ($Se=0,67$ et $Sp=0,71$) et un trou anionique plus faible ($Se=0,64$ et $Sp=0,65$) semblent être des éléments différenciant les deux groupes.

En outre, d'autres paramètres biochimiques sont à l'étude mais les résultats ne sont pas encore disponibles pour figurer dans ce manuscrit. Ces paramètres sont la procalcitonine, les D-dimères et un large panel de 15 cytokines.

f] Survie des veaux septicémiques et facteurs pronostiques

Dans notre étude, 69% des veaux bactériémiques sont morts entre leur admission les 15 jours qui ont suivi leur hospitalisation, contre seulement 19% des veaux non bactériémiques. En regardant de plus près le sous-groupe des veaux morts ; la moitié (n=21) meurt en cours d'hospitalisation et l'autre moitié dans les 15 jours suivants (n=25). Ces chiffres montrent une corrélation certaine entre la septicémie et un mauvais pronostic à relativement court terme. Étant donné les conditions de prise en charge lors de l'hospitalisation, il n'est pas certain que le chiffre de la mortalité des veaux septicémiques puisse baisser drastiquement, à moins d'un changement profond des modalités thérapeutiques. Pour les veaux morts après l'hospitalisation, un suivi clinique et paraclinique régulier, en élevage, des veaux suspectés septicémiques serait nécessaire afin d'identifier les causes de cette mortalité. Les différentes hypothèses sont :

- un défaut d'efficacité de l'antibiothérapie et une récurrence clinique sévère difficilement évitable si le veau ne retourne pas téter par exemple, et chez lequel les troubles électrolytiques et acido-basiques, voire infectieux récidivent, malgré un état clinique satisfaisant à la fin de l'hospitalisation

- un manque d'observance et de soins au retour en élevage pour des veaux qui restent plus fragiles que leurs congénères car, comme décrit précédemment, plus jeunes, avec une moindre protection de l'immunité anticorps, et surtout très affaiblis par la maladie

Après avoir discuté des résultats généraux obtenus dans cette étude, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux critères de SRIS, et comparer ceux établis dans la littérature avec ceux obtenus dans la présente étude.

3) Discussion sur les critères de SRIS et le lien avec la septicémie

Par définition, la septicémie est caractérisée par un état de SRIS associé à une bactériémie. Rappelons que le SRIS est un état clinique d'inflammation généralisée, caractérisé par des constantes biologiques modifiées. Dans notre étude, nous avons décidé de nous baser sur une publication ayant défini quantitativement les critères de SRIS chez le veau (Bonelli et al. 2018). Nous avons choisi de nous baser sur cette étude car elle est la plus récente nous donnant des intervalles de référence pour les critères de SRIS.

En s'appuyant sur ces critères, aucune différence significative entre le groupe de veaux bactériémiques et non bactériémiques n'a été observée. C'est pour cette raison que nous avons, lorsque cela était possible, établi de nouveaux seuils pour plusieurs de ces paramètres, afin qu'ils soient plus sensibles et plus spécifiques pour établir avec une plus grande certitude l'état de sepsis. Nous allons maintenant comparer les résultats obtenus avec ceux précédemment publiés.

En définitive, sur les quatre paramètres définissant le SRIS (température corporelle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et concentration sanguine en leucocytes), seule la fréquence respiratoire est statistiquement différente entre les deux groupes avec une sensibilité de 0,56 et une spécificité de 0,65. Cependant, ces valeurs restent basses donc la tachypnée ne suffit pas à elle seule à diagnostiquer les veaux septicémiques.

En conclusion, Les critères de SRIS établis dans une référence publiée ne semblent ni sensibles, ni spécifiques de la septicémie dans de notre étude car trois sur quatre de ces paramètres ne sont pas différents entre les deux groupes de veaux.

Perspectives et conclusions

I- Perspectives d'amélioration de l'étude

Rappelons que cette thèse n'est qu'une partie, le début, d'un projet plus vaste. Nous n'avons exploité ici que les données commémoratives, cliniques et paracliniques simples de chaque veau. En effet, cette thèse se voulait pratique et applicable en clinique vétérinaire. Cependant, d'autres analyses sont en attente afin de poursuivre ce projet au-delà. Les différents échantillons prélevés et congelés attendent d'être soumis à de nouveaux dosages biochimiques. Ces nouveaux dosages devraient être réalisés à l'ENVT prochainement, une fois que tous les échantillons auront été répertoriés sur site. Ainsi, il reste des données à acquérir et d'autres à exploiter afin d'affiner encore ces recherches. Les pistes en cours d'étude sont :

- les résultats du séquençage des souches d'*E. coli* isolées après hémoculture afin de savoir s'il est possible de trouver un (des) facteur(s) commun(s) à ces germes à pouvoir septicémique
- les analyses biochimiques d'autres paramètres potentiellement d'intérêt d'après les études précédemment publiées ; tels que la procalcitonine, les D-dimères et les cytokines, qui pourraient permettre de découvrir de nouveaux paramètres d'intérêt pour le diagnostic et le pronostic de cette affection.
- l'exploitation des données sur les veaux sains. Celle-ci pourraient nous aider à discriminer les bactériémies dites non symptomatiques des vraies septicémies. `
- l'exploitation des données d'élevage afin de dresser, si cela est possible, un profil des situations à risque de survenue de la septicémie

Il faut savoir que même en médecine humaine, la septicémie néonatale reste une maladie d'attention majeure car fréquente, au diagnostic difficile et associée à un taux de mortalité infantile élevé (Wang et al. 2013). Pour cela, un certain nombre de recherches dans le cadre du diagnostic de la septicémie du nouveau-né ont été réalisées chez l'homme.

Dans le cadre du diagnostic étiologique, de nouvelles méthodes à l'échelle moléculaire sont à l'œuvre afin de réduire les délais d'obtention des résultats et de maximiser la spécificité et la sensibilité des tests par rapport à l'hémoculture. Ces techniques de laboratoires sont : la spectrométrie de masse, l'hybridation de l'ADN, les puces à ADN ou encore des tests rapides basés sur la PCR (Marco 2017). Sur les techniques citées précédemment, deux sont disponibles en médecine vétérinaire dans le cadre de l'identification de germes : la spectrométrie de masse et la PCR. En médecine vétérinaire, la spectrométrie de masse est utilisée plus communément dans le cadre du diagnostic étiologique des mammites cliniques sévères. Cependant, une étude similaire à la nôtre pourrait être menée en comparant les résultats de l'hémocultures obtenus avec ceux obtenus par spectrométrie de masse, et permettrait alors de traiter tous les germes en même temps dans un délai moindre. Pour l'utilisation de tests PCR, cela nécessiterait que l'ensemble des germes ayant un pouvoir septicémique aient été référencés afin d'être certains de les détecter. Or, à l'heure actuelle, la PCR en médecine vétérinaire est réservée aux laboratoires d'analyses dans le cadre du diagnostic de quelques maladies bien définies (BVD, Paratuberculose, etc).

Plus récemment, dans le cadre du diagnostic de l'état de choc, notamment du choc septique, un protocole échographique afin de trouver rapidement la source de l'infection a été appliqué en médecine humaine (Sweeney et al. 2021). Cette étude se conclut sur le fait que l'étude échographique multi-organes, d'après le protocole présenté, aide au diagnostic et à la gestion de la septicémie mais qu'il ne peut en aucun cas être séparé d'un examen clinique complet et des analyses de laboratoire. Étant donné qu'un certain nombre de cliniques vétérinaires sont aujourd'hui équipées d'un échographe, nous pourrions imaginer une étude similaire, avec analyse échographique systématique du veau hospitalisé selon le modèle de médecine humaine, en comparant les images obtenues chez les veaux bactériémiques et non bactériémiques (après confirmation par hémoculture). Ainsi, nous pourrions peut-être, à terme, trouver des différences de morphologies organiques entre les deux groupes, ou encore mettre en évidence des signes annonciateurs de choc.

II- Conclusions de l'étude

En définitive, la septicémie reste une maladie dont la définition est facile mais dont le diagnostic clinique reste compliqué à établir. Différents signes permettent de la suspecter, mais le recours aux examens de laboratoire est indispensable. En effet, une septicémie est la combinaison d'une bactériémie produisant un état clinique inflammatoire généralisé. Cependant, cette étude montre une nouvelle fois que tous les veaux bactériémiques ne sont pas dans un état clinique bien caractérisé, même si tous étaient malades puisque présentés en consultation, et qu'à l'inverse, beaucoup de veaux avec un état clinique dégradé à très dégradé ne sont pas pour autant bactériémiques. Ceci nous conduit à redéfinir légèrement l'objectif de cette étude qui n'est plus d'établir un diagnostic de la septicémie à proprement parler, mais d'évaluer les risques de survenue d'un sepsis chez un veau malade.

Un objectif secondaire de cette étude est l'utilisation raisonnée des antibiotiques en médecine néonatale des veaux. La question qui se pose est de savoir si le veau examiné est à risque de développer un sepsis ou non, et ainsi d'adapter la prise en charge et le traitement.

En conclusion de cette étude, nous avons affiné le profil clinique et paraclinique du veau septicémique ou à risque de sepsis, mais il n'a pas été possible d'identifier un critère diagnostique sensible et spécifique de cette situation infectieuse. Plusieurs des critères enregistrés possèdent des performances qui sont satisfaisantes, mais insuffisantes pour qu'ils soient utilisés seuls et indépendamment les uns des autres. Une meilleure définition des cas passera par l'utilisation combinée de plusieurs critères qui pourront être choisis en fonction de leurs performances mais aussi de la facilité à les produire ou les obtenir (coût, équipement nécessaire, rapidité d'obtention, ...).

Bibliographie

ALDRIDGE, B. M., GARRY, F. B. et ADAMS, R., 1993a. Neonatal septicemia in calves: 25 cases (1985-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 novembre 1993. Vol. 203, n° 9, pp. 1324-1329.

BONELLI, F., MEUCCI, V., DIVERS, T. J., BOCCARDO, A., PRAVETTONI, D., MEYLAN, M., BELLOLI, A. G. et SGORBINI, M., 2018. Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome. *The Veterinary Journal* [en ligne]. 1 avril 2018. Vol. 234, pp. 61-65. [Consulté le 30 septembre 2020]. DOI 10.1016/j.tvjl.2018.02.003. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023318300340>

CHELACK, B, MORLEY, P et HAINES, D, 1993. Evaluation of methods for dehydration of bovine colostrum for total replacement of normal colostrum in calves. *The Canadian veterinary journal. La revue vétérinaire canadienne*. 1 juillet 1993. Vol. 34, pp. 407-12.

D'AQUILA, P, GIACCONI, R, MALAVOLTA, M, PIACENZA, F, BÜRKLE, A, VILLANUEVA, M M, DOLLÉ, M E. T., JANSEN, E, GRUNE, T, GONOS, E S., FRANCESCHI, C, CAPRI, M, GRUBECK-LOEBENSTEIN, B, SIKORA, E, TOUSSAINT, O, DEBACQ-CHAINIAUX, F, HERVONEN, A, HURME, M, SLAGBOOM, P. E, SCHÖN, C, BERNHARDT, J, BREUSING, N, PASSARINO, G, PROVINCIALI, M et BELLIZZI, D, 2021. Microbiome in Blood Samples From the General Population Recruited in the MARK-AGE Project: A Pilot Study. *Frontiers in Microbiology* [en ligne]. 2021. Vol. 12. [Consulté le 1 novembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.707515>

DESQUILBET, L L., 2020. *Tutoriel sur les courbes ROC et leur création grâce au site Internet easyROC* [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2022]. Disponible à l'adresse : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02870055>

ELITOK, B, 2018. Indicators of passive immunity failure in neonatal calves. *Oncology Research and Reviews* [en ligne]. 2018. Vol. 1, n° 3. [Consulté le 19 octobre 2022]. DOI 10.15761/ORR.1000113. Disponible à l'adresse : <https://www.oatext.com/indicators-of-passive-immunity-failure-in-neonatal-calves.php>

FECTEAU, G, VAN METRE, D C, PARÉ, J, SMITH, B P, HIGGINS, R, HOLMBERG, C A, JANG, S et GUTERBOCK, W, 1997. Bacteriological culture of blood from critically ill neonatal calves. *The Canadian Veterinary Journal* [en ligne]. février 1997. Vol. 38, n° 2, pp. 95-100. [Consulté le 2 décembre 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576528/>

FECTEAU, G, FAIRBROTHER, J M., HIGGINS, R, VAN METRE, D, C., PARÉ, J, SMITH, B P., HOLMBERG, C A. et JANG, S, 2001. Virulence factors in *Escherichia coli* isolated from the blood of bacteremic neonatal calves. *Veterinary Microbiology* [en ligne]. 12 février 2001. Vol. 78, n° 3, pp. 241-249. [Consulté le 1 novembre 2021]. DOI 10.1016/S0378-1135(00)00299-6. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113500002996>

FECTEAU, G, SMITH, B P. et GEORGE, L W., 2009. Septicemia and meningitis in the newborn calf. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*. mars 2009. Vol. 25, n° 1, pp. 195-208, vii- viii. DOI 10.1016/j.cvfa.2008.10.004.

- GARCIA, J, PEMPEK, J, HENGY, M, HINDS, A, DIAZ-CAMPOS, D et HABING, G, 2021. Prevalence and predictors of bacteremia in dairy calves with diarrhea. *Journal of Dairy Science* [en ligne]. 14 octobre 2021. [Consulté le 1 novembre 2021]. DOI 10.3168/jds.2020-19819. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030221009516>
- HARIHARAN, H, BRYENTON, J, ST. ONGE, J et HEANEY, S, 1992. Blood cultures from calves and foals. *The Canadian Veterinary Journal* [en ligne]. janvier 1992. Vol. 33, n° 1, pp. 56-57. [Consulté le 2 décembre 2020]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1481180/>
- HERRY, V, HERMAN, N et SCHELCHER, F, 2018 . septicémie du veau nouveau-né : . Vol. 10, pp. 10.
- HIRASAWA, H, ODA, S et NAKAMURA, M, 2009. Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. *World Journal of Gastroenterology : WJG* [en ligne]. 7 septembre 2009. Vol. 15, n° 33, pp. 4132-4136. [Consulté le 29 septembre 2020]. DOI 10.3748/wjg.15.4132. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2738808/>
- KOLENDA, R, BURDUKIEWICZ, M et SCHIERACK, P, 2015. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology of pathogenic *Escherichia coli* of calves and the role of calves as reservoirs for human pathogenic *E. coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2015. Vol. 5, pp. 23. DOI 10.3389/fcimb.2015.00023.
La septicémie du veau: moins d'inconnues, 2004. *Dialnet* [en ligne]. [Consulté le 22 septembre 2021]. Disponible à l'adresse : <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3553139>
- LELI, C, CENCI, E, CARDACCIA, A, MORETTI, A, D'ALÒ, F, PAGLIOCHINI, BARCACCIA, M, FARINELLI, S, VENTO, S, BISTONI, F et MENCACCI, A, 2013. Rapid identification of bacterial and fungal pathogens from positive blood cultures by MALDI-TOF MS. *International Journal of Medical Microbiology* [en ligne]. 1 mai 2013. Vol. 303, n° 4, pp. 205-209. [Consulté le 29 septembre 2020]. DOI 10.1016/j.ijmm.2013.03.002. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422113000441>
- LOFSTEDT, J., DOHOO, I. R. et DUIZER, G., 1999. Model to predict septicemia in diarrheic calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. avril 1999. Vol. 13, n° 2, pp. 81-88. DOI 10.1892/0891-6640(1999)013<0081:mtpsid>2.3.co;2.
- MARCO, F, 2017. Molecular methods for septicemia diagnosis. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica*. novembre 2017. Vol. 35, n° 9, pp. 586-592. DOI 10.1016/j.eimc.2017.03.002.
- MILLEMANN, Y, BELBIS, G, ASSIÉ, S et MAILLARD, R, 2014. Usage raisonné des antibiotiques chez les bovins : indications, quand ne pas traiter ? Prudent use of antibiotics in cattle: indications, when not to treat? *Point Veterinaire*. 1 janvier 2014. Vol. 45, pp. 44-49.
- PREYRA, I et WORSTER, A, 2003. Hypoglycemia in bacterial septicemia. *Canadian Journal of Emergency Medicine* [en ligne]. juillet 2003. Vol. 5, n° 4, pp. 268-270. [Consulté le 29 septembre 2020]. DOI 10.1017/S1481803500008484. Disponible à l'adresse : <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-emergency-medicine/article/hypoglycemia-in-bacterial-septicemia/17767142DC5ABD5946FDE41D56FA7C61>

RABOISSON, D., CLÉMENT, J., QUENEY, N., LEBRETON, P. et SCHELCHER, F., 2010. Detection of Bacteriuria and Bacteremia in Newborn Calves by a Catalase-Based Urine Test. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [en ligne]. 2010. Vol. 24, n° 6, pp. 1532-1536. [Consulté le 29 septembre 2020]. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0602.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1939-1676.2010.0602.x>

SWEENEY, D, A. et WILEY, B, M., 2021. Integrated Multiorgan Bedside Ultrasound for the Diagnosis and Management of Sepsis and Septic Shock. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [en ligne]. octobre 2021. Vol. 42, n° 05, pp. 641-649. [Consulté le 4 novembre 2022]. DOI 10.1055/s-0041-1733896. Disponible à l'adresse : <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0041-1733896>

TREFZ, F. M., FEIST, M. et LORENZ, I., 2016. Hypoglycaemia in hospitalised neonatal calves: Prevalence, associated conditions and impact on prognosis. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. novembre 2016. Vol. 217, pp. 103-108. DOI 10.1016/j.tvjl.2016.10.001.

WANG, Z-L et YU, J-L, 2013. [Recent progress in the diagnosis of neonatal septicemia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. mars 2013. Vol. 15, n° 3, pp. 236-241.

WERNLY, B, LICHTENAUER, M, HOPPE, U C. et JUNG, C, 2016. Hyperglycemia in septic patients: an essential stress survival response in all, a robust marker for risk stratification in some, to be messed with in none. *Journal of Thoracic Disease* [en ligne]. juillet 2016. Vol. 8, n° 7, pp. E621-E624. [Consulté le 29 septembre 2020]. DOI 10.21037/jtd.2016.05.24. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958822/>

WILM, J, COSTA, J, H. C., NEAVE, H, W., WEARY, D, M. et VON KEYSERLINGK, M A. G., 2018. Technical note: Serum total protein and immunoglobulin G concentrations in neonatal dairy calves over the first 10 days of age. *Journal of Dairy Science*. juillet 2018. Vol. 101, n° 7, pp. 6430-6436. DOI 10.3168/jds.2017-13553.

Annexes

Espèce isolée		Etude 1 (n=29)	Etude 2 = (n=22)
Entérobactéries gram-positives	<i>Escherichia coli</i>	15	11
	<i>Klebsiella pneumonia</i>	4	0
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0
	<i>Klebsiella spp</i>	0	2
	<i>Salmonella dublin</i>	1	1
	<i>Salmonella typhimurium</i>	2	0
	<i>Campylobacter spp.</i>	0	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1
Anaérobies gram-négatives	<i>Bacteroides eggerthii</i>		1
	<i>Bacteroides thetaiomicon</i>		1
	<i>Prevotella bivia</i>		1
Coques gram-positives	<i>Aerococcus viridans</i>	1	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0
	<i>Staphylococcus hycius</i>	1	0
	<i>Staphylococcus simulans</i>	1	0
	<i>Staphylococcus spp.</i>	0	1
	<i>Streptococcus spp.</i>	0	1
Bacilles gram-positives	<i>Bacillus spp.</i>	2	1
	<i>Listeria spp.</i>	0	0

Annexe 1 : Tableau complet des germes isolés sur hémoculture (Fecteau et al. 1997)

Annexe 2 : Fiche technique des caractéristiques de l'élevage à remplir par le vétérinaire

Caractéristiques de l'élevage		Date d'inclusion :
Numéro Septiveau	Nom de l'élevage : Numéro du veau	Vétérinaire investigateur : Cabinet : RES / ALV / SF / LD

Race :
 Nombre de vêlages / an :
 Répartitions et période(s) de
 vêlages :
 Date de début de la période de vêlages :

 Date de rentrée des vaches en stabulation :

 Date de sortie des vaches au pâturage :

 Type de pâturage ? => type d'herbe ? - fixe/tournant ? – position géographique ?

Bâtiments

Type ? Logettes / aire paillée / aire paillée + Aire d'exercice
 Vêlage en case : OUI systématiquement OUI partiellement NON
 Si oui

- Délai entre la mise en case de vêlage et le vêlage :
- Temps laissé en case après vêlage du couple mère-veau :

Préparation des vaches avant vêlage

Ration des vaches le mois précédant le
 vêlage :

Complémentation des vaches en vitamines et oligo-minéraux : OUI NON

Si oui, nom et composition du complément distribué, quantité,
 durée :

Déroulement des vêlages (en moyenne)

Vêlages difficiles ?
 Par césarienne ?
 Avortements ? Morts-nés ?

Diarrhées néonatales

Prévalence ?

Vaccination des vaches contre les diarrhées néonatales : OUI NON

Si oui, vaccin utilisé :

.....
.....

Dates de vaccination pour les vaches des veaux

inclus :

.....
.....

Mère vaccinée vis-à-vis du BVDV : Non Oui : Nom vaccin :

.....

Date vaccination :

Affections ombilicales

Prévalence ?

Désinfection des nombrils à la naissance : OUI NON

Si oui, nom et protocole utilisé :

.....

Mode de désinfection : Trempage Spray

Fréquence de la désinfection : 1 fois Plusieurs fois :

.....

Colostrum

Modalités de surveillance de la prise colostrale :

.....
.....
.....

Critères d'intervention pour la distribution de colostrum :

.....
.....
.....

Type de colostrum distribué : de la mère (traite)

banque de colostrum : origine des colostrums de l'élevage autre élevage (laitier)

colostrum du commerce (nom :))

Modalités de préparation (reconstitution,

décongélation) :

.....
.....

Modalité de distribution : biberon sondage

Quantité distribuée (en L) :

Antécédents/Récurrentes pathologiques

Parasito ? Viro ? Bactério ?

Annexe 3 : Fiche technique commémoratifs du veau ainsi que son examen clinique à remplir par le vétérinaire

Numéro septiveau	Nom de l'élevage :	Vétérinaire investigateur : Cabinet : RES / ALV / SF / LD :
Date :		

Identification veau

Numéro 10 chiffres : Race :
 Sexe :
 Date de naissance : Âge :
 Poids kg : Ruban Pesée (balance, peson)
 Numéro 10 chiffres mère : Parité mère (primi/multi) :

Conditions de naissance

Lieu de Vêlage : case individuelle en bâtiment parc collectif au champ
 Condition de vêlage : sans aide aide facile (sans vèleuse) aide difficile (vèleuse)
 césarienne (préciser cause) :
 Poids à la naissance : estimé pesé :kg
 <35 kg 35 à 50 kg 50 à 60 kg > 60 kg
 Vitalité à la naissance : vif, debout moins de 2h après la naissance
 mou, difficulté à se lever, debout >2h après la naissance
 ne s'est pas levé > 6 h après la naissance
 Ingestion de colostrum : non observée spontanée
 tétée avec aide biberon sondage
 si administration : quantité :L
 Délai naissance ingestion colostrum <2 h après la naissance 2-6 h après la naissance > 6h après la naissance
 Origine colostrum mère congelé vache laitière
 congelé vache allaitante sachet « colostrum »
 Seconde buvée : <6 h après la naissance >6 h après la naissance
 Ingestion spontanée Administration : quantité (L)

Commémoratifs maladie (individu inclus)

Motif de consultation :
 Date de début des symptômes :
 Nombre veaux nés depuis le début de la période de vêlage :
 Nombre de veaux atteints sur la période de vêlage :
 Nombre de veaux à naître au total sur la période de vêlages :

Evolution

Date de sortie / mort :
 Evolution : Mort en hospitalisation Mort après la sortie d'hospitalisation : délai sortie mort :
 Vivant après 15 jours Vivant après 1 mois Vivant après 6 mois

Examen clinique initial

PT T0 (g/L) : PT (g/L) fin perf + 1h : % Brix T0 : % Brix fin perf + 1h : Uriscreeen : <input type="checkbox"/> Réalisé <input type="checkbox"/> Non Réalisé <input type="checkbox"/> Miction spontanée <input type="checkbox"/> Sondage <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif pH urinaire : Gly Optium (mg/dL) T0 : Gly Optium (mg/dL) fin perf + 1h :	Traitement(s) antérieur(s) : Antibiothérapie : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui AINS : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : molécule Réhydratation orale : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui : Produit : Posologie :
Température rectale :	Déshydratation (%) cf tableau : Dernier repas lacté : <input type="checkbox"/> < 6 h <input type="checkbox"/> 6-12 h <input type="checkbox"/> 12-24 h <input type="checkbox"/> > 24 h
Habitus/conscience/comportement : <input type="checkbox"/> Vif <input type="checkbox"/> Abattu <input type="checkbox"/> Comateux <input type="checkbox"/> Convulsion <input type="checkbox"/> Excitation / hyperesthésie	
Posture/démarche : <input type="checkbox"/> Tient debout seul <input type="checkbox"/> Ataxie (spontanée ou après poussée) <input type="checkbox"/> Décubitus sterno-abdominal <input type="checkbox"/> Décubitus latéral	
Aspect selles (score de diarrhée)	<input type="checkbox"/> 0 : normal (pâteux) <input type="checkbox"/> 1 : semi-formé (pâteux) <input type="checkbox"/> 2 : crémeux <input type="checkbox"/> 3 : liquide <input type="checkbox"/> traces de sang <input type="checkbox"/> sang en quantité marquée <input type="checkbox"/> Mucus <input type="checkbox"/> Méléna <input type="checkbox"/> Fibrine <input type="checkbox"/> Autre : préciser :
Couleur selles	<input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Jaune claire <input type="checkbox"/> Rouge <input type="checkbox"/> Marron <input type="checkbox"/> Noir <input type="checkbox"/> Verdâtre
Abdomen	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Levretté <input type="checkbox"/> Distendu <input type="checkbox"/> Palpation dure / déclenche douleur ou plainte <input type="checkbox"/> Palpation souple
Rumen	<input type="checkbox"/> Normal (flot – à gauche) <input type="checkbox"/> Buveur ruminal (flot + à gauche et sondage)
Caillette	<input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Flot + à droite <input type="checkbox"/> Distendue (sondage / échographie)
Intestin	<input type="checkbox"/> Flot abdominal négatif <input type="checkbox"/> Flot + à droite <input type="checkbox"/> Flot + à gauche
Paupières	<input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Œdémateuse
Globe oculaire	Enophtalmie : mm <input type="checkbox"/> absente <input type="checkbox"/> marqué <input type="checkbox"/> sévère Vaisseaux épiscléaux : <input type="checkbox"/> Normaux <input type="checkbox"/> Hyperémie légère <input type="checkbox"/> Hyperémie sévère
Mouvements œil-paupière	Réflexe palpébral : <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Lent <input type="checkbox"/> Absent Menace (veau de + de 7 jours) : <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminué <input type="checkbox"/> Absent
Réflexe de succion	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Diminué <input type="checkbox"/> Absent
Bouche / mufle	<input type="checkbox"/> Humide et chaude <input type="checkbox"/> Gluante et froide <input type="checkbox"/> Sèche et froide
Muqueuses (bouche, vuve, paupière)	<input type="checkbox"/> Rosées <input type="checkbox"/> Pâles <input type="checkbox"/> Cyanosées <input type="checkbox"/> Pétéchies : Nb, localisation : <input type="checkbox"/> Congestive légère <input type="checkbox"/> Congestion marquée
Extrémités	<input type="checkbox"/> Température normale <input type="checkbox"/> Froide
Auscultation cardiaque	<input type="checkbox"/> Fréquence : bpm <input type="checkbox"/> Arythmie <input type="checkbox"/> Souffle
Examen de la fonction pulmonaire	<input type="checkbox"/> Fréquence : mpm <input type="checkbox"/> Dyspnée <input type="checkbox"/> Auscultation : <input type="checkbox"/> Normale <input type="checkbox"/> Bruits renforcés <input type="checkbox"/> Bruits surajoutés :
Autres infections	<input type="checkbox"/> Omphalite externe <input type="checkbox"/> Omphalo-phlébite <input type="checkbox"/> Omphalo-artérite <input type="checkbox"/> Omphalo-ouraquite <input type="checkbox"/> Arthrite (articulation(s) :) <input type="checkbox"/> Méningite (cellularité LCR par Mallassez) <input type="checkbox"/> Uvéite ou hypopion (œil atteint :))

Test rapide diarrhées néonatales : oui / non Marque :
 Résultat :

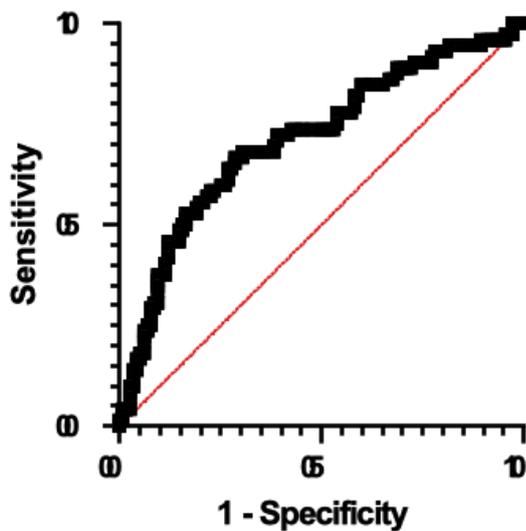
Diagnostic initial : Diarrhée néo natale non différenciée Entérite hémorragique Septicémie
 Acidose métabolique sans déshydratation à TA élevé (GEP) Autre :

Mise en place d'une antibiothérapie systémique pendant la prise en charge : Oui Non
 Spécialité et posologie (si modification par rapport au protocole – Amphoprim 24 mg/kg BID) :

Annexe 4 : Tableau complet et courbes ROC pour les paramètres suivants : pH, EB et TA

Paramètres	Veaux non bactériémiques		Veaux bactériémiques		Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyennes ($\mu' - \mu$)
	Effectif	Moyenne (μ)	Effectif	Moyenne (μ')			
pH sanguin	115	7,180	72	7,241	Non	0,0565	0,05056 +/- 0,02635
Excès de base (EB, mmol/L)	115	-12,19	72	-4,376	Oui (****)	<0,0001	7,809 +/- 1,495
Trou Anionique (TA, mmol/L)	113	22,67	72	19,11	Oui (***)	0,0004	-3,561 +/- 0,9923

Courbe ROC BE

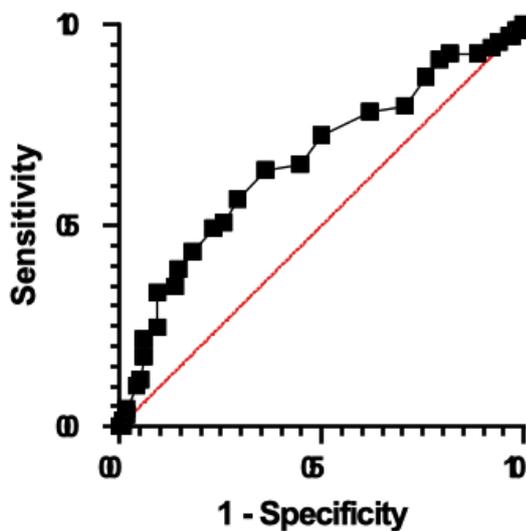


Résultats pour le EB :

ASC = 0,7115
P-value < 0,0001

S_{opt} : EB > -8,9 meq/L
Se=0,67 et Sp=0,71

Courbe ROC TA



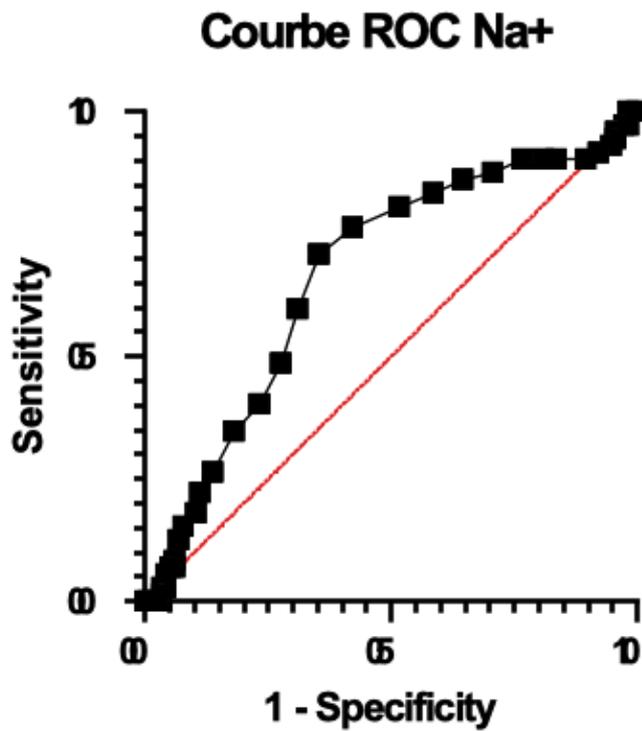
Résultats pour le TA :

ASC = 0,6587
P-value = 0,0003

S_{opt} : TA < 21,5 mmol/L
Se=0,64 et Sp=0,65

Annexe 5 : Tableau complet et courbes ROC pour les paramètres du ionogramme (Na⁺, K⁺ et Cl⁻)

Paramètres	Veaux non bactériémiques		Veaux bactériémiques		Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyennes ($\mu' - \mu$)
	Effectif	Moyenne (μ)	Effectif	Moyenne (μ')			
Na+ (mmol/L)	116	135,1	72	138,2	Oui (**)	0,005	3,101 +/- 1,091
K+ (mmol/L)	116	5,581	72	5,338	Non	0,4642	-0,1435 +/- 0,1957
Cl- (mmol/L)	114	102,1	72	101,8	Non	0,7867	-2,873 +/- 1,060



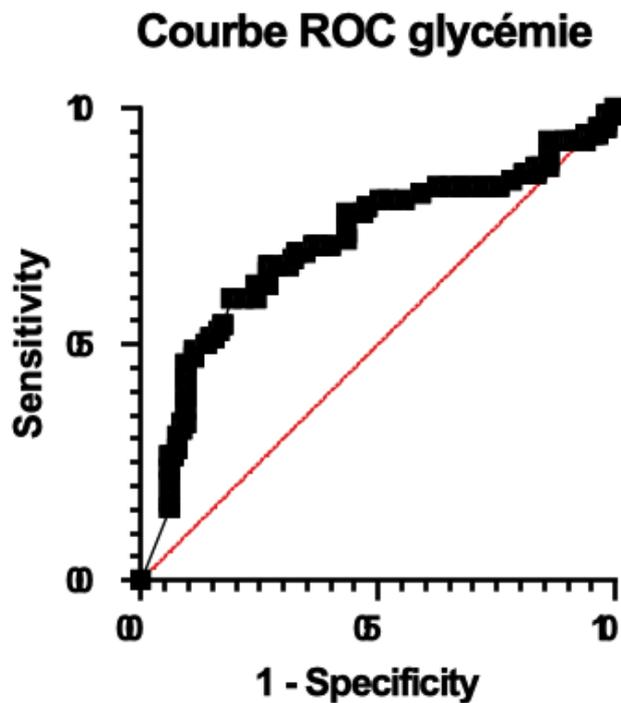
Résultats pour Na⁺ :

ASC = 0,6677
P-value < 0,0001

S_{opt} : [Na⁺] > 136,5 mmol/L
Se=0,71 et Sp=0,65

Annexe 6 : Tableau complet et courbe ROC pour la glycémie

Paramètre	Veaux non bactériémiques		Veaux bactériémiques		Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyenne (μ' - μ)
	Effectif (n)	Moyenne (μ)	Effectif (n')	Moyenne (μ')			
Glycémie (mg/dL)	115	70,70	72	52,15	Oui (****)	<0,0001	-18,55 +/- 4,328



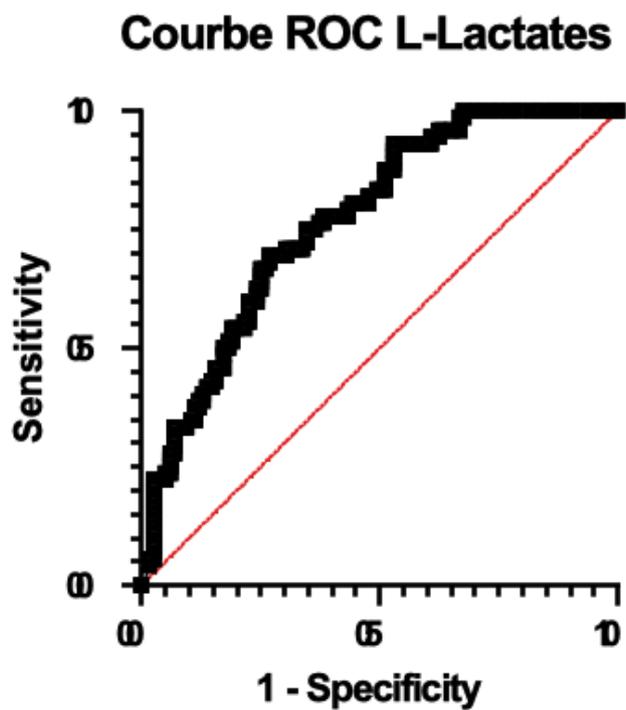
Résultats pour la glycémie :

ASC = 0,709
P-value < 0,0001

S_{opt} : glycémie < 56,5 g/L
Se=0,67 et Sp=0,73

Annexe 7 : Tableau complet et courbe ROC pour la L-lactatémie

Paramètre	Veaux non bactériémiques		Veaux bactériémiques		Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyenne (μ bact. - μ' non bact.)
	Effectif (n)	Moyenne (μ)	Effectif (n')	Moyenne (μ')			
Lactatémie (mmol/L)	115	2,687	72	6,384	Oui (****)	<0,0001	3,697 +/- 0,6795



Résultats pour la L-lactatémie :

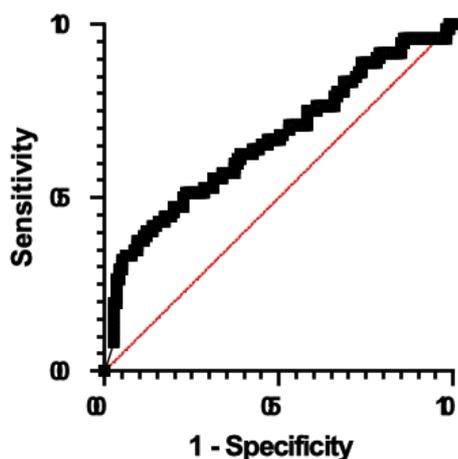
ASC = 0,769
P-value < 0,0001

S_{opt} : lactatémie > 2,65 mmol/L
Se=0,69 et Sp=0,73

Annexe 8 : Tableau complet et courbes ROC pour les paramètres hématologiques (GNN et plaquettes)

Paramètre	Veaux non bactériémiques		Veaux bactériémiques		Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyenne (μ' - μ)
	Effectif	Moyenne (μ)	Effectif	Moyenne (μ')			
GNN ($\cdot 10^9/L$)	115	10,04	72	7,13	Oui (*)	0,0159	-3,035 +/- 1,247
Plaquettes (K/ μ L)	112	723,6	70	368,0	Oui (****)	<0,0001	-355,6 +/- 44,55

Courbe ROC Neutro

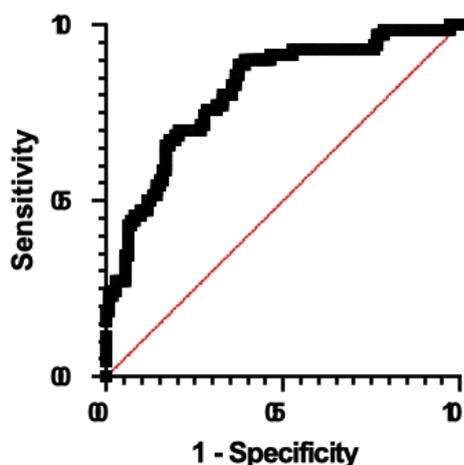


Résultats pour les PNN :

ASC = 0,6643
P-value = 0,0002

S_{opt} : GNN < 5,090.10⁹/ L
Se=0,51 et Sp=0,77

Courbe ROC PLT



Résultats pour les plaquettes :

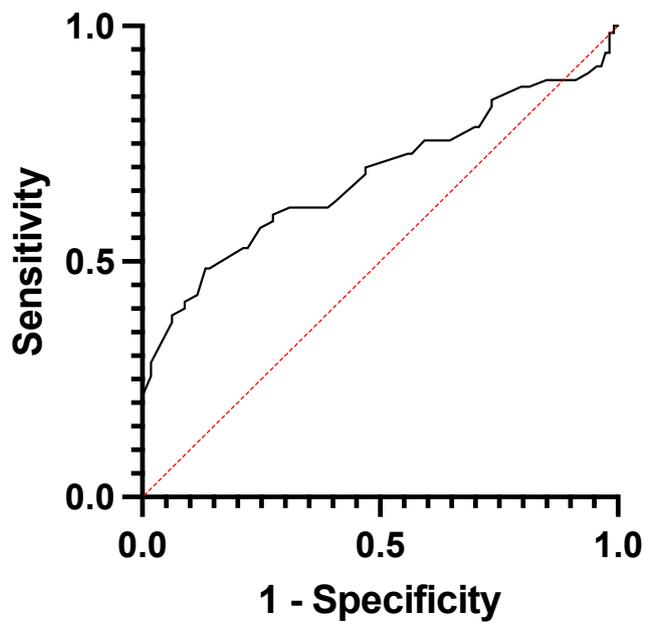
ASC = 0,8107
P-value < 0,0001

S_{opt} : PLT < 450,5 K/ μ L
Se=0,7 et Sp=0,79

Annexe 9 : Tableau complet et courbe ROC pour les protéines sériques

Paramètre	Veaux non bactériémiques		veaux bactériémiques		Différence significative (P-value < 0,05)	P-value	Différence de moyenne (μ' - μ)
	Effectif	Moyenne (μ)	Effectif	Moyenne (μ')			
PT (g/L)	113	62,60	70	54,24	Oui (***)	0,0002	-8,359 +/- 2,210

Courbe ROC PT



Résultats pour les PT :

ASC = 0,6808
P-value < 0,0001

S_{opt} : PT < 55,5 g/L
Se=0,60 et Sp=0,73

TITRE : Septicémie du veau : pertinence des paramètres cliniques et paracliniques pour le diagnostic et le pronostic à partir d'une cohorte de 188 veaux hospitalisés en structure vétérinaire.

RÉSUMÉ : L'objectif de l'étude est d'établir un diagnostic, ainsi qu'un pronostic de la septicémie néonatale chez le veau de race allaitante, dans le but d'optimiser leur prise en charge hospitalière.

La population comprend 188 veaux hospitalisés dont 72 sont avérés bactériémiques.

Les paramètres cliniques d'intérêt en lien avec la septicémie sont : la présence d'une affection secondaire, la disparition du réflexe de succion, ainsi que la tachypnée. Les paramètres paracliniques retenus sont : l'hypernatrémie, la thrombocytopénie, l'hyperlactatémie, l'hypoglycémie, une acidose métabolique moins marquée, ainsi qu'une légère neutropénie.

Le pronostic associé à la septicémie est sombre avec près de 70% de mortalité.

Les facteurs de risque de la septicémie sont le jeune âge, avec une probabilité accrue avant quatre jours, ainsi que l'échec de transfert d'immunité passive, avec une concentration des protéiques sériques à l'admission inférieure à 55 g/L.

MOTS CLÉS : septicémie, diagnostic, pronostic, veau

TITLE : Calf sepsis : relevance of clinical and paraclinical parameters for the diagnosis and the prognosis in a cohort of 188 calves hospitalized in veterinary clinics.

ABSTRACT : The objective of this study is to improve diagnosis of neonatal sepsis in suckler breed calves in order to optimize their medical care.

The study group included 188 hospitalized calves, 72 of them with a bacteremia.

Clinical parameters of interest linked to sepsis are: the presence of a secondary affection, disappearance of the suckling reflex and tachypnea. The paraclinical parameters identified in this study are: hypernatremia, thrombocytopenia, hyperlactatemia, hypoglycemia, low metabolic acidosis and low neutropenia. The prognosis associated with sepsis is grim with nearly 70% of mortality. The risk factors for developing a sepsis are the very young age, with an increased probability under 4-days of age, as well as the failure of passive immunity transfer, with a total protein serum concentration on admission lower than 55 g/L.

KEY WORDS : sepsis, diagnosis, prognosis, neonatal, calf